



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102497891 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201080037581. 6

代理人 武晨燕 迟姗

(22) 申请日 2010. 06. 15

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61L 27/12(2006. 01)

09008201. 7 2009. 06. 23 EP

A61L 27/32(2006. 01)

A61L 27/42(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61L 24/00(2006. 01)

2012. 02. 23

A61L 31/02(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61L 31/08(2006. 01)

PCT/EP2010/003590 2010. 06. 15

A61L 31/12(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02010/149296 EN 2010. 12. 29

CN 1562894 A, 2005. 01. 12, 说明书第 1 页第 3 段 - 第 2 页第 2 段, 第 5-6 段.

(73) 专利权人 盖斯特里希医药公司

审查员 张凌

地址 瑞士沃湖森

(72) 发明人 米歇尔·亚历山大·布弗里尔

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

骨替代材料

(57) 摘要

本发明涉及一种双相磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 骨替代材料, 其包含烧结 CAP 核心和至少一个均匀且封闭的纳米晶 HAP 外延生长层, 其沉积在烧结 CAP 核心上, 其中外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态, 即长度为 30 到 46nm 且宽度为 14 到 22nm ; 一种制备上述 CAP/HAP 骨替代材料的方法, 其包含以下步骤: a) 制备烧结 CAP 核心材料, b) 将烧结 CAP 核心材料浸入在 10℃ 与 50℃ 之间的温度下的水溶液中, 以启动 CAP 转化为 HAP 的过程, 其中将在 CAP 核心材料表面形成均匀且封闭的纳米晶羟磷灰石外延生长层, 外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态, c) 当存在至少一个 HAP 纳米晶层的均匀且封闭的涂层, 但在转化过程完全完成之前时, 通过从水溶液中分离固体材料来终止转化, 和 d) 任选地对来自步骤 c) 的分离的材料进行灭菌 ; 和上述骨替代材料作为植入物或假体用于人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生、骨修复和 / 或骨置换的用途。

1. 一种双相磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 骨替代材料, 其包含烧结 CAP 核心和至少一个均匀且封闭的纳米晶 HAP 外延生长层, 该纳米晶 HAP 外延生长层沉积在所述烧结 CAP 核心上, 其中外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态, 即长度为 30 到 46nm 且宽度为 14 到 22nm。

2. 根据权利要求 1 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述纳米晶 HAP 外延生长层具有 15 到 50nm 的厚度。

3. 根据权利要求 1 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述纳米晶 HAP 外延生长层具有 20 到 40nm 的厚度。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任一权利要求所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中烧结 CAP 核心材料与 HAP 的重量比率介于 5:95 与 95:5 之间。

5. 根据权利要求 1 到 3 中任一权利要求所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中烧结 CAP 核心材料与 HAP 的重量比率介于 10:90 与 90:10 之间。

6. 根据权利要求 1 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述烧结 CAP 核心基本上由 α -TCP 组成。

7. 根据权利要求 1 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其是粒子或颗粒。

8. 根据权利要求 1 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其是成型体。

9. 根据权利要求 8 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述成型体是钉子或销子。

10. 根据权利要求 8 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述成型体是螺钉。

11. 根据权利要求 8 所述的 CAP/HAP 骨替代材料, 其中所述成型体是具有骨体部分的外形的结构。

12. 一种制备根据权利要求 1 到 11 中任一权利要求所述的 CAP/HAP 骨替代材料的方法, 其包括以下步骤

a) 制备烧结 CAP 核心材料,

b) 将所述烧结 CAP 核心材料浸入在 10°C 与 50°C 之间的温度下的水溶液中, 以启动 CAP 转化为 HAP 的过程, 其中将在所述烧结 CAP 核心材料表面形成均匀且封闭的纳米晶羟磷灰石外延生长层, 外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态,

c) 当存在至少一个 HAP 纳米晶层的均匀且封闭的涂层, 但在所述转化过程完全完成之前时, 通过从所述水溶液中分离固体材料来终止转化, 和

d) 任选地对来自步骤 c) 的分离的材料进行灭菌。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中在步骤 b) 中所述水溶液的 pH 保持在 5.5 到 9.0 的范围内。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述的方法, 其中步骤 b) 中的温度介于 25°C 与 45°C 之间。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中步骤 b) 中的温度介于 35°C 与 40°C 之间。

