



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105828742 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(21)申请号 201480069558.3

(22)申请日 2014.11.21

(30)优先权数据

61/907,182 2013.11.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/066761 2014.11.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/077531 EN 2015.05.28

(71)申请人 托莱多大学

地址 美国俄亥俄

(72)发明人 S·B·巴杜利 周欢

A·K·阿加瓦尔 V·K·戈尔

S·萨利赫

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 吴宗颐

(51)Int.Cl.

A61C 5/04(2006.01)

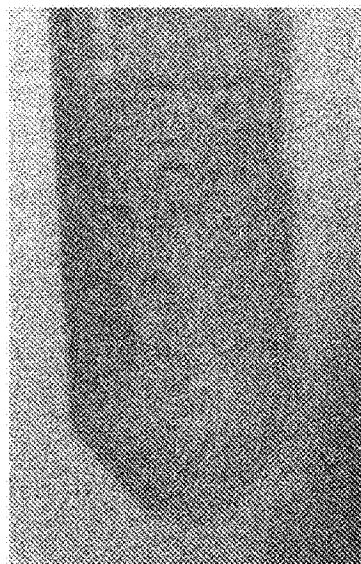
权利要求书3页 说明书11页 附图19页

(54)发明名称

使用水泥技术和气体逸出致孔剂的碱土金属磷酸盐的大孔颗粒

(57)摘要

本发明描述了大孔水泥组合物、其制备方法及其使用方法。



1. 大孔水泥组合物, 包含由逸出氢气法制成的孔, 其中该孔的尺寸在约100 μm ~约1mm的范围。

2. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中所述逸出氢气法是金属与水在液体中的反应。

3. 权利要求2的大孔水泥组合物, 其中所述金属选自镁、铁和铝。

4. 权利要求2的大孔水泥组合物, 其中所述金属是镁。

5. 权利要求4的大孔水泥组合物, 其中镁是球形颗粒的形式。

6. 权利要求5的大孔水泥组合物, 其中镁颗粒的直径为约45 μm 。

7. 权利要求2的大孔水泥组合物, 其中镁存在于具有Al、Zn或稀土金属的一种或多种的合金中。

8. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中所述液体还包含二氧化硅。

9. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中该大孔水泥组合物还包含生物聚合物或多糖。

10. 权利要求9的大孔水泥组合物, 其中该大孔水泥组合物包含藻酸盐。

11. 权利要求9的大孔水泥组合物, 其中该大孔水泥组合物包含壳聚糖。

12. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中微波处理后的粉末包括已用微波照射了的磷酸钙。

13. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中该大孔水泥组合物包含磷酸钙, 所述磷酸钙选自三斜磷钙石、透钙磷石、羟磷灰石、磷酸四钙、磷酸三钙和磷酸八钙。

14. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中该大孔水泥组合物包含磷酸镁。

15. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中该水泥组合物包含掺杂锶的磷酸钙或掺杂锶的磷酸镁。

16. 权利要求1的大孔水泥组合物, 其中该水泥组合物在逸出氢气法的过程中是可注射的。

17. 权利要求1的大孔水泥组合物, 还包含孔中的药物分子。

18. 权利要求1的大孔水泥组合物, 还包含抗生素。

19. 权利要求18的大孔水泥组合物, 其中所述抗生素选自: 克林霉素、替吉环素、万古霉素、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、阿莫西林、青霉素V、青霉素G、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、羧苄青霉素、美洛西林、氨苄西林、哌拉西林、巴氨西林、ticarcillin、替卡西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨基曲南、头孢替坦、氯碳头孢、头孢西丁、碳青霉烯类、左氧氟沙星、洛美沙星、普利马辛、环丝氨酸、卡那霉素、双氯西林、地美环素、米诺环素、多西环素、土霉素、妥布霉素、庆大霉素、新霉素、阿米卡星、craramycin、乃柏欣、红霉素/磺胺异噁唑、力确兴、链霉素、妥布霉素、头孢噻肟、头孢呋辛、头孢唑啉、头孢布腾、头孢唑肟、头孢克洛、头孢哌酮、头孢丙烯、头孢羟氨苄、头孢他啶、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、头孢氨苄、头孢唑林、头孢孟多酯钠、头孢吡肟、头孢尼西、磺胺嘧啶、诺氟沙星、依诺沙星、头孢地尼、环丝氨酸、头孢曲松、头孢克肟、头孢他啶、克拉霉素、地红霉素、乌洛托品、乙硫异烟胺、曲氟沙星、司帕沙星、干扰素- α 、茚地那韦、更昔洛韦、膦甲酸、拉米夫定、泛昔洛韦、金刚烷乙胺、扎西他滨、干扰素- β 、茚地那韦、更昔洛韦、沙奎那韦、利托那韦、利巴韦林、红霉素、醋竹桃霉素、阿奇霉素、eliidamycin、粘菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑、灰黄霉素、格帕沙星、灰黄霉素超微粒、特比萘芬、酮康唑、克霉唑、氨苯砜、地拉韦啶、齐多夫定、金刚烷胺、帕利珠单抗、伐昔洛韦、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平、利巴韦林、西多福韦、乙胺嘧啶、

甲硝唑、呋喃唑酮、阿托伐醌、司他夫定、lamiduvine、阿昔洛韦、咪康唑、制霉菌素、伊曲康唑、氯喹、乙胺嘧啶、甲氟喹、羟氯喹、卷曲霉素、扑灭司林、克罗米通、林旦、氟尿嘧啶、乙胺丁醇、利福布汀、异烟肼、氨基水杨酸、利福喷汀、吡嗪酰胺、过氧苯甲酰、葡萄糖酸氯己定、氧氯苯磺酸钠、过氧苯甲酰、利福平、利福平/异烟肼、利福平/异烟肼/吡嗪酰胺、呋喃妥因、利奈唑胺、呋喃妥因、磷霉素、萘啶酸、阿托品、土霉素/磺胺甲噁二唑/非那吡啶、莫匹罗星、氯霉素、新霉素/多粘菌素、tfimetorpim/polythyxin、妥布霉素/地塞米松、阿糖腺苷、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺醋酰、莫匹罗星、聚维酮碘、庆大霉素、制霉菌素、氯霉素、杆菌肽、硫康唑、特比萘芬、四氯水杨酰苯胺、甲硝唑、双唑泰栓、环吡司胺、克霉唑、克霉唑/倍他米松、布替萘芬、克霉唑、nattifine、奥昔康唑、硒、益康唑、喷昔洛韦及其药学上可接受的盐。

20. 权利要求1的大孔水泥组合物,还包含生长因子。

21. 权利要求20的大孔水泥组合物,其中所述生长因子选自BMP1、BMP2、BMP3、BMP4、BMP5、BMP6、BMP7、BMP8a、BMP8b、BMP10和BMP15。

22. 水泥组合物,包含:

粉末成分;

液体成分;和

能与所述液体成分反应生成气体的致孔剂,

其中将所述粉末成分与所述致孔剂和所述液体成分混合,形成气态溶液,使所述气体溶液固化成固化多孔物质。

23. 水泥组合物,其可通过整体方法转化成权利要求1的大孔水泥组合物。

24. 可注射的水泥组合物,包含大孔。

25. 气态溶液,包含氢气气泡和球形镁颗粒。

26. 水泥组合物的制备方法,包括:

混合粉末成分与液体成分和金属,形成气态溶液,其中所述金属能与水在液体中反应而生成氢气;和

使所述气态溶液固化成固化多孔物质,其中所述氢气气泡在固化物质中生成孔。

27. 水泥组合物的制备方法,包括:

混合粉末成分与固化溶液,形成糊料;

用微波照射所述糊料,形成微波照射后的粉末;

混合微波照射后的粉末与镁颗粒和液体,在气态溶液中形成氢气气泡;和

使所述气态溶液固化成固化多孔物质,其中所述氢气气泡在固化多孔物质中生成孔。

28. 权利要求27的方法,其中所述液体包含二氧化硅。

29. 权利要求26或27的方法,其中将藻酸盐或壳聚糖的至少一种与微波照射后的粉末、镁颗粒和液体混合。

30. 权利要求26或27的方法,其中所述糊料的固化与所述气态溶液中氢气气泡的生成同时发生。

31. 权利要求26或27的方法,其中所述组合物通过注射器挤出,而孔在所述气态溶液中由氢气气泡形成。

32. 由上述权利要求任一项的方法得到的产品。

33. 骨植入体,包含权利要求1的大孔水泥组合物。

34. 用于制备大孔水泥组合物的试剂盒,包括:
容纳包含微波照射后的粉末和镁的均匀粉末的第一容器;和
容纳水性液体的第二容器。
35. 权利要求34的试剂盒,还包含注射器。

使用水泥技术和气体逸出致孔剂的碱土金属磷酸盐的大孔颗粒

[0001] 发明人：

[0002] Sarit B.Bhaduri,周欢,Sameh Saleh,Anand K.Agarwal,Vijay K.Goel

[0003] 相关申请

[0004] 本申请依据35U.S.C.§111(b)主张2013年11月21日申请的美国临时申请第US61/907182的优先权,将其全部内容引入本文作参考。有关联邦政府资助研究的声明

[0005] 本发明没有得到政府的支持。政府在本发明中不享有权利。

背景技术

[0006] 骨松质、也称作小梁骨是构成骨的骨组织类型。与其它类型的所谓的骨皮质或骨密质的骨组织比较,骨松质的致密性较低且因此而具有较高的表面积与质量比。尽管骨皮质是由矿化胶原蛋白纤维组成并且被血管沟围绕的薄层片的致密集合,但是骨松质是具有高表面积和低密度的高度多孔性材料(典型地约 $0.2-0.5\text{g}/\text{cm}^3$)。骨松质具有约75-85%的多孔性与具有约200-700 μm 的直径的孔,而骨皮质仅具有5-10%的多孔性与具有约1-100 μm 的直径的孔。由于这种差异,所以骨松质更适用于代谢活动,例如阳离子交换,且是高度血管化的。在长骨的末端、关节近端和椎骨内部发现骨松质。对于骨植入体,例如固化水泥块,有利的是模拟骨松质的多孔性和孔径。

[0007] 骨植入体中的多孔性和孔径是重要的。骨植入体例如固化水泥块的孔应当具有至少50 μm 、优选至少100 μm 的直径,以便促进骨向内甚至入植入体。本领域目前已知的用于生成骨植入体中的多孔性的方法,例如陶瓷的冷冻-浇铸,因烧结过程而需要长的等待时间。本领域中需要具有大孔隙度的可注射的水泥组合物,其可以实时、在期望应用的部位和时间生成,而不是必须等待烧结过程来生成大孔隙度。需要使用时间有效和成本有效的方法来研发这些颗粒。

[0008] 生产颗粒的技术已经存在几十年了。颗粒由不同的磷酸钙相构成,例如氢氧磷灰石(HA)、磷酸三钙(TCP)、钙缺乏性羟磷灰石(CDHA)、磷酸氢钙二水合物(DCPD)、硅取代的磷灰石和二相性磷酸钙。尽管一些尝试利用珊瑚衍生的颗粒或牛小梁材料,但是常规的方法包括制备化学来源的不同相磷酸钙的淤浆,然后制粒,并且最终烧结。由于与异体移植植物相关的免疫问题,所以优选人造化学物质用于制造这些颗粒。常规方法的缺陷包括孔的存在极少或颗粒过小。为了增加孔含量,有时添加聚合物,这需要高温烧掉,然后烧结。在烧掉过程中,聚合物熔化且不可能保留其原始形状和尺寸。这类方法的结果,生成至多75%的高孔含量与大至400 μm 孔径的颗粒。导入聚合物由此变得重要,但不一定生成最佳结果。

[0009] 显而易见,需要满足成功研发多孔颗粒的几个标准。首先,应当选择有效的致孔剂(porogen),优选颗粒形式,其可以从系统中清除,同时保留孔的完整的形状,不会使围绕它们的周围支持物断裂。第二,颗粒应当具有相关尺寸,例如在矫形外科应用中1mm-2mm,在牙周手术应用中0.25mm-1mm。第三,该方法应当简便,优选涉及的是单一的步骤。第四,优选无需高温烧结以简化过程,同时解决与污染相关的问题。第五,还优选存在足够的辐射不透

性。最终,操作强度应当使颗粒在加工过程中或在暴露于体液中时不碎裂。

[0010] 本领域中的近期研发包括将氯化钠(NaCl)用作致孔剂,因为NaCl可滤去并且是生物相容性的。实际上,将NaCl用作致孔剂是制造生物聚合物支架众所周知的概念,所述生物聚合物例如聚己酸内酯、明胶、聚氨酯和聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)。NaCl还在生产矫形外科水泥技术中的颗粒中用作致孔剂。所得到的颗粒具有难以结晶的磷灰石作为主相,其中颗粒尺寸为2mm-4mm,其包含50%的多孔度,并且具有50 μ m-550 μ m的孔径。尽管近期尝试改善所述技术,但是在生成正确尺寸颗粒中没有取得新的进展,所述正确尺寸的颗粒包含期望尺寸的大孔,并且在室温下制造,不使用高温烧结。因此,本领域中仍然需要新的大孔水泥组合物和制造大孔水泥组合物的新的方法。

发明内容

[0011] 本文提供了大孔水泥组合物,其包含由逸出氢气的方法形成的孔,其出现在包含微波照射后的粉末和液体的溶液中,其中孔径范围在约100 μ m~约1mm。在一些实施方案中,逸出氢气的方法是存在于液体中的金属与水之间的反应。在具体的实施方案中,所述金属选自镁、铁和铝。在具体的实施方案中,所述金属是镁。在具体的实施方案中,镁是球形颗粒形式。在具体的实施方案中,镁颗粒具有约45 μ m的直径。在具体的实施方案中,镁存在于具有Al、Zn或稀土金属的一种或多种的合金中。在一些实施方案中,所述液体还包含二氧化硅。在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物还包括生物聚合物或多糖。在具体的实施方案中,所述大孔水泥组合物包括藻酸盐。在具体的实施方案中,所述大孔水泥组合物包括壳聚糖。

