



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103957951 B

(45)授权公告日 2017.07.28

(21)申请号 201280058570.5

(22)申请日 2012.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103957951 A

(43)申请公布日 2014.07.30

(30)优先权数据  
61/550,706 2011.10.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.05.28

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2012/061574 2012.10.24

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/063033 EN 2013.05.02

(73)专利权人 协同生物医学有限责任公司  
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 马克·D·博尔登

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219  
代理人 杨青 穆德骏

(51)Int.Cl.  
*A61K 9/00*(2006.01)  
*A61L 27/10*(2006.01)  
*A61L 27/40*(2006.01)  
*A61L 27/56*(2006.01)

审查员 杨静

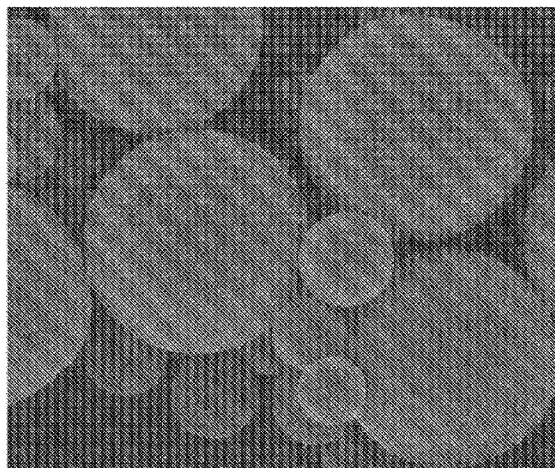
权利要求书2页 说明书12页 附图9页

### (54)发明名称

组合物及其在骨愈合中的用途

### (57)摘要

本发明涉及包含基本上球形的生物活性玻璃颗粒的可植入组合物。



1. 一种可植入哺乳动物体内的组合物,其包含生理学上可接受的载体以及基本上球形的生物活性玻璃颗粒,其中所述基本上球形的生物活性玻璃颗粒具有双峰粒度分布或单峰粒度分布,所述双峰粒度分布包括32 $\mu\text{m}$ 和200 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒以及300 $\mu\text{m}$ 和800 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒,所述单峰粒度分布包括180 $\mu\text{m}$ 和355 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒或者355 $\mu\text{m}$ 和500 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述载体是至少两种磷脂的混合物,所述混合物包含固体形式的磷脂酰胆碱以及液体形式的磷脂酰胆碱,并且所述组合物包含基于所述组合物的重量60%–90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒;或者其中所述载体是可再吸收的多孔材料,并且所述组合物包含基于所述组合物的重量50%–90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

3. 如权利要求1所述的组合物,其中所述载体是至少两种磷脂的混合物,所述混合物包含固体形式的磷脂酰胆碱以及液体形式的磷脂酰胆碱,并且所述组合物包含基于所述组合物的重量70%至80%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒;或者其中所述载体是可再吸收的多孔材料,并且所述组合物包含基于所述组合物的重量80%至90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

4. 如权利要求2或3所述的组合物,其中所述可再吸收的多孔材料包含胶原蛋白、透明质酸或其组合。

5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述双峰粒度分布包括90 $\mu\text{m}$ 和180 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒以及355 $\mu\text{m}$ 和500 $\mu\text{m}$ 之间的颗粒。

6. 如权利要求1所述的组合物,其中所述载体是至少两种非水性化合物的混合物。

7. 如权利要求6所述的组合物,其中所述化合物是磷脂、多羟基化合物、聚醚或其混合物。

8. 如权利要求7所述的组合物,其中所述混合物包含固体形式的磷脂酰胆碱以及液体形式的磷脂酰胆碱。

9. 如权利要求6所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量60%–90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

10. 如权利要求6所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量70%至80%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

11. 如权利要求1所述的组合物,其中所述载体是可再吸收的多孔材料。

12. 如权利要求11所述的组合物,其中所述可再吸收的多孔材料是生理学上可接受的聚合物、生理学上可接受的水凝胶或胶原蛋白。

13. 如权利要求11所述的组合物,其中所述可再吸收的多孔材料是I型胶原蛋白。

14. 如权利要求12或13所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量50%–90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

15. 如权利要求12或13所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量80%至90%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

16. 如权利要求1所述的组合物,其中所述载体是可再吸收或不可再吸收的接合剂。

17. 如权利要求16所述的组合物,其中所述接合剂包含半水合硫酸钙、磷酸钙、碳酸钙或其混合物。

18. 如权利要求16所述的组合物,其中所述接合剂包含甲基丙烯酸酯、玻璃离聚物或其

混合物。

19. 如权利要求1所述的组合物,其中所述生物活性玻璃是45S5玻璃。

20. 如权利要求1所述的组合物,其中所述生物活性玻璃颗粒涂布有或部分涂布有碳酸羟基磷灰石层。

21. 如权利要求20所述的组合物,其中所述碳酸羟基磷灰石层进一步涂布有或部分涂布有外涂层。

22. 如权利要求21所述的组合物,其中所述外涂层包含明胶、海藻酸盐、壳聚糖、透明质酸或其它水凝胶,及其混合物。

23. 如权利要求1所述的组合物,其还包含基于所述组合物的重量10%至30%的非基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

24. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物具有骨移植油灰、骨移植糊状物、骨移植接合剂、凝胶或柔性片的特征。

25. 一种多孔的成形结构,其包含具有双峰粒度分布的烧结的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,所述生物活性玻璃颗粒包含 $32\mu\text{m}$ 和 $200\mu\text{m}$ 之间的颗粒以及 $300\mu\text{m}$ 和 $800\mu\text{m}$ 之间的颗粒。

26. 如权利要求25所述的结构,其中所述生物活性玻璃是45S5玻璃。

27. 具有双峰粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,其包含 $32\mu\text{m}$ 和 $200\mu\text{m}$ 之间的颗粒以及 $300\mu\text{m}$ 和 $800\mu\text{m}$ 之间的颗粒,其中10重量%至50重量%的所述颗粒在 $32\mu\text{m}$ 和 $200\mu\text{m}$ 之间。

28. 如权利要求27所述的颗粒,其中所述双峰粒度分布包括 $90\mu\text{m}$ 和 $180\mu\text{m}$ 之间的颗粒以及 $355\mu\text{m}$ 和 $500\mu\text{m}$ 之间的颗粒。

29. 如权利要求27所述的颗粒,其中10重量%的所述颗粒在 $90\mu\text{m}$ 和 $180\mu\text{m}$ 之间。

30. 如权利要求27所述的颗粒,其中所述生物活性玻璃是45S5玻璃。

31. 如权利要求27所述的颗粒,其中所述生物活性玻璃颗粒涂布有或部分涂布有碳酸羟基磷灰石层。

32. 如权利要求31所述的颗粒,其中所述碳酸羟基磷灰石层进一步涂布有或部分涂布有外涂层。

33. 如权利要求32所述的颗粒,其中所述外涂层包含明胶、海藻酸盐、壳聚糖、透明质酸或其它水凝胶,及其混合物。

34. 如权利要求12所述的组合物,其中所述生理学上可接受的聚合物是透明质酸。

## 组合物以及其在骨愈合中的用途

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2011年10月24提交的美国临时申请号61/550,706的权益,所述美国临时申请的全文通过参考并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及基本上球形的生物活性玻璃颗粒在适用于骨愈合的材料中的用途。

### 背景技术

[0004] 生物活性玻璃是熟知的已经用作骨移植物材料超过24年的手术材料。Hench发现了初始的45S5生物活性玻璃组合物并且所述组合物具有以下组成:45%SiO<sub>2</sub>、24.5%Na<sub>2</sub>O、24.5%CaO和6%P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [Hench, 生物医学材料研究杂志专题讨论会(J.Biomed.Mater.Res.Symp.) 117-141(1971)]。作为骨移植物材料,生物活性玻璃具有当体内植入时在玻璃表面上形成碳酸羟基磷灰石(HCA)层的独特性质。该层的形成与玻璃溶解、随后钙(Ca)和磷(P)离子的释放,以及在玻璃表面上形成富Ca-P的层有关。所述层最终结晶成碳酸羟基磷灰石并且在生物活性玻璃和骨之间产生界面结合,这会改善生物活性玻璃颗粒周围的骨愈合。

[0005] 在Hench初始发现45S5配方之后,评价了其它组合物,但是发现仅小范围的CaO-SiO<sub>2</sub>-Na<sub>2</sub>O比率具有生物活性,其中45S5组合物提供最好的结果。Hench等,生命化学报道(Life Chem Rep) 13:187(1996)。

[0006] 还展开了确定最优粒度的工作。起初,这集中于改善手术期间湿玻璃的术中操作性(handling)。Low等(美国专利号4,851,046)考查了45S5生物活性玻璃粒度对玻璃的手术中粘聚性和操作的影响。试验显示宽的90-710μm粒度在灵长类动物牙周缺损中具有最好的术中操作性和体内骨形成情况。

[0007] Schepers和Ducheyne(U.S.5,204,106)也考查了45S5生物活性玻璃粒度的影响。进行此举是为了控制生物活性玻璃颗粒的崩解和溶解速率。显示在犬类颌骨中植入各种粒度会产生对玻璃的不同生物响应。结果显示280-425μm的尺寸范围在这个骨骼部位提供最好的骨形成响应。

[0008] 虽然先前颌骨研究的结果发现较小颗粒的次优响应,但是这归因于颌中的较高流体流动和血管供应。这导致在可发生足够的骨生长之前玻璃被较快地再吸收。然而,与颌相比,附肢骨骼具有较低的血管供应和最小的流体流动。在其初始的牙科研究之后,Schepers和Ducheyne(U.S.5,658,332)发现植入附肢骨骼中的生物活性玻璃的较小颗粒(200-300μm)不会以颌中所见的快的速率再吸收。他们发现较小的尺寸范围通过为骨组织形成提供核心而提高骨形成速率。在兔髁嵴缺损中进行的试验显示200-300μm的粒度支持颗粒表面上的骨生长(骨传导)和颗粒中心区内的骨生长(开凿(excavation))。另外,对各种玻璃组合物的体内试验显示45S5玻璃具有最好的骨形成。

[0009] Yang(U.S.6,228,386)进一步做的工作解决了与制造小范围的生物活性玻璃相关

的成本问题。Yang的工作将Schepers和Ducheyne的200-300 $\mu\text{m}$ 扩展到200-400 $\mu\text{m}$ 以降低生物活性玻璃颗粒的制造成本。在兔髌骨的体内模型中试验了这个较宽的尺寸范围并且与Schepers和Ducheyne的200-300 $\mu\text{m}$ 范围和Low所公开的初始90-710 $\mu\text{m}$ 范围进行了比较。虽然结果是半定量的并且基于每组2个动物,但是数据确实显示了稍宽的200-400 $\mu\text{m}$ 具有最好的性能。

