



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101259277 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 25

(21) 申请号 200810036627. 7

A61P 19/08(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 04. 25

审查员 卢立明

(73) 专利权人 同济大学

地址 200092 上海市杨浦四平路 1239 号

(72) 发明人 黄文岳 王德平 周蔡 姚爱华
刘欣

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
31002

代理人 吴林松

(51) Int. Cl.

A61K 47/04(2006. 01)

A61K 47/02(2006. 01)

A61K 45/08(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

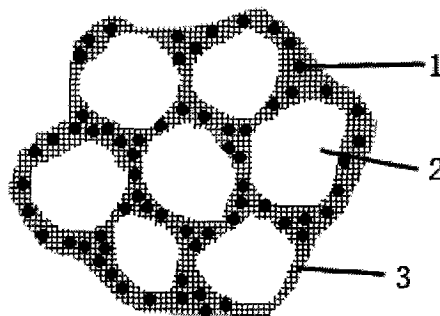
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种骨科药物载体系统及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种具有骨诱导性的可降解骨科药物载体系统及其制备方法,该药物载体系统主要由以生物活性玻璃凝固体为载体材料和被载的治疗药物所组成,而其中的载体材料由高反应活性的含硼生物活性玻璃经与固化缓冲液反应,并快速固化而得到具有一定强度的凝固体载体材料。该载体材料能够承载应用于治疗骨科疾病的抗生素、骨生长因子、抗结核药、抗肿瘤药等各种无热稳定限制的 药物,构成整体型药物载体系统。药物载体系统在体内与人体组织液的作用,能够自行发生降解,降解时会留下多孔结构,为药物持续释放提供扩散通道,达到长期地均匀地释放药物的效果。该药物载体系统具有良好的生物相容性、生物活性和骨诱导性,可应用于骨科各种疾病的治疗。



1. 一种骨科药物载体系统,其特征在于:由含硼生物活性玻璃凝固体和治疗骨科疾病的药物组成,所述药物与含硼生物活性玻璃凝固体的质量比为 0.1 ~ 15 : 100,所述玻璃凝固体由含硼生物活性玻璃粉与固化缓冲液以 1g : 0.1 ~ 2ml 的比例混合而成;所述含硼生物活性玻璃粉为以氧化硼为网络主体,兼含氧化硅或氧化磷或其他网络氧化物的含钙玻璃;所述含硼生物活性玻璃粉中,各类网络形成氧化物分子含量总和为 30 ~ 90%,氧化钙的分子含量为 5 ~ 60%,其它网络间隙碱金属、碱土金属、过渡金属、稀土金属氧化物的分子含量总和为 5 ~ 80%,所述固化缓冲液包括磷酸缓冲液或柠檬酸溶液。

2. 权利要求 1 所述的骨科药物载体系统的制备方法,其特征在于:

(1) 含硼生物活性玻璃粉末的制备

含硼生物活性玻璃的组成是以氧化硼为网络主体,兼含氧化硅或氧化磷或其他网络氧化物的含钙玻璃;其中各类网络形成氧化物分子含量总和为 30 ~ 90%,氧化钙的分子含量为 5 ~ 60%,其它网络间隙碱金属、碱土金属、过渡金属、稀土金属氧化物的分子含量总和为 5 ~ 80%;

根据上述组成制得配合料,配合料是由分析纯原料,硼酸、磷酸氢二钠、氧化硅、碳酸钙及其它相应的碳酸盐或氧化物原料混合得到,经 900 ~ 1350℃ 0.5 ~ 4 小时熔制配合料成玻璃熔体,淬冷后获得无析晶的透明玻璃块体,将淬冷的玻璃块粉碎,筛分得到 1 μm ~ 300 μm 玻璃粉末,用于制备玻璃凝固体;

