



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107428534 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201580039583.1

E·范德普卢

(22)申请日 2015.06.22

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

(30)优先权数据

PCT/CH2014/000085 2014.06.23 CH

代理人 郭广迅 李渤

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.19

(51)Int.Cl.

C01B 25/32(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CH2015/000092 2015.06.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/196309 EN 2015.12.30

(71)申请人 马泰斯贝特拉驰股份公司

地址 瑞士贝特拉驰

申请人 佰欧维恩图斯有限责任公司

(72)发明人 A·德加斯帕罗 N·范加德兰

M·博纳 H·泽赫曼

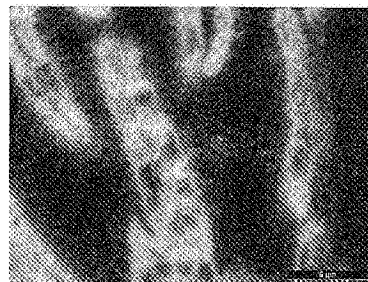
权利要求书4页 说明书7页 附图5页

(54)发明名称

用于制备多孔贫钙羟磷灰石颗粒的方法

(57)摘要

该方法用于制备多孔贫钙羟磷灰石颗粒并且包括以下步骤:(a)使无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒在pH值小于10并且包含 PO_4^{3-} 离子的碱性水溶液中经历温育;其中无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒包括最小平均直径为3微米的相互连通的孔;(b)用水洗涤在步骤a)的温育之后获得的颗粒;(c)干燥获得的贫钙羟磷灰石的多孔颗粒;由此(d)在步骤a)的温育中存在的 PO_4^{3-} 离子的量至少与用于步骤(a)的颗粒的 SO_4^{2-} 离子的量一样大。由本发明获得的多孔贫钙羟磷灰石颗粒可以有目的地作用于生物活性物质,特别是用于蛋白质的载体。



1. 用于制备多孔贫钙羟磷灰石颗粒的方法,其包括以下步骤:
 - (a) 使无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒在pH值小于10并且包含 PO_4^{3-} 离子的碱性水溶液中经历温育;由此所述无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒包括最小平均直径为3微米的相互连通的孔;
 - (b) 用水洗涤在步骤a)的温育之后获得的颗粒;
 - (c) 干燥获得的贫钙羟磷灰石的多孔颗粒;由此
 - (d) 在步骤a)的温育中存在的 PO_4^{3-} 离子的量至少与用于步骤(a)的颗粒的 SO_4^{2-} 离子的量一样大。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于使在步骤a)中获得的颗粒在pH值大于10并且任选地包含 PO_4^{3-} 离子的碱性水溶液中经历第二次温育,由此优选地,在所述第一次和第二次温育中存在的 PO_4^{3-} 离子的量的总和至少与用于步骤(a)的颗粒的 SO_4^{2-} 离子的量一样大。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于用于步骤a)中的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒获自CSD微粒,所述CSD微粒已经与致孔物质混合,并通过使所述致孔物质分解的热处理和烧结使其多孔。
4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有针状形状。
5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有薄片状形状。
6. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒是针状形状的微粒的混合物和薄片状形状的微粒的混合物。
7. 根据权利要求3至6中的一项所述的方法,其特征在于大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有在2.5至6.0的范围内,优选在3至5的范围内的平均纵横比。
8. 根据权利要求3至7中的一项所述的方法,其特征在于用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有超过 $10\mu\text{m}$ 的平均长度。
9. 根据权利要求1至8中的一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中仅使用无水硫酸钙(CSA)的颗粒。
10. 根据权利要求1至9中的一项所述的方法,其特征在于步骤(a)的碱性水溶液包含 $(\text{NH}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)$ 、 $(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)$ 或 $(\text{NH}_4)_3(\text{PO}_4)$ 中的任一种和NaOH或KOH中的任一种。
11. 根据权利要求1至10中的一项所述的方法,其特征在于所述碱性水溶液包含NaOH或KOH。
12. 根据权利要求1至11中的一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)的温育中液体与粉末之比为至多 15ml/g ,优选为至多 10ml/g 。
13. 根据权利要求2至12中的一项所述的方法,其特征在于在第二次温育中液体与粉末之比低于或等于 15ml/g ,优选低于或等于 10ml/g 。
14. 根据权利要求1至13中的一项所述的方法,其特征在于步骤(a)的温育在 60°C 至 100

℃并且优选在70℃至90℃的温度下进行。

15. 根据权利要求2至14中的一项所述的方法,其特征在于所述第二次温育在60℃至100℃并且优选在70℃至90℃的温度下进行。

16. 根据权利要求2至15中的一项所述的方法,其特征在于在所述第二次温育后,用水洗涤所述颗粒。

17. 根据权利要求1至16中的一项所述的方法,其特征在于通过喷雾干燥方法获得无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的多孔颗粒。

18. 根据权利要求17所述的方法,其特征在于控制所述喷雾干燥方法以制备平均直径在425 μm 以下的球形颗粒。

19. 根据权利要求1至18中的一项所述的方法,其特征在于通过首先固化由CSA、CSH或CSD粉末和水溶液或非水溶液的混合物组成的浆料,然后将得到的块破碎成颗粒获得CSA、CSH或CSD的多孔颗粒。

20. 根据权利要求19所述的方法,其特征在于所述固化方法选自:

- (i) 干燥,优选通过毛细作用力;
- (ii) 胶合,优选通过使用具有胶合特性的添加剂;
- (iii) 当使用CSH时与水溶液的胶结反应;或
- (iv) 冷冻,接着冷冻干燥,优选在液氮中。

21. 根据权利要求1至20所述的方法,其特征在于在固化方法中使用粘合剂。

22. 根据权利要求1至21所述的方法,其特征在于使用高剪切混合器使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形并煅烧。

23. 根据权利要求1至22所述的方法,其特征在于通过挤出接着通过滚圆使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形,优选使用微晶纤维素,通过挤出接着通过滚圆使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形。

24. 根据权利要求19至23中的一项所述的方法,其特征在于在权利要求19所述的造粒步骤之前或之后,在650°至1100℃,优选为680°至800℃的范围内进行另外的烧结步骤。