[0010] 现有技术显示粒度对微粒的术中操作性、玻璃溶解、作为骨成核位点的功能以及制造成本有影响。在这个初始工作之后,人们发现玻璃的新特性是对生物活性玻璃骨愈合的主要贡献者。在Oonishi的研究中,将45S5生物活性玻璃与广泛使用的骨移植物材料(羟磷灰石)在兔股骨的体内模型中进行直接比较 [Oonishi等,临床矫形学及相关学科研究 (Clin.Orthop.Rel.Res.) 334:316-325 (1997)]。结果显示生物活性玻璃比羟磷灰石使骨形成更快且更稳固。Oonishi假设45S5玻璃使骨形成增加是归因于刺激干细胞在玻璃表面上定殖 (colonization) 和增殖的二氧化硅、钙和磷离子的释放。随后有若干研究证实了这个发现,所述若干研究显示从生物活性玻璃释放的离子通过增强的细胞分化、增殖和蛋白质表达而增加骨形成 [Xynos等,生物化学与生物物理研究通讯 (Biochem Biophys Res Commun) 276:461-465 (2000); Bosetti等,生物材料 (Biomaterials) 26:3873-3879 (2005); Jell等,材料科学杂志:医用材料 (J.Mater.Sci:Mater.Med.) 17:997-1002 (2006)]。

[0011] 虽然初始的生物活性玻璃最优化数据评价了玻璃颗粒的尺寸,但是所有这些工作都基于使用不规则的玻璃颗粒并且没有考虑显示离子释放对生物活性玻璃促进骨愈合的能力具有显著影响的最新数据。现有技术的不规则形状的颗粒被筛分至具体尺寸范围并且具有高度不规则且无序的形状,边缘粗糙、呈锯齿状。另外,由于在分离过程期间可能穿过或可能不穿过筛子的椭圆形“稻粒”形状的颗粒,因此具体尺寸范围的划分并不完全精确。

[0012] 现有技术也已经显示太小的生物活性玻璃会快速溶解且导致离子一下释放到可能对骨愈合具有不利影响的部位 (美国专利号5,658,332)。相反地,太大的颗粒会释放离子太慢并且生物活性玻璃不会从局部细胞的短期离子刺激中受益。此外,现有技术的教导表明,有必要利用形状不规则、边缘粗糙且有微裂缝的颗粒以实现有益的骨愈合响应。

[0013] 需要进一步最优化生物活性玻璃颗粒的形状和尺寸以制造新型材料,以进一步改善骨愈合响应。

## 发明内容

[0014] 本发明涉及可植入哺乳动物体内的组合物,其包含生理学上可接受的载体和基本球形生物活性玻璃颗粒。具有双峰粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒也在本发明的范围内。经过预反应的机械稳定化的颗粒也在本发明的范围内。还描述了经过烧结的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

[0015] 附图简述

[0016] 图1描绘了现有技术的45S5颗粒 (32-710 $\mu\text{m}$ ) 的扫描电子显微照片图像。

[0017] 图2示出半径相等 ( $D_1 = D_2$ ) 的均匀球与现有技术半径不相等 ( $D_1 \neq D_2$ ) 的不规则颗粒的比较。

[0018] 图3示出本发明的基本上球形的45S5颗粒的扫描电子显微照片图像。

[0019] 图4示出本发明的一个实施方式即基本上球形的45S5生物活性玻璃的双峰粒度范

围的扫描电子显微照片图像。

[0020] 图5示出产生三角形孔的三个球的堆积。

[0021] 图6示出现有技术的不规则颗粒的较密集堆积,其指示了封堵住的孔隙和低孔隙度区域。

[0022] 图7示出在生物活性玻璃颗粒的表面上形成HCA层,接着用机械稳定层形成外涂层。

[0023] 图8A描绘了各种单峰球形尺寸范围(90-180 $\mu\text{m}$ 、180-355 $\mu\text{m}$ 和355-500 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的颗粒)的二氧化硅离子释放曲线,显示出本发明某些实施方式的益处。

[0024] 图8B描绘了具有双峰粒度分布(90-180/355-500 $\mu\text{m}$ ;和180-355 $\mu\text{m}$ /355-500 $\mu\text{m}$ )的基本上球形的组和现有技术的不规则颗粒组(32-710 $\mu\text{m}$ )的二氧化硅离子释放曲线。

[0025] 图9示出来自本发明的基本上球形的45S5颗粒和现有技术的不规则颗粒组的6周和12周兔股骨研究试样的显微CT图像。本发明的颗粒显示缺损中心处的骨形成增加。

[0026] 图10描绘了来自使用本发明的双峰45S5颗粒的兔股骨研究的6周和12周组织学结果。

[0027] 图11描绘了来自兔股骨研究的比较本发明的颗粒与现有技术的不规则颗粒组的组织形态计量学分析结果。

### 具体实施方式

[0028] 与现有技术中骨愈合必需不规则形状的生物活性玻璃颗粒的公开内容相反,现在已意外地发现使用基本上球形的生物活性玻璃颗粒特别是45S5玻璃颗粒会显著改善骨形成、骨融合和骨愈合的速率。现在还已发现使用具有特别的单峰或双峰粒度范围的基本上球形的生物活性玻璃颗粒甚至会进一步改善骨形成、骨融合和骨愈合的速率。本文描述这些材料和其在生物材料例如骨修复植入物中的用途。

[0029] 本发明的材料可在所有骨骼区域包括长骨、脊柱、颅颌面骨、牙骨和牙周骨中用作可植入骨移植物。在本文中使用时,“可植入”是指可放入哺乳动物体内的生理学上可接受的材料。这些生理学上可接受的材料将是无菌的、非热原性的和非免疫原性的。设想使用本发明的组合物和方法治疗的哺乳动物包括人和驯化动物如狗、猫和马。

[0030] 本发明涉及由生物活性玻璃材料如45S5生物活性玻璃、硼酸盐玻璃或任何其它合适的生物活性玻璃材料制造的骨移植物。例示性材料可包含 $\text{SiO}_2$ 和 $\text{CaO}$ ;  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CaO}$ 和 $\text{P}_2\text{O}_5$ ;或 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CaO}$ 、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 和 $\text{Na}_2\text{O}$ 的组合。本领域中熟知这些材料以及不包含所述组合的其它材料。

[0031] 本发明的材料包含具有具体形状和尺寸的生物活性玻璃颗粒,其比先前不规则形状的生物活性玻璃颗粒产生更大的生物活性和更好的骨形成。可根据本领域已知方法制备用于本发明的具有本文所述粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,并且可由制造商如Mo-Sci Corporation(Rolla, Missouri)订做。

[0032] 本发明的一个方面在于使用具有最均匀离子释放曲线的生物活性玻璃颗粒。在本发明的范围内使用的生物活性玻璃颗粒包括“基本上球形的”颗粒。在本文中使用时,“基本上球形的”是指颗粒具有基本上圆形或卵形的横截面并且在微观层面上例如在扫描电子显微照片图像中显现为圆形至略圆的颗粒。作为扁圆球状体的颗粒,即所述颗粒是极轴短于赤道圆直径的旋转对称的椭圆体,也在本发明的“基本上球形的”颗粒的范围内,所述赤道

圆的平面将所述颗粒二等分。

[0033] 可使用本领域已知方法测定颗粒是否为基本上球形的。在颗粒制造之后,用显微镜检查所述颗粒以定性评价所述颗粒是否为基本上球形的。本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒的形状与基于熔体形成后对玻璃进行粉碎或研磨的具有不规则形状和粗糙表面的典型的生物活性玻璃颗粒(图1)相反。以下颗粒不被视为本发明范围内的基本上球形的颗粒:具有粗糙表面的颗粒、具有尾部的椭圆形球体、破碎的球形片段、或是融合在一起的颗粒。

[0034] 本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒优选包含单峰或双峰粒度分布。在本文中使用时,“双峰粒度分布”是指大部分粒度属于两种粒度分布的范围内的本发明的材料。本发明的双峰分布的优选实施方式将包含小部分小颗粒和大部分较大颗粒。包含双峰粒度分布的本发明的组合物可以包括小部分落在两种指定粒度分布任一者的范围之外的粒度。优选地,至少60-99重量%的颗粒将落在两种指定的粒度分布之内。更优选地,至少80-90重量%例如85重量%的颗粒将落在两种指定的粒度分布之内。

[0035] 还设想了多峰粒度分布。在这样的多峰分布中,大部分颗粒尺寸落在三种以上的粒度分布范围内。

[0036] 在优选实施方式中,本发明的材料将包含第一粒度分布在32 $\mu\text{m}$ 和200 $\mu\text{m}$ 之间并且第二粒度分布在300 $\mu\text{m}$ 和800 $\mu\text{m}$ 之间的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。优选地,在5重量%和50重量%之间的颗粒、更优选约10重量%的颗粒的粒度将落在32 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 、更优选90 $\mu\text{m}$ 至180 $\mu\text{m}$ 的范围内。

[0037] 以下实施方式也是优选的:在50重量%和95重量%之间的颗粒、更优选约90重量%的颗粒的粒度落在300 $\mu\text{m}$ 和800 $\mu\text{m}$ 的范围、优选355 $\mu\text{m}$ 至500 $\mu\text{m}$ 的范围内。

[0038] 在特别优选的实施方式中,本发明的材料将包含第一粒度分布在90 $\mu\text{m}$ 和180 $\mu\text{m}$ 之间并且第二粒度分布在335 $\mu\text{m}$ 和500 $\mu\text{m}$ 之间的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

[0039] 贯穿本说明书,术语“基本上球形的”已经用于定义与不优选的颗粒相比优选用于本发明的生物活性玻璃颗粒。应理解,所定义的术语“基本上球形的”是定性术语并且难以通过机械手段进行测量或测定。因此,如果颗粒可以由本领域技术人员借助于显微术可视化在整体三维形状上为一般球形并且具有的表面主要是光滑的,那么应将颗粒视为“基本上球形的”。应了解,无论是天然地或由人类手工产生,几乎没有任何物体是真正的几何球形。实际上,将接近几何球形的形状家族视为球体或基本上球形的。因此,扁圆球状体、具有一个以上突起或凸出的球状体,以及包含一个以上浅凹或凹陷的球状体如果看起来总体接近球形,那么可以被包括于“基本上球形的”颗粒的集合中。

[0040] 与总体几何形状同等重要的是微粒表面的光滑度。就这来说,优选用于本发明的颗粒与用于生物活性玻璃的现有技术所教导的颗粒的不同之处在于这样的现有颗粒是至少绝大部分粗糙且破裂的、不光滑的。光滑性同样是本发明的颗粒的定性性质,由本领域技术人员通过显微术下的可视化测定所述性质。应理解,现有技术的颗粒是粗糙或破裂的,其上有多个有角的或锯齿状的形成物。实际上,相信现有技术是有意造成破裂和粗糙形态以增大颗粒表面积。在“基本上球形的”生物活性玻璃颗粒的集合中的本发明的颗粒不经历可能产生这种形态的力;相反,期望表面光滑。