16. 一种根据权利要求 1 到 11 中任一权利要求所述的 CAP/HAP 骨替代材料在制备植入物或假体中的用途, 用于人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生、骨修复和 / 或骨置换。

17. 根据权利要求 1 到 11 中任一权利要求所述的 CAP/HAP 骨替代材料在用于制备促进人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生和 / 或骨修复的药物中的用途。

骨替代材料

技术领域

[0001] 本发明涉及具有基于磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 的双相结构的新型双相骨替代材料, 制备所述材料的方法, 和其作为植入物或假体用于支持人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生、骨修复和 / 或骨置换的用途。

背景技术

[0002] 骨结构在例如外伤、疾病和外科手术等多种环境中出现缺损, 且在各种外科领域中一直需要骨缺损的有效修复。

[0003] 许多天然和合成材料和组合物已经用于促进骨缺损部位的愈合。从 Geistlich Pharma AG 购得的 Geistlich Bio-Oss® 是一种众所周知的天然骨传导骨替代材料, 其促进牙周和颌面骨缺损部位的骨生长。所述材料是通过美国专利第 5, 167, 961 号所述的方法从天然骨头制造, 它能保持天然骨头的小梁构造和纳米晶结构, 从而获得不被再吸收或非常缓慢地再吸收的优良骨传导基质。

[0004] 例如在 US-6, 338, 752 中描述了磷酸三钙 / 羟磷灰石 (TCP/HAP) 系统和其作为骨替代材料的用途, US-6, 338, 752 公开了通过在 1200-1500°C 下加热磷酸铵和 HAP 的粉末混合物来制备 α -TCP/HAP 的双相水泥的方法。

[0005] 欧洲专利 EP-285826 描述在用于植入物的金属体和非金属体上制造 HAP 层的方法, 所述方法通过涂覆 α -TCP 层并将 α -TCP 层与 pH 2-7 的水在 80-100°C 下反应而完全转化为 HAP。获得的产物是覆盖有 HAP 层的金属体或非金属体。

[0006] WO 97/41273 描述用碳酸化羟磷灰石 (即其中磷酸根和 / 或羟基离子被碳酸氢根离子部分取代的羟磷灰石) 涂层涂布基材、尤其例如羟磷灰石 (HAP) 或其它磷酸钙 (CAP) 的方法, 其利用包含以下步骤的过程: (a) 将基材浸入在低于 50°C 的温度下的含有钙离子、磷酸根离子和碳酸氢根离子的 pH 6.8-8.0 的溶液中, (b) 将与基材接触的溶液部分加热到 50°C 到 80°C 的温度, 直到 pH 大于 8, (c) 维持基材与步骤 (b) 中获得的碱溶液接触, 以形成碳酸化羟磷灰石涂层, 和 (d) 从溶液中取出基材并干燥涂层。已公开碳酸氢根离子用作羟磷灰石晶体生长的抑制剂, 得到含有缺陷且具有相当小的尺寸、即长度为 10-40nm 且宽度为 3-10nm 的非化学计量晶体 (参看第 7 页第 1-7 行)。

[0007] 磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 系统、特别是 TCP/HAP 系统的组分在热力学稳定性上有所差异。由于这种差异, 当 CAP/HAP 系统植入哺乳动物、尤其是人类患者时, TCP 和其它磷酸钙在体液中的溶解度高于 HAP 的溶解度。磷酸钙和 HAP 之间的溶解度差异导致 CAP/HAP 系统的无序烧结结构发生断裂, 这是因为溶解度更高的化合物 CAP (例如 TCP) 比 HAP 更快地去除。在高温下形成的 CAP 和 HAP 之间的烧结互连也会对装置在生理环境中的较高溶解度做出显著贡献。两种不同类型的反应支配所述陶瓷的加速体内降解: 化学溶解和细胞的生物再吸收。这两个过程都导致陶瓷材料溶解, 进而导致钙离子的局部过饱和, 其中释放的钙离子多于被吸收的钙离子。钙离子的天然平衡在胞外基质和植入物周围组织中都不复存在。由钙离子过饱和引起的天然钙平衡的局部紊乱导致破骨细胞活性得到提高, 且因此

