

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017 年 4 月 13 日 (13.04.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/059654 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
A61L 27/56 (2006.01) A61L 27/18 (2006.01)  
A61L 27/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/075332
- (22) 国际申请日: 2016 年 3 月 2 日 (02.03.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201510645828.7 2015 年 10 月 8 日 (08.10.2015) CN
- (71) 申请人: 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY)  
[CN/CN]; 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。
- (72) 发明人: 李吉东 (LI, Jidong); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 李根 (LI, Gen); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 左奕 (ZUO, Yi); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 李玉宝 (LI, Yubao); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 邹琴 (ZOU, Qin); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。

(CN)。 张利 (ZHANG, Li); 中国四川省成都市武侯区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。

- (74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信箱, Sichuan 610041 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING SELF-FOAMING POROUS COMPOSITE BONE REPAIR SCAFFOLD

(54) 发明名称: 自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法

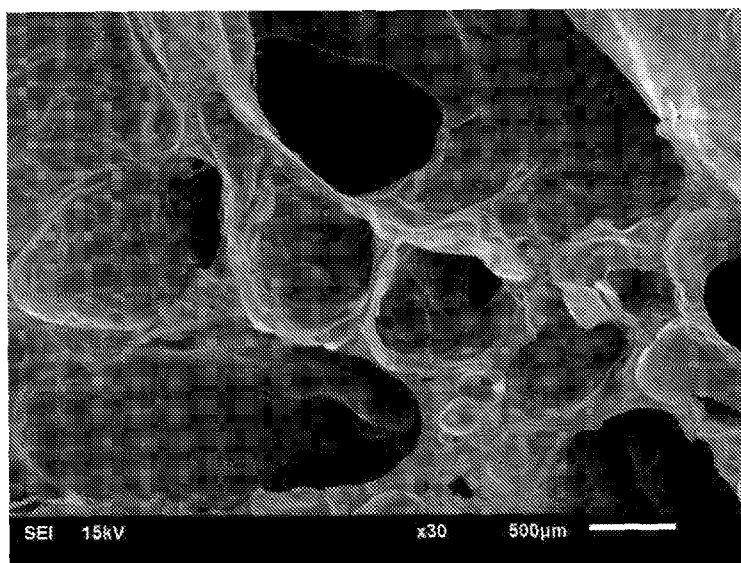


图 4

(57) Abstract: A method for preparing a self-foaming porous composite bone repair scaffold, a calcium phosphate salt-polyurethane composite material, and use thereof in the preparation of a porous scaffold material. Said method comprises: in the process of synthesizing a calcium phosphate salt-polyurethane composite material, uniformly compounding into a material an aqueous foaming agent in the form of crystal water of a calcium phosphate salt, the crystal water reacting, under certain conditions, with an isocyanate in the polyurethane system to generate a CO<sub>2</sub> gas, thereby achieving self-foaming molding, and preparing a porous calcium phosphate salt-polyurethane composite bone repair scaffold. The calcium phosphate salt-polyurethane composite material comprises: a polyurethane monomer, a chain extender and one or more calcium phosphate salt(s); the calcium phosphate salt(s) at least comprising a crystal water-containing calcium phosphate salt.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2017/059654 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, **本国际公布:**  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。  
TG)。

---

一种自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，一种磷酸钙盐-聚氨酯复合材料及其在制备多孔支架材料中的应用。所述方法包括：在磷酸钙盐-聚氨酯复合材料合成过程中将发泡剂水以磷酸钙盐结晶水的形式均匀复合在材料中，在一定条件下结晶水与聚氨酯体系中的异氰酸根反应生成  $\text{CO}_2$  气体实现自发泡成型，制备多孔磷酸钙盐-聚氨酯复合骨修复支架。所述磷酸钙盐-聚氨酯复合材料包括：聚氨酯单体、扩链剂以及一种或多种磷酸钙盐；其中所述磷酸钙盐至少包括一种含结晶水的磷酸钙盐。

# 说明书

## 自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗材料的制备方法，具体为自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，还涉及一种磷酸钙盐-聚氨酯复合材料及其在制备该多孔支架材料中的应用。

### 背景技术

多孔支架材料作为物质和结构模板，在骨组织工程中发挥着重要作用。适宜的仿生孔隙结构是多孔支架能否发挥最优成骨效能的关键。尽管多孔支架材料已在骨组织工程的研究和应用中取得较大进展，但普遍存在支架材料力学性能、降解性能与自然骨再生不匹配，孔隙不均匀，连通性差等问题，使细胞和组织难以渗透长入到支架内部，只在支架的外围生长，同时物质运输受到阻碍，不利于局部组织的更新，使得支架材料距离临床应用还有较大差距。

聚氨酯是由硬段和软段构成的嵌段聚合物，根据不同的需求选择不同的软硬段或调整软硬段比例即可获得不同理化性能和降解性能，因其良好的生物相容性、血液相容性和性能可灵活调控等优点已在组织工程领域得到广泛关注。中国专利 CN103495203A 报道了一种利用生物藤模板法制备含二硫键的蜂窝状聚氨酯支架的制备方法，但该方法难以应用于采用粘度较大的含无机填料的聚氨酯基复合材料制备复合多孔支架。以磷酸钙-聚氨酯仿生复合材料制备的多孔支架已显示出良好的生物活性和生物相容性。因聚氨酯基材料体系中存在的异氰酸根可与水反应生成  $\text{CO}_2$  气体，聚氨酯类多孔支架制备过程中往往用水作为发泡剂。李丽梅等“醇化改性蓖麻油基聚氨酯/n-HA 复合支架材料的界面结构及力学性能”（无机材料学报，2013,28(8):811-817）等已有文献报道了以水作为发泡剂制备了纳米磷灰石/聚氨酯多孔复合支架。尽管发泡剂水为安全无毒副作用，但磷酸钙盐-聚氨酯复合材料体系随着反应进行粘度较大，发泡剂水很难均匀混入其中，从而影响支架孔隙结构的均匀性。