[0041] 在本发明的一种或多种实施方式的实践中使用的生物活性玻璃颗粒并非所有都

需要是“基本上球形的”。在本发明的范围内,虽然分类为“基本上球形的”颗粒的数目百分比最大是优选的,但是采用的颗粒其数目的至少约70%为处于优选尺寸范围内且“基本上球形的”颗粒可以得到良好的结果。更优选地,采用的颗粒其数目的70%至约90%、优选约80%或85%的颗粒处于优选尺寸范围内并且是“基本上球形的”。

[0042] 可例如通过机械手段混合两种粒度分布的生物活性玻璃颗粒以产生双峰粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。在本领域中已知的筛分技术可用以将基本上球形的颗粒分成不同的尺寸范围。这样的技术在本发明的情况下会更精确,因为颗粒形状比现有技术的颗粒形状更规则。这允许使用本发明的颗粒进行精确的尺寸范围划分。

[0043] 筛分工艺允许产生两种以上尺寸的尺寸范围组合。筛分是本领域中熟知的技术并且这些技术描述于例如NIST推荐实践指南,特种出版物960-1,粒度表征,2001年1月(NIST Recommended Practice Guide, Special Publication 960-1, Particle Size Characterization, January 2001)。在使用组合的尺寸范围的情况下,可以改变释放曲线以提供从各种尺寸的颗粒的最优释放。图4中示出含有两种基本上球形的尺寸的双峰尺寸范围的实施例。在这个实施方式中,将一定百分比、优选地低百分比的小的基本上球形的生物活性玻璃颗粒与一定百分比、优选地较大百分比的较大的基本上球形的生物活性玻璃颗粒组合,以形成生物活性玻璃球形混合物。

[0044] 在本发明的材料中,较小颗粒提供离子的初始受控释放以刺激愈合过程。因为本文所述的组合物会使离子从这些颗粒的释放变缓和,所以离子释放得以控制以防止过量生物活性玻璃离子的不利释放。另外,存在较大的颗粒允许所述颗粒充当持续骨形成的支架。这些颗粒具有较慢的溶解和再吸收速率并且将能够贯穿整个愈合过程用作骨传导表面。

[0045] 本发明的生物活性玻璃颗粒使用的形状具有最可重现的离子释放和最优的3维堆积。在考查各种几何形状中,由于从颗粒中心到边缘通常一致的距离,圆形的通常均匀的表面,以及由于其3维堆积能够形成完全互连的孔隙的能力,因此选择球形形式(图2)。基本上球形的生物活性玻璃颗粒提供最一致的颗粒几何形状和可控的离子释放曲线。

[0046] 图3中示出基本上球形的45S5生物活性玻璃颗粒的一个实施例。当植入体内时,生物活性玻璃暴露于体会引发从玻璃释放出离子的溶解过程。因为溶解过程取决于颗粒形状,所以使用均匀的球形颗粒提供受控制的离子释放。通过改变粒度,也可改变所得的离子释放曲线。溶解试验已经显示较小颗粒提供较快的释放,而较大颗粒提供较慢的释放。

[0047] 使用球形颗粒的另一优势在于,所述颗粒在3维空间中的堆积比由堆积不规则颗粒产生的孔隙更有助于骨的在内生长(in-growth)。堆积基本上球形的颗粒产生具有开放孔并且没有堵孔现象的完全互连的孔隙。通过使用具有具体直径的颗粒实现孔尺寸的控制(较大的球产生较大的孔)。

[0048] 先前已经显示,骨在内生长成多孔结构取决于孔尺寸[Hollis等,生物材料和生物工程百科全书手册(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering), Boca Raton: CRC出版社,第806-807页(1995)]。孔太小将不允许骨在内生长成多孔结构,而孔太大将减慢骨形成过程。球堆积的优势在于可通过颗粒的尺寸控制孔尺寸。另外,基本上球形的颗粒的圆形表面防止颗粒堆积成会防止形成孔隙的排列或导致孔太小以致不能使骨在内生长的排列。在球堆积中,将三个颗粒堆积在一起会出现可产生的最小孔(图5)。通过利用较大的球,可避免对于骨在内生长来说太小的孔。因此,本发明的基本上球形的颗粒

可产生完全互连并且允许骨生长遍及整个孔隙的孔系统。

[0049] 相反地,不规则形状的颗粒可堆积成具有较低孔隙度%、较小的孔以及“封堵住的”孔隙区域的较密集排列。特别地,不规则颗粒的平坦表面和小的纵横比允许堆积产生有极少孔隙至无孔隙的区域(如图6中所示)。这种类型的密集堆积将减少可在颗粒之间以及在植入部位内形成的骨量。

[0050] 提高生物活性玻璃颗粒的生物活性的方法也在本发明的范围内。本发明的这个方面可应用于所有形式的生物活性玻璃,包括不规则形状的颗粒、规则形状的颗粒、球形颗粒、纤维和多孔支架。在本发明的这个实施方式中,在制作过程期间将生物活性玻璃温育在离子溶液如模拟体液(SBF)中以引发在玻璃表面上形成碳酸羟基磷灰石(HCA)层。当植入体内时,存在的HCA层将为新骨贴附和形成提供更好的表面。另外,如果在植入时已经存在HCA层,那么将通过消除体内形成所述层所需的时间加速愈合响应。这将允许在植入之后立即有更快的骨形成。

[0051] 虽然预形成的HCA层将有利于骨愈合,但是使用体外工艺形成的层是易碎的并且容易从生物活性玻璃的表面分离。在制造和经销期间的正常操作将除去预反应的HCA表面层并且玻璃将失去这个有利的涂层。为了规避这个问题,可通过添加外涂层使生物活性玻璃上的HCA层机械稳定(图7)。这种外涂层可包含可溶于水的可生物再吸收材料如透明质酸、明胶、海藻酸盐、壳聚糖或其它水凝胶,以及其混合物。在这些实施方式中,将生物活性玻璃温育在离子溶液如SBF中并且允许形成HCA层。一旦表面基本上涂布有HCA,即可将生物活性玻璃浸没在分开的外涂层溶液中,允许所述外涂层溶液干燥在玻璃表面上。在这个过程之后,外涂层将倾向于使HCA层稳定、降低其易碎性并且防止其在正常操作和加工期间分离。在将本发明机械稳定化的、涂布有HCA的生物活性玻璃颗粒放到骨缺损中时,外涂层将溶解并且将HCA层暴露于周围流体和细胞并且允许骨愈合开始。

[0052] 本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒在骨移植物或接合材料中的用途也在本发明的范围内。本发明的一个例示性实施方式是作为骨移植“油灰”的组合物,其包含本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒并组合有生理学上可接受的载体以形成骨移植油灰。在本文中使用时,“油灰”是具有柔软的可模压的糊状稠度的组合物。可将本发明的生物活性玻璃颗粒混合到可模压的“面团状”组合物中以产生油灰,从而制造骨移植油灰。

[0053] 因为水性环境会起离子释放,所以不能使用水基载体。优选地,本文使用的生理学上可接受的载体是非热原性、非免疫原性、可稳定的并且具有短期再吸收曲线的非水性化合物。优选地,本发明的骨移植物中使用的载体倾向于在约3-7天内体外或体内溶解。

[0054] 优选用于本发明的油灰的载体包括一种以上磷脂、聚醚或多羟基化合物。优选地,载体是两种以上组分的混合物。

[0055] 双组分或多组分载体的优势在于其允许将载体的性质针对骨移植应用进行最优化。例如,蜡状基聚合物或磷脂单独可能不适于产生可模压载体。然而,通过将其与用作软化剂的液体混合,可产生可模压载体。此外,改变软化剂浓度会产生多种油灰载体。这包括用于粘附于其它骨移植物材料和植入部位的“糊状”油灰、可由注射器或套管递送的可挤出油灰,以及用作独立骨移植物的坚实油灰。

[0056] 优选用于本发明的油灰的载体包括磷脂例如磷脂酰胆碱与甘油三酸酯、甘油一酸酯、脂肪酸或其组合的混合物。这些材料本身在本领域中是已知的并且可自供应商如

Lipoid GmbH (Ludwigshafen, Germany) 和 American Lecithin Company (Oxford, CT) 商购获得。

[0057] 在本发明的例示性油灰实施方式中,载体将包含基本上纯的固体形式磷脂酰胆碱例如Phospholipon90G (Lipoid GmbH) 和溶解的液体形式磷脂酰胆碱例如Phosal53MCT (Lipoid GmbH) 的混合物以产生可模压的混合载体。所述混合物含有基于混合物重量10%至50%、优选地约20%至约40%的固体形式磷脂酰胆碱,以及基于混合物重量50%至90%、优选地约60%至约80%的液体形式磷脂酰胆碱。更优选地,所述混合物含有基于混合物重量约35%的固体形式磷脂酰胆碱,以及基于混合物重量约65%的液体形式磷脂酰胆碱。

[0058] 可能期望在本发明的油灰的某些用途中,油灰更软并且是可挤出的。更软的形式可用于微创手术 (MIS) 并且可直接注入植入部位。可通过例如增大混合物中存在的液体形式磷脂酰胆碱的量产生更软形式的本发明的油灰。这样的混合物可包含基于混合物重量约25%的固体形式磷脂酰胆碱,以及基于混合物重量约75%的液体形式磷脂酰胆碱。

[0059] 然后可通过并入基于油灰组合物的重量60%至90%、优选地70%至80%的本发明的基本上球形的生物活性颗粒以及基于油灰组合物的重量10%至40%、优选地15%至35%或15%至25%的载体混合物以形成本发明的生物活性油灰。优选地,油灰组合物含有基于油灰组合物的重量约80%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于油灰组合物的重量约20%的载体混合物。另一优选实施方式包括含有以下组分的油灰组合物:基于油灰组合物的重量约75%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于油灰组合物的重量约25%的载体混合物。

[0060] 本发明的油灰可包括单峰、双峰或多峰粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

[0061] 本发明的油灰组合物具有优异的操作性质并且不受灭菌的影响。其是可模压的并且保持其形状而不粘于手术用手套。油灰组合物中使用的载体混合物具有短的再吸收周期、不干扰骨生长并且耐冲洗。

[0062] 可制造较硬形式的本发明的油灰组合物的以产生柔性的油灰条带。这样的条带可例如用于脊柱融合中。这通过增大载体混合物中基本上纯的固体形式磷脂酰胆碱的量来实现。这样的载体混合物可包含以载体混合物的重量计50%至80%、优选地约60%至约70%的固体形式磷脂酰胆碱,以及以载体混合物的重量计20%至50%、优选地约30%至约40%的液体形式磷脂酰胆碱。例如,可使用包含基于混合物重量约60%的固体形式磷脂酰胆碱以及基于混合物重量约40%的液体形式磷脂酰胆碱的混合物来制备柔性油灰条带。