导致被疾病控制的陶瓷材料再吸收发生加速,以及可能出现不良的炎症反应的风险,特别是在使用大量合成骨替代材料的时候。

[0008] 当骨替代材料 Geistlich Bio-Oss® 植入人类患者时,天然钙平衡几乎不受影响,材料表面上和其局部环境中的钙离子浓度保持基本不变。材料的生物再吸收因此不会发生或以非常低的速率进行,同时没有不良炎症反应的风险。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 骨替代材料,其类似于骨替代材料 Geistlich Bio-Oss®,在体内安置后能使材料表面上和其局部环境中的钙离子浓度保持基本不变,且因此不会导致破骨细胞活性提高。

[0010] 事实上,最佳骨再生必需的天然钙平衡不应受到干扰或破坏。此外,骨替代材料应当持久地支持天然钙浓度平衡,直到再生过程完成为止。当满足那些条件时,破骨细胞活性不会提高,因此没有不良炎症反应的风险。

[0011] 已经发现以上目的是由新型双相纳米晶 CAP/HAP 骨替代材料达到,所述骨替代材料具有在其中描述的特定条件下获得的精确定义的仿生双层结构。

[0012] 事实上,如植入哺乳动物的所述新型双相纳米晶 CAP/HAP 骨替代材料的荧光显微镜观察结果所示,没有检测到植入物附近的破骨细胞活性的提高,这表明材料表面上和其局部环境中的钙离子浓度没有升高。

[0013] 新型双相纳米晶 CAP/HAP 骨替代材料显示非常有趣的体内性质。

具体实施方式

[0014] 本发明因此涉及双相磷酸钙 / 羟磷灰石 (CAP/HAP) 骨替代材料,其包含烧结 CAP 核心和至少一个均匀且封闭的纳米晶 HAP 外延生长层,该纳米晶 HAP 外延生长层沉积在烧结 CAP 核心上,其中外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态,即长度为 30 到 46nm 且宽度为 14 到 22nm。

[0015] 烧结 CAP 核心可包含磷酸三钙 (TCP),尤其是 α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) 或 β -TCP (β -Ca₃(PO₄)₂),和 / 或磷酸四钙 (TTCP) Ca₄(PO₄)₂O。

[0016] 根据一个经常使用的实施方案,烧结 CAP 核心基本上由 TCP 组成,优选 α -TCP。

[0017] 纳米晶 HAP 的外延生长层在结构和化学上和天然人类骨矿物质几乎相同。

[0018] 纳米晶 HAP 的外延生长层大体具有至少 15 到 50nm、优选至少 20 到 40nm、更优选至少 25 到 35nm 的厚度。所述最小厚度对应于外延取向的至少一个 HAP 纳米晶体层。

[0019] 纳米晶 HAP 的外延生长层可包含外延取向的单个或多个 HAP 纳米晶体层。纳米晶 HAP 的外延生长层的厚度与外延取向的所述 HAP 纳米晶体层的数量有关,所述厚度将根据骨替代材料作为植入物或假体在身体不同负荷的部分中的预期应用来选择。本发明的骨替代材料实际上被设计成用于在体内发挥类活体系统的作用,将烧结 CAP 核心逐渐转化为尺寸和形态类似于人类骨矿物质的羟磷灰石,所述转化的速率依赖于烧结 CAP 核心释放钙的速率,其在很大程度上由纳米晶 HAP 的外延生长层的厚度控制。

[0020] CAP/HAP 骨替代材料的性质在很大程度上由结晶 HAP 外延生长层的厚度控制。术语“性质”包括 CAP/HAP 骨替代物释放恒定浓度的钙离子进入体外和体内局部环境中的能

力。

[0021] 纳米晶 HAP 的外延生长层的厚度和烧结 CAP 核心材料与 HAP 的比率有关,所述比率大体介于 5 : 95 与 95 : 5 之间,优选为 10 : 90 到 90 : 10。

[0022] CAP/HAP 骨替代材料可为粒子或颗粒,所述粒子或颗粒具有期望尺寸和形状。粒子或颗粒大体为近似球形,具有 250 到 5000 μm 的直径。

[0023] CAP/HAP 骨替代材料也可能为成形体 (shaped body),例如螺钉、钉子、销子或具有骨体部分 (尤其例如髌、锁骨、肋骨、下颌骨或颅骨部分) 的外形的结构。所述螺钉、钉子或销子可在重建整形外科中用于将韧带固定于骨头上,例如在膝盖或肘关节中。具有骨体部分的外形的所述结构可在整形外科中用作假体,用于置换缺失或缺损的骨或骨部分。