[0012] 在一些实施方案中,微波照射后的粉末包含已经被微波照射的磷酸钙。在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物包含磷酸镁。在一些实施方案中,该组合物包含掺杂锶的磷酸钙或掺杂锶的磷酸镁。在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物在逸出氢气方法的过程中是可注射的。

[0013] 在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物还在孔中包括药物分子。在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物还包括抗生素。在一些实施方案中,所述抗生素选自克林霉素、替吉环素、万古霉素、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、阿莫西林、青霉素V、青霉素G、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、羧苄青霉素、美洛西林、氨苄西林、哌拉西林、巴氨西林、ticarcillin、替卡西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、头孢替坦、氯碳头孢、头孢西丁、碳青霉烯类、左氧氟沙星、洛美沙星(lomefloxacin)、普利马辛(primaxim)、环丝氨酸、卡那霉素、双氯西林、地美环素、米诺环素、多西环素、土霉素、妥布霉素、庆大霉素、新霉素、阿米卡星、craramycin、乃柏欣、红霉素/磺胺异噁唑、力确兴、链霉素、妥布霉素、头孢噻肟、头孢呋辛、头孢唑啉(cefazoline)、头孢布腾(ceffibuten)、头孢唑肟、头孢克洛、头孢哌酮(cefoperazone)、头孢丙烯、头孢羟氨苄、头孢他啶、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、头孢氨苄、头孢唑林、头孢孟多酯钠、头孢吡肟、头孢尼西、磺胺嘧啶、诺氟沙星、依诺沙星、头孢地尼、环丝氨酸、头孢曲松、头孢克肟、头孢他啶、克拉霉素、地红霉素、乌洛托品、乙硫异烟胺、曲氟沙星(trovafloxacin)、司帕沙星、干扰素- α 、茚地那韦、更昔洛韦、膦甲酸、拉米夫定、泛昔洛韦、金刚烷乙胺、扎西他滨、干扰素- β 、茚地那韦、更昔洛韦、沙奎那韦、利托那韦、利巴韦林、红霉素、醋竹桃霉素、阿奇霉素、eliidamycin、粘菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康

唑、灰黄霉素、格帕沙星、灰黄霉素超微粒(ultramicrosize griseofulvin)、特比萘芬、酮康唑、克霉唑、氟苯砜、地拉韦啉、齐多夫定(ziduvudine)、金刚烷胺、帕利珠单抗、伐昔洛韦、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平、利巴韦林、西多福韦、乙胺嘧啶、甲硝唑、呋喃唑酮、阿托伐醌、司他夫定、lamiduvine、阿昔洛韦、咪康唑(miconazole)、制霉菌素、伊曲康唑、氯喹、乙胺嘧啶、甲氟喹、羟氯喹、卷曲霉素、扑灭司林、克罗米通、林旦、氟尿嘧啶、乙胺丁醇、利福布汀、异烟肼、氨基水杨酸、利福喷汀、吡嗪酰胺、过氧苯甲酰(coenzoyl peroxide)、葡萄糖酸氯己定、氧氯苯磺酸钠、过氧苯甲酰、利福平、利福平/异烟肼、利福平/异烟肼/吡嗪酰胺、呋喃妥因、利奈唑胺、呋喃妥因、磷霉素、萘啶酸、阿托品、土霉素/磺胺甲噁二唑/非那吡啶、莫匹罗星、氯霉素(chloramphenical)、新霉素/多粘菌素、tfimetorpim/polythyxin、妥布霉素/地塞米松、阿糖腺苷(vidatabine)、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺醋酰、莫匹罗星、聚维酮碘(povidoneiodine)、庆大霉素、制霉菌素、氯霉素、杆菌肽、硫康唑、特比萘芬、四氯水杨酰苯胺、甲硝唑、双唑泰栓(metromdazole)、环吡司胺、克霉唑、克霉唑/倍他米松、布替萘芬、克霉唑、nattifine、奥昔康唑、硒、益康唑、喷昔洛韦及其药学上可接受的盐。

[0014] 在一些实施方案中,所述大孔水泥组合物还包括生长因子。在具体的实施方案中,所述生长因子选自BMP1、BMP2、BMP3、BMP4、BMP5、BMP6、BMP7、BMP8a、BMP8b、BMP10或BMP15。

[0015] 还提供了水泥组合物,其包含粉末成分、液体成分和能与所述液体成分反应生成气体的致孔剂,其中将所述粉末成分与所述致孔剂和所述液体成分混合,形成气态溶液,并且使该气态溶液固化以形成固化多孔物质。

[0016] 还提供了水泥组合物,其可通过整体方法转化成如本文所述的大孔水泥组合物。

[0017] 还提供了包含大孔的可注射水泥组合物。

[0018] 还提供了包含氢气气泡和球形镁颗粒的气态溶液。

[0019] 还提供了用于制备水泥组合物的方法。该方法包括下列步骤:混合粉末成分与致孔剂和液体成分,形成气态溶液,其中所述致孔剂与水在所述液体成分中反应,生成氢气;并且使该气态溶液固化成固化多孔物质,其中所述氢气气泡在固化物质中生成孔。

[0020] 还提供了用于制备水泥组合物的方法,该方法包括下列步骤:混合粉末成分与固化溶液,形成糊料;用微波照射该糊料,形成微波照射后的粉末;混合微波照射的粉末与镁颗粒和液体,在气态溶液中生成氢气气泡;并且使该气态溶液形成固化多孔物质,其中所述氢气气泡在固化多孔物质中生成孔。在一些实施方案中,第二种固化溶液包括二氧化硅。

[0021] 本文所述方法的一些实施方案中,所述固化溶液包含藻酸盐或壳聚糖的至少一种。在一些实施方案中,上述气态溶液的固化与氢气气泡的生成同时发生。在一些实施方案中,通过注射器挤出所述水泥组合物,同时由氢气气泡形成孔。

[0022] 还提供了由本文所述任意方法得到的产品。

[0023] 还提供了包含本文所述的大孔水泥组合物的骨植入体。

[0024] 还提供了用于制备大孔水泥组合物的试剂盒,该试剂盒包含容纳微波照射后的粉末和致孔剂的第一容器和容纳液体的第二容器。在一些实施方案中,该试剂盒还包括注射器。

[0025] 对于本领域技术人员而言,本发明的不同方面根据如下优选实施方案的详细描述显而易见。

附图说明

[0026] 本专利或申请文件包含用颜色完成的一个或多个附图和/或一张或多张照片。本专利或专利申请公开文本的副本与颜色附图和/或照片在要求和负担必要的费用时由美国专利和商标局提供。

[0027] 图1A-1B:试管中大孔水泥组合物固化的照片。

[0028] 图2A-2F:具有可见大孔的固化水泥颗粒的照片。

[0029] 图3:大孔水泥组合物的X-射线衍射图。

[0030] 图4A-4J:固化大孔水泥组合物的SEM图像。借助于每个图像中提供的标尺观察孔的不同尺寸。

具体实施方式

[0031] 在本公开的上下文中,不同的公开文本、专利和公布的专利说明书以鉴定引述的形式参考。将这些公开文本、专利和公布的专利说明书的公开内容以其完整的形式并入本文参考,以便更完整地描述本发明所涉及的本领域的状态。

[0032] 本公开涉及用于制备大孔水泥组合物(例如来自碱土金属磷酸盐的那些)或具有应用于矫形外科和牙科应用的大孔性的颗粒的一步法。本文提供了组合物和用于制备这类组合物的方法,包括应用逸出气体的方法以便在颗粒中产生多孔性。根据本公开,使用任意适合的水泥组合物中的特定类型的致孔剂来生产包含大孔的颗粒。本公开特别适用于如下文献中公开的骨水泥组合物(但是决不限于此):2013年8月8日提交的PCT公开号W02013/116457A1中公开的骨水泥组合物,其为2013年1月31日提交的PCT申请PCT/US13/24040,发明名称为“可注射的、可生物降解的骨水泥及其制备和使用方法(Injectable, Biodegradable Bone Cements And Methods Of Making and Using Same)”。将W02013/116457A1的完整公开内容并入本文参考。然而,参考的PCT申请未描述用于制备具有大孔的颗粒的方法。生产具有大孔的颗粒的能力在矫形外科和牙科学中是重要的。具有类似于人体骨中的孔径的颗粒可以作为三维支架起作用以便于组织改造中的细胞递送,并且还在药物和生长因子递送中有效。

[0033] 本公开代表了用于使用各种水泥技术和组合物生产包含大孔的颗粒的改进。尽管磷酸钙或磷酸镁(例如W02013/116457A1中公开的那些)通常因示例性目的被举出,但是应当理解,逸出气体的方法可以用于产生涉及使用液体的任意水泥组合物中的大孔性。因此,适合的最终水泥组合物包括、但不限于Ca-P水泥,例如羟磷灰石[Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]、磷酸四钙(TTCP, Ca₄(PO₄)₂O)、磷酸三钙[α-TCP, α-Ca₂(PO₄)₂和β-TCP, β-Ca₃(PO₄)₂]、无水磷酸二钙(DCPA, 三斜磷钙石, CaHPO₄)、磷酸二钙脱水物(DCPD, 透钙磷石, CaHPO₄-2H₂O)、磷酸八钙(OCP, Ca₈H₂(PO₄)₆·5H₂O);Mg-P水泥,例如MgNH₄PO₄,通过酸部分(氨盐)与碱部分(MgO或Mg(OH)₂)反应形成,鸟粪石、镁磷石或cattiite;Sr-P水泥(SPC),例如掺杂锶的Ca-P水泥或掺杂锶的Mg-P水泥;硫酸钙水泥,例如硫酸钙半水合物(CSH)和硫酸钙脱水物(CSD);聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)水泥;和聚丙烯酸(PAA)水泥。

[0034] 现存的典型地使用NaCl作为致孔剂的多孔水泥组合物从制粒到滤出NaCl通常需要高温烧结步骤。尽管不需要高温烧结,但是已知方法典型地要求从制粒到滤出的几个步

骤。此外,这些方法是不连续的,这归因于产生多孔性所涉及的步骤。已知方法特别地定向于制备颗粒而不是可注射产品,尽管可注射的大孔水泥组合物存在吸引力。已知的多孔水泥产品也是不透过射线的。因此,本文公开的方法和组合物包括许多超过目前已知方法和水泥组合物的优点和改进。

[0035] 根据本公开,本文所述的水泥使用致孔剂,其即时地产生多孔性并且是生物相容性的。这种致孔剂不同于使用NaCl作为致孔剂的水泥,无需随后的水中滤出。此外,由于即时生成孔,所以该方法确切地称作单一步骤法。连续或分批方法可以用于制备这些水泥,且这些水泥可以被制成可注射的组合物。实时制备可注射的大孔水泥组合物的能力(即在约几分钟内)是超过现存方法和水泥组合物的显著优点。此外,本文所述的水泥组合物在固化过程中几乎不生成或不生成放热性。这缓解了固化时可能对周围组织的损害的担忧。该组合物还是pH-平衡的。

[0036] 用于本文的具体的致孔剂是与液体成分反应而逸出气体的物质。由该反应生成的气泡在气态溶液固化前不会消失。而气泡尝试逸出时,它们被固化的溶液俘获,由此当气态溶液固化时,在固化水泥物质中生成孔。在优选的实施方案中,所述致孔剂是与水反应而逸出氢气的物质。然而,可生成另外的气体以产生多孔性。适合的这类气体包括、但不限于氢气、二氧化碳、氧气、氮气、氩气、氦气、一氧化碳、甲烷、丙烷及其组合。

[0037] 在具体的实施方案中,所述致孔剂是镁金属颗粒。然而,存在许多在与水混合时生成氢气的反应剂,且任意这类反应剂作为致孔剂是可利用的。本领域技术人员认识到非镁的金属例如大部分碱金属和碱土金属也可以与水反应,生成氢气。具体地,这样的金属例如为铁、铝、钠、锂、钾、铷、铯、钫、钙、锶、钡和铀是适合的非镁的金属,它们在本文所述的方法和水泥组合物的一些实施方案中也用作致孔剂。另外适合的是碱土金属氢化物,它们与水反应,生成氢气。此外,许多合金,例如但不限于镁和钇、镁和锌、镁和铝或镁和其他稀土金属的合金在与水混合时可以生成氢气,因此而适合于用作本文所述方法和组合物中的致孔剂。然而,为示例性目的描述镁,因为镁快速地腐蚀并且在与水混合时快速地形成气泡。镁还具有比其它金属更地适合于水泥用品的小的细胞毒性。

[0038] 已知镁高度易于腐蚀并且易于以粉末形式得到。镁是哺乳动物体内第四位最为丰富的元素,并且其大部分储存在骨骼中。当镁接触水时,它逸出氢气。因此,当将镁颗粒与粉末成分和水性液体混合时,逸出的氢气气泡产生至多约1000 μm 的瞬时多孔性。不受限制地,通过逸出氢气产生的孔的尺寸在约100 μm ~约1mm的范围。通过谨慎地改变粉末与液体比,能够将这种自由流动的物质作为包含大孔性的多孔产品注射。

[0039] 用作致孔剂的镁优选是具有极细的镁的筛目数的球形颗粒形式。优选球形颗粒的原因在于它们具有较高的表面积且因此而具有更大的反应性。较大的反应性能够使氢气气泡从镁与水的反应中形成。另外,颗粒形状决定孔的形状。因此,球形镁颗粒在得到的水泥中生成球形孔。如果在特定的水泥用品中期望不同形状的孔,则致孔剂颗粒的形状可以相应地选择。还可以将镁颗粒过筛成不同尺寸的级分,以便控制得到的水泥的多孔性。

[0040] 典型的骨水泥通过混合碱性粉末成分与酸性液体成分制备,称作固化溶液,以便形成由酸-碱反应得到的糊料,使其形成固化物质。已经研发了这种方法的许多变化形式。例如,如W02013/116457中所述,将所述糊料进行微波照射,然后固化并且打碎,以便形成干粉,也称作微波照射后的粉末(PMP),然后与第二种固化溶液混合,形成辐射辅助的糊料,固