或:根据上述组成,选取它们的相应的醇化物,或相应的硝酸盐,或相应的草酸盐,完全溶解在乙醇中,在常温下,加水进行水解,制成溶胶,再经过一定时间陈化与干燥,待溶剂挥发后,形成凝胶玻璃,再经过适当热处理,获得无析晶的透明玻璃块体,经粉碎和筛分得到 1 μm ~ 300 μm 玻璃粉末,用于制备玻璃凝固体;

(2) 固化缓冲液制备

由玻璃粉末与固化缓冲液反应得到玻璃胶体;固化缓冲液是指能使玻璃粉末发生反应且在规定时间内能粘结成块体的化合物,固化缓冲液包括磷酸缓冲液或柠檬酸溶液;

磷酸固化缓冲液的组成与配制方法:取 2 ~ 4g 磷酸氢二铵和 0.5 ~ 1g 磷酸二氢铵溶于 4 ~ 8ml 去离子水中,分别用氨水或磷酸调节酸碱度 pH 为 7.0 ~ 8.5 之间;

柠檬酸固化缓冲液的组成与配制方法:取柠檬酸 1 ~ 9g,葡萄糖 1 ~ 3g 和 0.1 ~ 0.2g 壳聚糖溶于 6 ~ 8ml 去离子水中,缓冲液的酸碱度 pH 为 2.5 ~ 4.5 之间,并搅拌均匀;

固化缓冲液与生物活性玻璃粉末混合,反应成为生物活性玻璃胶体的混合比例为,生物活性玻璃粉末:固化缓冲液 = 1g : 0.1 ~ 2ml ;

(3) 整体型药物载体系统的制备

将生物活性玻璃凝固体在未凝固前与药物粉末混合,充分搅拌均匀,注入模成型,经固化后养护处理 0.1 ~ 48h,得到具有一定强度的整体型药物载体系统;

或者:将药物粉末与玻璃粉末混合,再将固化缓冲液滴加到此固体混合粉末中,充分搅拌均匀,在固体粉末凝固前浇到成形模中,养护成整体型药物载体系统;

或者:将药物溶解于固化缓冲液中,以含药物的固化缓冲液的溶液形式,加到玻璃粉末中,充分混合,制得整体型药物载体系统;

在固体混合物胶体填入成型模具时,加压成形或不加压成形;成形后的载药系统置于湿度为 > 95%,温度为在模拟体温 37℃ 环境中进行养护,最终得到有一定强度的整体型的

药物载体系统。

3. 根据权利要求 2 所述的骨科药物载体系统的制备方法,其特征在于:所述药物粉末颗粒尺寸小于 $45\ \mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求 2 所述的骨科药物载体系统的制备方法,其特征在于:所述药物的装载量为:1g 玻璃粉装载 2 ~ 300mg 药物。

5. 根据权利要求 2 所述的骨科药物载体系统的制备方法,其特征在于:所述的加压压力为 0 ~ 30MPa。

6. 根据权利要求 2 所述的骨科药物载体系统的制备方法,其特征在于:所述的碳酸盐为碳酸钠。

一种骨科药物载体系统及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物材料领域,涉及具有骨诱导性和完全可降解的骨科药物载体系统及其制备方法。

背景技术

[0002] 植入式药物缓释系统是将药物加载入某种载体中,而后将药物载体直接植入感染区,通过载体的特殊结构(通常有整体型和储库型二种结构形式),持续而均匀地并长期地释放药物达到杀灭靶的处细菌的一种方法。该法能够避免多次给药,药物释放速度波动大的缺点,使药物在靶的处达到、并持续较高的浓度,而非受药部位保持较低的全身血药浓度,从而消除了传统治疗中全身用药引发毒副作用的弊端,而且克服了药物难以进入缺乏血供病灶(例如骨髓处)的难点。长久以来,植入式药物缓释系统被认为是治疗骨感染或骨缺损的修复和防止术后病灶扩散的有效方法之一,引起了人们广泛的关注。