[0024] 本发明另外涉及制备上文定义的 CAP/HAP 骨替代材料的方法,其包含以下步骤

[0025] a) 制备烧结 CAP 核心材料,

[0026] b) 将烧结 CAP 核心材料浸入在 10°C 与 50°C 之间的温度下的水溶液中,以启动 CAP 转化为 HAP 的过程,其中在烧结 CAP 核心材料表面形成均匀且封闭的纳米晶羟磷灰石外延生长层,外延生长的纳米晶体具有和人类骨矿物质相同的尺寸和形态,

[0027] c) 当存在至少一个 HAP 纳米晶层的均匀且封闭的涂层,但在转化过程完全完成之前时,通过从水溶液中分离固体材料来终止转化,

[0028] d) 任选地对从来自步骤 c) 的分离的材料进行灭菌。

[0029] 烧结 CAP 核心材料可包括磷酸三钙 (TCP),尤其是 α -TCP (α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) 或 β -TCP (β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$),和 / 或磷酸四钙 (TTCP) $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ 。

[0030] 根据一个经常使用的实施方案,烧结 CAP 核心基本上由 TCP 组成,优选 α -TCP。

[0031] 烧结 CAP 核心材料的制备可通过所属领域中已知的方法进行,所述方法包括首先混合磷酸氢钙 (CaHPO_4)、碳酸钙和 / 或氢氧化钙的粉末,然后在适当温度范围内煅烧和烧结混合物,从而得到块状烧结 CAP 核心材料 (参看例如 Mathew M. 等人,1977, Acta. Cryst. B33 :1325 ;Dickens B. 等人,1974, J. Solid State Chemistry 10,232 ;和 Durucan C. 等人,2002, J. Mat. Sci. ,37 :963)。

[0032] 块状烧结 TCP 核心材料因此可通过按化学计量比率混合磷酸氢钙 (CaHPO_4)、碳酸钙和 / 或氢氧化钙的粉末,在 1200-1450°C 范围内、优选约 1400°C 的温度下煅烧和烧结混合物来获得。

[0033] 块状烧结 TTCP 核心材料也可通过上述方法获得。

[0034] 通过所述方法制备的块状烧结 CAP 材料可为多孔的,具有 2 到 80vol% 的孔隙率和广泛的孔隙分布。孔隙率参数将根据 CAP/HAP 骨替代材料的预期应用来选择。

[0035] 步骤 b) 中所用的烧结 CAP 核心材料可为

[0036] - 如上所述制备的块状烧结 CAP 核心材料,

[0037] - 通过使用例如压碎、研磨和 / 或铣削和筛选等常规方法,从如上所述制备的块状烧结 CAP 核心材料获得的烧结 CAP 核心材料粒子或颗粒,或

[0038] - 具有期望形状和尺寸的烧结 CAP 核心材料预成型坯,例如螺钉、钉子、销子或具有骨体部分的外形的结构。

[0039] 任何期望形状和尺寸的所述预成型坯可通过使用众所周知的原型设计技术,例如 CNC 铣削或 3D 印刷 (参看例如 Bartolo P. 等人,2008, Bio-Materials and Prototyping

Applications in Medicine, Springer Science New York, ISBN 978-0-387-47682-7; Landers R. 等人, 2002, Biomaterials 23(23), 4437; Yeong W.-Y. 等人, 2004, Trends in Biotechnology, 22(12), 643; 和 Seitz H. 等人, 2005, Biomed. Mater. Res. 74B(2), 782), 从如上所述制备的块状烧结核心材料获得。

[0040] 步骤 b) 的水溶液可以是纯净水、模拟体液或缓冲液。重要的是步骤 b) 的浸渍溶液的 pH 值接近中性且在整个转化过程中保持稳定, 优选在 5.5 到 9.0 的 pH 范围内。