化成固化物质。在第二种固化溶液中可以包括二氧化硅,以便改善得到的水泥的强度。在一个典型的实例中,第二种固化溶液可以包含约40%的混悬于水中的二氧化硅。此外,如WO2013/116457中所述,固化溶液可以包括生物聚合物,例如壳聚糖,以便改善得到的水泥的强度。或者,在固化溶液中可以包括多糖,例如藻酸盐,以便改善水泥的操作性。藻酸盐在体内快速溶解,并且是极为亲水性的。包含藻酸盐倾向于改善得到的水泥的操作性能。此外,添加氧化镁可以改善得到的水泥的强度。这些生产骨水泥的方法在本文中涉及示例性目的,因为它们尤其有助于在约几分钟内制备可注射的大孔组合物,但是,可以使用生产涉及使用液体的水泥组合物的任意其它的方法,在优选的实施方案中,所述液体是水溶液。这是因为从致孔剂与水的反应中形成氢气的化学作用尤其适用于生成可注射的大孔组合物。

[0041] 在制备大孔水泥组合物的任意方法中,向如下物质中加入致孔剂颗粒:混合了液体(即固化溶液或第二种固化溶液)的粉末;最终形成固化物质的预混合的糊料;与粉末成分混合前的液体;或同时的粉末和液体。在接触液体时,致孔剂开始与例如水反应,形成气泡,例如氢气气泡。气泡尝试从气态溶液中逸出,同时溶液固化,但气态溶液固化成固化物质,然后气泡可以完全逸出。按照这种方式,气泡变成得到的固化物质中的孔,由此生成多孔的水泥物质。由于使用这种方法的孔尺寸,所以水泥物质是大孔水泥物质。本领域技术人员可以理解,可以操作可注射的水泥,使其成形或挤出,同时固化,以便形成期望的形状,例如配合至期望的塑模或位置。所述气态溶液可以形成大孔单元或磨粉,然后固化。

[0042] 用于使用镁的水泥组合物的固化时间可以广泛改变,且可以是定制的。在一些实施方案中,固化时间约为30秒~1分钟。这种时间期限允许氢气气泡到达组合物表面。此外,孔属性可以改变并且可以为特定的应用而定制。例如,通过掺入镁合金,例如与Al、Zn或稀土金属的合金,改变金属添加的降解速率和由此的氢气逸出速率。这由此影响生成的孔的量和尺寸,然后使组合物固化成固化颗粒。

[0043] 由于镁是脆性陶瓷制品,所以如果孔过多或孔过大,则存在颗粒碎裂的可能性。为了避免这种情况,应当制成具有足够强度的水泥组合物。因此,替代按批次制粒的方法,注射水泥糊料的连续的方法(包括挤出、然后粉碎)可以是用于生产的方法。该方法的变化形式可以包括将高度多孔性混合物直接注入矫形外科损伤或腔部位。在挤出/注射过程中,基本上所有的镁粉颗粒完全转化成氢气气泡。通过谨慎地选择镁颗粒的尺寸和分布,易于控制孔径范围。

[0044] 粉末与液体比决定水泥组合物的固化时间和固化。因此,可以通过改变水泥的粉末与液体比来调整大孔水泥组合物的固化时间。按照这种方式,水泥组合物可以为期望的应用而定制。例如,相关技术人员能够要求用于填充牙齿空腔的水泥的固化时间,其在一定程度上比用于矫形外科手术应用的水泥的固化时间快。

[0045] 如果一些应用期望特定的水泥组合物的粒度减小,则这类颗粒减小可以通过使用例如玛瑙杵和乳钵、球磨机、滚筒碾粉机、离心-冲击式粉碎机和筛、切碎机、磨浆机、滚碾机、流能磨和/或离心-撞击粉碎机实现。粒度减小是通过一种方法治疗骨质缺损期望的,该方法包括将固化的水泥打碎成颗粒并且用该颗粒填充骨中的孔或腔。

[0046] 本文所述的水泥组合物可以用于递送一种或多种活性剂。适合的活性剂包括、但不限于:例如双磷酸盐类、甲状旁腺激素类、抗菌药、消炎药、抗感染药、抗生素类、抗真菌药、骨质吸收抑制剂、抗病毒药物、镇痛药、化疗剂、抗凝血药、抗组胺药、抗肿瘤药、甾类和

维生素;蛋白质,包括生长因子,例如骨形态发生蛋白质类BMP1、BMP2、BMP3、BMP4、BMP5、BMP6、BMP7、BMP8a、BMP8b、BMP10或BMP15;细胞,例如间质干细胞;核酸,例如microRNAs、反义microRNAs、siRNAs、shRNAs、cDNA和适体;药物递送载体(无论是否载有药物),例如脂质体制剂或碳纳米管;诊断剂;涉及为释放离子的材料,例如胶体银形式的银离子;生物活性玻璃;及其组合。可以将活性剂掺入大孔水泥中的孔壁并且在水泥降解时释放。

[0047] 本文公开的水泥组合物特别地用于药物递送。本文所述的大孔水泥已经增加了递送药物的表面积。为了在水泥中加载药物,将药物溶于气态溶液,然后固化成大孔水泥物质,或可以将大孔水泥组合物(在其固化之前或之后)浸入包含药物的溶液或混悬液,然后将该组合物注入或放入解剖学位置中或其上。然后药物可从水泥基质中被释放入受试者。导致药物缓释的实施方案是可行的。药物的释放速率取决于水泥的降解度。因此,可以控制水泥组合物的降解度(例如,通过改变粉末与液体成分以便产生不同的相),以便控制药物从水泥组合物中的释放速率。或者,可以通过用聚合物涂敷水泥基质实现缓释,所述聚合物包括PLA/PGA、聚丙烯酸、羟甲基纤维素和/或壳聚糖。作为另一种选择,药物可以为亲脂性酯的形式,例如酰基衍生物(例如,乙酰基酯),以便使药物在延长的时间期限内从水泥中释放,这是在体内接触水泥的生理学流体中的酯酶活性的结果。

[0048] 由水泥组合物指示药物从水泥中递送。药物的释放取决于组合物的降解速率。因此,较为快速地降解的水泥组合物将以较快的速率释放药物。例如,DCPD水泥在一定程度上较为快速地降解,因此而比三斜磷钙石水泥更快速地释放药物。

[0049] 在一个具体的实施方案中,水泥组合物用于治疗或预防感染,且该组合物包括至少一种抗生素。适合的抗生素包括、但不限于青霉素类、四环素类、甘氨酸环素、大环内酯类、磺胺类、头孢菌素类、单菌胺类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、噁唑烷酮类及其组合。在一些非限制性实例中,该组合物包括至少一种抗生素,其选自克林霉素、替吉环素、万古霉素、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、阿莫西林、青霉素V、青霉素G、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、羧苄青霉素、美洛西林、氨苄西林、哌拉西林、巴氨西林、ticarcillin、替卡西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、头孢替坦、氯碳头孢、头孢西丁、碳青霉烯类、左氧氟沙星、洛美沙星(lomefloxacin)、普利马辛(primaxim)、环丝氨酸、卡那霉素、双氯西林、地美环素、米诺环素、多西环素、土霉素、妥布霉素、庆大霉素、新霉素、阿米卡星、craramycin、乃柏欣、红霉素/磺胺异噁唑、力确兴、链霉素、妥布霉素、头孢噻肟、头孢唑辛、头孢唑啉(cefazoline)、头孢布腾(ceffibuten)、头孢噻肟、头孢克洛、头孢哌酮(cefoperazone)、头孢丙烯、头孢羟氨苄、头孢他啶、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、头孢氨苄、头孢唑林、头孢孟多酯钠、头孢吡肟、头孢尼西、磺胺嘧啶、诺氟沙星、依诺沙星、头孢地尼、环丝氨酸、头孢曲松、头孢克肟、头孢他啶、克拉霉素、地红霉素、乌洛托品、乙硫异烟胺、曲氟沙星(trovafloxacin)、司帕沙星、干扰素- α 、茚地那韦、更昔洛韦、膦甲酸、拉米夫定、泛昔洛韦、金刚烷乙胺、扎西他滨、干扰素- β 、茚地那韦、更昔洛韦、沙奎那韦、利托那韦、利巴韦林、红霉素、醋竹桃霉素、阿奇霉素、eliiidamycin、粘菌素、两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑、灰黄霉素、格帕沙星、灰黄霉素超微粒(ultramicrosize griseofulvin)、特比萘芬、酮康唑、克霉唑、氨苯砜、地拉韦啶、齐多夫定(ziduvudine)、金刚烷胺、帕利珠单抗、伐昔洛韦、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平、利巴韦林、西多福韦、乙胺嘧啶、甲硝唑、呋喃唑酮、阿托伐醌、司他夫定、lamiduvine、阿昔洛韦、咪康唑(miconazole)、制霉菌素、伊曲康唑、氯喹、乙胺

嘧啶、甲氟喹、羟氯喹、卷曲霉素、扑灭司林、克罗米通、林旦、氟尿嘧啶、乙胺丁醇、利福布汀、异烟肼、氨基水杨酸、利福喷汀、吡嗪酰胺、过氧苯甲酰(coenzoyl peroxide)、葡萄糖酸氯己定、氧氯苯磺酸钠、过氧苯甲酰、利福平、利福平/异烟肼、利福平/异烟肼/吡嗪酰胺、呋喃妥因、利奈唑胺、呋喃妥因、磷霉素、萘啶酸、阿托品、土霉素/磺胺甲噁二唑/非那吡啶、莫匹罗星、氯霉素(chloramphenical)、新霉素/多粘菌素、tfinetorpim/polythyxin、妥布霉素/地塞米松、阿糖腺苷(vidatabine)、环丙沙星、氧氟沙星、磺胺醋酰、莫匹罗星、聚维酮碘(povidoneiodine)、庆大霉素、制霉菌素、氯霉素、杆菌肽、硫康唑、特比萘芬、四氯水杨酰苯胺、甲硝唑、双唑泰栓(metromdazole)、环吡司胺、克霉唑、克霉唑/倍他米松、布替萘芬、克霉唑、nattifine、奥昔康唑、硒、益康唑、喷昔洛韦及其药学上可接受的盐。

[0050] 在另一个具体的实施方案中,所述水泥组合物特别地用于使骨折愈合,且该组合物包括BMP2或BMP7的至少一种。在另一个具体的实施方案中,所述水泥组合物用于预防或处置骨质疏松症,且该组合物包括选自利塞膦酸盐、羟乙膦酸盐、阿屈膦酸盐、特立帕肽、阮内酸锶、雷洛昔芬、地舒单抗和降钙素的药物。

[0051] 各种非药物的添加剂可以包括在本文所述的任意水泥组合物中,以调整其特性和生成的固化水泥的特性。适合的添加剂的实例包括、但不限于蛋白质、骨诱导性和/或骨传导性材料、X-射线遮光剂例如磷酸锶或氧化锶、支持或强化填充剂材料、晶体生长调节剂、粘度改进剂、另外的孔形成剂、色变剂、浸渍液体、羧化物、羧酸、 α -羟基酸、金属离子或其混合物。适合的另外的添加剂包括能够调整固化时间(例如焦磷酸盐类或硫酸盐类)、增加注射能力或内聚力(例如疏水性聚合物,如胶原蛋白)或改变溶胀时间的物质。

[0052] 除递送药物或另外的活性剂外,本文所述的大孔水泥组合物可以用于任意骨水泥用品。作为非限制性实例,所述大孔水泥组合物可以:用作其中骨可能有缺陷的骨骼区域中的骨填充剂;用于填充、加强和/或重建上颌面的骨组织缺陷,包括用于牙周、口腔和颅-上颌面的应用;适度填充入骨骼系统的骨空隙或间隙即骨端、骨盆和脊柱),包括用于使用或不使用适合的稳定硬件的后外侧的脊柱融合术或脊椎强化手术;用于填充可能选自因手术产生的骨质缺陷或因对骨的创伤性损伤导致的骨质缺陷中的缺陷;用于愈合骨折;用作牙齿中的填充材料;在肽植入物上涂敷;以及,加入到硫酸钙脱水物(CSD)水泥中以便显著地增加CSD水泥的各种特性。大孔水泥组合物可以提供骨孔隙填料,其在愈合过程中被骨吸收并且被骨替代。

[0053] 大孔水泥组合物可以以各种形式被提供给使用者,包括作为粉末或粉末混合物,随后与溶剂混合,制成浆料或磨粉;或作为预混合的磨粉,其可以包含非水的增充剂,例如但不限于甘油和/或丙二醇。预混合的磨粉能够使水泥在接触水时固化。在这类实施方案中,可以向致孔剂中加入水,以便引入多孔性。此外,本文所述的任意水泥组合物可以通过注射递送。即,可以将水泥组合物转入注射器,以便注入哺乳动物体内,然后完全固化。从而,可以使用将水泥导入体内的仪器或在其中提供水泥组合物。这类仪器的实例包括、但不限于注射器、经皮装置、插管、生物相容性袋、齿管(dentula)、扩孔钻、锉刀或本领域技术人员显而易见的其它形式。还应当理解,本文所述的水泥组合物可以被递送入体内,例如通过体内过程将转化成本文公开的大孔水泥组合物的形式。

[0054] 本文公开的水泥组合物还可以由使用者(包括技术人员,例如外科医师、兽医或牙医)通过包含一种或多种关键成分的试剂盒利用。这类试剂盒的非限制性实例包含在一个