[0003] 70年代 Klemm 发明聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥载庆大霉素在治疗骨髓炎中取得了一定的疗效,但 PMMA 骨水泥结合属于放热过程而且温度较高,只可应用于耐高温的有限剂量的抗生素。此外,此类材料质地致密,没有骨引导和骨诱导作用,而且没有降解性能,单作药物治疗时需要二次手术取出。为改善药物载体的生物相容性,减少聚合时产生热量人们利用具有低发热量的自固化骨填充材料磷酸钙骨水泥作为药物载体。2003年,中国专利 CN1446589A 公开了利用磷酸钙骨水泥进行药物控释的方法。磷酸钙骨水泥是一类以各种磷酸钙盐粉末为主要成分的无机材料,它具有较好的生物相容性,但是该类材料不具有骨诱导性,同时降解速度较慢,不能较快地被新生骨替代。2005年,中国专利 CN1686557A 公开了使用硫酸钙作为药物载体的方法,该类材料有良好的生物相容性,相比磷酸钙类材料有较快的降解速度,不需要二次手术取出载体,但没有骨传导性和骨诱导性,植入部位仍有缺陷,仍是骨的薄弱部位。2001年美国专利 USP6197342 公开了采用生物活性玻璃陶瓷为基体的药物缓释系统的制备方法,该类材料具有良好的骨诱导性,但其主要以氧化硅为网络主体,在体内降解较为缓慢,且不能完全降解,同时制备过程相对骨水泥较为复杂。

[0004] 理想的药物载体系统除了能均匀地长期地释放药物之外,还应当具有良好的生物活性的,可以和骨组织相结合,具有骨传导性和骨诱导性,逐渐被降解吸收,由新骨组织代替,最终以自体骨组织的生长修复在给药和骨手术过程中留下的创伤,恢复骨的所有功能。基于此,提出一种新型的骨科药物的负载材料显然很有必要。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种具有骨诱导性的可完全降解的新型骨科药物缓释载体系统及其制备方法。以该法制备的药物载体系统具有药物缓释功能和完全的生物降解功能,能均匀地,长期地,局部地释放药物,然后载体自行消失;该系统还具有良好的生物活性,在给药处生长出新骨。

[0006] 为了达到上述目的,本发明的解决方案是:

[0007] 一种新型的骨科药物载体系统,其具备在骨患处提供均匀地、长期地给药的功能,还具备生物活性、骨诱导性和完全生物降解功能。

[0008] 所述的给药功能是指能对靶的部位供给无热稳定限制的各种抗生素、骨生长因子、抗结核药、抗肿瘤药以及无配伍禁忌情况下两种或两种以上药物的混合物;所说的均匀地、长期地给药是指在给药数小时至一天后,给出药物的浓度趋向稳定,释放浓度保持恒定3~10天。

[0009] 所说的有生物活性,骨诱导性是指药物载体系统能够与活体骨产生化学键合并且能够诱导新骨生长,完全生物降解性是指药物载体系统在体内给药时,同时能够与组织液发生降解反应,药物释放完毕,载体最终自行消失。

[0010] 进一步,该系统是整体形式的载体与药物复合系统,它是由含硼生物活性玻璃凝固体以及治疗骨科疾病的药物组成。两者可通过机械方法混合,在玻璃胶体凝固时,药物被包埋其中,构成整体形式的载药系统,其中治疗药物与玻璃凝固体的质量比例为:(0.1~15):100。

[0011] 所述的含硼生物活性玻璃凝固体由高反应活性的以氧化硼为网络主体的生物活性玻璃粉和固化缓冲液组成,其中生物活性玻璃粉与固化缓冲液的比例为:1g(玻璃粉):(0.1~2)ml(液体)。