[0041] 缓冲液可以是以上 pH 范围内的任何缓冲液, 但优选是含有或不含钙、镁和 / 或钠的磷酸盐缓冲液。

[0042] 术语“模拟体液”是指模拟体液的任何溶液。优选地, 模拟体液具有与血浆类似的离子浓度。

[0043] 步骤 b) 中的温度范围大体介于 10℃ 与 50℃ 之间, 优选介于 25℃ 与 45℃ 之间, 更优选介于 35℃ 与 40℃ 之间。

[0044] 浸渍步骤 b) 在第一阶段中诱导 CAP 核心材料的一级相变, 且因此诱导 HAP 纳米晶体前体的成核作用。在第二阶段中, 从第一阶段获得的 HAP 前体将生长并形成封闭 (即完全涂布) 的外延纳米晶复合层。第一 HAP 纳米晶体层必须均匀和封闭并与烧结 CAP 核心材料外延连接。

[0045] 在第三阶段中, 一级相变可在新近形成的双层复合物中继续进行, 以进一步将烧结 CAP 核心材料 (TCP 或 TTCP) 转化为纳米晶 HAP。在此第三相变步骤中, 钙离子将通过由缓慢扩散控制的过程释放可控的时间, 直到烧结 CAP 核心材料的一部分已经转化为纳米晶 HAP 为止。转化时间和因此钙释放速率可通过改变 HAP 层的厚度来控制。

[0046] 适当厚度的外延生长纳米晶 HAP 层将在体外制备, CAP 到 HAP 的转化在完成之前即已停止。

[0047] 一旦 CAP/HAP 骨替代材料被安置在体内, 就通过和体液接触再启动 CAP 转化为 HAP 的过程, 且骨替代材料将充当类活体系统, 形成尺寸和形态类似于人类骨矿物质的新鲜羟磷灰石。在体内相转化过程中, 所输送的钙离子将释放到局部环境中, 以支持局部钙平衡, 这对于骨再生过程很重要且有益。

[0048] 由于不同负荷的身体区域中的骨缺损的再生时间不一样, 所以钙释放速率可以被控制是很重要的。这可通过改变羟磷灰石的外延生长层的厚度来实现。

[0049] 步骤 c) 因此是非常关键的步骤。在步骤 b) 的水溶液中的接触时间是基于 HAP 层的期望厚度。需要至少一个外延取向的纳米晶 HAP 层。CAP 到 HAP 的转化没有完成是必需的。

[0050] 根据期望厚度的适当接触时间可使用磷酸钙和水泥和混凝土化学领域的技术人员众所周知的一些热力学微分方程计算。

[0051] 参看例如: Pommersheim, J. C. ; Clifton, J. R. (1979) Cem. Conc. Res. ; 9 : 765 ; Pommersheim, J. C. ; Clifton, J. R. (1982) Cem. Conc. Res. ; 12 : 765 ; 和 Schlüssler, K. H. Mcedlov-Petrosjan, O. P. ; (1990) : Der Baustoff beton, VEB Verlag Bauwesen, Berlin。

[0052] 将上述微分方程的方案转移到 CAP/HAP 系统可实现预测 CAP 到 HAP 的相变和层厚度, 使得可以稳定且可再现的方式制备 HAP 外延层。

[0053] 通常通过使用所属领域中众所周知的技术进行过滤和干燥来从水溶液分离固体材料。

[0054] 任选的灭菌步骤 d) 可通过所属领域中众所周知的技术 (例如 γ 辐射) 进行。

[0055] 本发明还涉及使用上文定义的大体呈粒子或成形体形式的 CAP/HAP 骨替代材料作为植入物或假体, 用于支持人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生、骨修复和 / 或骨置换。

[0056] 本发明还涉及通过植入上文定义的大体呈粒子或成形体形式的 CAP/HAP 骨替代材料促进人或动物的缺损部位的骨形成、骨再生和 / 或骨修复的方法。

[0057] 本发明的 CAP/HAP 骨替代材料的优势

[0058] 包围烧结 CAP 核心材料的外延生长 HAP 纳米晶体在尺寸和形态上与天然人类骨矿物质的磷灰石晶体相同, 如以下表 1 所示。因此, 本发明的 CAP/HAP 骨替代材料成功地模拟了骨头的组成或微结构, 且代表着人类骨矿物质的仿生材料。