容器中的干燥的均匀粉末(由粉末成分和镁颗粒组成)和在另一个容器中的液体成分,其中所述容器可以存在于组合构造中,也可以不存在于组合构造中。许多另外的试剂盒是可能的,例如,包含预先混合的磨粉(而不是粉末)和固化溶液的试剂盒、以及包括用于注射由这类试剂盒的组分形成的用于注射大孔水泥组合物的注射器或多个注射器的试剂盒。所述试剂盒典型地还包括使用试剂盒的组分来实施发明方法的说明书。一般使用适合的记录媒体记录用于实施本发明方法的说明书。例如,说明书可以作为包装插页存在于试剂盒中,或在试剂盒的容器或其成分的标签上。在另外的实施方案中,说明书作为电子储存数据文件存在于适合的计算机可读取储存介质中,例如CD-ROM、闪存或磁盘。在另外的实施方案中,提供不存在于试剂盒中的说明书,而为用于从远距离来源中得到说明书的方式,例如通过互联网。该实施方案的实例是包括网址的试剂盒,其中说明书可以是可视的和/或可以下载说明书。当使用这种说明书时,用于得到说明书的这种方式被记录在适合的底物上。

[0055] 形成如本文所述的大孔水泥组合物的成分可以作为包装成分存在。所述水泥一般在无菌条件下提供或使用。灭菌可以提供几种方法进行,例如辐射灭菌(例如 γ 射线辐射)、干热灭菌或化学低温杀菌。

[0056] 实施例

[0057] 实施例1

[0058] 称出0.05克的纯镁粉(-60目),加入乳钵中。然后向乳钵中加入0.05克的氧化镁与2克的PCT公开号W02013/116457使用的微波照射的CaP水泥粉。使用玛瑙杵充分混合粉末,得到均匀反应体系。最终,向该混合物中加入0.5ml水和1.5ml二氧化硅溶液,使用玛瑙杵手动混合。在全部粉末接触水后,停止使用玛瑙杵。这使反应进行,并且由于氢气气泡逸出,由此在该物质中遍在生成孔,没有任何痕量的镁遗留。在反应发生后,大孔颗粒在约2小时后达到最佳强度。然后将该颗粒放入水浴。24小时后,水泥保持完整且保留其强度,不会粉碎成粉末。

[0059] 实施例2

[0060] 由氢氧化钙(98%Ca(OH)₂,Fisher,Fair Lawn,NJ,作为钙源,与固化溶液一起)合成微波照射后的粉末(PMP)。PMP由18.4g Ca(OH)₂和4.6g Mg(OH)₂组成。该比例可以改变,以形成不同收率的不同批量尺寸。通过合并碳酸氢钠(NaHCO₃,Spectrum,CAS:144-55-8)、去离子水和磷酸(H₃PO₄,Spectrum,CAS:7664-38-2)制备固化溶液。为了得到180ml完整的固化溶液,该固化溶液分别由24g碳酸氢钠、24ml DI水(去离子水)和156ml磷酸组成。通过使用乳钵和研杵手动混合氢氧化钙与固化溶液,制备PMP。例如,通过将18.4g氢氧化钙和4.6g氢氧化镁分散于30ml固化溶液中,并且在固化溶液中经充分混合完全混合粉末1分钟,制备批量的PMP。然后将得到的糊料用使用120瓦功率的微波照射9分钟来将水泥脱水,以便终止反应。用乳钵和研杵粉碎得到的硬的糊料,最终研磨成细粉。这种PMP粉末用于随后的实施例,以便制备大孔组合物。

[0061] 实施例3

[0062] 将如上述合成的PMP与球形Mg颗粒(<325目;平均~45 μ m直径)按照如下表1中描述的组成混合。

[0063] 表1 具有Mg颗粒的PMP组合物

[0064]

Mg粉末(g)	MgO(g)	PMP(g)	H ₂ O(ml)
0.05	0.05	2	1
0.05	0.1	2	1.1

[0065] 用乳钵和研杵适度混合上述组合物。当Mg颗粒溶解时,同时逸出H₂气。在2-3分钟内,该组合物开始固化,同时生成约500 μ m直径的大孔。可以在图1A-1B的照片中观察到由氢气逸出形成的孔。可以将这些物质注入到带有孔的薄管中,仍然在原位逸出气体,然后固化。在完全固化后,颗粒具有足够的操作强度。得到的固化颗粒的照片如图2A-2F所示。通过该方法制成的大孔组合物的X-射线粉末衍射图如图3所示。图4A-4J是由该方法得到的固化颗粒的SEM图像。这些SEM图像显示在固化颗粒中形成的孔的不同尺寸。

[0066] 实施例4

[0067] 重复实施例3的操作,其中组成稍有不同,如下表2所示。

[0068] 表2 具有Mg颗粒和高体积水的PMP组合物

[0069]

Mg粉末(g)	PMP(g)	H ₂ O(ml)
0.1	2	2

[0070] 按照与上述相同的方式制备该组合物,如上述实施例中所述,孔在原位生成。在添加更多水的情况下。固化时间增加。然而,强度因大孔生长利用了更多时间而下降。

[0071] 实施例5

[0072] 为了增强大孔样品的强度,将MgO和胶体二氧化碳(HS-40,WR Grace)掺入样品。该组合物如下表3中所述。

[0073] 表3 具有胶体二氧化硅和MgO的PMP组合物

[0074]

Mg粉末(g)	MgO(g)	PMP(g)	H ₂ O(ml)	HS-40(ml)
0.05	0.05	2	0.5	1.5

[0075] 这种材料在固化和原位产生大孔方面具有上述实施例中的所有属性。另外,尽管存在大孔,但是该组合物具有高强度。这种水泥极为良好和相当快速地固化,从而产生巨大的多孔性和强度。

[0076] 实施例6

[0077] 通过按照1:1的比例混合PMP与磷酸镁和作为液体的pH为4.0的缓冲的HS-40(混悬于水中的胶体二氧化硅),得到具有增强的强度的另一种组合物。该组合物如下表4中所述。

[0078] 表4 具有MgP和胶体二氧化硅的PMP组合物

[0079]

Mg粉末(g)	MgO(g)	PMP(g)	MgP(g)	HS-40(ml)	pH4缓冲液(ml)
0.05	0.05	1	1	1.5	0.5

[0080] 在一些情况中酸性介质是重要的。通过按照1:1比例混合PMP和MgP,可以保留上述组合物的所有属性。

[0081] 实施例7

[0082] 将实施例6的组合物通过向其中添加藻酸盐而进一步改变。藻酸盐增强了操作强

度和细胞生长。该组合物如下表5中所述。

[0083] 表5 具有藻酸盐的PMP组合物

[0084]

Mg粉末(g)	MgO(g)	PMP(g)	HS-40(ml)	pH4缓冲液(ml)	藻酸盐(g)
0.05	0.05	10	7.5	2.5	1

[0085] 样品几乎在约30秒~约2分钟的时间内即刻固化。几分钟后将该组合物放入去离子水中,并且保持其结构。得到的水泥具有非常大的操作特性。该水泥的强度极高。

[0086] 上述实施例中定义了本文公开的方法的一些实施方案。应当理解,这些实施例仅作为示例给出,同时表示本发明的具体实施方案。从上述讨论和这些实施例中,本领域技术人员可以确定本公开的必需特征,且在不脱离其精神和范围的情况下,可以进行各种改变和变型以使本文所述的组合物和方法适应不同的用途和条件。可以在不脱离本公开的主要范围的情况下进行各种改变并且可以用等效要素替代其要素。此外,可以在不脱离其主要范围的情况下进行许多变型以使具体情况或材料适应本公开的教导。