### 发明内容

针对上述情况，本发明提供了一种制备具有孔隙均匀可控的复合骨修复支架的简便易行的方法。

自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，包括以下步骤：

将含有磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物的磷酸钙类物质作为无机填料，在聚氨酯合成过程中均匀复合于聚氨酯体系中形成复合材料，在高于磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物分解失去结晶水的温度条件下熟化 1-48 小时。

磷酸钙类物质还包括羟基磷灰石、磷酸三钙、焦磷酸钙和磷酸八钙。

复合材料中磷酸钙类物质的质量比例优选为 10~65wt%。

磷酸钙类物质中结晶水在复合材料中质量比例为 0.05~10%，优选为 0.2~2%。

聚氨酯为由聚醚多元醇或聚酯多元醇与异氰酸酯类物质聚合形成的嵌段聚合物。

为了制备具有抗菌功能的自发泡多孔复合骨修复支架，磷酸钙类物质中参杂纳米银、磷酸银、硝酸银、磺胺嘧啶银、硫酸铜、硝酸铜、氯化铜、硫酸锌、硝酸锌和氯化锌至少一种。

熟化最大允许范围 75~150℃，优选 85~125℃，熟化 1-48 小时，优选熟化时间为 2-24 小时。结晶水合物分解产生的水分子可与合成聚氨酯体系中的异氰酸根反应生成  $\text{CO}_2$  作为无毒副作用的优良发泡剂，随着复合材料体系的固化和熟化，得到一种新型磷酸钙-聚氨酯自发泡复合骨修复支架材料。

上述的制备方法中，因磷酸氢钙结晶水合物  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  在温度高于 75℃ 时逐渐失去结晶水，若磷酸钙类物质选用含有磷酸氢钙结晶水合物，优选的熟化发泡温度为 85~100℃。熟化过程中，提高熟化的温度，熟化产物的孔洞相应增大。当熟化温度低于 85℃ 时，在复合材料体系中磷酸氢钙的结晶水不能充分释放，难以得到较高孔隙率和孔隙贯通性的多孔支架；当熟化温度为 90℃ 时，熟化固化发泡孔径均匀，约为 300~500μm；当熟化温度高于 100℃，分解失去结晶水的反应太快，所得支架孔隙过大，不均匀，力学强度差。

磷酸钙类物质选用磷酸二氢钙结晶水合物作为发泡剂水来源时，因磷酸二氢钙结晶水合物  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  在温度高于 100℃ 时逐渐失去结晶水，优选的发泡和熟化温度为 105~130℃。

若熟化温度小于 100℃，复合材料中聚氨酯的聚合反应不充分，制备的支架力学性能较低。可通过复合支架成型后，再在较高的温度下熟化处理一段时间，可提高复合支架的力学性能。如添加磷酸氢钙结晶水合物 ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 的复合材料在 90℃ 熟化 24 小时，制得的成型后多孔支架继续在 110℃ 熟化 24 小时，其力学性能可提高 1 倍以上。

磷酸钙类物质可为磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物与羟基磷灰石、

磷酸三钙、焦磷酸钙和磷酸八钙等磷酸盐联合使用。磷酸钙盐中所含结晶水的含量直接影响所制备支架的孔隙结构。结晶水的含量可通过调整磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物的用量来实现。结晶水在复合材料体系中占比越高,制备的支架孔隙率和孔径相对较高,力学性能降低,实验研究显示复合材料体系中结晶水含量为 0.05~10%,优选为 0.2~2%。

本发明提供的自发泡多孔复合骨修复支架制备方法,在磷酸钙盐-聚氨酯复合材料合成过程中将发泡剂水以磷酸钙盐结晶水的形式均匀复合在材料中,在一定条件下让其释放结晶水与聚氨酯体系中的异氰酸根反应生成  $\text{CO}_2$  气体,实现复合材料体系的自发泡成型,制备具有多孔性、孔隙均匀的磷酸钙盐-聚氨酯复合骨修复支架。原位自发泡方法简单易行,特别是能发泡为均匀聚氨酯基聚合物,既能克服包括水等作为发泡剂难以均匀添加到粘度较大聚合物材料体系中而导致的发泡材料孔隙不均匀等问题,也能避免杂质对材料性能的影响,使在制备的支架材料结构中能很容易形成均匀、相互贯通的孔隙结构,且可实现对支架材料中的孔隙率,以及对孔径大小进行调控;且材料具有适当的降解性,使材料优良的生物学性能、降解性能和支架高孔隙率以及高孔隙贯通性得到完美结合,可以满足临床对高性能组织工程支架的要求,应用前景广阔。

本发明还提供了一种磷酸钙盐-聚氨酯复合材料,它包括下述组分:

聚氨酯以及一种或多种磷酸钙盐;其中,所述磷酸钙盐至少包括一种含结晶水的磷酸钙盐。

进一步地,所述磷酸钙盐的重量百分数为 10~60%。

进一步地,所述结晶水的重量百分数为 0.36~8%。

进一步地,所述聚氨酯是由下述原料制备得到的:

异佛尔酮二异氰酸酯或 4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯;

聚乙二醇;

扩链剂。

进一步地,所述含结晶水的磷酸钙盐选自  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  或  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。