25. 根据权利要求1至24中的一项所述的方法,其特征在于使用致孔剂以获得步骤a)的颗粒中的孔。

26. 根据权利要求25所述的方法,其特征在于所述致孔剂包含平均直径在1至700微米的范围内的微粒。

27. 根据权利要求26所述的方法,其特征在于所述致孔剂包含平均直径在3至20微米的范围内的微粒。

28. 根据权利要求26所述的方法,其特征在于所述致孔剂包含平均直径在100至500微米的范围内的微粒。

29. 根据权利要求25至28中的一项所述的方法,其特征在于所述致孔剂由完全可燃的材料制成。

30. 根据权利要求25至28中的一项所述的方法,其特征在于通过溶解,优选通过溶剂去结合方法去除所述致孔剂。

31. 根据权利要求25至30中的一项所述的方法,其特征在于所述致孔剂包含小于50ppm的重金属。

32. 根据权利要求25至31中的一项所述的方法,其特征在於所述致孔剂是多糖,并且优选地选自以下材料组:面粉、糖、淀粉、羧甲基纤维素、纤维素。

33. 根据权利要求25至31中的一项所述的方法,其特征在於所述致孔剂是多元醇,并且优选地选自以下材料组:甘露醇、聚乙二醇、聚-(2-乙基-2-噁唑啉)、聚乙烯醇。

34. 根据权利要求25至33中的一项所述的方法,其特征在於以包括硫酸钙和致孔剂的固体含量的至少0.5重量%,优选为至少10重量%的量使用所述致孔剂。

35. 根据权利要求25至34中的一项所述的方法,其特征在於以包括硫酸钙和致孔剂的固体含量的至多60重量%,优选为至多40重量%,优选为至少10重量%的量使用所述致孔剂。

36. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在於使用发泡剂以获得步骤a)的颗粒中的孔。

37. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在於使用过氧化氢以获得步骤a)的颗粒中的孔。

38. 根据权利要求1至37中的一项所述的方法,其特征在於步骤a)的温育包括搅拌溶液中的颗粒。

39. 根据权利要求2至38中的一项所述的方法,其特征在於所述第二次温育包括搅拌溶液中的颗粒。

40. 根据权利要求1至39中的一项所述的方法,其特征在於在完全转化为贫钙羟磷灰石(CDHA)后干燥获得的颗粒包括在高于60°C,优选在60°C至100°C的温度下的加热步骤。

41. 根据权利要求1至40中的一项所述的方法,其特征在於在步骤a)的温育之前测定的颗粒的孔隙率大于40%,优选大于50%。

42. 根据权利要求1至41中的一项所述的方法,其特征在於存在于步骤a)的温育中的 PO_4^{3-} 离子的量是颗粒中的 SO_4^{2-} 离子的量的至少两倍。

43. 根据权利要求2至41中的一项所述的方法,其特征在於存在于所述第一次和第二次温育中的 PO_4^{3-} 离子的量的总和是颗粒中的 SO_4^{2-} 离子的量的至少两倍。

44. 根据权利要求1至43中的一项所述的方法,其特征在於在步骤(a)中使用的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒包含小于1重量%,优选小于0.2重量%的碳残渣。

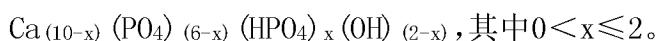
45. 多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在於:

- a) 所述颗粒包含多个最小平均直径为3微米的微孔;
- b) 所述微孔通过平均直径大于1微米的通道相互连通;和
- c) 所述微孔具有小于20微米的平均直径。

46. 根据权利要求45所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在於所述颗粒具有高于 $30\text{m}^2/\text{g}$,优选高于 $50\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

47. 根据权利要求45或46所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在於所述颗粒具有低于 $120\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

48. 根据权利要求45至47中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在於所述颗粒具有对应于下式的组成:



49. 根据权利要求45至48中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在于所述颗粒具有在1.51至1.59的范围内的Ca:P比。

50. 根据权利要求45至49中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在于其包括酸性残渣。

51. 根据权利要求45至50中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在于大部分多孔贫钙羟磷灰石颗粒具有大于50微米的平均直径。

52. 根据权利要求45至51中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在于大部分多孔贫钙羟磷灰石颗粒具有小于3000微米的平均直径。

53. 多孔颗粒,其通过在高于600°C的温度下烧结权利要求45至52所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒以转化双相磷酸钙中的贫钙羟磷灰石获得。

54. 多孔颗粒,其通过在低于1000°C的温度下烧结权利要求45至53所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒以转化双相磷酸钙中的贫钙羟磷灰石获得。

55. 根据权利要求45至54中的一项所述的多孔贫钙羟磷灰石颗粒作为用于生物活性物质,特别是用于蛋白质的载体的用途。

用于制备多孔贫钙羟磷灰石颗粒的方法

[0001] 发明背景

1. 发明领域

[0002] 本发明涉及根据权利要求1的前序部分的用于制备多孔贫钙羟磷灰石颗粒的方法和根据权利要求45的前序部分的多孔贫钙羟磷灰石颗粒。

[0003] 2. 相关技术的描述

[0004] 由Liu等人的US5,462,722已知用于转化硫酸钙的微粒的方法,其包括在预热的pH为至少10的磷酸盐的碱性水溶液中对所述硫酸钙的微粒进行单一温育(incubation)步骤。Liu等人未记载在其单一温育之前硫酸钙颗粒存在任何孔,并且因此未记载其尺寸。Liu等人未公开关于颗粒的微结构的任何信息。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明的目的是提供用于制备具有预定的微结构的多孔贫钙羟磷灰石颗粒的方法,所述预定的微结构使其特别可用作生物活性物质的载体。本发明的另一个目的是提供包含多个微孔的多孔贫钙羟磷灰石颗粒,所述微孔具有3微米的最小平均直径,并且通过平均直径大于1微米的通道相互连通。

[0007] 本发明通过包括权利要求1的特征的方法以及采用包括权利要求45的特征的多孔贫钙羟磷灰石颗粒解决了所提出的问题。

[0008] 定义:

[0009] CSH

[0010] 半水合硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)。其可以是 α -CSH或 β -CSH。 α -CSH通过水热条件(例如,高压釜)由CSD获得,并且 β -CSH通过(例如,在约120°C下)干燥CSD获得。

[0011] CSA

[0012] 无水硫酸钙(CaSO_4)。其可以为三种类型: γ -CSA(由约150至300°C获得), β -CSA(在高于300°C的温度下获得), α -CSA(在高于1180°C的温度下获得)。