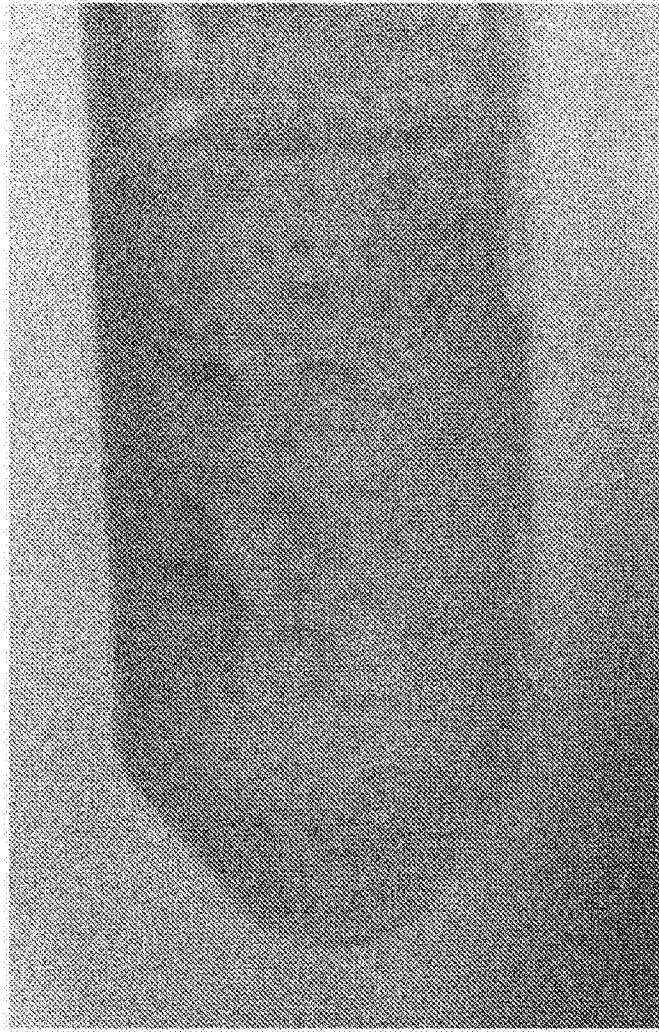


图1A

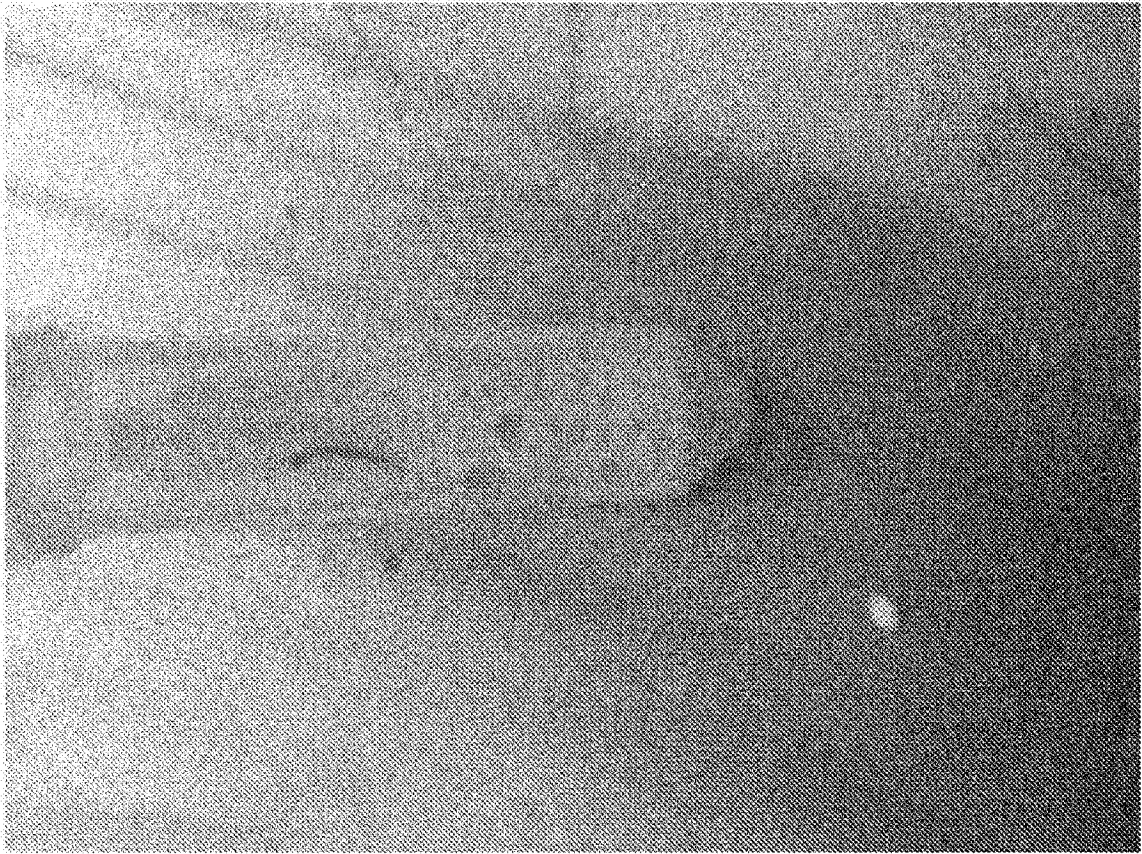


图1B

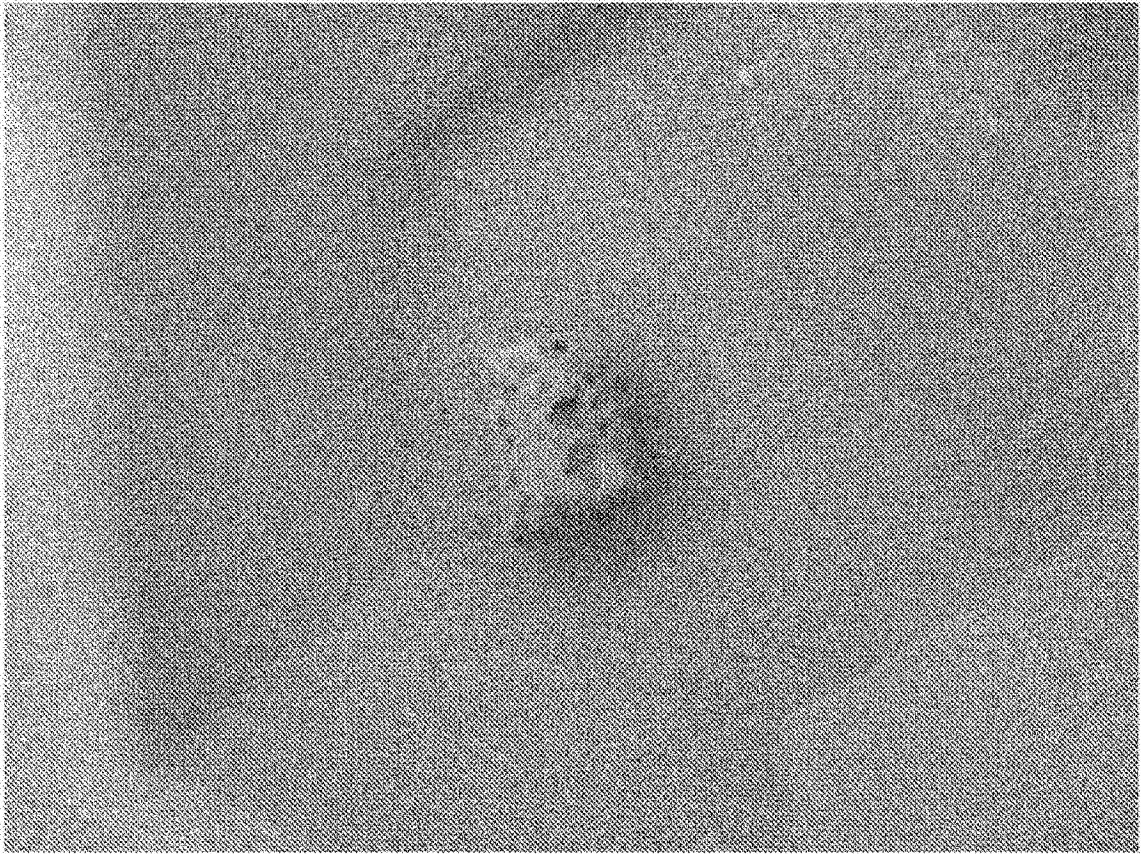


图2A

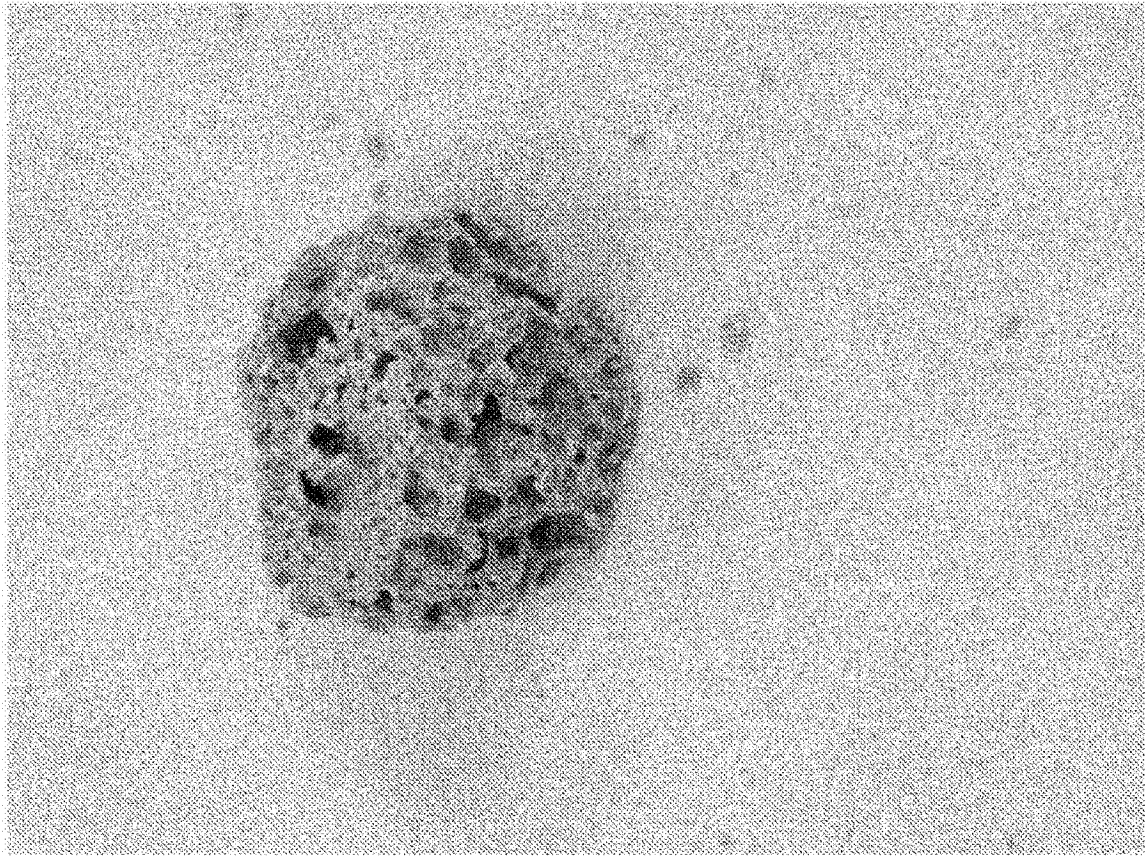


图2B

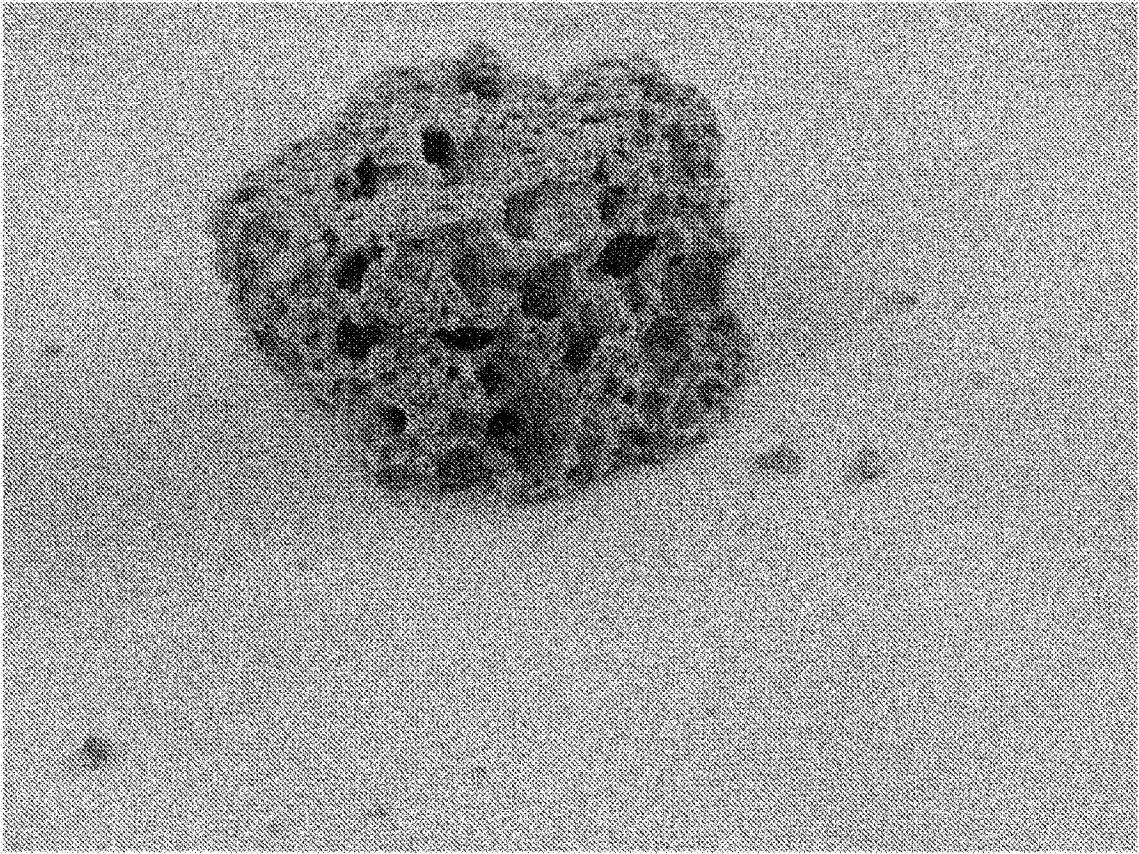