进一步地,所述磷酸钙盐中还包括羟基磷灰石、磷酸三钙、焦磷酸钙或磷酸八钙中的任一种或多种。

进一步地,所述扩链剂选自 1,4-丁二醇。

本发明还所述复合材料在制备多孔支架材料中的应用。

本发明还提供了一种磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料,它是由所述复合材料熟化后制

备得到的。

进一步地，所述磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料的孔隙率为 80.3%-82.2%。

进一步地，所述磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料的压缩强度为 3.6-3.8MPa。

本发明提供的磷酸钙盐-聚氨酯复合材料，使磷酸钙盐结晶水均匀地复合在材料中。在制备多孔支架材料中，以其为初始原料，不需加入额外的发泡剂水，只需在一定条件下让其释放结晶水与聚氨酯体系中的异氰酸根反应生成  $\text{CO}_2$  气体，即可实现复合材料体系的自发泡成型，制备得到具有多孔性、孔隙均匀的磷酸钙盐-聚氨酯复合骨修复支架。方法简便，得到的多孔支架材料力学性能好。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

## 附图说明

图 1 为实施例 1 中 80 度发泡制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 2 为实施例 1 中 90 度发泡制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 3 为实施例 1 中 100 度发泡制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 4 为实施例 1 中 110 度发泡制备得到的多孔复合骨修复支架的扫描电镜图。

图 5 为实施例 2 中制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 6 为实施例 3 中制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 7 为实施例 6 中制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

图 8 为实施例 12 中制备得到的多孔支架的扫描电镜图。

## 具体实施方式

以下结合附图所示实施例的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明上述技术思想情况下，根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更，均应包括在本发明的范围内。

异佛尔酮二异氰酸酯、4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯、聚乙二醇和扩链剂均购自上海阿拉丁试剂有限公司，均为分析纯。

### 实施例 1

按李丽梅等“醇化改性蓖麻油基聚氨酯/n-HA 复合支架材料的界面结构及力学性能”（无机材料学报，2013,28(8):811-817）报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-聚氨酯复合材料预聚物。即在氮气保护下，取甘油改性的蓖麻油（GCO）15 g 加入三颈瓶中，油浴加热至 70 °C，保持一定强度的机械搅拌条件下，加入磷酸氢钙结晶水合物粉末(过 300 目筛)13 g，使其与蓖麻油充分混合。逐渐滴加 15 g IPDI，（蓖麻油与 IPDI 的摩尔比为 1:1.5），反应得到磷酸氢钙结晶水合物/聚氨酯复合材料预聚物。然后加入 0.05 mL 催化剂辛酸亚锡反应约 0.5 h，再加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸氢钙-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 30wt%，相对应约含 6wt%的结合水作为发泡剂，将粘稠状的磷酸氢钙-聚氨酯复合材料放入模具中，分别在 80、90、100、110°C 条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

不同温度下发泡制备支架的固化后扫描电镜图如图 1-4 所示。

### 实施例 2

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物，磷酸氢钙：羟基磷灰石重量比为 1:2；然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 20wt%，相对应约含 4wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料放入模具中，在 90°C 条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架，测试三次得孔隙率  $80.3 \pm 1.2\%$ 。熟化前的扫描电镜图如图 5 所示。经 110°C 条件下再熟化处理 24 小时，压缩强度从处理前的 1.5.MPa 提升至 3.6MPa。

### 实施例 3

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物，磷酸氢钙：羟基磷灰石重量比为 1:1；然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 15wt%，相对应约含 3wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨

酯复合材料放入模具中，在 90℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架，孔隙率  $82.2 \pm 2.1\%$ 。熟化前的扫描电镜图如图 6 所示。经 110℃条件下再熟化处理 24 小时，压缩强度从处理前的 1.7MPa 提升至 3.8MPa。

#### 实施例 4

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-聚氨酯复合材料预聚物，然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸氢钙-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 40wt%，相对应约含 8wt%的结合水作为发泡剂，将粘稠状的磷酸氢钙-聚氨酯复合材料放入模具中，在 110℃条件下熟化发泡 4 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

#### 实施例 5

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-聚氨酯复合材料预聚物，然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸氢钙-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 10wt%，相对应约含 2wt%的结合水作为发泡剂，将粘稠状的磷酸氢钙-聚氨酯复合材料放入模具中，在 100℃条件下熟化发泡 12 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

#### 实施例 6

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，磷酸氢钙：羟基磷灰石重量比为 1:2，制备得到磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物，然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料；磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 10wt%，相对应约含 2wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料放入模具中，在 90℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。多孔支架的结构如图 7 所示。

#### 实施例 7

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物、磷酸三钙混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-磷酸三钙-聚氨酯复合材料预聚物，磷酸氢钙：磷酸三钙重量比为 1:1；然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复

合材料，磷酸氢钙-磷酸三钙-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 10wt%，相对应约含 2wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸氢钙-磷酸三钙-聚氨酯复合材料放入模具中，在 90℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

### 实施例 8

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸二氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物，磷酸二氢钙：羟基磷灰石重量比为 1:2；然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料中磷酸二氢钙结晶水合物约为 10wt%，相对应约含 0.7wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料放入模具中，在 120℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

### 实施例 9

按实施例 1 所述文献报道的方法，以磷酸二氢钙结晶水合物、磷酸三钙混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物，磷酸二氢钙：磷酸三钙重量比为 1:7；然后加入 0.5 mL 扩链剂 1,4-丁二醇后继续反应 2h，得到粘稠的复合材料，磷酸二氢钙-磷酸三钙-聚氨酯复合材料中磷酸钙盐约 40wt%，磷酸二氢钙结晶水合物约为 5wt%，相对应约含 0.36wt%的结合水作为发泡剂；将粘稠状的磷酸二氢钙-磷酸三钙-聚氨酯复合材料放入模具中，在 150℃条件下熟化发泡 2 小时。固化后，得到自发泡多孔复合骨修复支架。