[0012] 所述以氧化硼为网络主体的生物活性玻璃粉,其组成以氧化硼为网络主体,兼含氧化硅或氧化磷或其他网络氧化物的含钙玻璃。其中各类网络形成氧化物分子含量总和为30~90%,氧化钙的分子含量为5~60%,其它网络间隙碱金属,或碱土金属,或过渡金属,或稀土金属氧化物的分子含量总和为5~80%。按组成选取相应的原料,经在900~1350℃,熔制0.5~4小时,淬冷后获得玻璃块,粉碎成粉末,尺寸为1μm~300μm。也可按组成选取相应的醇化物,或相应的硝酸盐,或相应的草酸盐或其它的可溶性相应的盐,采用溶胶-凝胶法,低温合成玻璃,经过热处理获得玻璃块,经粉碎后,也同样可制取生物活性玻璃粉。

[0013] 所述的固化缓冲液,其能使玻璃粉末发生反应且能在0.1~4小时内粘结成块体的化合物,并不与所载的相应药物发生反应。典型的固化缓冲液有,磷酸缓冲液,柠檬酸缓冲液,以及其它各种多元酸的缓冲液。

[0014] 上述药物载体系统的制备方法,包括:

[0015] (1) 含硼生物活性玻璃粉末的制备

[0016] 含硼生物活性玻璃的组成是以氧化硼为网络主体,兼含氧化硅或氧化磷或其他网络氧化物的含钙玻璃。其中各类网络形成氧化物分子含量总和为30~90%,氧化钙的分子含量为5~60%,其它网络间隙碱金属,或碱土金属,或过渡金属,或稀土金属等氧化物的分子含量总和为5~80%。

[0017] 根据上述组成制得配合料,配合料是由分析纯原料,硼酸、磷酸氢二钠、氧化硅和碳酸钙及其它相应的各种碳酸盐或氧化物原料混合得到,经900~1350℃ 0.5~4小时熔制配合料成玻璃熔体,淬冷后获得无析晶的透明玻璃块体。将淬冷的玻璃块粉碎,筛分得到1μm~300μm玻璃粉末,用于制备玻璃凝固体。

[0018] 也根据上述组成,选取它们的相应的醇化物,或相应的硝酸盐,或相应的草酸盐以及相应的可溶性盐,完全溶解在乙醇中,在常温下,加水进行水解,制成溶胶,再经过一定时

间陈化与干燥,待溶剂挥发后,形成凝胶玻璃。再经过适当热处理,可获得无析晶的透明玻璃块体,经粉碎和筛分得到 $1\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ 玻璃粉末,用于制备玻璃凝固体。

[0019] (2) 固化缓冲液制备

[0020] 由玻璃粉末与固化缓冲液反应得到玻璃胶体。固化缓冲液是指能使玻璃粉末发生反应且在规定时间内能粘结成块体的化合物。典型的固化缓冲液有磷酸缓冲液、柠檬酸溶液和其它多元酸缓冲溶液。

[0021] 磷酸固化缓冲液的组成(按重量)与配制方法:取 $2 \sim 4\text{g}$ 磷酸氢二铵和 $0.5 \sim 1\text{g}$ 磷酸二氢铵溶于 $4 \sim 8\text{ml}$ 去离子水中,分别用氨水或磷酸调节酸碱度 pH 为 $7.0 \sim 8.5$ 之间。

[0022] 柠檬酸固化缓冲液的组成(按重量)与配制方法:取柠檬酸 $1 \sim 9\text{g}$,葡萄糖 $1 \sim 3\text{g}$ 和 $0.1 \sim 0.2\text{g}$ 壳聚糖溶于 $6 \sim 8\text{ml}$ 去离子水中,缓冲液的酸碱度 pH 为 $2.5 \sim 4.5$ 之间,并搅拌均匀。

[0023] 固化缓冲液与生物活性玻璃粉末混合,反应成为生物活性玻璃胶体的混合比例为, 1g (生物活性玻璃粉末): $0.1 \sim 2\text{ml}$ (固化缓冲液)。

[0024] (3) 整体型药物载体系统的制备

[0025] 将生物活性玻璃凝固体在未凝固前与药物粉末(颗粒尺寸小于 $45\ \mu\text{m}$) 混合,充分搅拌均匀,注入模成型,经固化后养护处理 $0.1 \sim 48\text{h}$,得到具有一定强度的整体型药物载体系统。