[0063] 这样的油灰条带可包含基于油灰条带的重量60%至90%、优选地70%至80%的本发明的基本上球形的生物活性颗粒以及基于油灰条带的重量10%至40%、优选地15%至35%或15%至25%或20%至30%的载体混合物。优选地,油灰条带含有基于油灰条带的重量约80%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于油灰条带的重量约20%的载体混合物。另一优选实施方式包括含有以下组分的油灰条带:基于油灰条带的重量约75%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于油灰条带的重量约25%的载体混合物。

[0064] 本发明的油灰条带可包括单峰、双峰或多峰粒度分布的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。

[0065] 本发明的油灰组合物和油灰条带也可以使用本文所述的机械稳定的涂布有HCA的

生物活性玻璃颗粒形成。

[0066] 在本发明的另一实施方式中,载体可包含可再吸收或不可再吸收的材料,其在手术时混合并硬化成刚性的骨接合材料。这包括但不限于可再吸收的接合剂,包括硫酸钙、磷酸钙、碳酸钙,以及不可再吸收的接合剂,如基于甲基丙烯酸酯的接合剂和玻璃离子接合剂。在这个实施方式中,将本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒与干燥的接合材料预混。在手术期间,将接合剂固化溶液混合到干燥材料中并且植入物从糊状物变成面团状油灰,其最终硬化成刚性形式。这些生物活性接合剂可用于手术适应症如骨折修复、骨空隙填充、融合、椎体成形术、椎体后凸成形术、重构性骨修复以及关节置换术。

[0067] 在一个实例中,例如将本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒与可再吸收的接合剂如半水合硫酸钙混合。然后在手术期间将生物活性玻璃/半水合硫酸钙混合物与无菌盐水混合。随着半水合硫酸钙与水反应形成二水合硫酸钙,接合剂变厚,成为油灰。然后将接合剂油灰放在骨缺损中,其最终在所述骨缺损中硬化。得到的二水合硫酸钙和嵌入的生物活性玻璃球的刚性植入物向骨移植部位提供机械稳定性。一旦植入,植入物便吸收体液并且生物活性玻璃开始溶解。另外,二水合硫酸钙也开始再吸收并且将生物活性玻璃球缓慢暴露在植入物的表面上。在再吸收过程期间,植入物被新骨替代。在可再吸收的接合剂中使用基本上球形的生物活性玻璃是有利的,因为生物活性玻璃离子可从接合剂中扩散出以刺激植入物表面上的愈合。

[0068] 在本发明的一个例示性接合剂实施方式中,生物活性接合剂将包含半水合硫酸钙(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)和本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒的混合物。混合物含有以混合物重量计20%至90%、优选地约50%至约80%的半水合硫酸钙,以及以混合物重量计10%至80%、优选地约20%至约50%的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。更优选地,混合物含有基于混合物重量约70%的半水合硫酸钙,以及基于混合物重量约30%的基本上球形的生物活性玻璃。

[0069] 与固化溶液的单容器一起以套包形式来提供半水合硫酸钙/生物活性玻璃混合物。在手术时,将固化溶液与干燥的半水合硫酸钙/生物活性玻璃混合物组合。对于每2g至6g、优选地3g至4g干燥接合剂材料,所述套包含有1cc固化溶液。更优选地,对于每3.5g干燥接合剂,混合物含有1cc固化溶液。固化溶液在本领域中是已知的并且可以选自水、盐水或水凝胶溶液如明胶、海藻酸盐、壳聚糖、透明质酸。

[0070] 本发明的另一例示性实施方式包括包含以下组分的组合物:本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及为可再吸收的多孔材料的载体。在本文中使用时,“多孔”材料是具有将材料外表面与内部连接的互连孔系统的材料。这样的多孔材料允许骨组织遍及所述结构进行在内生长。“可再吸收的”材料是可被分解并吸收或从哺乳动物体内排出的材料。用于产生多孔骨移植物的可再吸收的材料在本领域中是已知的并且包括例如I型胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸盐、明胶、透明质酸,以及可再吸收的聚合物和共聚物如聚(羟基酸),或其组合。

[0071] 可使用本领域已知方法将基本上球形的生物活性玻璃颗粒并入可再吸收的多孔材料中以形成片。在采用I型胶原蛋白作为载体的那些方法中,可使用标准的胶原蛋白加工方法以形成所述片。例如,可将I型胶原蛋白纤维和本发明的生物活性玻璃颗粒的酸性浆料浇铸成片形式、中和并冷冻干燥以除去所有水并且产生具有互连孔隙的组合物。可使用标

准的胶原蛋白交联方法如干热交联使得到的片交联。本发明的片将含有嵌埋在多孔胶原蛋白网络中的本发明的生物活性玻璃颗粒。除胶原蛋白以外,可使用其它多孔材料以产生所述片,例如聚合物或玻璃纤维、泡沫或网丝。

[0072] 在一个实施方式中,本发明的片将包含基于所述片重量50-90%的本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于所述片重量10%至50%的可再吸收的多孔材料。在其它实施方式中,所述片含有基于所述片重量80-90%的本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒,以及基于所述片重量10%至20%的可再吸收的多孔材料。可将本发明的片制造成具有一定的密度范围,包括密度范围0.2g/cc至0.5g/cc。

[0073] 本发明的片也可以使用本文所述的机械稳定的涂布有HCA的生物活性玻璃颗粒形成。

[0074] 本发明的另一实施方式包括多孔的成形结构,其包含烧结的基本上球形的生物活性玻璃颗粒。在这样的实施方式中,可将松散的基本上球形的颗粒倒入模具中并将模具加热至生物活性玻璃烧节点以产生烧结的多孔生物活性玻璃植入物。可在本发明的这个实施方式中使用单峰、双峰和多峰粒度分布。

[0075] 在这些实施方式中,因为将玻璃烧结而不熔化,所以加热将使球在其接触点热结合在一起而不会导致结构崩塌。所得结构将具有互连孔隙,所述互连孔隙由所述球三维堆积在一起所产生。这种方法可用以产生多种多孔形状,包括塞状、块状、楔状、环状等。这些形状可用于足和踝的融合、小关节突融合 (facet fusion)、椎体间融合、关节重构、骨折修复、截骨术和其它手术程序。另外,也可将经过烧结的植入物浸没在模拟体液中以形成HCA层。因为内部孔隙受到保护而不受外表面影响,所以可能需要或可能不需要用外涂层例如明胶或透明质酸使涂层稳定。

[0076] 实施例1

[0077] 根据表I制备包含本发明的45S5生物活性玻璃颗粒的油灰组合物,并且将其与具有不规则形状颗粒的可商购获得的45S5生物活性玻璃油灰相比。

[0078] 表I

组	粒度范围	载体
1	90-180 $\mu\text{m}$	Phospholipon 90G 和 Phosal 53 MCT
2	180-355 $\mu\text{m}$	Phospholipon 90G 和 Phosal 53 MCT
3	355-500 $\mu\text{m}$	Phospholipon 90G 和 Phosal 53 MCT
[0079] 4	10% 90-180 $\mu\text{m}$ 90% 355-500 $\mu\text{m}$	Phospholipon 90G 和 Phosal 53 MCT
5	50% 180-355 $\mu\text{m}$ 50% 355-500 $\mu\text{m}$	Phospholipon 90G 和 Phosal 53 MCT
6	32-710 $\mu\text{m}$	聚乙二醇和甘油

[0080] 在每一组中,从油灰去除载体以分离颗粒。将分离的颗粒在37°C的SBF溶解流体中温育。通过感应耦合等离子体光学发射光谱测量溶解流体中的二氧化硅离子浓度。

[0081] 图8A和图8B中示出溶解研究的结果。图8A中示出研究中使用的单峰球尺寸(90-180 $\mu\text{m}$ 、180-355 $\mu\text{m}$ 和355-500 $\mu\text{m}$ )的二氧化硅释放曲线。数据显示二氧化硅释放速率(和所得的45S5溶解)取决于粒度。90-180 $\mu\text{m}$ 组显示出最快的释放,接着是180-355 $\mu\text{m}$ 组,和355-500 $\mu\text{m}$ 组。

[0082] 图8B中示出所包括的双峰球形组(90-180/355-500 $\mu\text{m}$ 球;以及180-355 $\mu\text{m}$ /355-500 $\mu\text{m}$ 球)和现有技术的32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组的二氧化硅释放曲线。数据显示使用双峰粒度分布会使释放速率得到控制。在球形双峰组中,将90-180 $\mu\text{m}$ 和180-355 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的颗粒添加至355-500 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的颗粒会使单独355-500 $\mu\text{m}$ 颗粒的二氧化硅释放速率增大。两个球形双峰组的释放曲线都在180-355 $\mu\text{m}$ 组和355-500 $\mu\text{m}$ 球形组之间。

[0083] 数据还显示颗粒形状对溶解具有显著影响,如从图8B中32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组的释放曲线可见。虽然这组的颗粒大于最大的基本上球形的组(355-500 $\mu\text{m}$ ),但是32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组具有与最小的基本上球形的组(90-180 $\mu\text{m}$ )相当快速释放速率。虽然不希望受任何具体理论的束缚,但是这种影响可归因于小的不规则颗粒的快速溶解以及较大不规则颗粒上粗糙边缘的溶解。

#### [0084] 实施例2

[0085] 用90-180 $\mu\text{m}$ 和355-500 $\mu\text{m}$ 45S5基本上球形的生物活性玻璃颗粒、Phospholipon90G和Phosal153MCT制造无菌油灰,并且进行试验以测定油灰性质。在37 $^{\circ}\text{C}$ 盐水中温育油灰7天以测定载体溶解并且测量载体重量损失。另外,在暴露于热的和冷的温度极限(60 $^{\circ}\text{C}$ 和-2 $^{\circ}\text{C}$ )持续2周之后测量油灰的操作性和耐冲洗性。将数据与室温对照物相比。进行此举是为了模拟在产品经销期间可能遇到的极端条件。

[0086] 载体溶解研究的结果显示,通过水性溶解过程有效去除了载体。这由研究期间重量的直线下降所表示。在总溶解时间约5天的情况下,载体从所述部位快速去除并且将不会干扰骨愈合过程。

[0087] 温度研究显示,暴露于各种存放条件的油灰的操作性是相同的并且在可模压性、粘聚性或粘性上没有差异。所有油灰都是容易模压的、维持其形状并且不会破碎或粘住手术手套。在冲洗研究中,将油灰完全浸没在盐水中,并且定性地评估60分钟内的溶解。在研究过程期间,油灰显示可忽略的溶解并且完全保持完整,没有颗粒从油灰试样脱落。所有三种存放条件都看到该结果。油灰抵抗冲洗所致的初始溶解的能力是载体的有益性质并且将最小化由过度冲洗造成的移植物迁移。基于所述观察,油灰的稠度和耐冲洗性将帮助外科医师放置生物活性颗粒并且将允许移植物留在原位。