### 实施例 10

按刘浩怀等“纳米 HA/PU 复合材料的力学性能和热性能”(复合材料学报, 2010, 27(3): 61-66)报道的方法，以磷酸氢钙结晶水合物代替文献中的纳米羟基磷灰石，制备得到磷酸氢钙-聚氨酯复合材料预聚物。即采用预聚法制备磷酸氢钙结晶水合物/聚氨酯复合材料。反应中，—NCO 摩尔数与总的一OH 摩尔数（多元醇和扩链剂）之比为 1.05:1。其中多元醇中聚乙二醇的羟基摩尔数与蓖麻油中羟基摩尔数之比为 1:2。首先在装有电动搅拌器、真空接管的三口烧瓶中加入 15 mL 的聚乙二醇和 20 mL 的蓖麻油，在 110~120 °C 真空减压、脱水 1.5~2 h。然后降温至 75 °C，在氮气保护下加入 20 mL 的 4, 4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯和 0.05 mL 的辛酸亚锡。恒温反应 3.5 h，使其充分和 4, 4'-亚甲基

二环己基二异氰酸酯反应,此时得到—NCO封端的预聚体。然后降温至 50℃,加入 10 mL 丙酮将预聚物分散均匀,再滴加 0.5 mL 的扩链剂 1,4-丁二醇。反应 0.5 h 后,加入 11g 的磷酸氢钙结晶水合物,同时缓慢加入丙酮溶液,使溶液中聚氨酯的质量分数维持在 50%,持续搅拌 6 h 后,得到粘稠的复合材料,磷酸氢钙-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 40wt%,相对应约含 8wt%的结合水作为发泡剂;将粘稠状的磷酸氢钙-聚氨酯复合材料放入模具中,在 85℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后,得到自发泡多孔复合骨修复支架。

### 实施例 11

按实施例 10 所述文献报道的方法,以磷酸氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石,制备得到磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物,磷酸氢钙:羟基磷灰石重量比为 1:2;然后缓慢加入丙酮溶液,使溶液中聚氨酯的质量分数维持在 50%,持续搅拌 6 h 后,得到粘稠的复合材料,磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料中磷酸氢钙结晶水合物约为 20wt%,相对应约含 4wt%的结合水作为发泡剂;将粘稠状的磷酸氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料放入模具中,在 90℃条件下熟化发泡 48 小时。固化后,得到自发泡多孔复合骨修复支架。

### 实施例 12

按实施例 10 所述文献报道的方法,以磷酸二氢钙结晶水合物、羟基磷灰石混合物代替文献中的纳米羟基磷灰石,制备得到磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料预聚物,磷酸二氢钙:羟基磷灰石重量比为 1:2;然后缓慢加入丙酮溶液,使溶液中聚氨酯的质量分数维持在 50%,持续搅拌 6 h 后,得到粘稠的复合材料;磷酸二氢钙-羟基磷灰-聚氨酯复合材料中磷酸二氢钙结晶水合物约为 20wt%,相对应约含 1.5wt%的结合水作为发泡剂;将粘稠状的磷酸二氢钙-羟基磷灰石-聚氨酯复合材料放入模具中,在 125℃条件下熟化发泡 24 小时。固化后,得到自发泡多孔复合骨修复支架。多孔支架的结构如图 8 所示。

## 权 利 要 求 书

1、自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

将含有磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物的磷酸钙类物质作为无机填料，在聚氨酯合成过程中均匀复合于聚氨酯体系中形成复合材料，在高于磷酸氢钙结晶水合物和/或磷酸二氢钙结晶水合物分解失去结晶水的温度条件下熟化 1-48 小时。

2、根据权利要求 1 所述的自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，所述的磷酸钙类物质还包括羟基磷灰石、磷酸三钙、焦磷酸钙和磷酸八钙中一种或者多种。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，所述的复合材料中磷酸钙类物质的质量比例为 10~65wt%。

4、根据权利要求 1 至 3 任一项所述的自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，所述的磷酸钙类物质中结晶水在复合材料中质量比例为 0.05~10%。

5、根据权利要求 1 至 3 任一项所述的自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，所述的聚氨酯为由聚醚多元醇或聚酯多元醇与异氰酸酯类物质聚合形成的嵌段聚合物。

6、根据权利要求 1 至 3 任一项所述的自发泡多孔复合骨修复支架的制备方法，其特征在于，所述的磷酸钙类物质中参杂纳米银、磷酸银、硝酸银、磺胺嘧啶银、硫酸铜、硝酸铜、氯化铜、硫酸锌、硝酸锌和氯化锌至少一种。

7、一种磷酸钙盐-聚氨酯复合材料，其特征在于：它包括下述组分：

聚氨酯以及一种或多种磷酸钙盐；其中，所述磷酸钙盐至少包括一种含结晶水的磷酸钙盐。

8、根据权利要求 7 所述的复合材料，其特征在于：所述磷酸钙盐的重量百分数为 10~60%。

9、根据权利要求 7 或 8 所述的复合材料，其特征在于：所述结晶水的重量百分数为 0.36~8%。

10、根据权利要求 7-9 任一项所述的复合材料，其特征在于：所述聚氨酯是由下述原料制备得到的：

异佛尔酮二异氰酸酯或 4,4'-亚甲基二环己基二异氰酸酯；

聚乙二醇；

扩链剂。

11、根据权利要求 7-9 任一项所述的复合材料，其特征在于：所述含结晶水的磷酸钙

盐选自  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  或  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。