[0026] 为了使药物在系统中均匀分布,也可将药物粉末与玻璃粉末混合,再将固化缓冲液滴加到此固体混合粉末中,充分搅拌均匀,在固体粉末凝固前浇到成形模中,养护成整体型药物载体系统。

[0027] 另外,也可将药物溶解于固化缓冲液中,以含药物的固化缓冲液的溶液形式,加到玻璃粉末中,充分混合,同样也能制得整体型药物载体系统。

[0028] 药物的装载量为: 1g 玻璃粉装载 $2 \sim 300\text{mg}$ 药物。

[0029] 在固体混合物胶体填入成型模具时,可加压成形,或不加压成形。加压 $0 \sim 30\text{MPa}$,加压强度与胶体中固化液和生物活性玻璃粉末的比例,以及载药系统的成形要求有关。成形后的载药系统置于湿度为 $> 95\%$,温度为在模拟体温 37°C 环境中进行养护,最终得到有一定强度的整体型的药物载体系统。

[0030] 本发明所提出的以氧化硼为玻璃网络主体的新型的骨科药物的负载材料,具有高反应活性,能够在较低温度与固化缓冲液发生固化反应,几乎不产生热量,也与大多数药物不发生反应。各个玻璃颗粒通过表面反应层互相连接成网状结构,网结构的间隙可承载无热稳定限制的多种抗生素、骨生长因子、抗结核药、抗肿瘤药等药物。该材料与药物形成整体型载药系统,它能均匀地,长期地给药。该材料具备良好的生物可降解性能,在降解的同时形成多孔结构为药物释放提供扩散通道,以达到药物缓释效果。释药完毕,载体完全降解,最终自行消失。它还具有良好的生物相容性、生物活性和骨诱导性,在给药处长出新骨,修复在治疗和给药时留下的缺陷,可应用于骨科各种疾病的治疗。

附图说明

[0031] 图 1 为本发明实施例的一种新型的骨科药物载体系统的整体型结构示意图

(1- 药物粉末, 2- 生物活性玻璃颗粒, 3- 玻璃表面反应层)。

[0032] 图 2 为本发明实施例术后当天和 10 周后的 X 光片对比图。

[0033] (a) 术后当天 X 片照片, 1- 植入材料的阴影, (b) 术后 10 周 X 片照片, 2- 同一部位未见阴影。

[0034] 图 3 为本发明实施例对照组和药物载体组术后 10 周胫骨比较照片。

[0035] (a) 对照组截面照片, 1- 胫骨截面, 显示为空腔, (b) 药物载体组的截面照片 2- 胫骨截面, 显示骨髓腔内有新生骨形成。

[0036] 图 4 为本发明实施例药物载体系统释放曲线图。

[0037] 图 5 为本发明实施例药物载体在生理模拟液中浸泡前和浸泡 20d 后的 XRD 图。

具体实施方式

[0038] 实施例 1 生物活性玻璃基万古霉素药物载体

[0039] 用分析纯 Na_2CO_3 , CaCO_3 , H_3BO_3 , Na_2HPO_4 为原料, 按照表 1 的玻璃组成, 制备配合料, 将配合料混合均匀后, 在 $1100 \sim 1150^\circ\text{C}$ 于铂坩埚中熔制 2 小时后, 获得无气泡的玻璃液, 最后将熔融玻璃液淬冷, 得到透明无析晶玻璃块体。粉碎块体, 研磨筛取 $25 \sim 50 \mu\text{m}$ 间玻璃粉末。

[0040] 表 1 生物活性玻璃的化学组成

[0041] 化学组成 (wt%)

[0042] Na_2O CaO B_2O_3 P_2O_5

[0043] 10 24 60 6

[0044] 另将 40mg 万古霉素溶于 0.2ml 磷酸固化缓冲液中, 充分搅拌均匀, 加入 1g 筛得玻璃粉末, 继续搅拌均匀后填入模具之中。加压 10MPa 维持 15s, 脱模后放入湿度 $> 95\%$, 温度为 37°C 环境中养护 5h 得到药物载体。药物载体强度为 $30 \sim 50\text{MPa}$ 。