[0059] 表 1

[0060] 本发明的 CAP/HAP 骨替代物和人类骨矿物质的 HAP 晶体尺寸和形态的比较

[0061]	结晶轴(六角形 空间群 $P6_3/m$)	在生理温度下制 备的本发明的 CAP/HAP 晶体尺寸 ⁺ [nm]	天然人类骨矿物质 晶体尺寸 ⁺ [nm]
	a (1,0,0)	18 (± 4)	15-21
	b (0,1,0)	18 (± 4)	15-21
	c (0,0,1)	38 (± 8)	34-45

[0062] 晶体尺寸分析已经使用 TEM (透射电子显微镜)、SPM (扫描探针显微镜技术) 以及使用 Bragg 方法对 X 射线衍射数据的精修来进行。

[0063] 恒定浓度的钙离子导致成骨细胞和破骨细胞以对于骨生成而言正确的比率增强对 HAP 表面的粘附力, 且因此导致骨再生循环中的稳态。提供了成骨细胞和破骨细胞可以对于骨再生而言正确的比率轻易地粘附的表面。

[0064] 此外, 由于高度可控的表面性质, 本发明的 CAP/HAP 骨替代材料可充当用于骨再生的生物活性分子 (例如胞外基质蛋白, 尤其例如生长因子) 的基质。

[0065] 实施例

[0066] 以下实施例说明本发明但不限制其范围。

[0067] 实施例 1 制备 α -TCP 的块状烧结材料

[0068] 将 500g (干重) 的混合物: 360g 磷酸二钙无水粉末、144g 碳酸钙粉末和 220ml 去离子水使用实验室搅拌器在 500rpm 下混合 7 分钟。来自混合过程的浆料立即转移到高温稳定铂杯中。被填充的铂杯放置在冷炉中。使用每小时 60℃ 的加热速率将炉子加热到 1400℃。加热过程在 72 小时后通过关闭炉子停止。样品在炉子内冷却到室温。将块状烧结材料 (纯 α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 相) 从炉子和铂杯中取出。来自烧结过程的块状产物具有 420g 的重量 (重量损失 16.7%)。

[0069] 相纯度使用粉末 X 射线衍射分析进行控制。

[0070] 实施例 2 制备粒径介于 0.25mm 和 2mm 之间的烧结 α -TCP 的多孔颗粒

[0071] 使用颚式压碎机（狭缝尺寸 4mm）压碎实施例 1 的块状产物。使用筛选机和筛眼介于 2mm 与 0.25mm 之间的筛网插件（sieve insert）筛选粗糙颗粒。在筛选之后，用纯净水冲洗颗粒部分 2 次，以分离吸附在颗粒上的细粉残余物。将多孔颗粒在橱式干燥机中在 120℃ 下干燥 10 小时。粒径分布使用激光衍射技术控制。冲洗之后粒子表面的洁净度通过使用扫描电子显微镜观察表面来控制。

[0072] 实施例 3 通过 CNC 铣削制备烧结 α -TCP 的多孔圆柱体（长度 10mm，直径 6mm）

[0073] 使用磨床将实施例 1 的块状产物磨削成立方形工件，边缘长度为 $a = 3\text{cm}$ 、 $b = 2\text{cm}$ 、 $c = 2\text{cm}$ 。将工件放置和固定在 4 轴 CNC 铣床中，所述铣床配备有直径为 3mm 的圆头硬金属铣刀工具。使用具有 3mm 半径和 0.25mm 斜率的螺旋铣削途径铣削该圆柱体。CNC 铣削过程中工件的主速度为每分钟 1700 转，螺旋铣削途径的最大转速通过 CNC 设备内的整体过程和每分钟 10 转的平均值计算。在铣削之后，使用纯净水将圆柱体预成型坯冲洗 2 次，以分离吸附在圆柱体表面的细粉残余物。将多孔圆柱体在橱式干燥机中在 120℃ 下干燥 10 小时。冲洗之后预成型坯表面的洁净度通过使用扫描电子显微镜观察表面来控制。预成型坯尺寸的准确性使用游标卡尺控制。