图2C

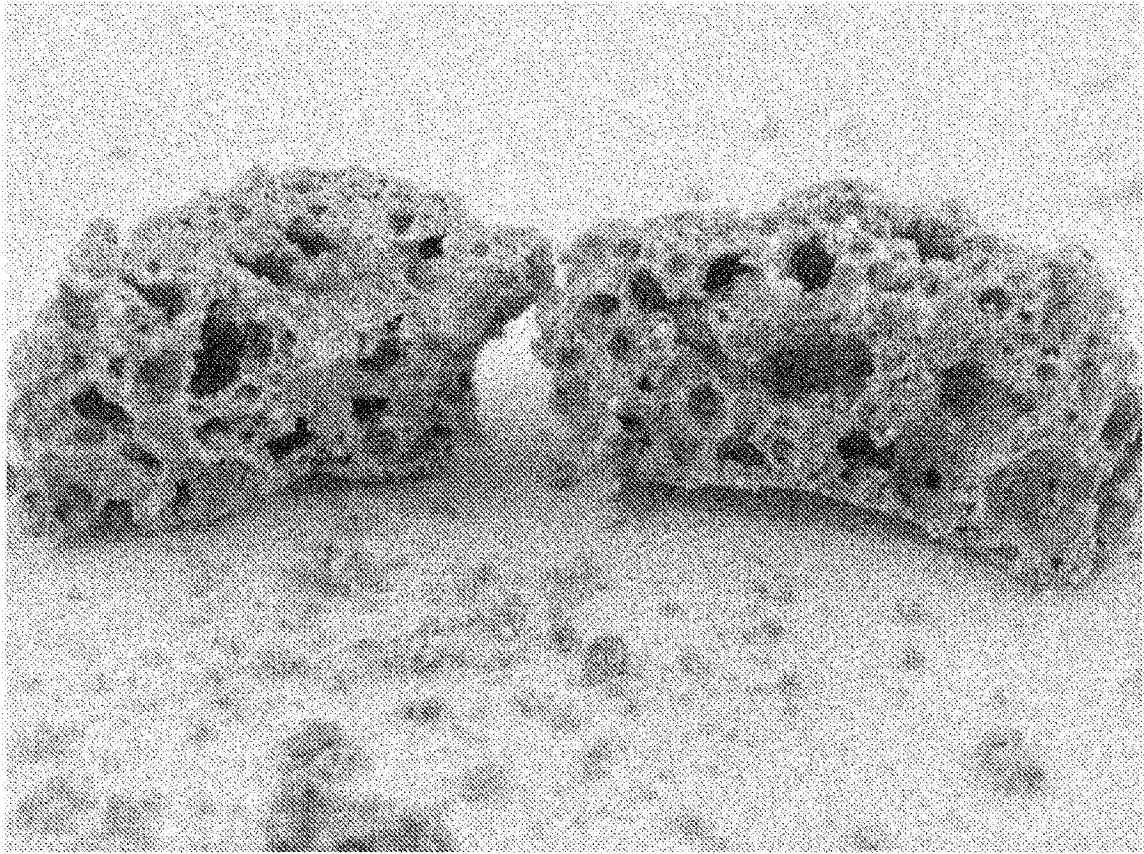


图2D

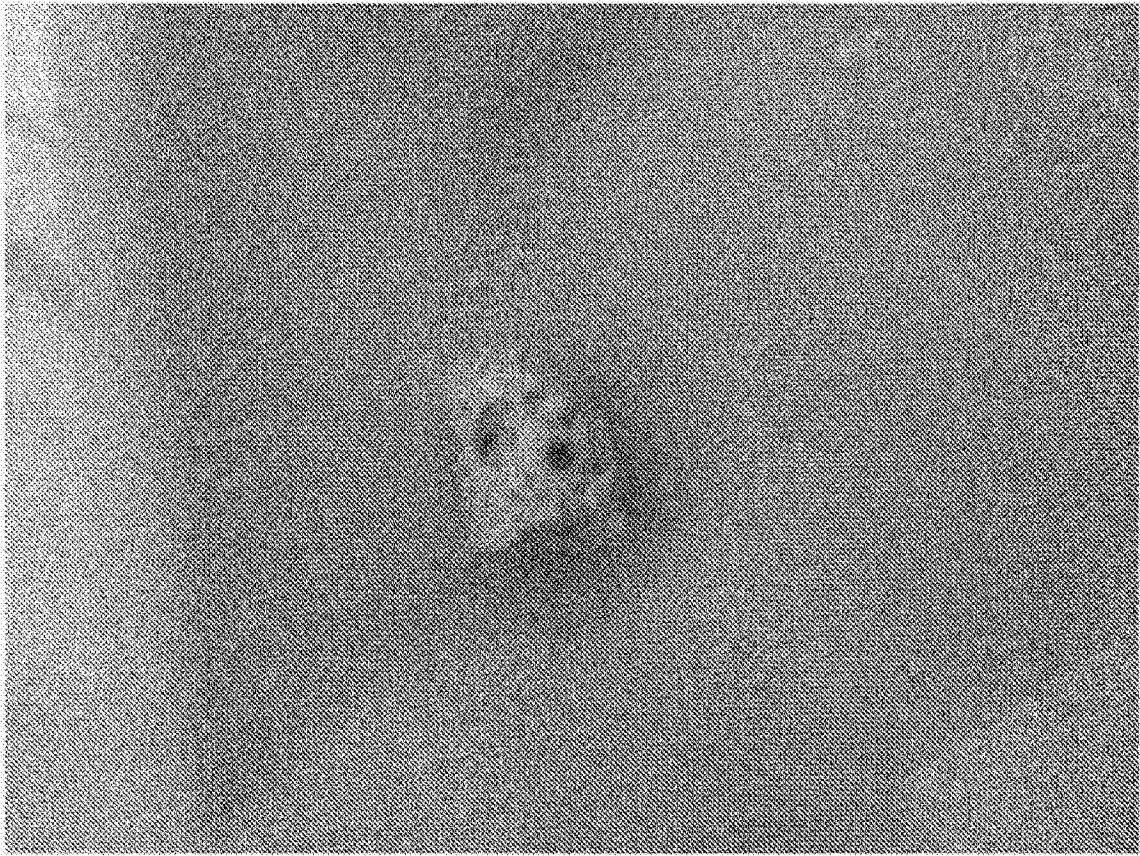


图2E



图2F

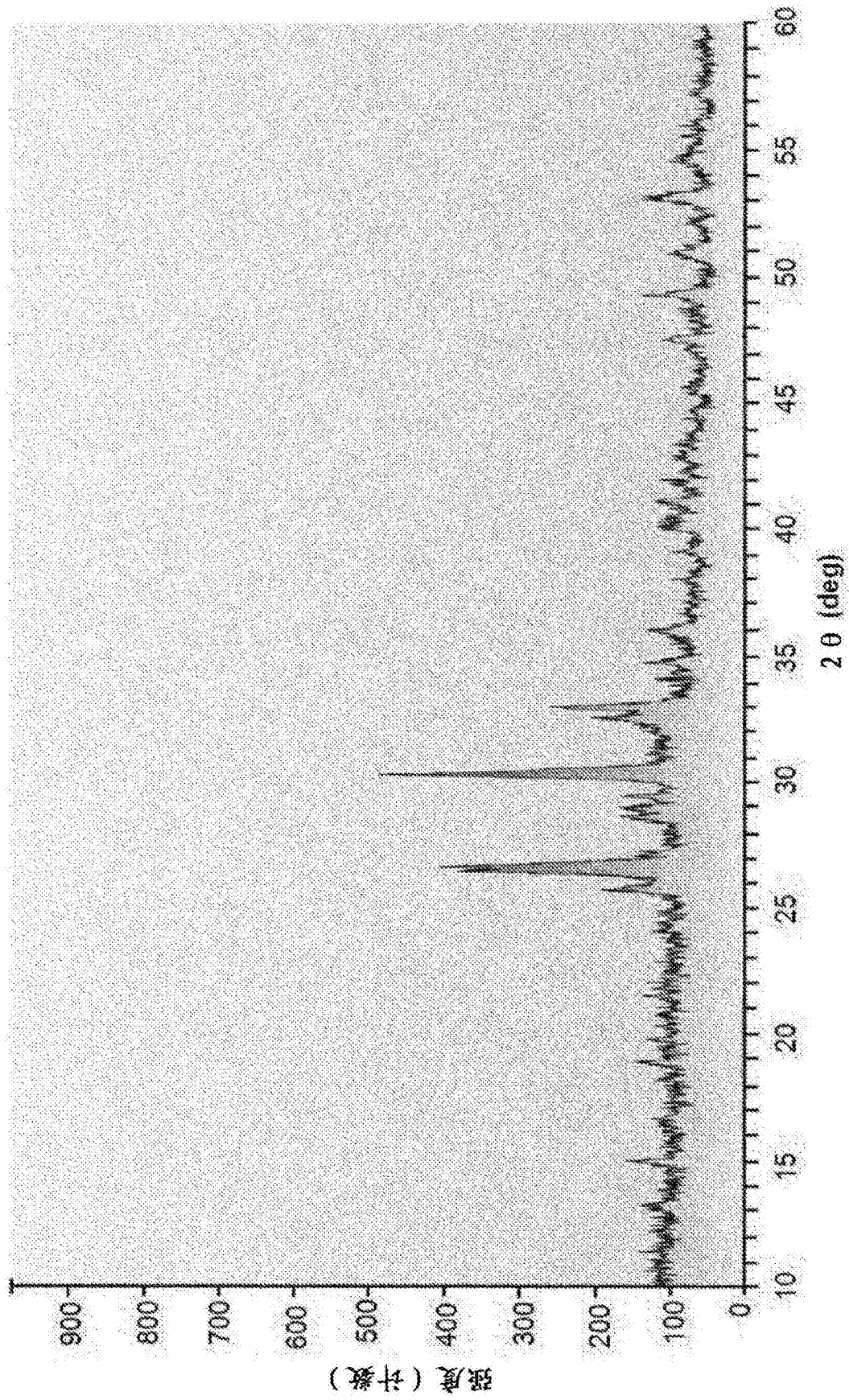


图3

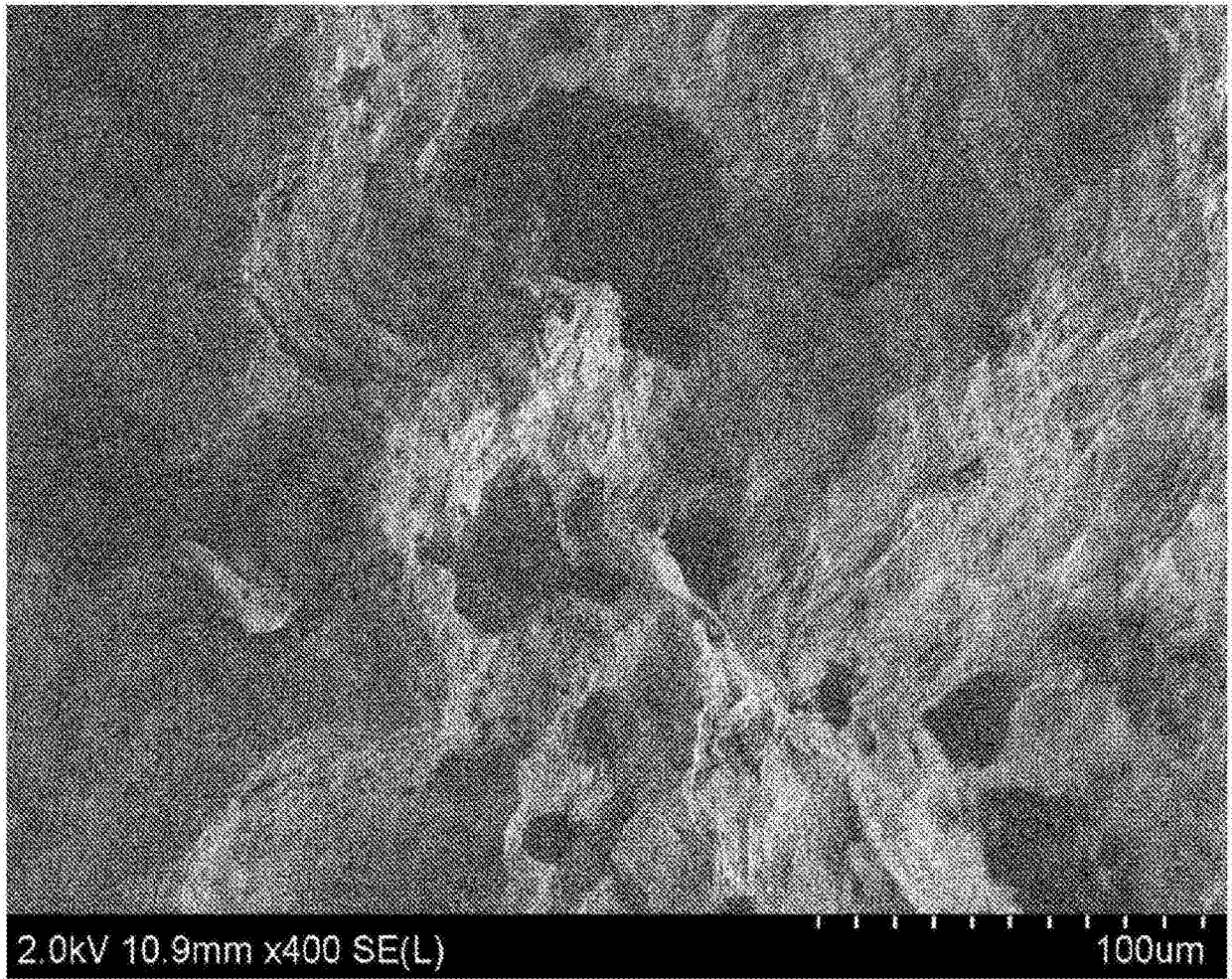