[0013] CSD

[0014] 二水合硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)。

[0015] CDHA

[0016] 是具有通式 $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{(2-x)}$ 的任何羟磷灰石,其中x大于0(最大:2)。

[0017] SSA

[0018] 为比表面积。

[0019] 纵横比

[0020] 几何形状的纵横比是其不同维度的尺寸之比,并且表示为由冒号隔开的两个数字(x:y)。值x和y不表示几何形状的实际尺寸。在具有多于两个维度的物体中,纵横比仍然可以定义为最长尺寸与最短尺寸之比。

[0021] 根据本发明的方法能够制备具有高比表面积的多孔贫钙羟磷灰石颗粒。当根据本

发明的颗粒用作用于生物活性物质,特别是用于蛋白质的载体时,该参数是重要的。

[0022] 根据本发明的方法的步骤a)中的温育的目的在于将硫酸钙转化为磷酸钙。

[0023] 本发明的另外的有利的实施方案可以表述如下:

[0024] 在另外的实施方案中,使在步骤a)中获得的颗粒在pH值大于10并且任选地包含 PO_4^{3-} 离子的碱性水溶液中经历第二次温育。该第二次任选的温育具有以下目的:(i)清除颗粒上不想要的离子种类(例如,铵离子),(ii)提高颗粒的残留pH(residual pH),和(iii)根据以下等式将可能剩余的CSA残渣转化为DDHA:
$$9 \text{ CaSO}_4 + 9 (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 6 \text{ NaOH} \rightarrow \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH} + 9 (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 3 \text{ Na}_2\text{HPO}_4 + 5 \text{ H}_2\text{O}.$$

[0025] 在另外的实施方案中,用于步骤a)中的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒获自CSD微粒,所述CSD微粒已经与致孔物质混合,并通过使致孔物质分解的热处理和烧结使其多孔。

[0026] 大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒可以包含针形微粒。

[0027] 大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒可以包含薄片形微粒。

[0028] 优选地,大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒可以包含针形微粒和薄片形微粒的混合物,是针形微粒的混合物和薄片形微粒的混合物。

[0029] 在另外的实施方案中,大部分用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有在2.5至6.0的范围内,优选在3至5的范围内的平均纵横比。

[0030] 用于制备用于步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有超过 $10\mu\text{m}$ 的平均长度。

[0031] 在具体的实施方案中,在步骤(a)中仅使用无水硫酸钙(CSA)的颗粒。

[0032] 此外,步骤(a)的碱性水溶液可以包含 $(\text{NH}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)$ 、 $(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)$ 或 $(\text{NH}_4)_3(\text{PO}_4)$ 中的任一种,和NaOH或KOH中的任一种。

[0033] 在另外的实施方案中,在步骤(a)的第一次温育中液体与粉末之比为至多 15ml/g ,优选为至多 10ml/g 。在另一个实施方案中,在第二次温育中液体与粉末之比低于或等于 15ml/g ,优选低于或等于 10ml/g 。

[0034] 在另外的实施方案中,步骤(a)的温育在 60°C 至 100°C 并且优选在 70°C 至 90°C 的温度下进行。

[0035] 在另外的实施方案中,第二次温育在 60°C 至 100°C 并且优选在 70°C 至 90°C 的温度下进行。此外,在第二次温育后,可以用水洗涤所述颗粒。

[0036] 在另外的实施方案中,通过喷雾干燥方法获得无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的多孔颗粒。可以控制所述喷雾干燥方法以便于制备平均直径在 $425\mu\text{m}$ 以下的球形颗粒。

[0037] 在另外的实施方案中,通过首先固化由CSA、CSH或CSD粉末和水溶液或非水溶液的混合物组成的浆料,然后将得到的块破碎成颗粒获得CSA、CSH或CSD的多孔颗粒。固化方法可以选自:

- [0038] (i) 干燥, 优选通过毛细作用力;
- [0039] (ii) 胶合, 优选通过使用具有胶合特性的添加剂;
- [0040] (iii) 当使用CSH时与水溶液的胶结反应; 或
- [0041] (iv) 冷冻, 接着冷冻干燥, 优选在液氮中。
- [0042] 在另外的实施方案中, 在固化方法中使用粘合剂。
- [0043] 可以使用高剪切混合器使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形并煅烧。可以通过挤出接着通过滚圆使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形, 优选使用微晶纤维素, 通过挤出接着通过滚圆使CSA、CSD或CSH多孔颗粒成形。
- [0044] 在另外的实施方案中, 在权利要求19的造粒步骤之前或之后, 在650°至1100°C, 优选为680°至800°C的范围内进行另外的烧结步骤。
- [0045] 在另外的实施方案中, 使用致孔剂以获得步骤a) 的颗粒中的孔。所述致孔剂可以包含平均直径在1至700微米的范围内的微粒。这能够在无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD) 或半水合硫酸钙(CSH) 的颗粒中获得相互连通的孔, 以及降低在CDHA颗粒内形成致密CDHA核的风险。
- [0046] 致孔剂可以包含平均直径在3至20微米的范围内的微粒。供选择地, 所述致孔剂可以包含平均直径在100至500微米的范围内的微粒。
- [0047] 致孔剂可以由完全可燃的材料制成。
- [0048] 此外, 可以通过溶解, 优选通过溶剂去结合方法去除所述致孔剂。溶剂去结合方法后面可以是热步骤, 以完成分解或使基体烧结并增加机械强度。也可以使用超临界去结合。
- [0049] 致孔剂应优选包含少于50ppm的重金属。
- [0050] 致孔剂可以是多糖, 并且优选地选自以下材料组: 面粉、糖、淀粉、羧甲基纤维素、纤维素。
- [0051] 致孔剂可以是多元醇, 并且优选地选自以下材料组: 甘露醇、聚乙二醇、聚-(2-乙基-2-噁唑啉)、聚乙烯醇。
- [0052] 可以以包括硫酸钙和致孔剂的固体含量的至少0.5重量%, 优选为至少10重量%的量使用致孔剂。可以以包括硫酸钙和致孔剂的固体含量的至多60重量%, 优选为至多40重量%, 优选为至少10重量%的量使用致孔剂。
- [0053] 在另外的实施方案中, 使用发泡剂以获得步骤a) 的颗粒中的孔。
- [0054] 在另外的实施方案中, 使用过氧化氢以获得步骤a) 的颗粒中的孔。
- [0055] 在另外的实施方案中, 第一次和/或第二次温育包括搅拌溶液中的颗粒。
- [0056] 在另外的实施方案中, 在完全转化为CDHA后干燥获得的颗粒包括在高于60°C, 优选在60°C至100°C的温度下的加热步骤。完全转化是指多于95%的颗粒包含CDHA, 其余是CSA、DCPD(透磷钙石; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 和/或DCP(三斜磷钙石; CaHPO_4)。
- [0057] 在另外的实施方案中, 在第一次温育之前测量的颗粒的孔隙率大于40%, 优选大于50%。
- [0058] 优选地, 存在于步骤a) 的温育中(以及优选地还在第二次温育中)的 PO_4^{3-} 离子的量的总和是颗粒中的 SO_4^{2-} 离子的量的至少两倍。
- [0059] 在另外的实施方案中, 在步骤(a)中使用的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD) 或半水合硫酸钙(CSH) 的颗粒包含小于1重量%, 优选为小于0.2重量%的碳残渣。