#### [0088] 实施例3

[0089] 将含生物活性玻璃的油灰(每组5个植入物)放到新西兰白兔股骨远端的6 $\times$ 10mm临界尺寸缺损中。在6周和12周,采集股骨,并且使用x射线和微计算机断层扫描术(显微CT)成像进行可视化。然后将股骨嵌入聚甲基丙烯酸甲酯中并且取连续切片。用亚甲蓝和品红对组织切片染色以将植入物和骨可视化。定性评估组织学幻灯片以考查局部组织对植入物的响应和生物活性玻璃颗粒的生物活性。进行形态计量学分析以定量每一组中的骨量。使用图像分析软件以鉴别和定量缺损部位的骨量,从而计算每一组的平均骨形成值。

[0090] 结果显示相较于不规则的45S5颗粒,使用本发明的基本上球形的生物活性玻璃颗粒的油灰具有最好的愈合情况,并且显示骨形成有可观的提高。图9中示出每一组的具有代

表性的6周和12周的显微CT图像。在6周时,32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒尺寸组的图像显示骨从缺损周边向中心生长。在缺损的边缘,看到骨在颗粒表面上以及在颗粒之间的空间中生长。然而,骨愈合不会跨越整个缺损,并且在缺损的中心看到填充有完整生物活性玻璃小粒的空隙。通过比较,本发明的基本上球形的颗粒在6周时的图像显示在缺损部位有基本上较多的骨生长。在180-355 $\mu\text{m}$ 组、355-500 $\mu\text{m}$ 组和双峰组中看到最好的骨形成。这些组显示出遍及植入物区域的广泛的骨形成,整个缺损被骨填满。然而,本发明的90-180 $\mu\text{m}$ 尺寸范围不具有遍及所述缺损的骨。虽然骨比32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组多,但是在缺损中心仍有小的空隙。

[0091] 到12周,显微CT结果显示在所有组的缺损内都有持续的骨形成。32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组显示横跨外皮质区的桥接骨,然而,在缺损中心仍有一些没有骨生长的颗粒。90-180 $\mu\text{m}$ 组显示填充了内部缺损,在外皮质区附近有小间隙。类似于6周的结果,180-355 $\mu\text{m}$ 组、355-500 $\mu\text{m}$ 组和两个双峰组显示出最多的骨形成,骨布满整个缺损。

[0092] 对试样的组织分析显示,所有组都支持在生物活性玻璃颗粒的表面上以及之间的骨生长。另外,组织学显示,由于颗粒表面上形成的HCA层,所有组都具有生物活性。定性地,相较于32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组和90-180 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的组,组织分析与显微CT数据相匹配,在180 $\mu\text{m}$ -355 $\mu\text{m}$ 组、355 $\mu\text{m}$ -500 $\mu\text{m}$ 组和两个双峰组中观察到更多的骨。

[0093] 图10中示出组织学的代表性实施例。这个图像示出90-180 $\mu\text{m}$ /355-500 $\mu\text{m}$ 组在6周和12周时在球表面上的骨生长。如从图像所见,可见到血管化的骨完全包围基本上球形的颗粒。另外,将特征性HCA区域示为颗粒外表面上的白层。到12周,骨形成已经增加并且HCA层厚已经增大,一些较小颗粒显示完全转化。

[0094] 在使用组织学图像的情况下,使用组织形态计量学定量每一组的缺损内的骨量。组织形态计量学分析的结果与显微CT和组织学分析的定性观察结果相匹配,并且将所述结果示于图11中。数据显示,180-355 $\mu\text{m}$ 组、355-500 $\mu\text{m}$ 和双峰组导致在6周和12周时在所述部位发现的平均骨量%的大幅度增大。这一个形成数据被用于计算与32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组相比的骨形成变化。表II中示出骨形成数据增大的概述。

[0095] 表II

[0096]

球形颗粒组	颗粒分布类型	6周的增大	12周的增大(减小)
90-180 $\mu\text{m}$	单峰	41%	-16%
180-355 $\mu\text{m}$	单峰	84%	5%
355-500 $\mu\text{m}$	单峰	45%	27%
90-180/355-500 $\mu\text{m}$	双峰	66%	29%
180-355/355-500 $\mu\text{m}$	双峰	31%	10%

[0097] 数据显示所有基本上球形的组(除90-180 $\mu\text{m}$ 以外)在两个时间点都显示增加的骨形成。根据所述结果显而易见,在整个研究中,改善的生物活性玻璃颗粒形状产生更快和更稳固的骨愈合。数据还显示愈合响应还取决于粒度。在基本上球形的组内的比较显示,具有10%90-180 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的颗粒和90%355-500 $\mu\text{m}$ 的基本上球形的颗粒的双峰组具有最

好的6周和12周的组合结果。

[0098] 相反地,在基本上球形的颗粒组内,90-180 $\mu\text{m}$ 组具有最低的骨形成响应。这组的离子释放曲线(来自实施例1)类似于32-71090-180 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒组。总体上,数据显示通过颗粒形状和尺寸控制离子释放可使骨愈合大幅改善。与现有技术相反,这种效果并不取决于具有粗糙表面的不规则颗粒形状,而是取决于提供最优的孔隙度和离子释放曲线的光滑的基本上球形的颗粒。

[0099] 实施例3

[0100] 可用模拟体液预处理本发明的基本上球形的45S5颗粒,或在本领域中已知的不规则形状的45S5颗粒以在表面上形成HCA涂层。模拟体液(SBF)是含有类似于人细胞外液的离子的人造溶液。本领域技术人员熟知SBF溶液并且SBF溶液可以具有多种不同的组成。在一个实施方式中,将生物活性玻璃在37 $^{\circ}\text{C}$ 下在Kukubo [Kokubo等,生物医学材料研究杂志(J.Biomed.Mater.Res.) 24:721-734(1990)]所述的溶液中温育7天。在形成HCA层之后,将玻璃从SBF溶液轻轻移走并且冲洗。

[0101] 然后可使用例如3%透明质酸溶液浸涂所得的涂布有HCA的颗粒。也可将明胶用作外涂层。然后将经过外涂布的生物活性玻璃干燥以产生机械稳定的预反应过的生物活性玻璃形式。

[0102] 虽然上文描述了例示性实施方式,但是各种其它修改和添加对本领域技术人员将是显而易见的。

[0103] 参考文献:

[0104] U.S.4,851,046

[0105] U.S.5,204,106

[0106] U.S.5,658,332

[0107] U.S.6,228,386

[0108] Hench等,“在陶瓷假体材料的界面处的结合机制”,生物医学材料研究杂志专题讨论会(J.Biomed.Mater.Res.Symp.) 117-141(1971)。

[0109] Oonishi等,“作为骨移植物替代物的微粒45S5与羟磷灰石的比较”,临床矫形学及相关学科研究(Clin.Orthop.Rel.Res.) 334:316-325(1997)。

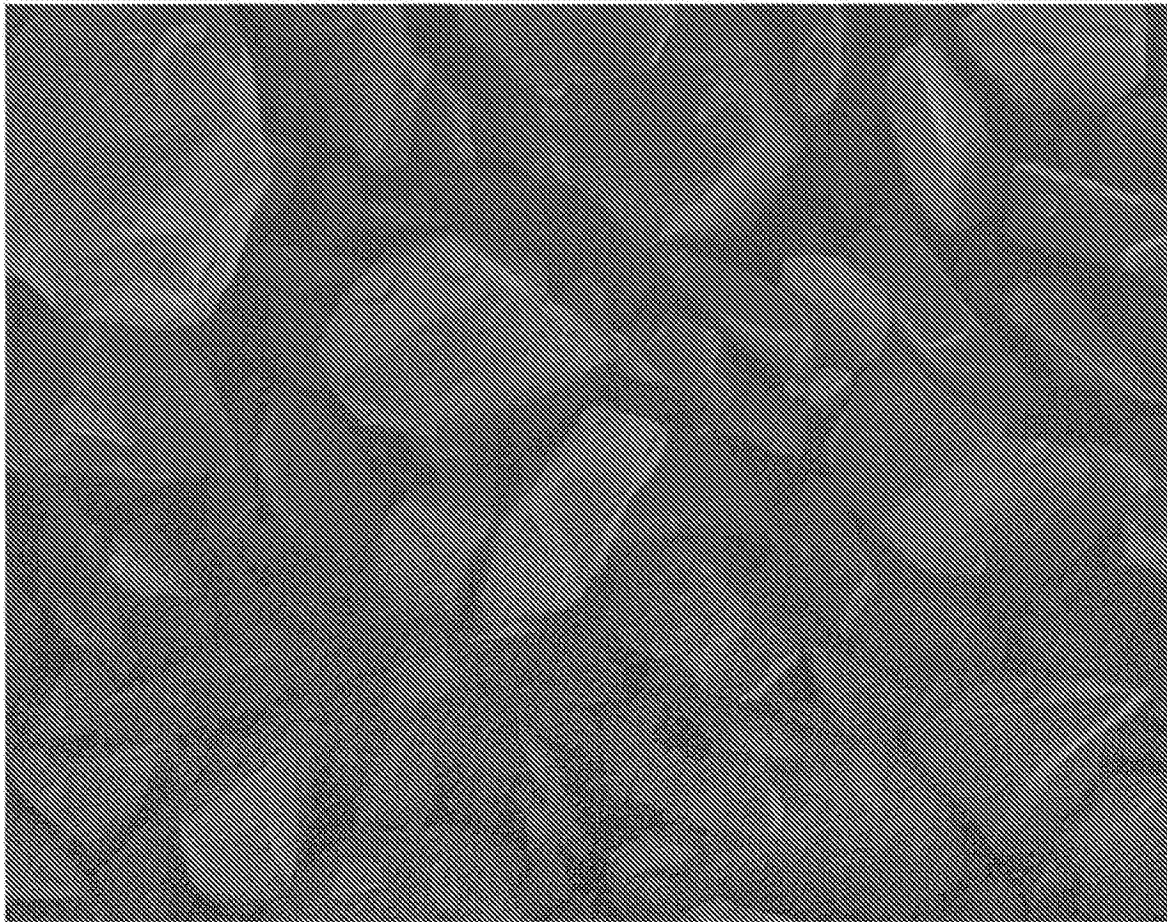
[0110] Xynos等,“生物活性玻璃溶解的离子产物提高人成骨细胞的增殖并且诱导胰岛素样生长因子II mRNA表达和蛋白质合成”,生物化学与生物物理研究通讯(Biochem.Biophys.Res.Commun.) 276:461-465(2000)。

[0111] Bosetti等,“生物活性玻璃对骨髓基质细胞分化的影响”,生物材料(Biomaterials) 26:3873-3879(2005)。

[0112] Jell等,“用生物活性玻璃进行基因活化”,材料科学杂志:医用材料(J.Mater.Sci:Mater.Med.) 17:997-1002(2006)。