12、根据权利要求 7-11 任一项所述的复合材料，其特征在于：所述磷酸钙盐中还包括羟基磷灰石、磷酸三钙、焦磷酸钙或磷酸八钙中的任一种或多种。

13、根据权利要求 7-9 任一项所述的复合材料，其特征在于：所述扩链剂选自 1,4-丁二醇。

14、权利要求 7-13 任一项所述复合材料在制备多孔支架材料中的应用。

15、一种磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料，其特征在于：它是由权利要求 7-13 任一项所述复合材料熟化后制备得到的。

16、根据权利要求 15 所述的磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料，其特征在于：所述磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料的孔隙率为 80.3%-82.2%。

17、根据权利要求 15 或 16 所述的磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料，其特征在于：所述磷酸钙盐-聚氨酯多孔支架材料的压缩强度为 3.6-3.8MPa。

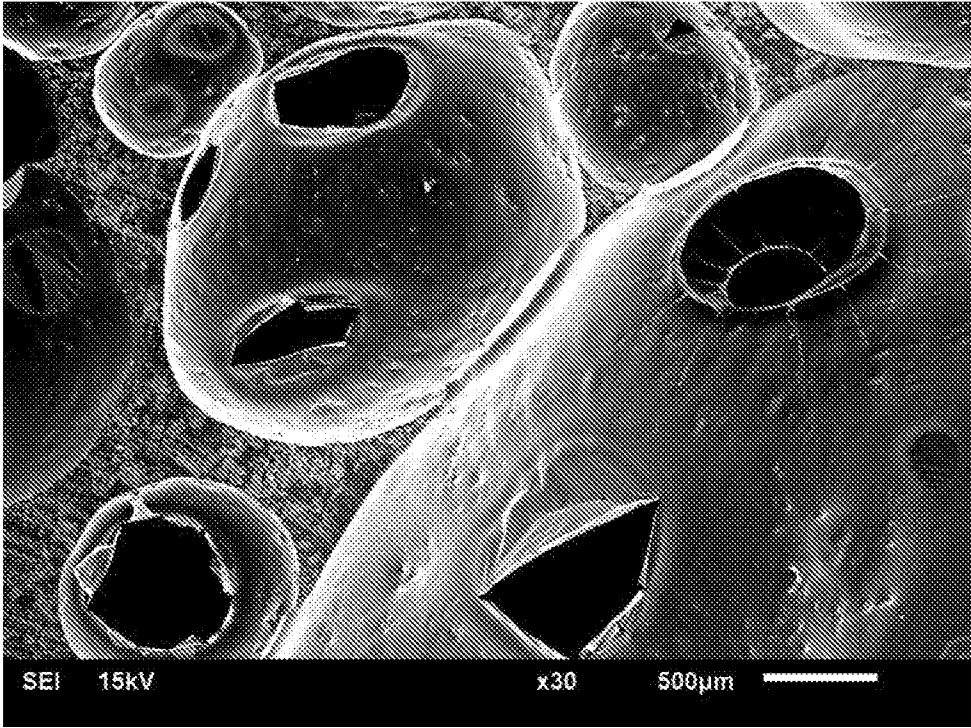


图 1

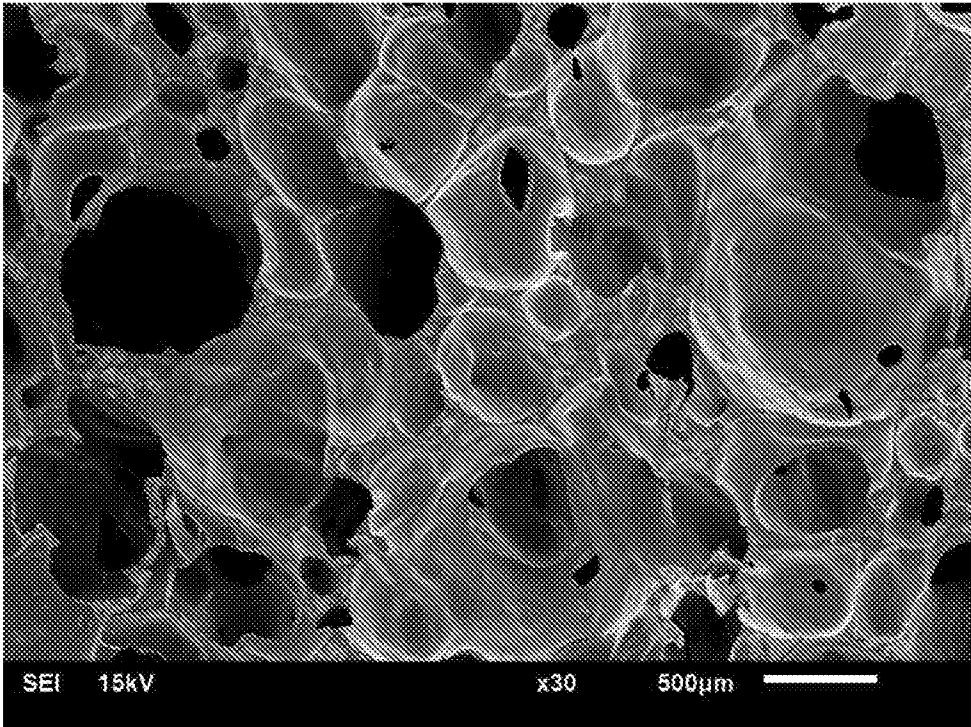


图 2

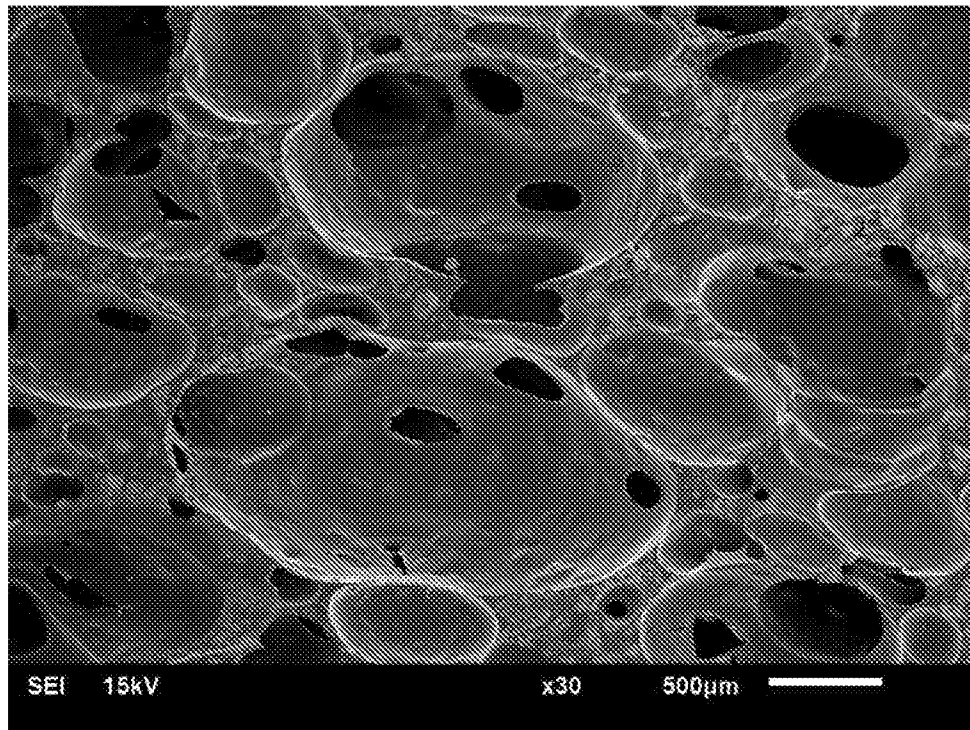


图 3

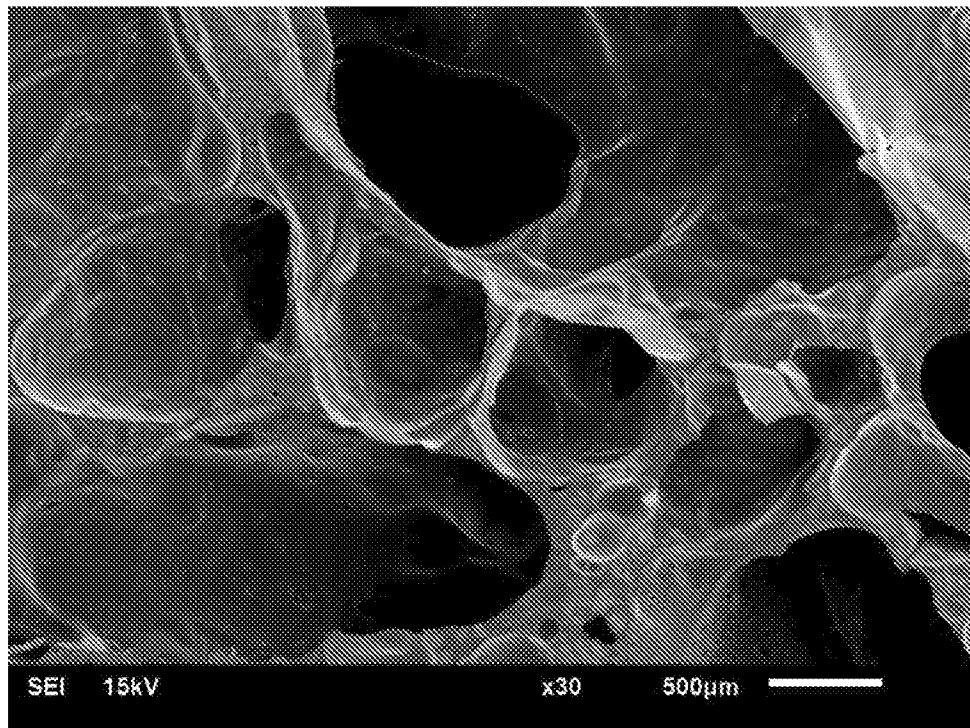


图 4

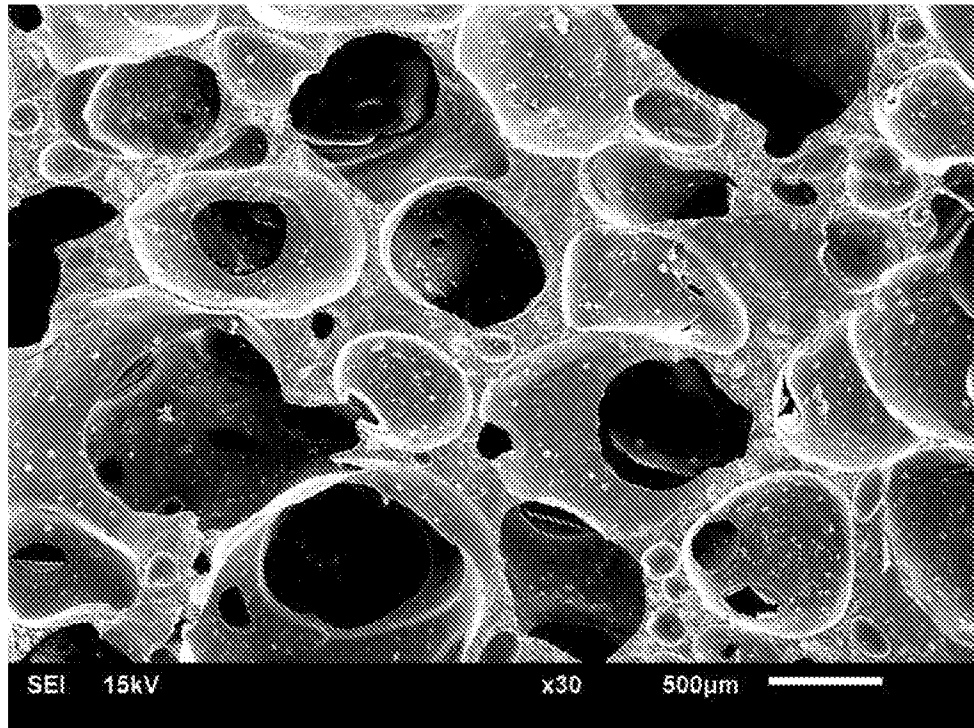


图 5

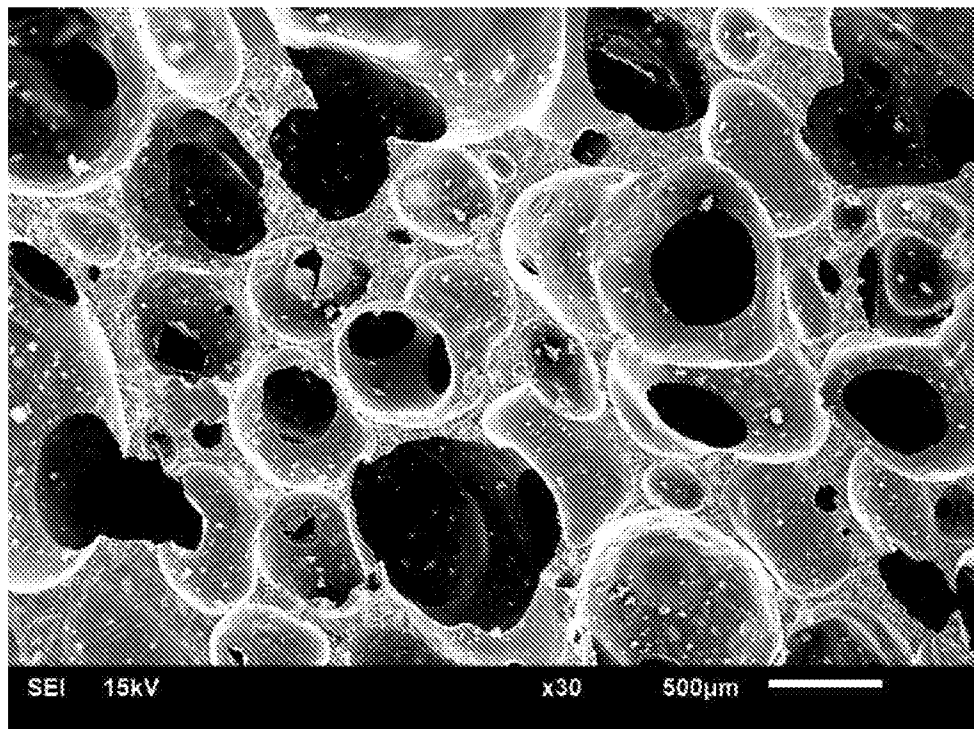


图 6

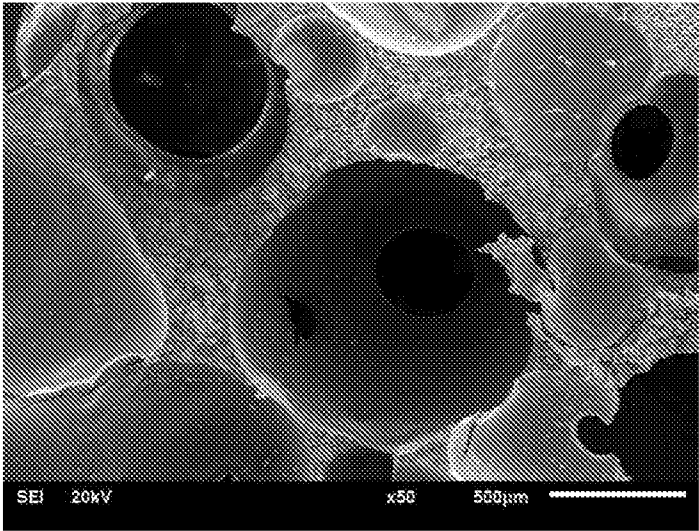


图 7

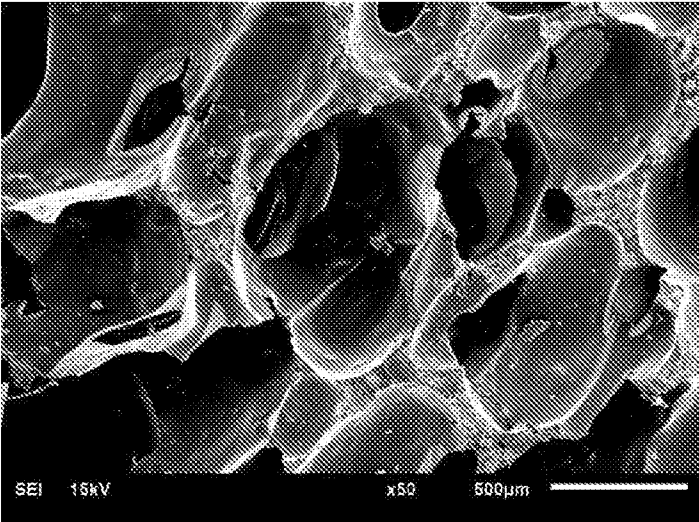


图 8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/075332**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/56 (2006.01) i; A61L 27/12 (2006.01) i; A61L 27/18 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, EPODOC, SIPOABS: monocalcium cyanate, CaHPO<sub>4</sub>, Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, polyurethane, calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium monophosphate, monocalcium phosphate, water of hydration, crystal water, water of crystallization, hydrate, filler, composite, porous, porosity, foam, scaffold, bone, isocyanate