图4A

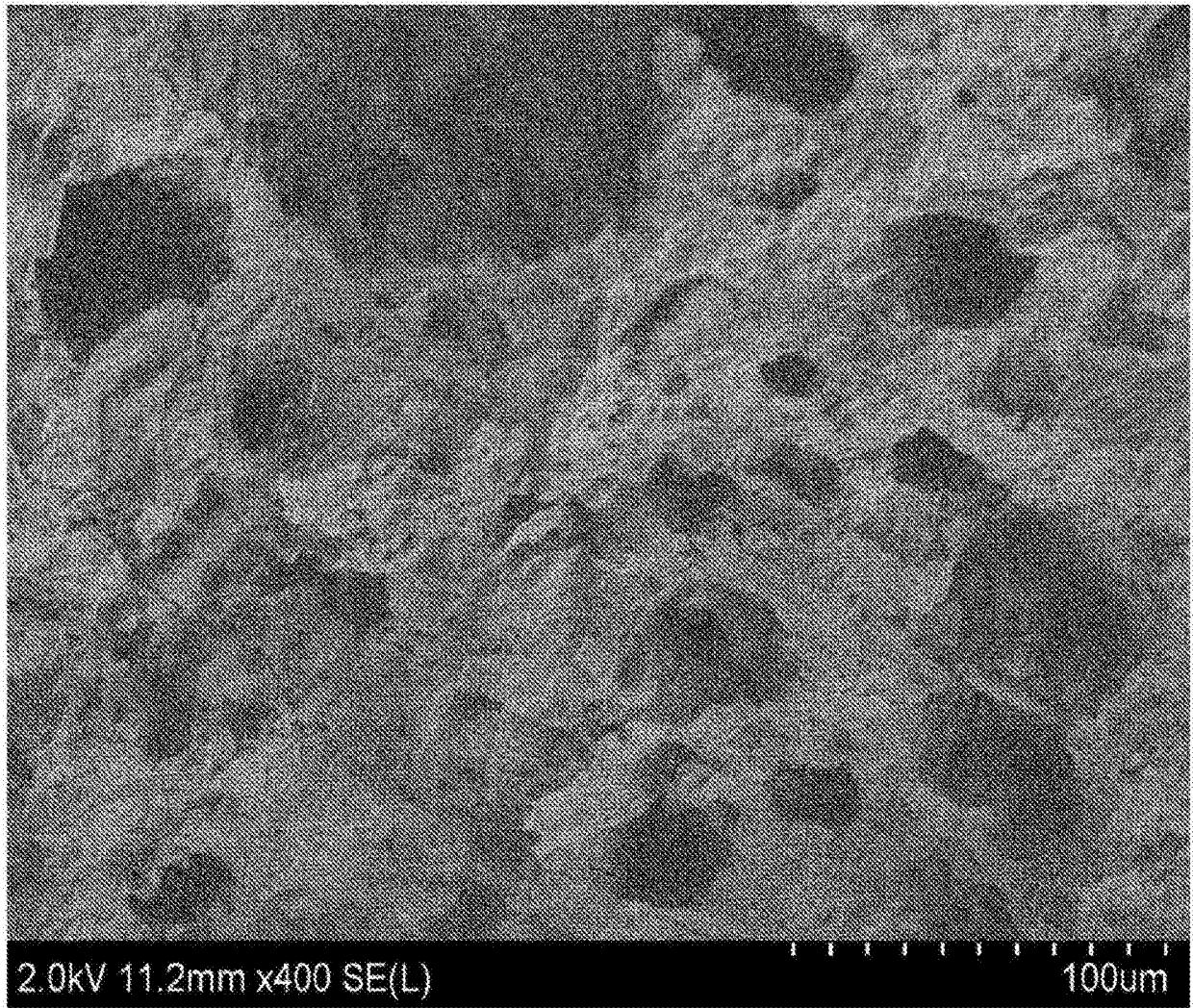


图4B

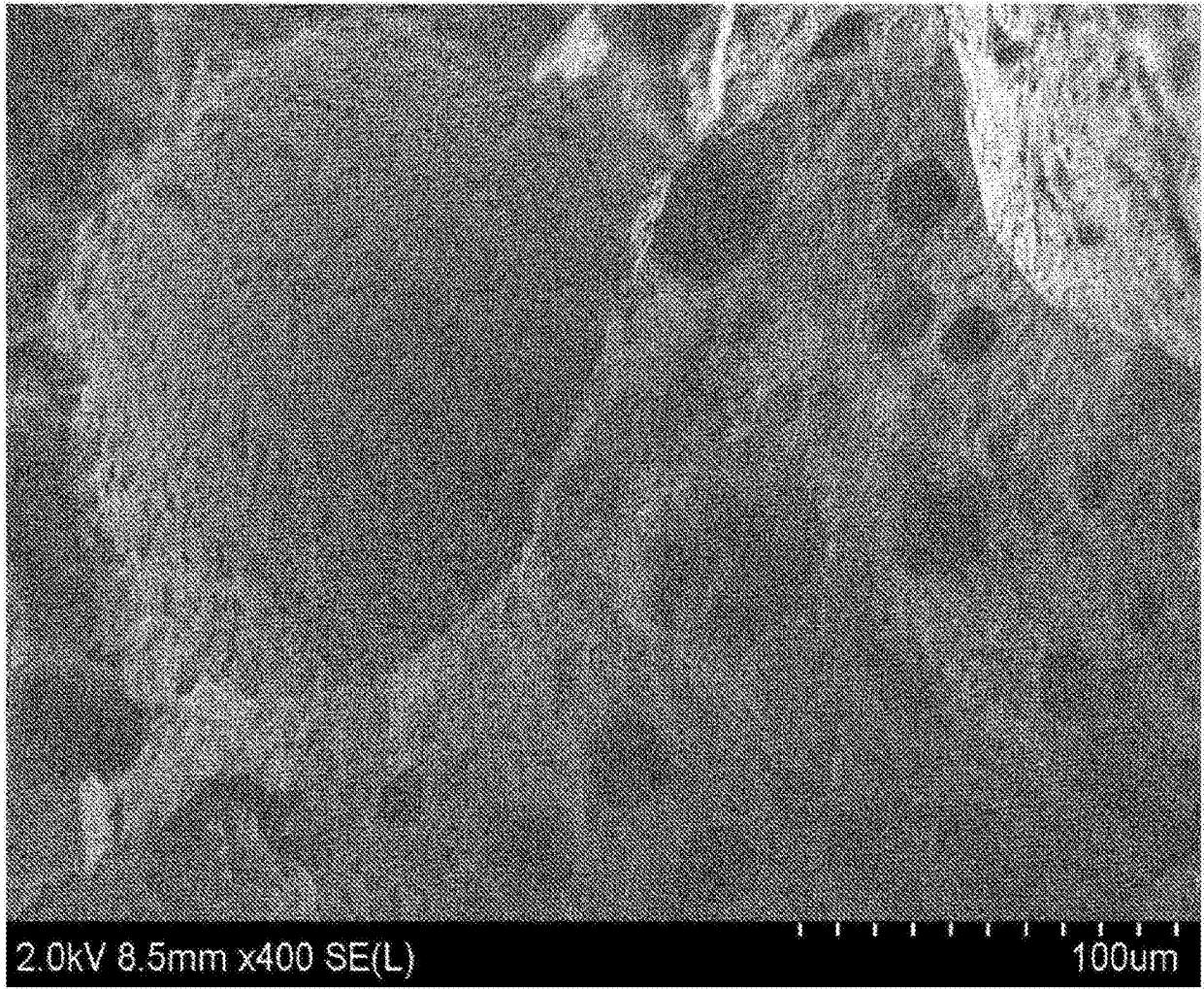


图4C

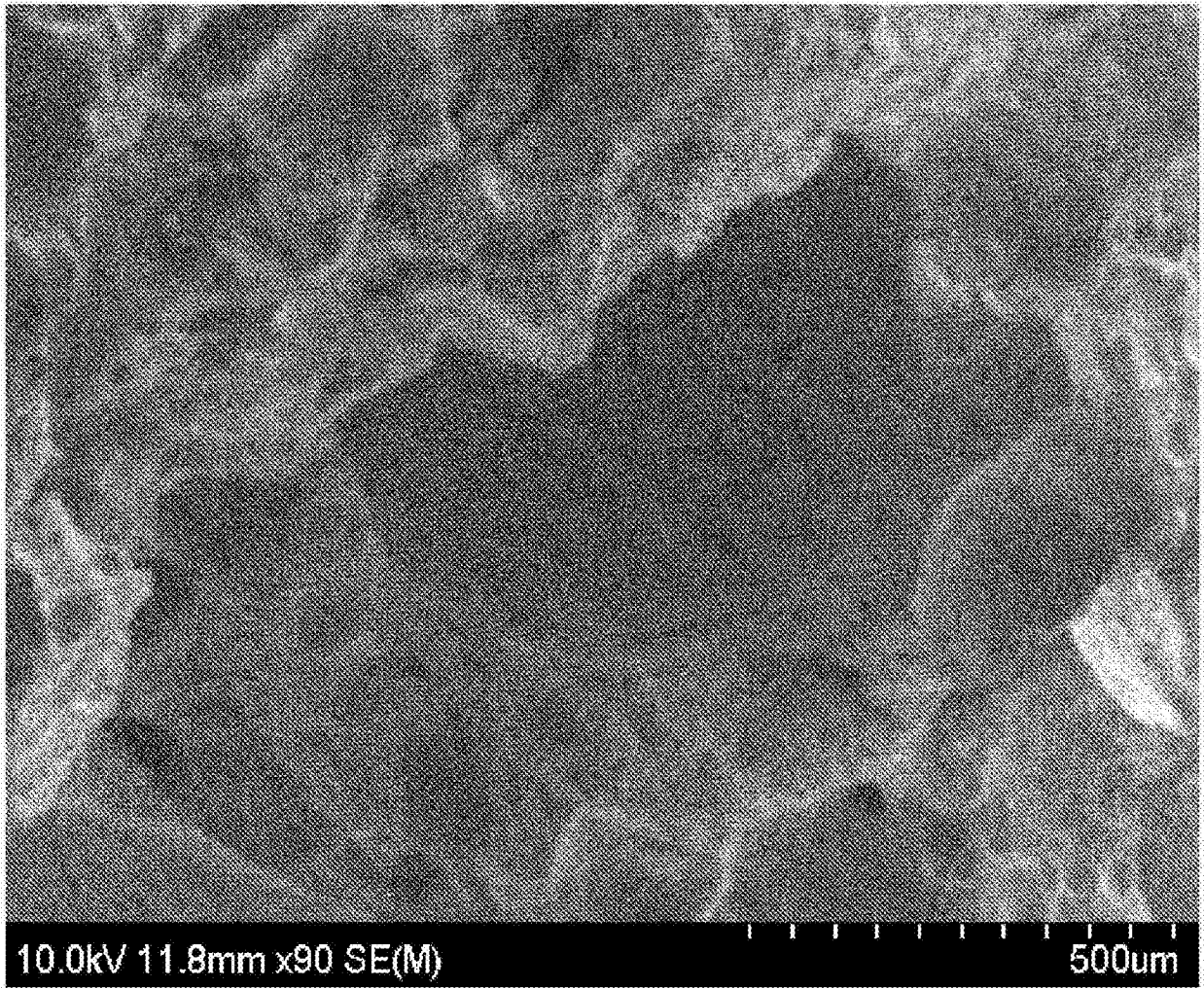


图4D

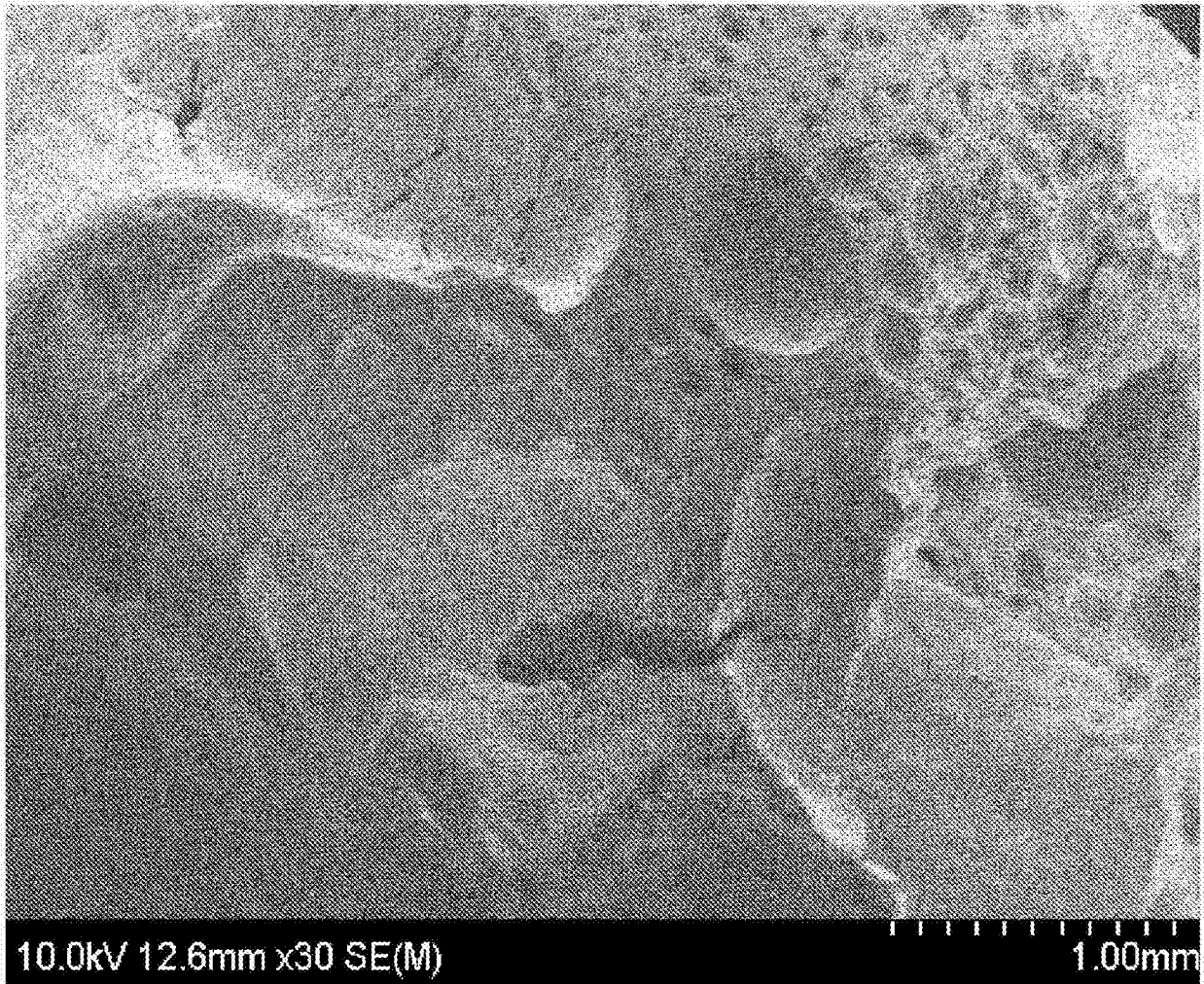


图4E