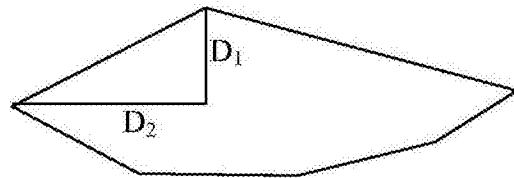
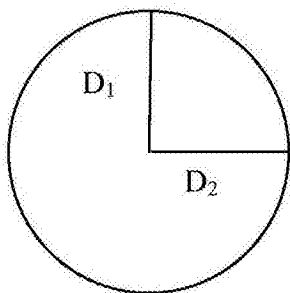
[0113] Hollis等,“影响骨在内生长的因素”,在Wise等的生物材料和生物工程百科全书手册(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering)第1卷中,Boca Raton:CRC出版社,第806-807页(1995)。

[0114] Kokubo等,“能够在生物活性玻璃-陶瓷A-W中重现体内表面-结构变化的溶液”,生物医学材料研究杂志(J.Biomed.Mater.Res.) 24:721-734(1990)。



现有技术

图1



现有技术

图2

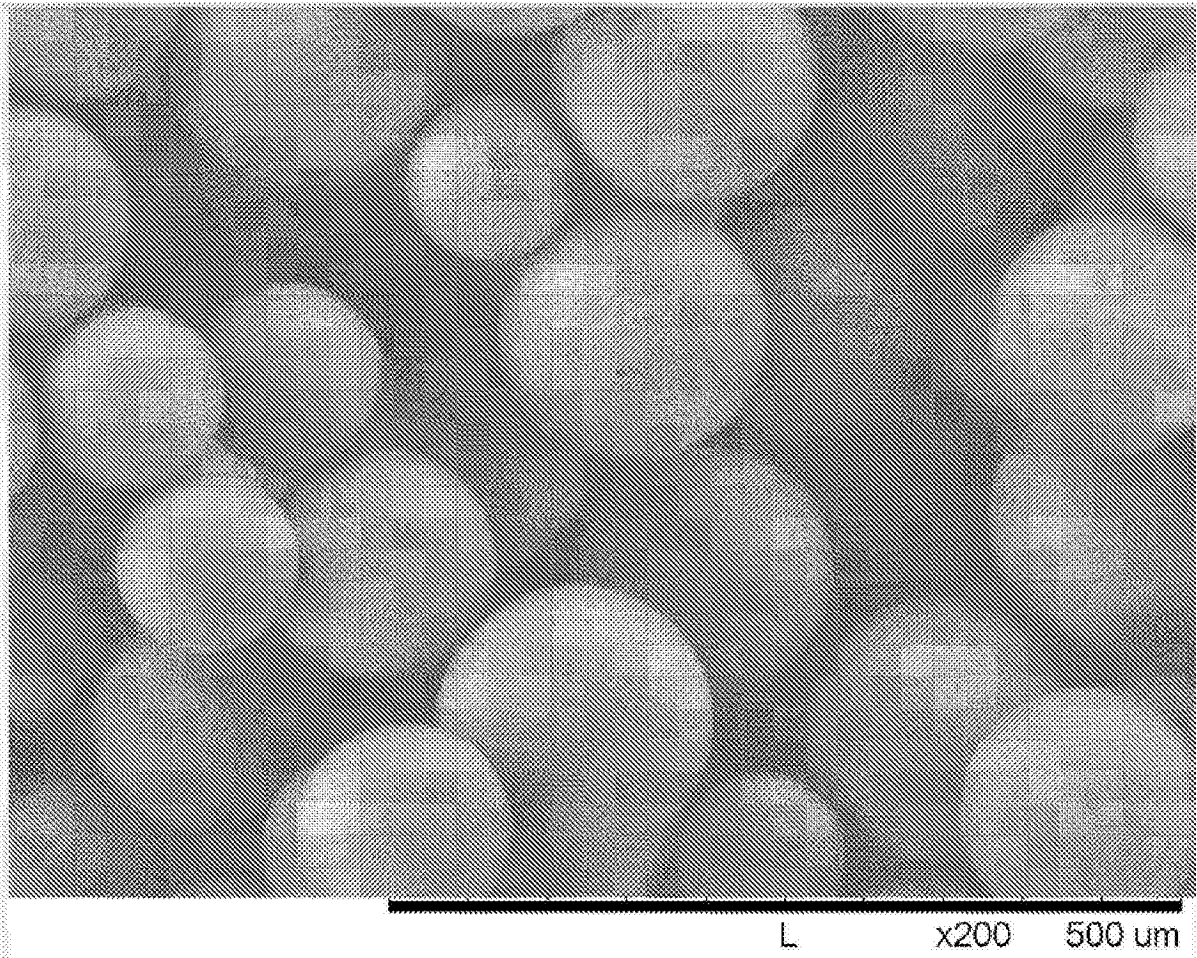


图3

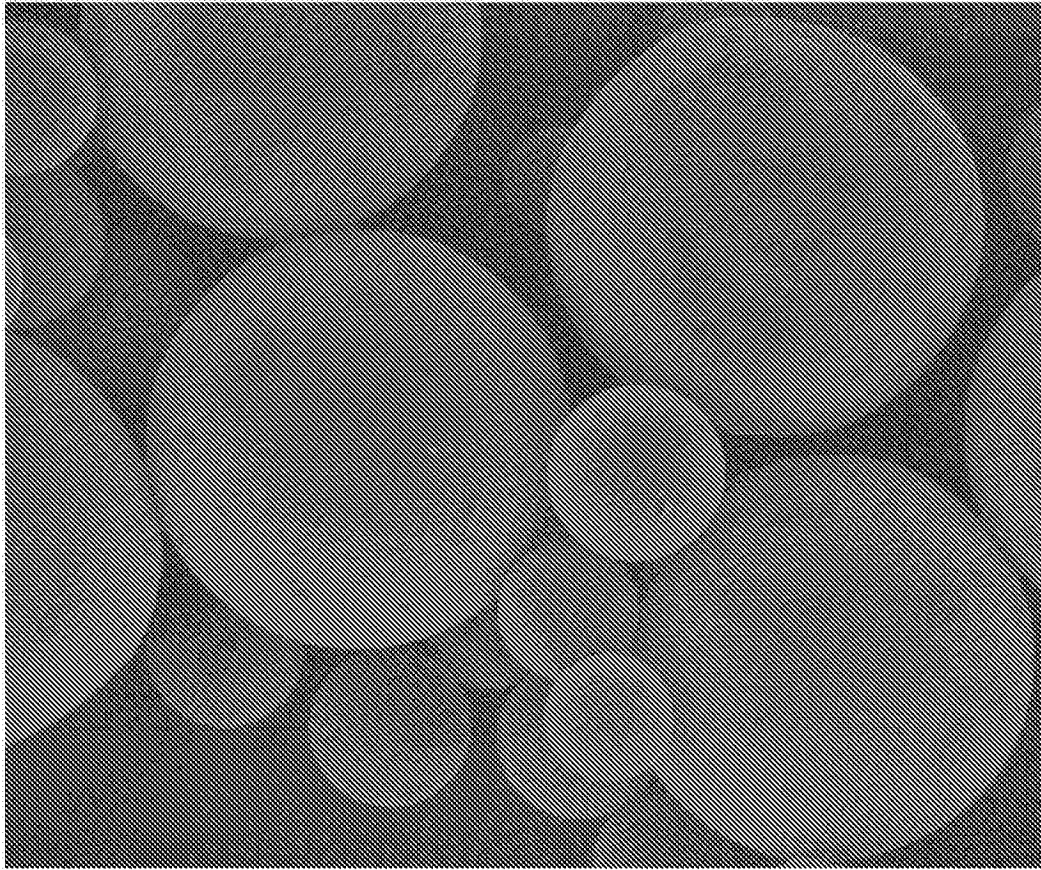


图4

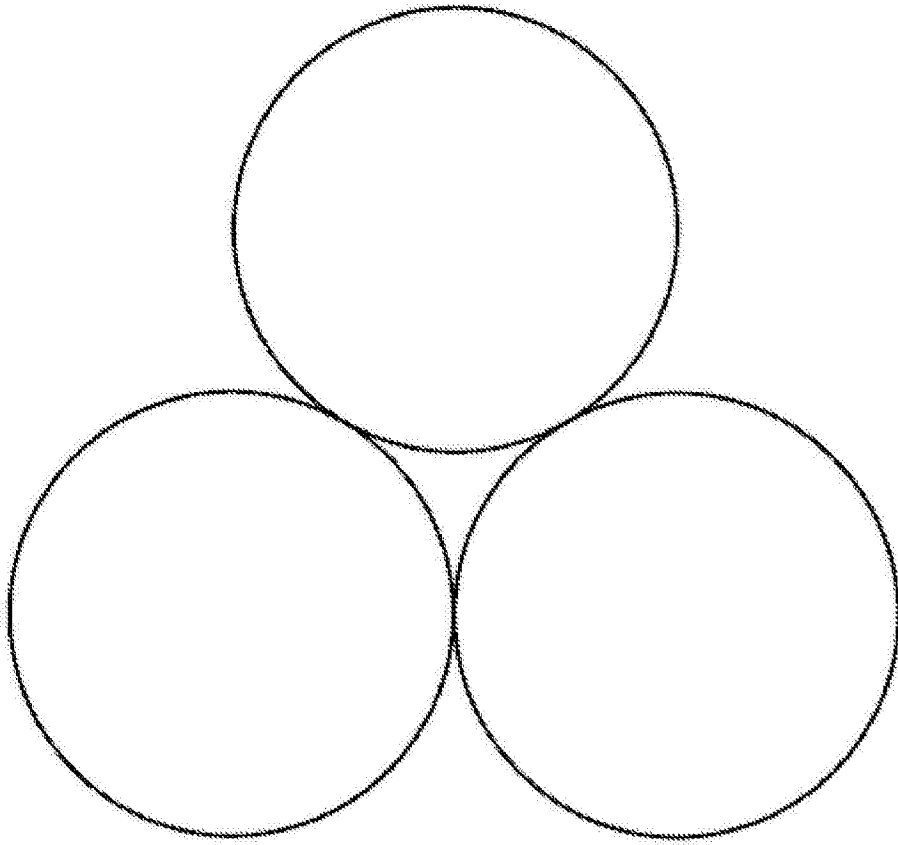
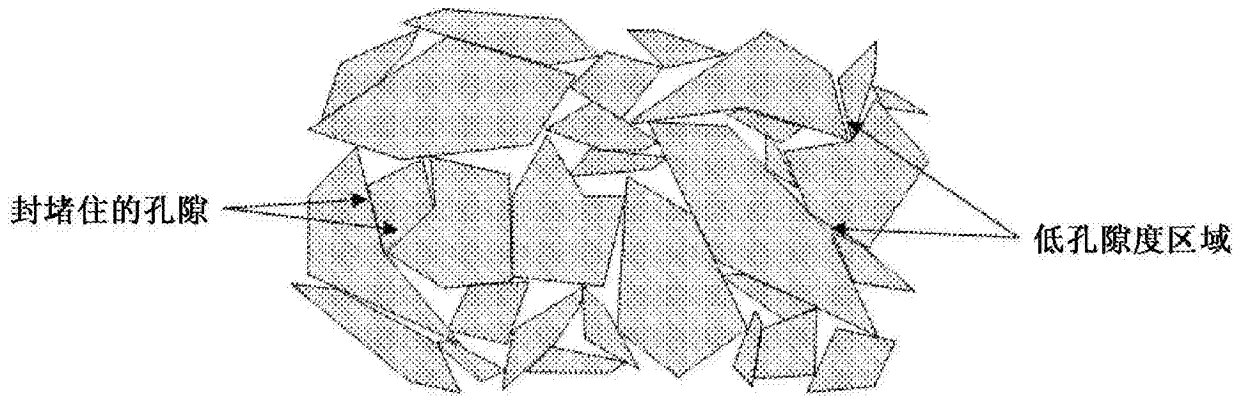