[0074] 实施例 4 在实施例 2 的烧结 α -TCP 颗粒上制备外延生长的纳米晶 HAP 涂层

[0075] 使用 1.82mol/l 钠、4.68mol/l 氢、0.96mol/l 磷、5.64mol/l 氧、0.01mol/l 钙和 0.71mol/l 氯制备适用于涂布和相变过程的缓冲溶液（1000ml）。在 40℃ 的温度下将溶液调整到 pH 7.4。根据实施例 1 和 2 制造的颗粒浸入制备的溶液中且在适当调和的水浴（40℃）内储存，持续根据平均 250nm 的层厚度计算的时间（10 小时），这等于 75%（w/w） α -TCP 和 25% 羟磷灰石的相组成。在浸渍之后，用纯净水冲洗颗粒 3 次以去除缓冲溶液中的残余物。将多孔颗粒在橱式干燥机中在 120℃ 下干燥 4 小时。颗粒的相组成通过粉末 X 射线衍射数据的 Rietveld 分析法来分析，由涂布过程获得的结晶相的晶体尺寸通过根据 Bragg 技术对 X 射线衍射数据进行尺寸应变精修（size-strain refinement）来分析。颗粒的孔隙率使用压汞孔隙率测定法（mercury intrusion porosimetry）控制，涂布后的表面形态使用扫描电子显微镜控制。

[0076] 实施例 5 在实施例 3 的烧结 α -TCP 圆柱体上制备外延生长的纳米晶 HAP 涂层

[0077] 使用 1.82mol/l 钠、4.68mol/l 氢、0.96mol/l 磷、5.64mol/l 氧、0.01mol/l 钙和 0.71mol/l 氯制备适用于涂布和相变过程的缓冲溶液（1000ml）。将溶液调整到 pH 7.4、40℃ 的温度。根据实施例 1 和 3 制造的多孔圆柱体浸入制备的溶液中且在适当调和的水浴（40℃）内储存，持续根据平均 20 μm 的层厚度计算的时间（60 小时），这等于大约 85%（w/w） α -TCP 和 15%（w/w）羟磷灰石的相组成。在浸渍之后，用纯净水冲洗圆柱体 3 次以去除缓冲溶液中的残余物。将多孔圆柱体在橱式干燥机中在 120℃ 下干燥 10 小时。圆柱体的相组成通过粉末 X 射线衍射数据的 Rietveld 分析法来分析，由涂布过程获得的结晶相的晶体尺寸通过根据 Bragg 技术对 X 射线衍射数据进行尺寸应变精修来分析。外延生长使用偏振差分反射光谱（reflectance-difference (RD) spectroscopy）分析。圆柱体的孔隙率使用压汞孔隙率测定法控制，涂布后的表面形态使用扫描电子显微镜控制。层厚度使用反射高能电子衍射（RHEED）和 / 或光电子能谱（XPS）控制。

[0078] 实施例 6 浸渍时间对层厚度和相组成的影响

[0079] 表 2 和表 3 显示一个实施例的实验数据,其分别显示对于具有接近球形的几何形状和 10 到 20 μm 的尺寸、25-40vol% 的孔隙率、50-60 m^2/g 的比(内部)表面积、0.6-0.8g/ml 的堆积密度的多孔 α -TCP 粒子而言,浸渍时间对层厚度和相组成的影响。

[0080] 表 2

[0081] 浸渍时间对层厚度的影响

[0082]

浸渍时间 [min]	层厚度 *[nm]
0	--
15	37(± 10)
30	112(± 4)
60	121(± 9)
600	238(± 8)

[0083] *层的外延性、化学组成和层厚度是使用 RHEED(反射高能电子衍射)和 XPS(光电子能谱)测定。

[0084] 表 3

[0085] 浸渍时间对相组成的影响

[0086]

浸渍时间 [h]	TCP**[重量%]	HAP**[重量%]
0	100	--
0.5	86.6(± 1)	13.4(± 2)
1	85.8(± 1)	14.2(± 3)
2	83.5(± 1)	16.4(± 3)
5	78.1(± 1)	21.9(± 3)
7.5	75.3(± 1)	24.7(± 3)
10	74.2(± 5)	25.8(± 2)
12	58.8(± 6)	41.2(± 7)
24	44.8(± 9)	55.2(± 6)

48	35.8(± 6)	64.2(± 3)
72	--	100

[0087] **相定量分析是使用粉末 X 射线衍射数据的 Rietveld 精修来进行。

[0088] ***实验数据是在使用以下参数的系统上评估 :液相 :PBS 缓冲盐水液体,20 $\times$,温度 40 $^{\circ}\text{C}$ 。