[0045] 使用若干组新西兰大白兔作治疗骨髓炎的药物载体系统的动物体内实验模型, 将上述万古霉素药物载体系统填充入感染的胫骨髓腔中, 定义为药物载体组, 另以硫酸钙取代生物活性玻璃作为药物载体作同样治疗, 定义为对照组。10 周后, 手术时取出胫骨标本, 作药物残存检查, 并作细菌培养, 观察是否有还存在致病菌金葡菌生长; 对胫骨截面观察并对药物载体组与对照组治疗效果进行对比, 考察是否有骨的生长和生长状况; 在术后当天及 10 周后拍摄 X 线片作比较, 考察载药系统在体内是否完全降解。

[0046] 对上述几组的临床动物实验结果作了鉴定: 10 周后, 胫骨处均已无万古霉素残存, 细菌培养结果均为阴性。表明载药系统中药物已释放完毕, 骨髓炎得到了有效的控制。X 光照片如图 2 所示, 术后当天的照片 2(a) 与术后 10 周 2(b) 的对比表明, 药物载体组的载药系统在动物体内 10 周内已经达到全部降解。从与对照组治疗结果如图 3(a) 的空腔对比显示, 10 周后药物载体组的载药系统的降解引起了骨髓腔内部新骨的生成, 如图 3(b) 所示, 说明了药物载体组载药系统的载体有良好的骨诱导性能。

[0047] 实施例 2 生物活性玻璃基利福平药物载体

[0048] 用分析纯 Na_2CO_3 , CaCO_3 , H_3BO_3 , SiO_2 , Na_2HPO_4 为原料, 按照见表 2 的玻璃组成制备配合料。将配合料混和均匀后, 在 $1200 \sim 1250^\circ\text{C}$ 于铂坩埚中熔制 2h 后, 获得无气泡的玻璃液, 最后将熔融玻璃液淬冷, 得到透明无析晶玻璃。研磨筛取 $25 \sim 50 \mu\text{m}$ 间玻璃粉末。

将 40mg 利福平与 700mg 玻璃粉末充分混合,滴入 0.2ml 的磷酸固化缓冲液,充分搅拌均匀后填入模具之中。不施加压力,自由成形。将模具放入湿度 > 95%,温度为 37℃环境中无菌养护 5h,脱模得到药物载体。药物强度为 15 ~ 20MPa。

[0049] 表 2 生物活性玻璃的化学组成

[0050] 化学组成 (wt%)

[0051]	Na ₂ O	CaO	B ₂ O ₃	SiO ₂	P ₂ O ₅
[0052]	10	24	40	20	6

[0053] 将载有利福平药物载体系统于烘箱中烘干,准确称取试样的重量 W_1 。将药物载体按照质量与溶液体积比为 1g : 100ml 浸泡于生理模拟液中。将浸泡液置于 37℃恒温箱中,每隔 24h 换液一次。用紫外分光光度计检测药物浓度。浸泡 20d 后,取出药物载体,在烘箱中烘干,准确称取重量 W_2 ,药物载体失重率 S 由下式表示:

$$[0054] \quad S = \frac{W_1 - W_2}{W_1},$$

[0055] 用 XRD 检测浸泡前后药物载体的物相变化。

[0056] 药物载体在模拟液中药物释放曲线如图 4 所示,在第一个 24h 释放速率最快达到总药量的 50%,但是自第三天后,释药量趋向稳定,每天的释药量略有递减,20d 后药物释放的总量达 90%。药物载体的失重率 S 达 68%左右,而通过理论计算药物载体系统完全转化为羟基磷灰石的失重率为 72%,说明 20d 后,接近完全降解。XRD 的物相鉴定结果如图 5,表明降解产物为羟基磷灰石相,说明药物载体具有生物活性,能转化成骨的无机矿物组成,羟基磷灰石。