图5



现有技术

图6

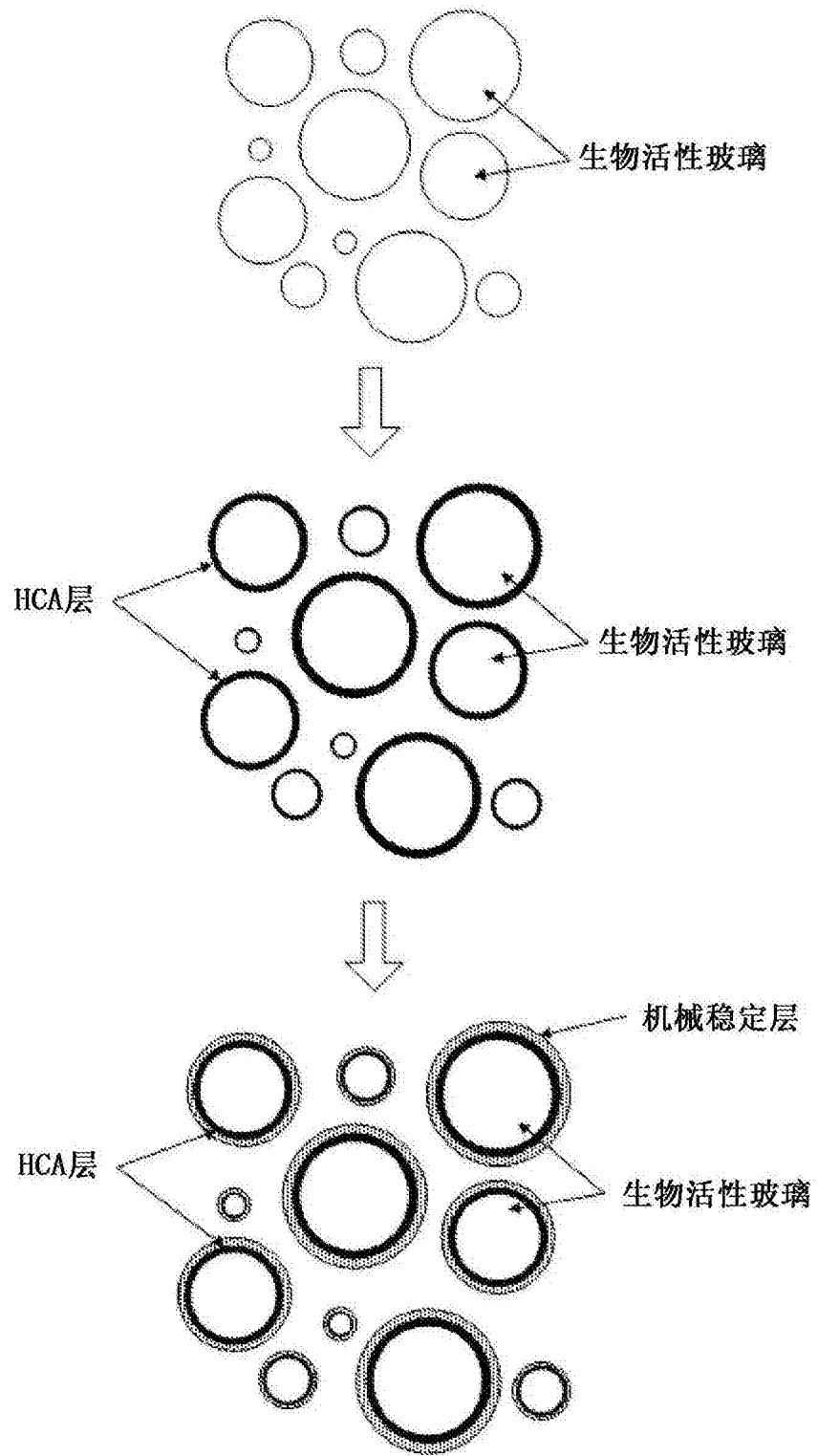


图7

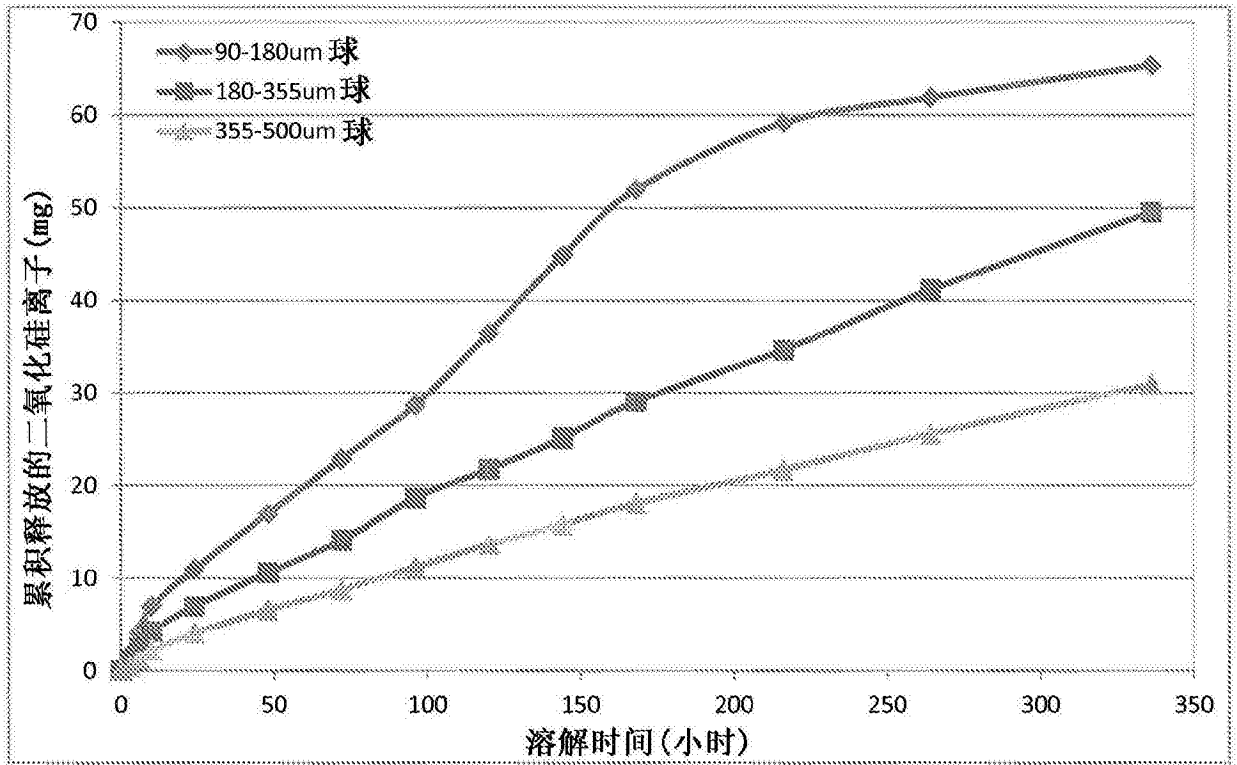


图8A

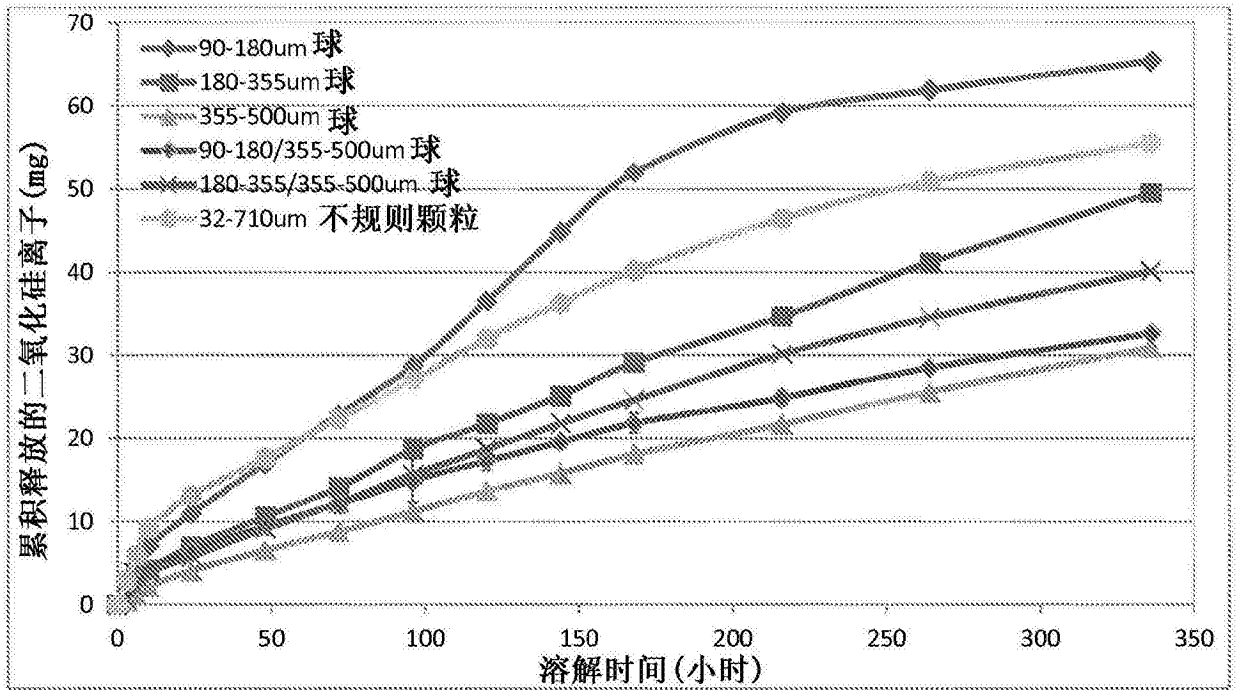


图8B

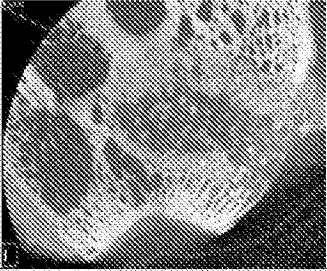
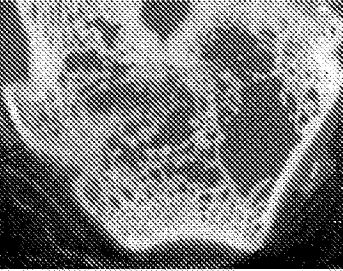
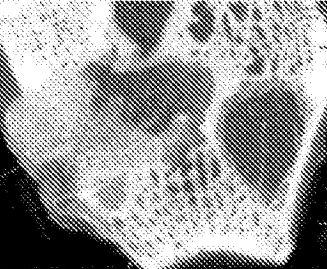
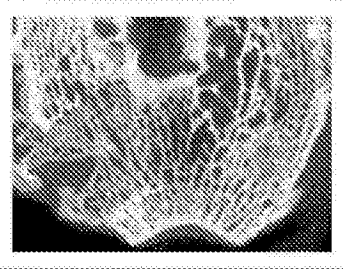
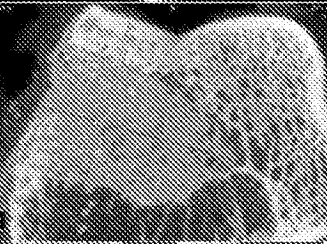
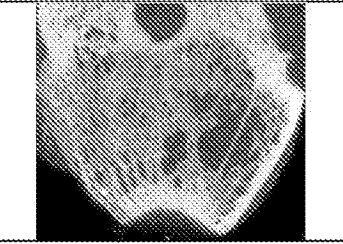
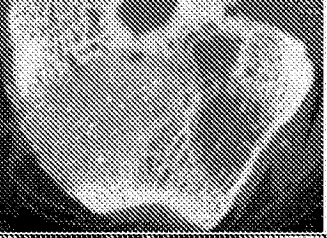
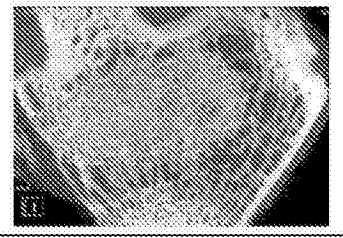