[0060] 本发明还涉及多孔贫钙羟磷灰石颗粒,其特征在于:a)所述颗粒包含多个最小平均直径为3微米的微孔;和b)所述微孔通过平均直径大于1微米的通道相互连通。

[0061] 在具体的实施方案中,所述颗粒包含多个平均直径小于20微米的微孔。优选地,所述颗粒具有高于 $30\text{m}^2/\text{g}$,更优选高于 $50\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。

[0062] 优选地,所述颗粒具有低于 $120\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。由于颗粒的目的是用作蛋白质载体,因此高比表面积将增加在表面上存在的蛋白质。与 β -TCP相比获得了高值(高于 $30\text{m}^2/\text{g}$)—该 β -TCP由于在高温下不必须进行热处理,这将导致SSA值降低。

[0063] 在另外的实施方案中,所述颗粒具有对应于 $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{(2-x)}$ 的组成,其中x可以在 $0 < x \leq 2$ 的范围内变化。

[0064] 优选地,所述颗粒具有在1.51至1.59的范围内的Ca:P比。

[0065] 在另外的实施方案中,所述多孔贫钙羟磷灰石颗粒包括酸性残渣。

[0066] 在另外的实施方案中,CDHA颗粒直径大于50微米。优选地,CDHA颗粒直径小于3000微米。

[0067] 在另外的实施方案中,通过在高于 600°C 的温度下烧结多孔贫钙羟磷灰石颗粒以转化双相磷酸钙中的贫钙羟磷灰石获得多孔颗粒。双相磷酸钙是 β -磷酸三钙和羟磷灰石的混合物。

[0068] 可以通过在低于 1000°C 的温度下烧结多孔贫钙羟磷灰石颗粒以转化双相磷酸钙中的贫钙羟磷灰石获得多孔颗粒。

[0069] 通过本发明获得的多孔贫钙羟磷灰石颗粒可以有目的地作用于生物活性物质,特别是用于蛋白质的载体。

[0070] 附图简述

[0071] 以下将通过实例并参照附图来描述本发明的若干实施方案,其中:

[0072] 图1示出了在来自实施例2的颗粒的第二次温育后,围绕结构的纤维状层的形成。

[0073] 图2a显示CSA微结构。

[0074] 图2b显示了形成针状物以及由于该现象导致的孔径降低的CDHA微结构。

[0075] 图3显示了第二次温育之后的颗粒的微结构。

[0076] 图4显示了采用 0.1M HCl 浸出的结构的开口。

[0077] 图5a显示了在第一次温育1.5h后NaOH温育时间(1.5、6和48h)的影响。

[0078] 图5b显示了在第一次温育120h后NaOH温育时间(1.5、6和48h)的影响。

[0079] 图6a显示了在每个温育步骤之后温育温度对SSA值的影响。

[0080] 图6b显示了在每个温育步骤之后温育温度对CDHA含量的影响。

[0081] 图7显示了颗粒的残留pH值和SSA值之间的关系。

[0082] 图8显示了用于制备用于根据本发明的方法的步骤(a)的颗粒的原材料之一。具有针/板状形态的该原材料对应于实施例1中描述的CSD微粒。

[0083] 以下实施例进一步更详细地阐明本发明。

[0084] A) 用于合成根据本发明的方法的步骤a)中的离析物的实施例。

[0085] 实施例1

[0086] 将300g的CSD($d_{50}:22 \pm 18\mu\text{m}$)微粒(如图8所示)与280ml去矿质水、120g玉米淀粉($d_{50}:12 \pm 4\mu\text{m}$)和8.4g Duramax B-1000混合5分钟,直到获得适合的浆料粘度。将该浆料倾

倒至矩形模具中,并在干燥柜中在80℃下干燥48小时。然后使用锤子和凿子将材料预破碎成约2 x 2 x 2cm的尺寸,之后在空气中在750℃下热处理,以使有机物分解和烧结。然后获得β-CSA相。使用颚式破碎机(jaw crusher)获得适合的颗粒尺寸。对于β-CSA颗粒,达到60±2%的孔隙率。

[0087] 大部分用于制备根据本发明的方法的步骤a)的无水硫酸钙(CSA)、二水合硫酸钙(CSD)或半水合硫酸钙(CSH)的颗粒的CSD微粒具有如图8所示的针/板状形态,平均长度接近16微米,标准偏差接近6微米,宽度范围为4至100微米。

[0088] 测量图8中所示的35个微粒的宽度,得到5.1的平均值(标准偏差为2.8),最小尺寸为1.12微米且最大尺寸为15.5微米。因此,平均纵横比长度/宽度可以接近3。然而,由于部分晶体为薄片的形式—并且该薄片可能平铺—平均纵横比可以高达5。为了证实这一点,分析了制备后的样品的图像,并且计算出更高的纵横比($16.1/2.9$ ≈大约5),长度在3至41微米的范围内,并且厚度在0.9至6.2微米的范围内。

[0089] 实施例2

[0090] 在Turbula混合器中将90g γ-CSA(通过在160℃下干燥CSD 16h获得)与5.6g硬脂酸和100g造孔剂(50g聚乙二醇(尺寸在200-400μm之间)和50g甘露醇(尺寸在5-30μm之间))混合。将粉末倾倒入模具中,并压制至最高达200巴。然后使用锤子和凿子将得到的模型预破碎至约2 x 2 x 2cm的尺寸并在800℃下热处理。然后使用颚式破碎机获得适合的β-CSA颗粒尺寸。在温育后,获得50+/-7%的孔隙率和2至350μm的孔径,如通过材料学图像截面的图像分析确定的。