[0057] 上述体内和体外实例说明,所发明的生物活性玻璃基药物载体系统,成型方便,成型温度低,具有持续缓释药物性能,而且能够发生降解生成羟基磷灰石具有良好的生物活性和骨诱导性,是一种性能优越的骨科药物载体系统。

[0058] 上述的对实施例的描述是为便于该技术领域的普通技术人员能理解和应用本发明。熟悉本领域技术的人员显然可以容易地对这些实施例做出各种修改,并把在此说明的一般原理应用到其他实施例中而不必经过创造性的劳动。因此,本发明不限于这里的实施例,本领域技术人员根据本发明的揭示,对于本发明做出的改进和修改都应该在本发明的保护范围之内。

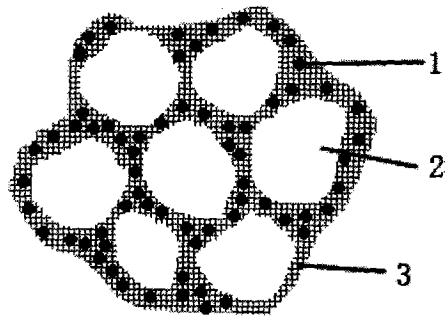


图 1

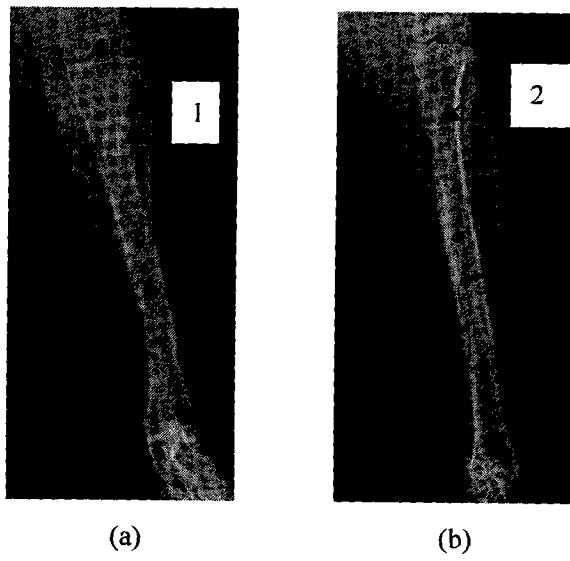


图 2

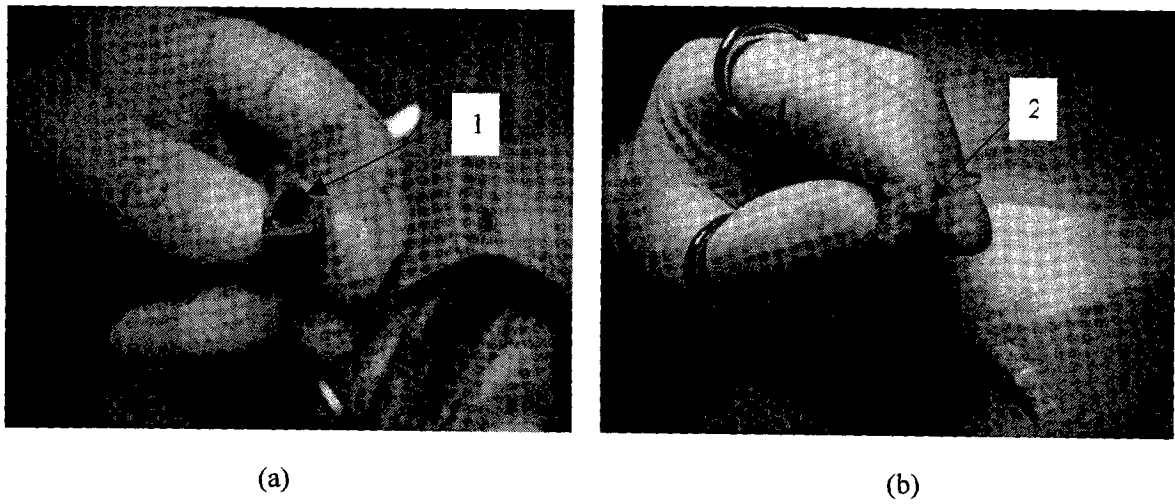


图 3

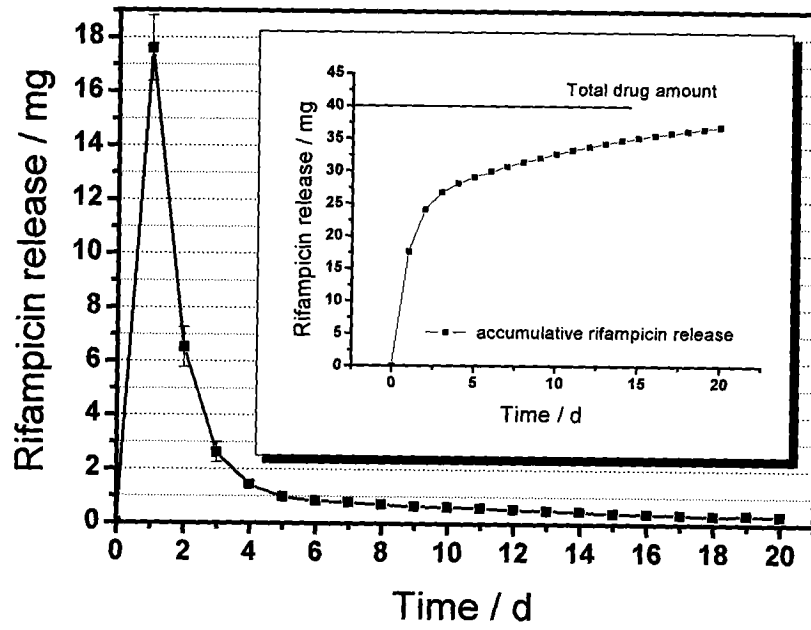


图 4

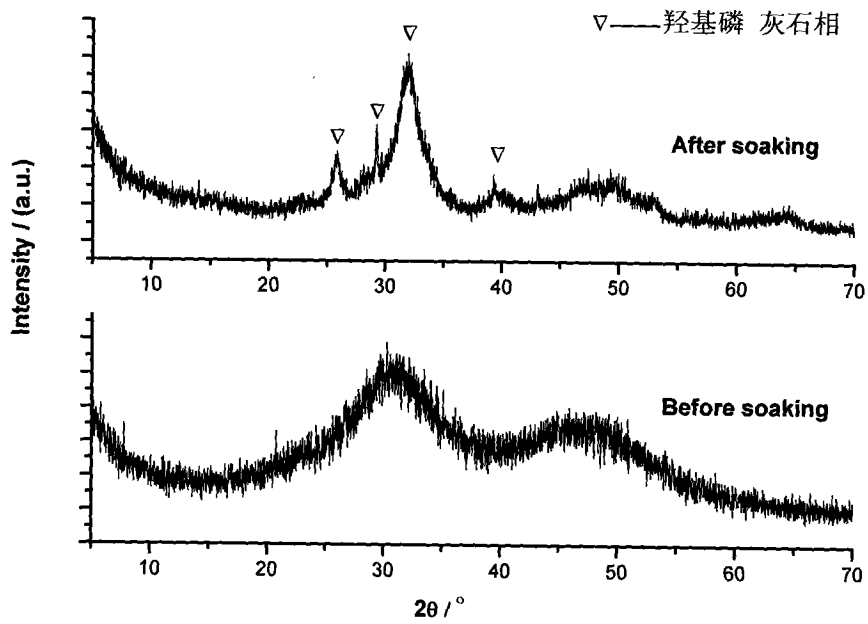


图 5