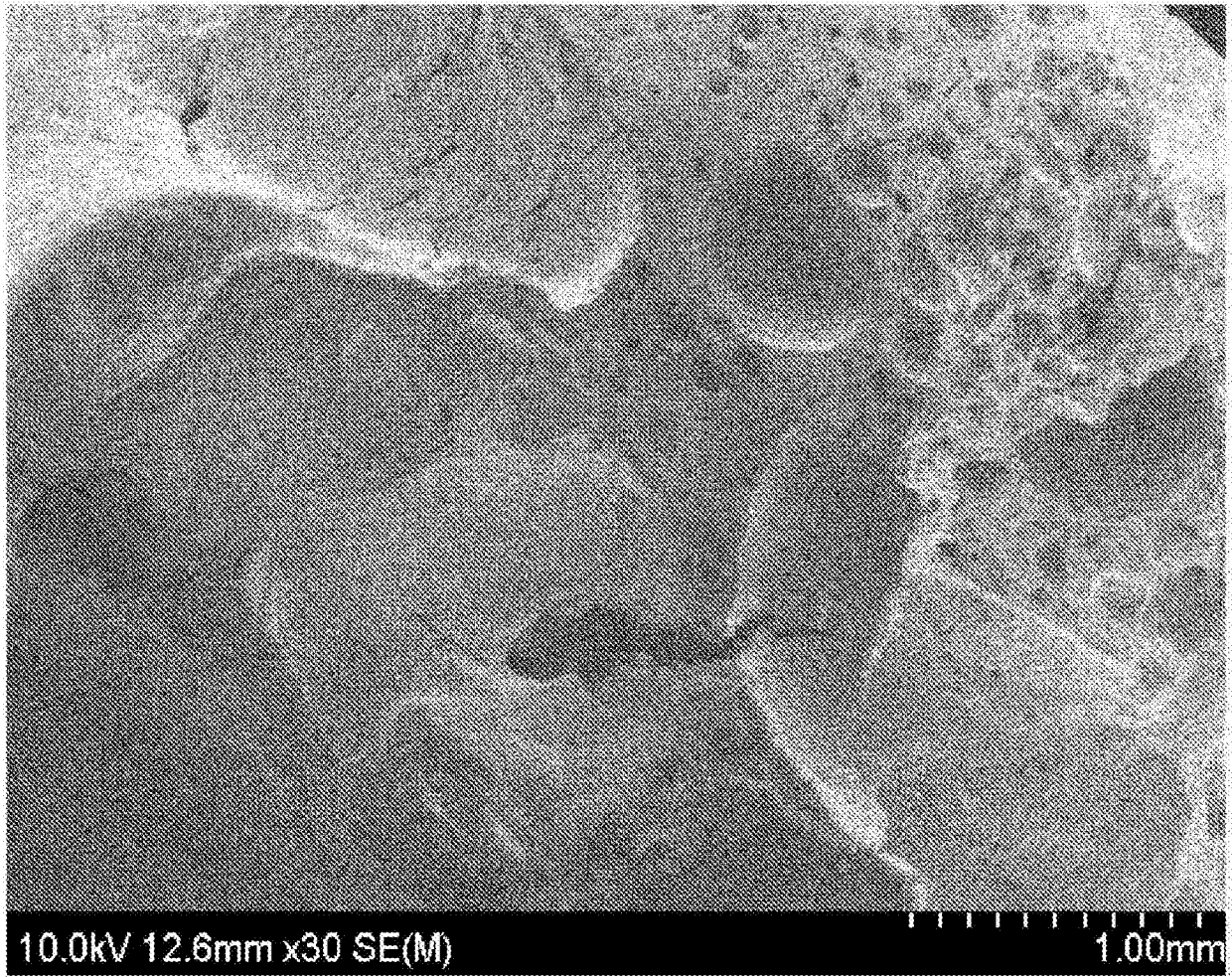


图4F

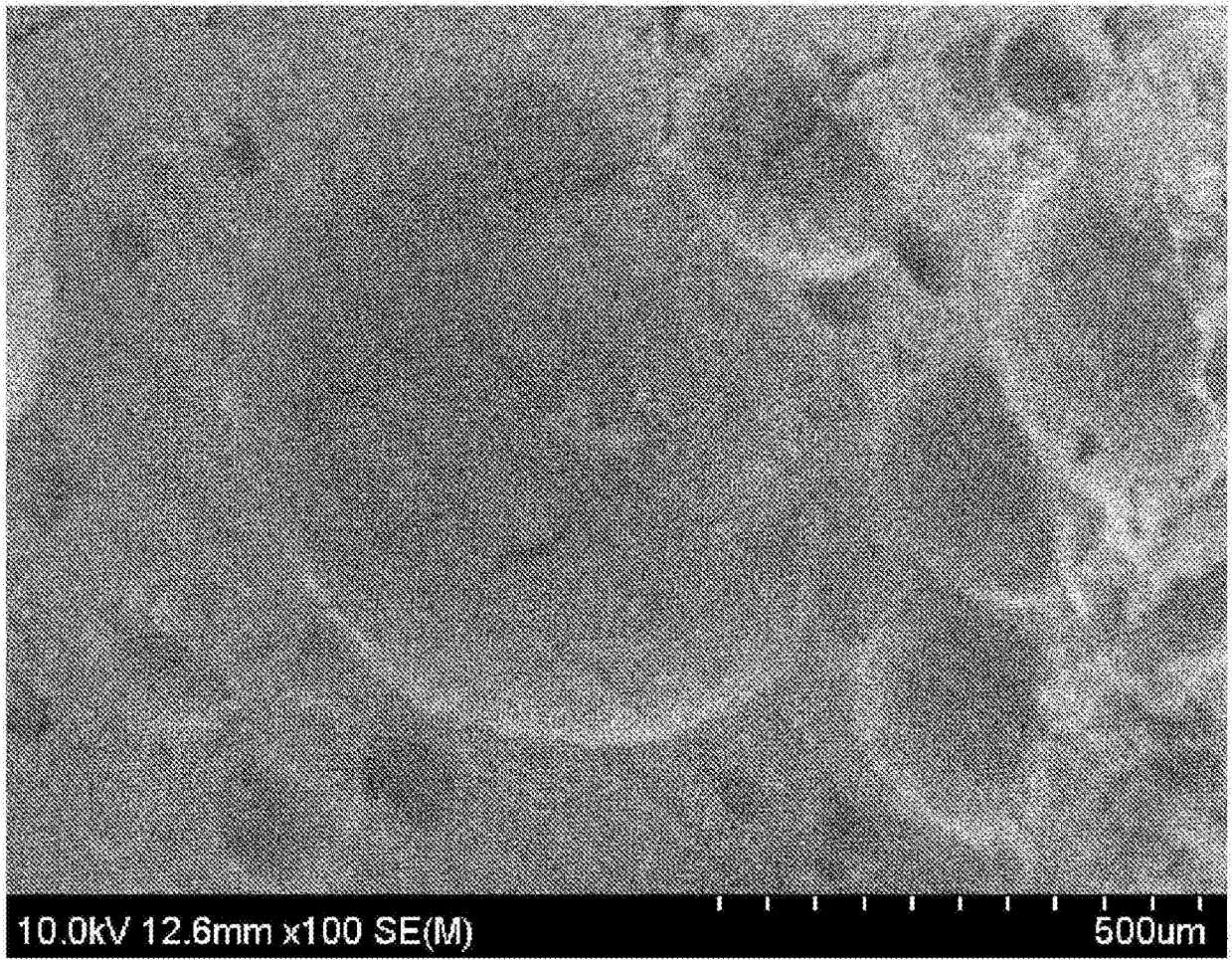


图4G

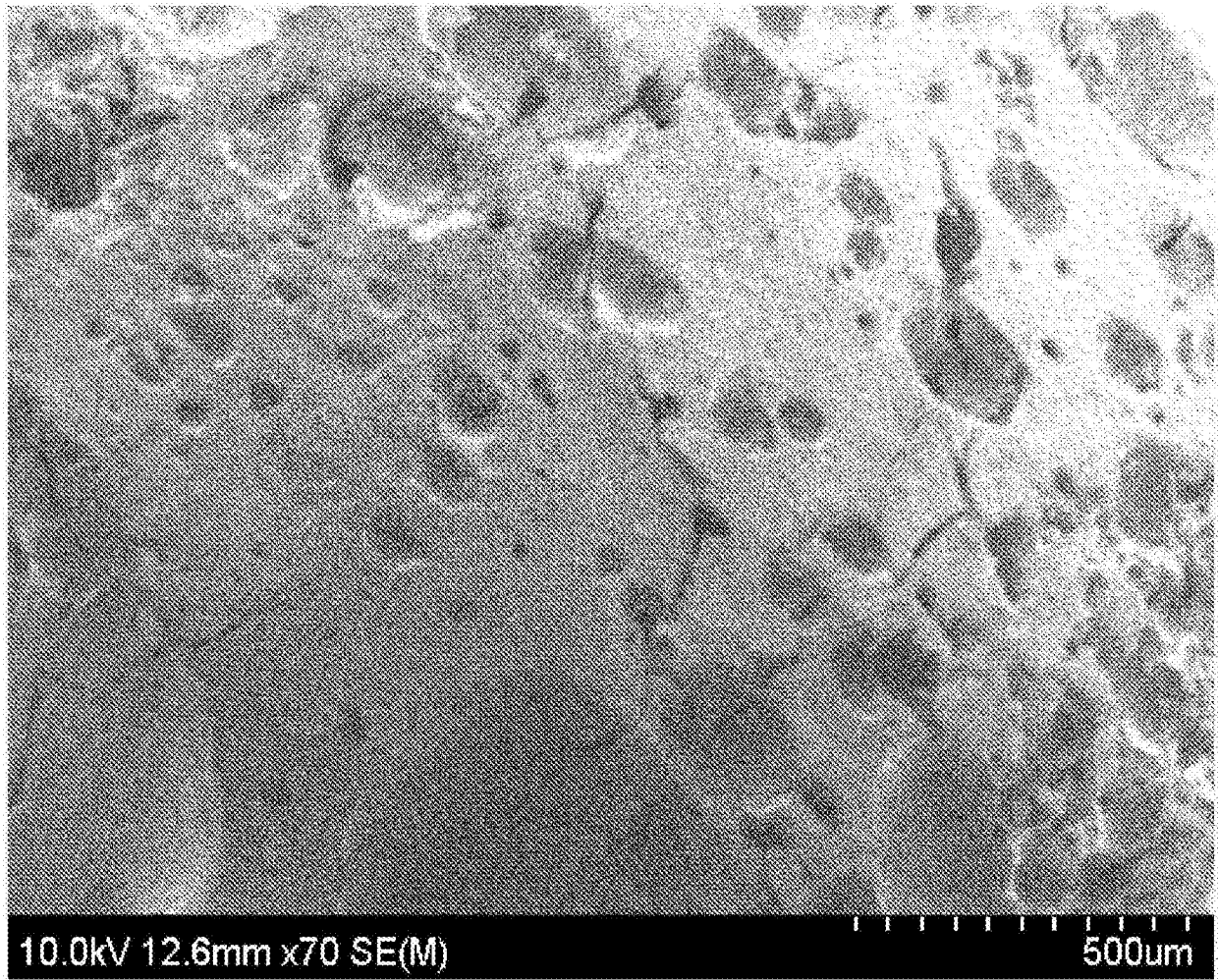


图4H

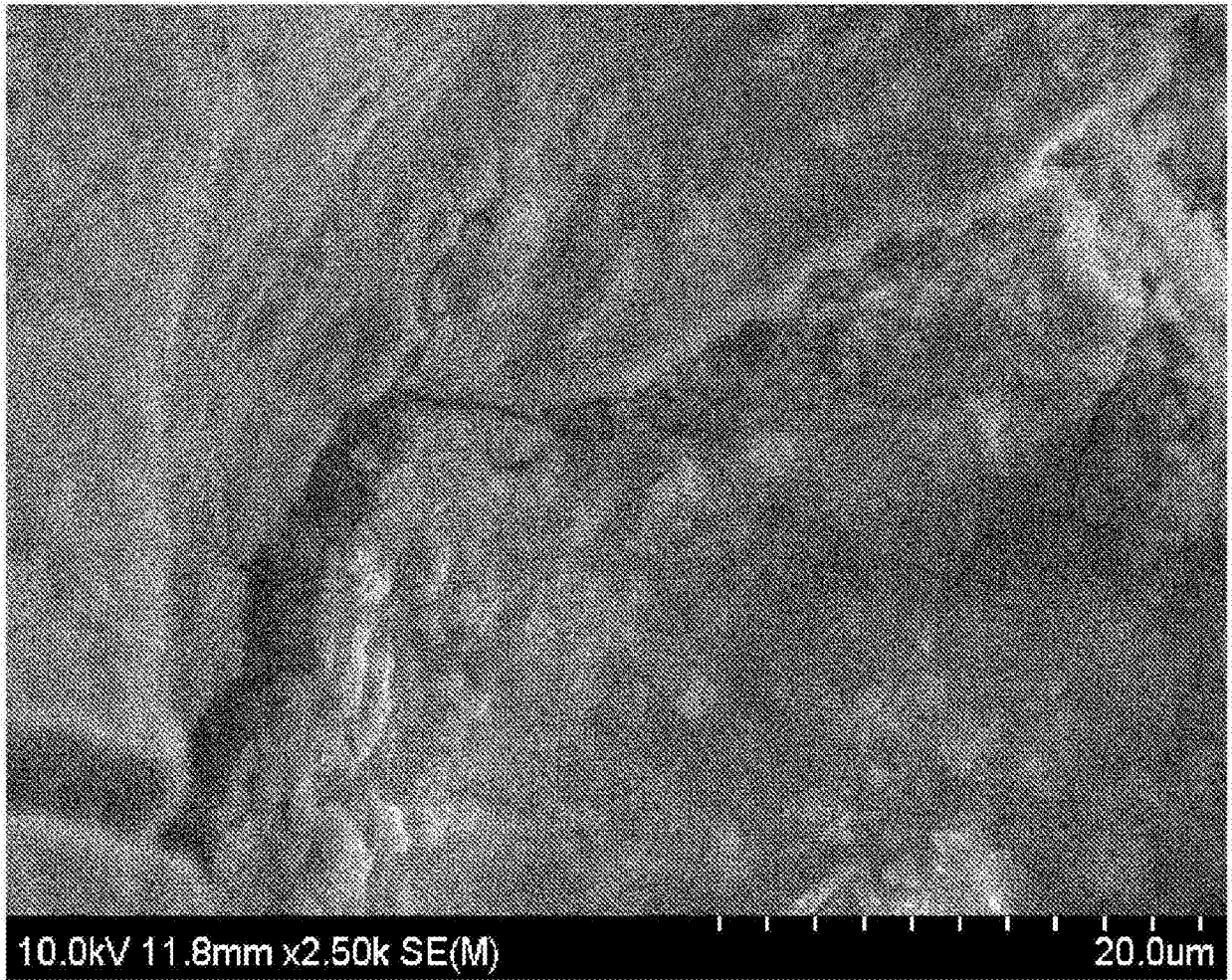


图4I

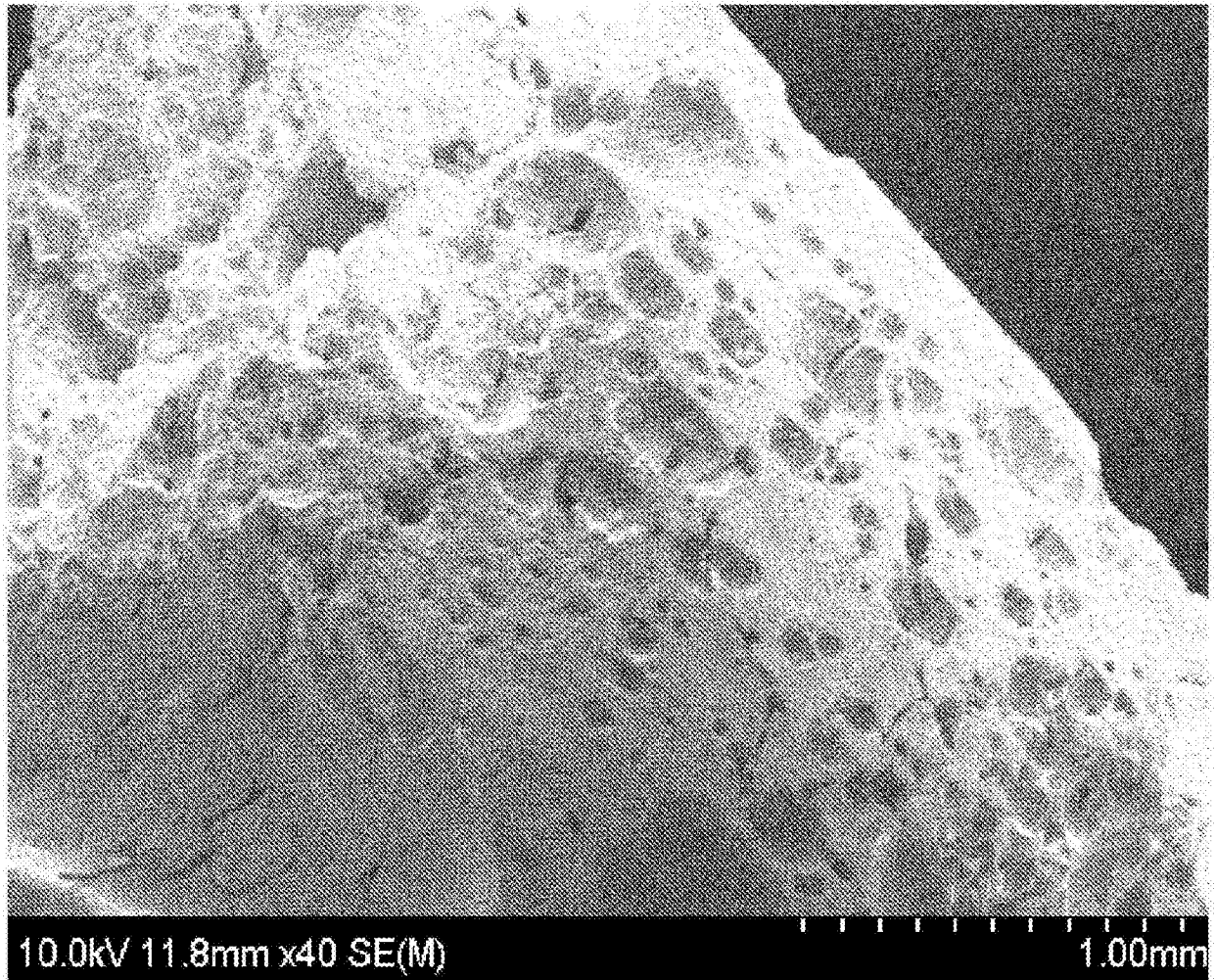


图4J