[0091] 实施例3

[0092] 将12gα-CSH(通过在120℃下高压处理CSD 1h获得)与6g玉米淀粉($d_{50}:12 \pm 4\mu\text{m}$)手动混合,同时使用搅拌桨(propeller)混合50g石蜡和4滴span 85。然后将8mL的0.01M CaSO₄倾倒在粉末上并使用搅拌桨混合;然后添加石蜡+span 85混合物。在1000RPM下搅拌得到的糊料,直到获得适合的液滴尺寸。温育液滴1小时30分以实现CSH向CSD的转化以及伴随的液滴硬化。然后用30mL石油精洗涤颗粒(=硬液滴)并过滤。重复这些步骤直到获得足够的颗粒量。然后在800℃下热处理颗粒并获得β-CSA相。孔径和孔隙率分别确定为5至30μm和44至60%。

[0093] 实施例4

[0094] 将12gα-CSH(通过在120℃下高压处理CSD 1h获得)与6g玉米淀粉($d_{50}:12 \pm 4\mu\text{m}$)手动混合,同时使用搅拌桨混合50g石蜡和4滴span85。然后将8mL的0.01M CaSO₄倾倒在粉末上并使用搅拌桨混合;然后添加石蜡+span 85混合物。在1000RPM下搅拌得到的糊料,直到获得适合的液滴尺寸。温育液滴1小时30分以实现CSH向CSD的转化以及伴随的液滴硬化。然后用30mL石油精洗涤颗粒(=硬液滴)并过滤。重复这些步骤直到获得足够的CSD的颗粒量。

[0095] 实施例5

[0096] 将12gα-CSH(通过在120℃下高压处理CSD 1h获得)与6g玉米淀粉($d_{50}:12 \pm 4\mu\text{m}$)手动混合,同时使用搅拌桨混合50g石蜡和4滴span85。然后将8mL的0.01M CaSO₄倾倒在粉末上并使用搅拌桨混合;然后添加石蜡+span 85混合物。在1000RPM下搅拌得到的糊料,直到获得适合的液滴尺寸。温育液滴1小时30分以实现CSH向CSD的转化以及伴随的液滴硬化。

然后用30mL石油精洗涤颗粒(=硬液滴)并过滤。重复这些步骤直到获得足够的CSD的颗粒量。

[0097] 在120°C下对获得的CSD颗粒高压处理(超过1atm的压力和100%湿度)3小时,以获得纯的CSH颗粒。

[0098] B) 用于将(实施例1至5中获得的)颗粒转化为CDHA的实施例。

[0099] 实施例6

[0100] 在500mL密闭容器中准备待转化的50g β -CSA、188mL 4.4M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 和9mL 1M NaOH。磷酸根离子与硫酸根离子之比为约2.2。通过实施例1至3所述的技术之一制备颗粒,但不仅限于此。

[0101] 在80°C下使颗粒在溶液中老化24h,伴随1rpm的旋转以避免结块,使用总共约1L的水以若干步洗涤颗粒并过滤。然后将过滤的颗粒在80°C下在干燥柜中干燥15小时。该方法能够制备由多于95wt.%的比表面积值高于 $30\text{m}^2/\text{g}$ 的CDHA组成的颗粒。

[0102] 实施例7

[0103] 在500mL密闭容器中在80°C下预热188mL 4.4M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 和6mL 1.5M NaOH(溶液pH:8.4)的混合物。然后,添加50g β -CSA颗粒。磷酸根与硫酸根的摩尔比为约2.2。

[0104] 通过实施例1至5所述的技术之一制备颗粒,但不仅限于此。在80°C下使颗粒在溶液中老化24h,采用1rpm的缓慢旋转速率以避免颗粒碎裂和结块,在开始第二次温育之前使用总共约1L的水以若干步洗涤颗粒并过滤。在80°C下预热250mL 0.5M NaOH(pH 13),然后将50g预转化的颗粒倾倒入溶液中并使其在相同温度下老化24h。使用1L去矿质水洗涤颗粒,过滤并在干燥柜中在80°C下干燥过夜。该方法能够制备由多于95wt.%的比表面积值高于 $30\text{m}^2/\text{g}$ 的CDHA组成的颗粒。

[0105] 通过使颗粒遍布(impregnating)在树脂中并对其进行抛光,证实了尺寸为0.71至1.4mm的如在实施例4中温育的实施例2的颗粒的微结构。

[0106] 在图1和图2中所示的SEM图像显示硫酸钙的转化导致在初始硫酸钙结构顶部形成1-2 μm 厚的多孔涂层。换言之,硫酸钙充当用于形成CDHA的模板。这也解释了为何硫酸钙颗粒(=模板)的微孔相互连通应大于 $3\mu\text{m}$ 以防止其在CDHA形成期间闭合。

[0107] 在第二次温育之后,颗粒的核显得致密(图3),表明硫酸钙向CDHA的转化在颗粒中心开始。

[0108] 通过在0.1M HCl中温育颗粒数分钟,优选多于5分钟,可以在颗粒表面上获得高度相互连通的微孔隙率(图4)。

[0109] 实施例8

[0110] 实施例7中的转化程度取决于磷酸根离子和硫酸根离子之间的比例。以更高的比例观察到更快的转化速率。然而,使用不同的温育时间和温度可以获得相等的CDHA含量。第一温育溶液由43mL 2M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液和2mL 0.5M NaOH溶液的混合物组成。该溶液用于在500mL密闭容器中在振摇下温育50g颗粒。在这些条件下,磷酸根与硫酸根的摩尔比接近0.8。

[0111] 在60°C或80°C下温育颗粒5天。然后在开始第二次温育之前使用500mL去矿质水洗涤颗粒并过滤。温育溶液由140mL 2M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 和6.5mL 0.5M NaOH组成。磷酸根离子与硫酸根离子之比为约0.2。第二次温育在60或80°C下在振摇下进行并持续2天。重复洗涤和过

滤步骤。然后使用250mL 0.5M NaOH作为第三温育步骤,以中和在前2个步骤期间释放的磷酸。这在80℃下进行15小时。重复洗涤和过滤步骤并使颗粒在80℃下干燥过夜。

[0112] 图5显示时间对转化的影响。在图5-a)上,第一次温育进行1.5h,而在图5-b)上,其进行5天。在更长的第一温育步骤下观察到更高的CDHA含量,并且在更长的第二温育步骤下也观察到更高的CDHA含量(图5-b)。