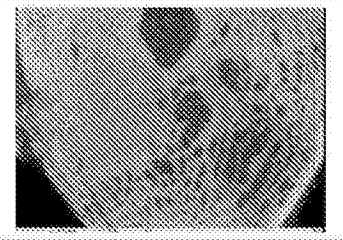
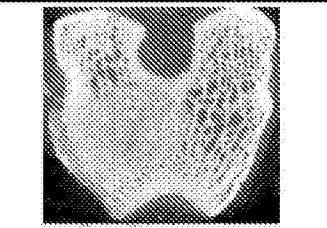
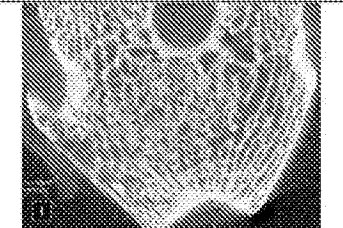
生物活性玻璃颗粒类型	6周显微CT	12周显微CT
32-710 $\mu\text{m}$ 不规则颗粒		
90-180 $\mu\text{m}$ 基本上球形的颗粒		
180-355 $\mu\text{m}$ 基本上球形的颗粒		
355-500 $\mu\text{m}$ 基本上球形的颗粒		
90-180/355-500 $\mu\text{m}$ 基本上球形的颗粒		
180-355/355-500 $\mu\text{m}$ 基本上球形的颗粒		

图9

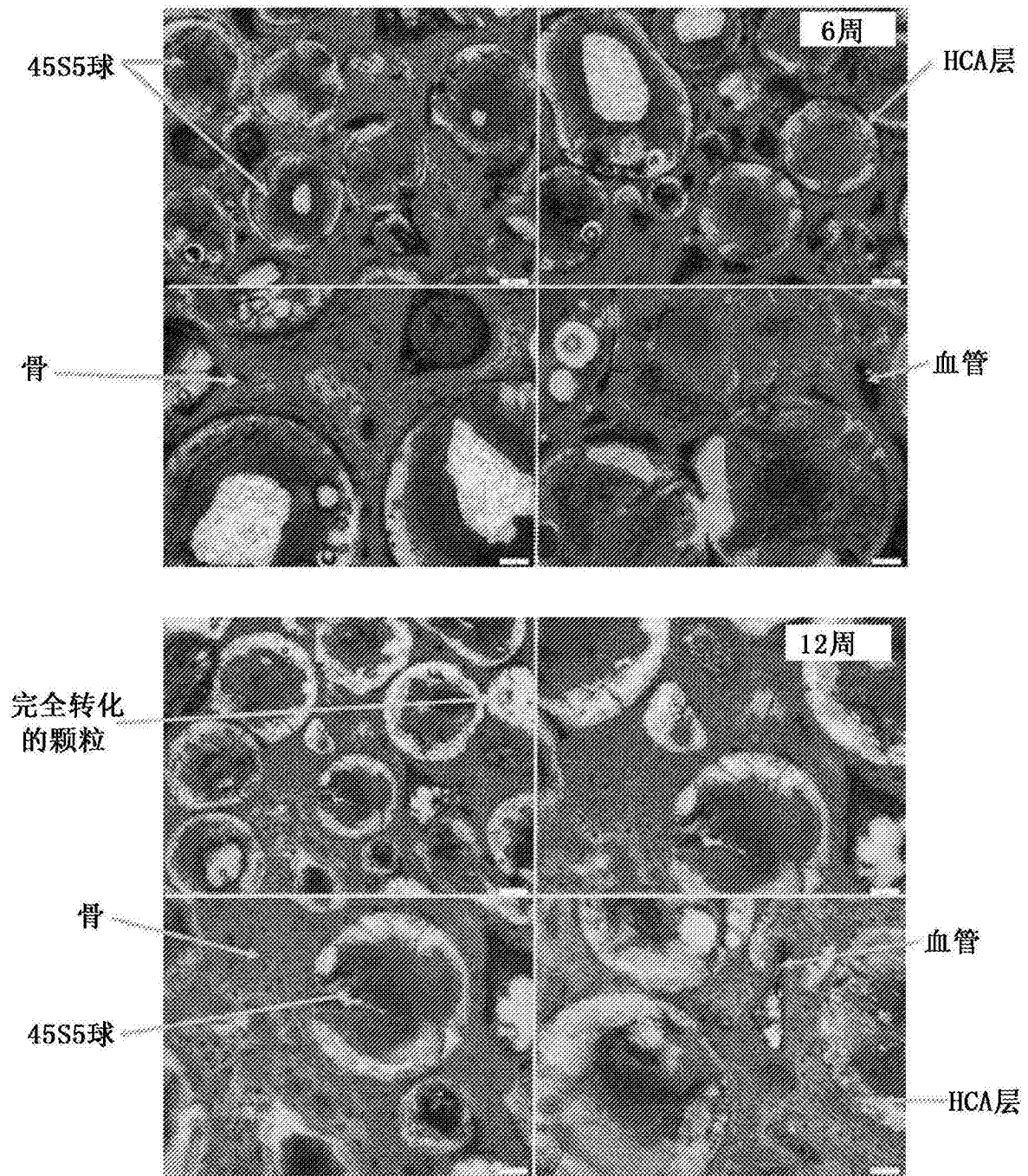


图10

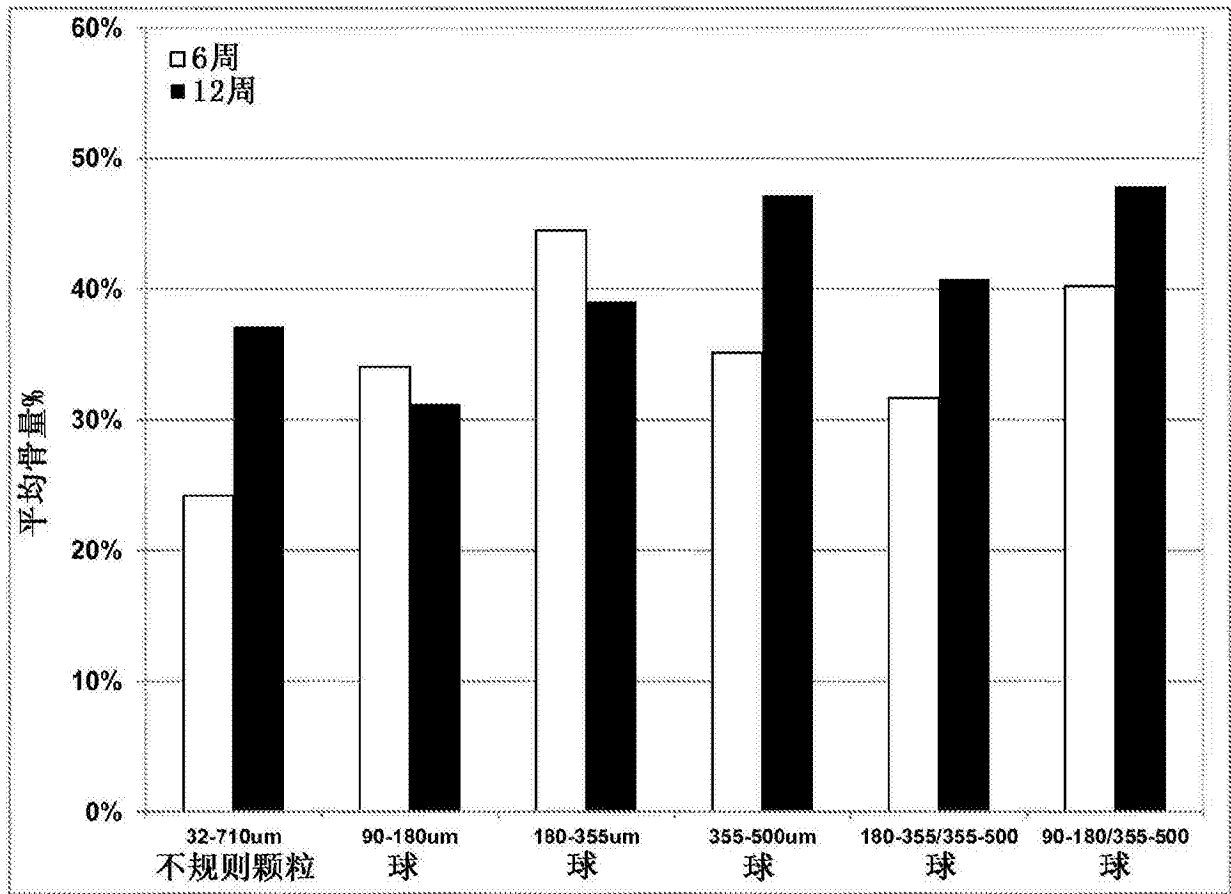


图11