[0113] 证实了在60℃和80℃下温育的颗粒的比表面积和CDHA含量。图6显示在80℃下温育后获得更高的比表面积,同时CDHA转化更快。

[0114] 确定了相转化和SSA值(30至120m²/g)之间的关系,并且颗粒的残留pH和SSA值之间的关系如图7所示。

[0115] 在NaCl溶液中确定颗粒残渣的pH,在第一次温育之后为5至7,并且在NaOH温育之后为7至11。

[0116] 虽然已经结合本发明的具体实施方案描述了本发明,但明显的是,许多供选择的方案、修改和变化对本领域技术人员将是显而易见的。因此,旨在包括落入所附权利要求的范围内的所有这样的供选择的方案、修改和变化。

[0117] 应理解,为了清楚起见而在分开的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征还可以在单一实施方案中组合提供。相反地,为了简洁而在单一实施方案的上下文中描述的本发明的各个特征还可以分开提供或以任何适合的子组合提供或以本发明的任何其他描述的实施方案适当地提供。在各种实施方案的上下文中描述的某些特征不被视为那些实施方案的必要特征,除非该实施方案在没有那些要素的情况下不起作用。

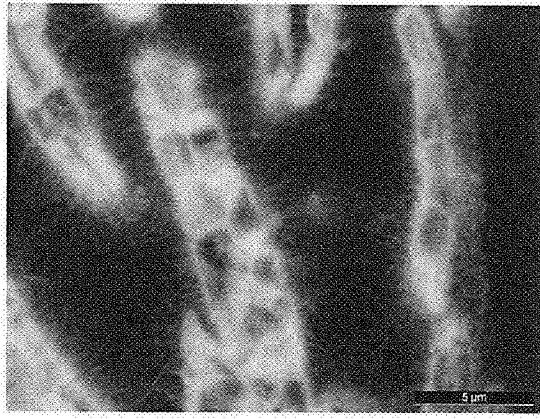


图1

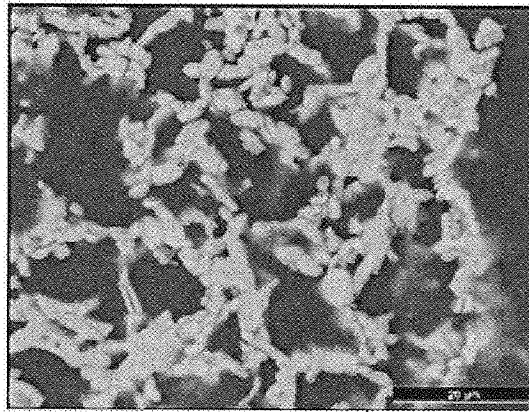


图2a

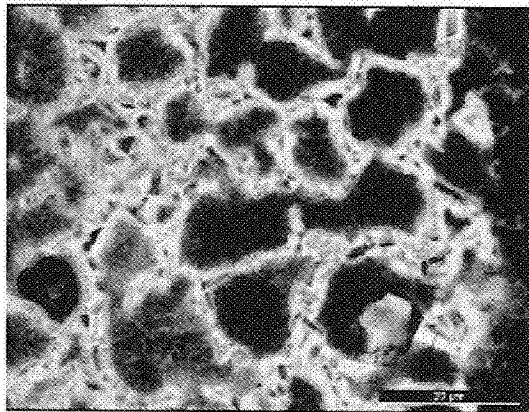


图2b

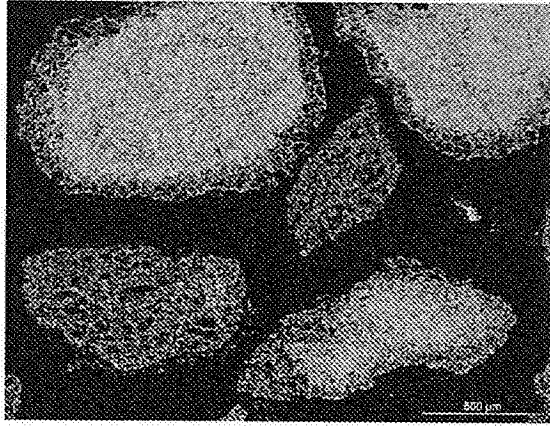


图3

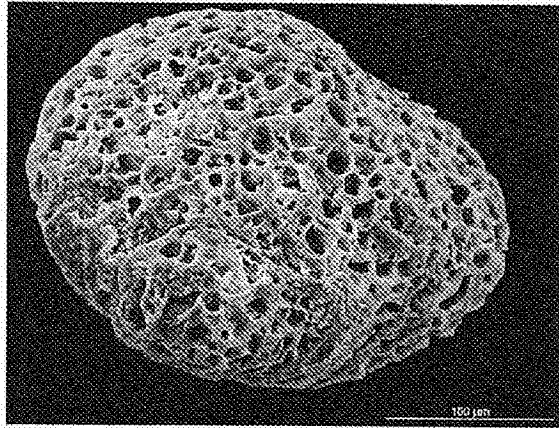


图4

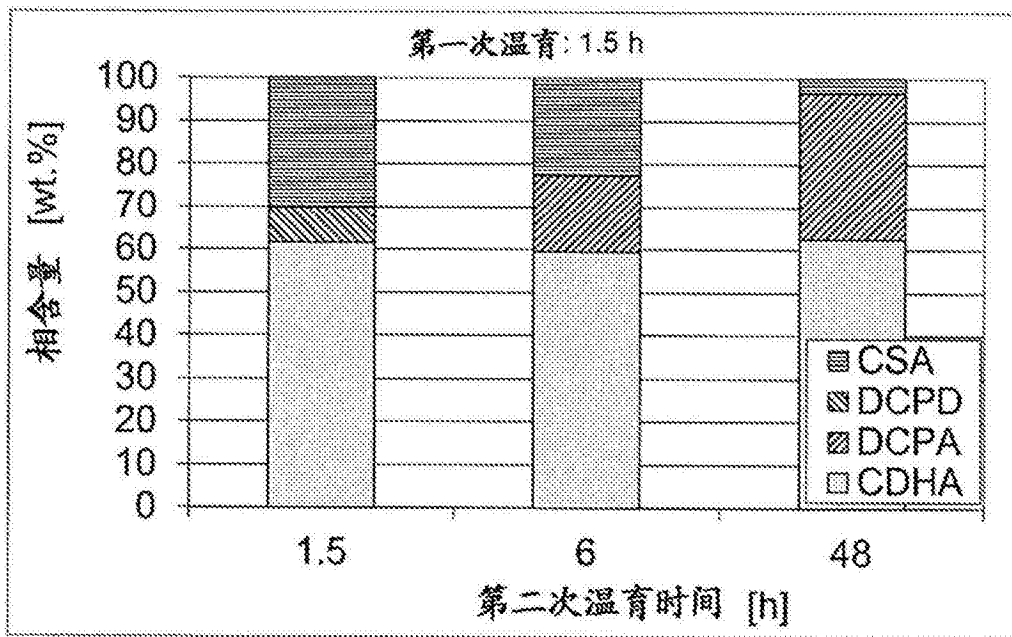


图5a

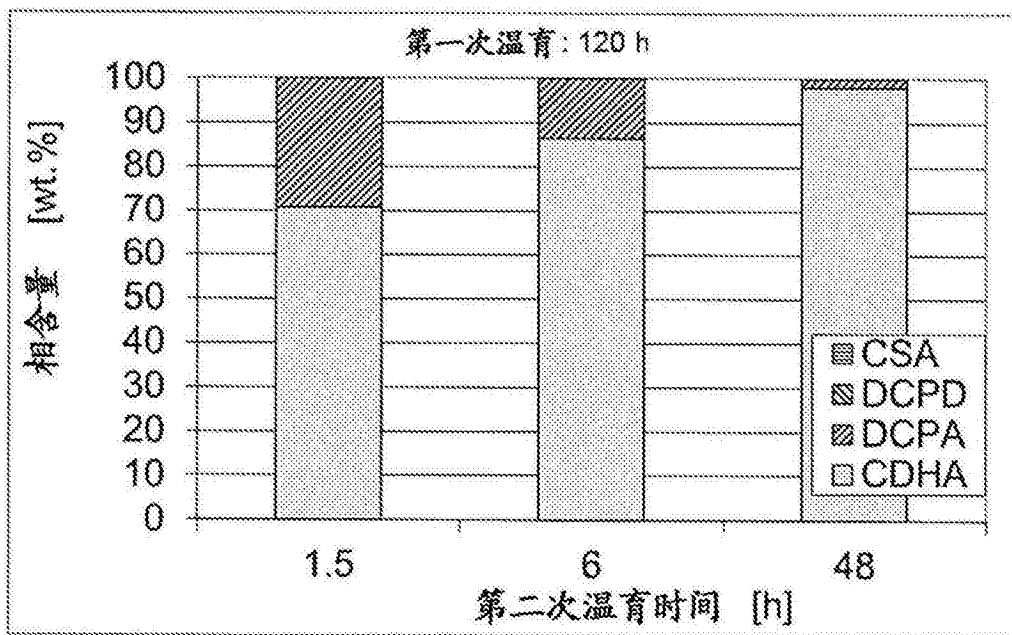


图5b

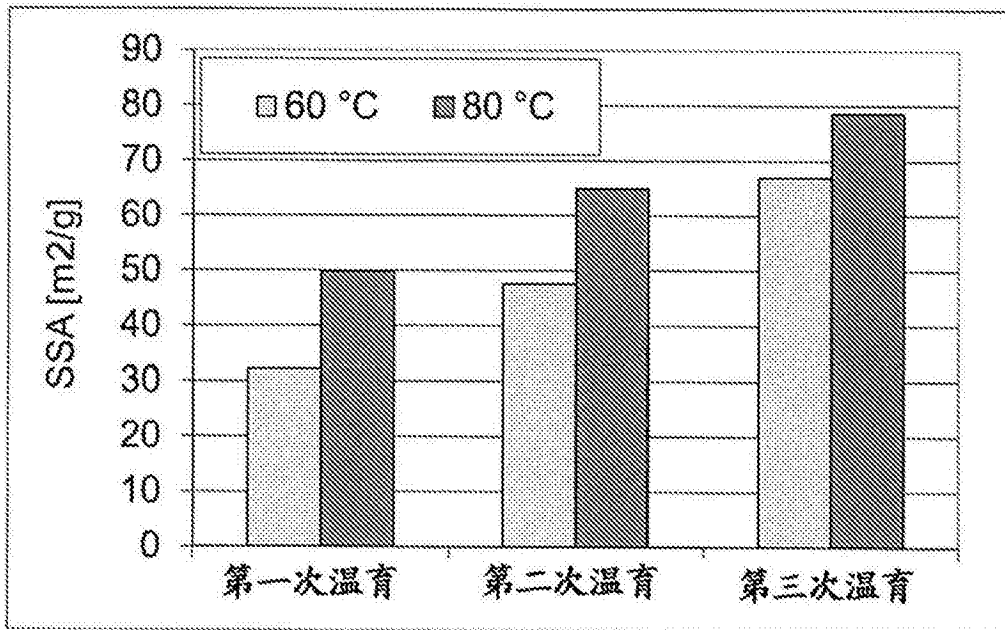


图6a

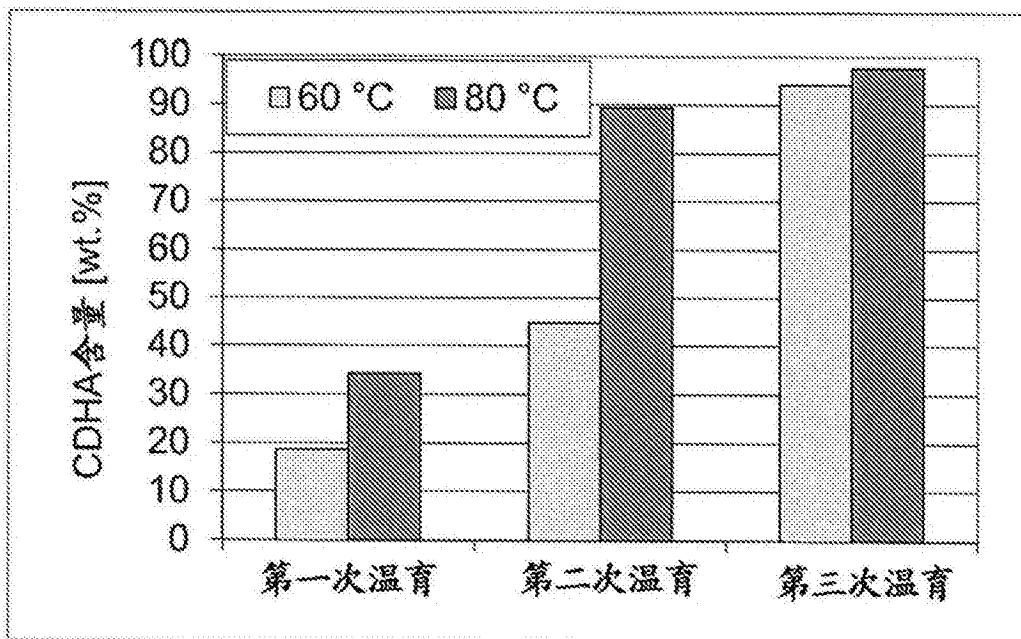


图6b

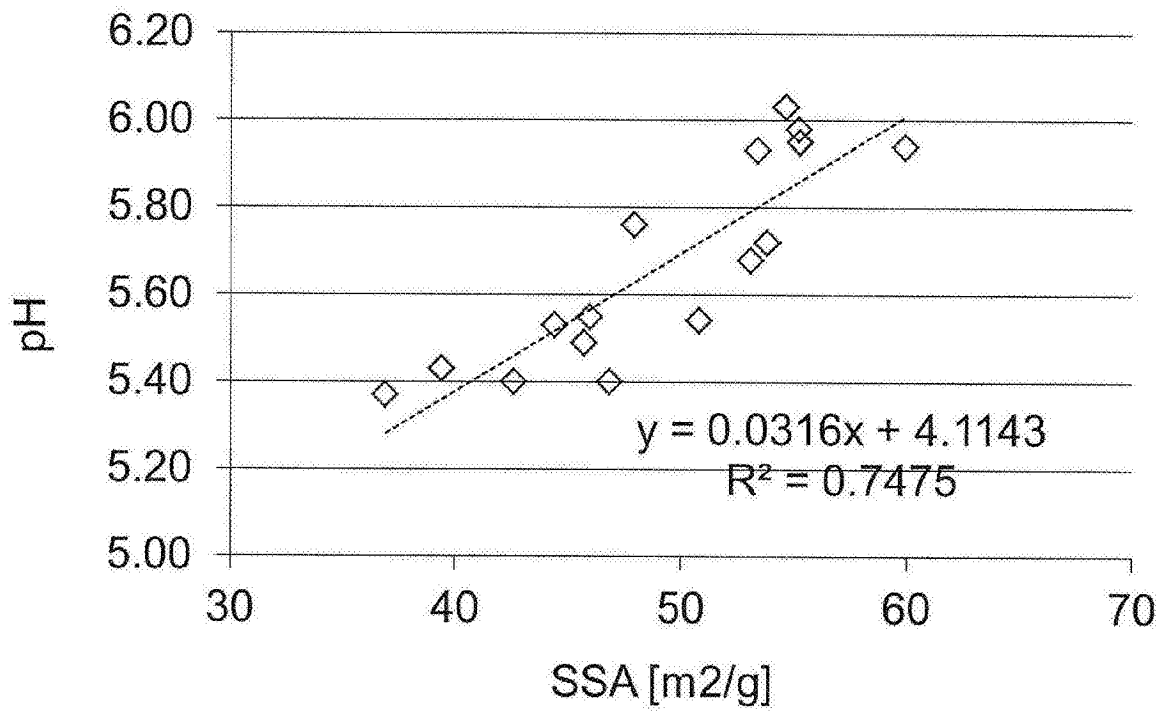


图7

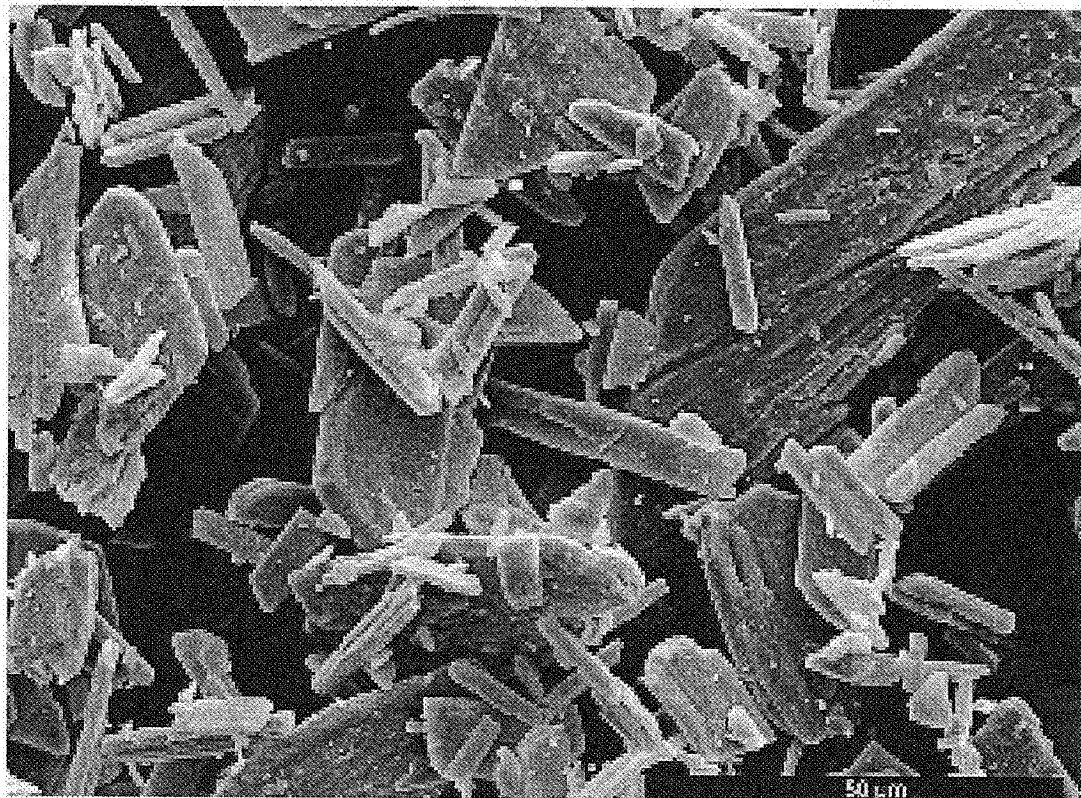


图8