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PX        | CN 105148326 A (SICHUAN UNIVERSITY), 16 December 2015 (16.12.2015), claims 1-6, and description, paragraphs [0008], [0017] and [0023]-[0041]                                                                                                             | 1-17                  |
| A         | LI, Limei et al., "Structural and Mechanical Properties of Composite Scaffolds Based on Nano-Hydroxyapatite and Polyurethane of Alcoholised Castor Oil", JOURNAL OF INORGANIC MATERIALS, vol. 28, no. 8, 31 August 2013 (31.08.2013), the whole document | 1-17                  |
| A         | CN 1948358 A (ZHAO, Qiang), 18 April 2007 (18.04.2007), the whole document                                                                                                                                                                               | 1-17                  |
| A         | CN 104368041 A (SICHUAN UNIVERSITY), 25 February 2015 (25.02.2015), the whole document                                                                                                                                                                   | 1-17                  |
| A         | WO 2011088157 A2 (MEDTRONIC INC. et al.), 21 July 2011 (21.07.2011), the whole document                                                                                                                                                                  | 1-17                  |
| A         | DD 268130 A (AKAD WISSENSCHAFTEN DDR), 24 May 1989 (24.05.1989), the whole document                                                                                                                                                                      | 1-17                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>04 July 2016 (04.07.2016)                                                                                                                             | Date of mailing of the international search report<br><b>14 July 2016 (14.07.2016)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>WANG, Tun</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>62089179</b>       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/075332**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP S51133401 A (SHIRAISHI CHUO KENKYUSHO KK), 19 November 1976 (19.11.1976), the whole document | 1-17                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/075332**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| CN 105148326 A                             | 16 December 2015 | None             |                   |
| CN 1948358 A                               | 18 April 2007    | None             |                   |
| CN 104368041 A                             | 25 February 2015 | CN 104368041 B   | 11 November 2015  |
| WO 2011088157 A2                           | 21 July 2011     | EP 2558034 A2    | 20 February 2013  |
|                                            |                  | US 2011237704 A1 | 29 September 2011 |
|                                            |                  | WO 2011088157 A3 | 09 September 2011 |
| DD 268130 A                                | 24 May 1989      | None             |                   |
| JP S51133401 A                             | 19 November 1976 | None             |                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>A. 主题的分类</b><br>A61L 27/56(2006.01)i; A61L 27/12(2006.01)i; A61L 27/18(2006.01)i<br><br>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                            |
| <b>B. 检索领域</b><br>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br>A61L<br><br>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献<br><br>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))<br>CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, EPODOC, SIPOABS: 聚氨酯, 聚氨基甲酸酯, 磷酸钙, 磷酸氢钙, 氰酸二氢钙, 结晶水, 水合物, CaHPO <sub>4</sub> , Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, 填料, 复合, 多孔, 发泡, 支架, 骨, 异氰酸酯, polyurethane, calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium monophosphate, monocalcium phosphate, water of hydration, crystal water, water of crystallization, hydrate, filler, composite, porous, porosity, foam, scaffold, bone, isocyanate |                                                                                                     |                                            |
| <b>C. 相关文件</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                     |                                            |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                   | 相关的权利要求                                    |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CN 105148326 A (四川大学) 2015年 12月 16日 (2015 - 12 - 16)<br>权利要求1-6, 说明书第[0008], [0017], [0023]-[0041]段 | 1-17                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 李丽梅等. “醇化改性蓖麻油基聚氨酯/n-HA复合支架材料的结构及力学性能”<br>无机材料学报, 第28卷, 第8期, 2013年 8月 31日 (2013 - 08 - 31),<br>全文   | 1-17                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN 1948358 A (赵强) 2007年 4月 18日 (2007 - 04 - 18)<br>全文                                               | 1-17                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN 104368041 A (四川大学) 2015年 2月 25日 (2015 - 02 - 25)<br>全文                                           | 1-17                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 2011088157 A2 (MEDTRONIC INC等) 2011年 7月 21日 (2011 - 07 - 21)<br>全文                               | 1-17                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DD 268130 A (AKAD WISSENSCHAFTEN DDR) 1989年 5月 24日 (1989 - 05 - 24)<br>全文                           | 1-17                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |                                            |
| * 引用文件的具体类型:<br>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)<br>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件<br>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件<br>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性<br>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性<br>“&” 同族专利的文件                                                                                                                                                                                                |                                                                                                     |                                            |
| 国际检索实际完成的日期<br><br>2016年 7月 4日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                     | 国际检索报告邮寄日期<br><br>2016年 7月 14日             |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br><br>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     | 授权官员<br><br>王瞰<br><br>电话号码 (86-10)62089179 |

| C. 相关文件 |                                                                                    |         |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 类 型*    | 引用文件，必要时，指明相关段落                                                                    | 相关的权利要求 |
| A       | JP S51133401 A (SHIRAIISHI CHUO KENKYUSHO KK) 1976年 11月 19日 (1976 - 11 - 19)<br>全文 | 1-17    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/075332

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利          | 公布日<br>(年/月/日)  |
|-------------|------------|----|----------------|---------------|-----------------|
| CN          | 105148326  | A  | 2015年 12月 16日  | 无             |                 |
| CN          | 1948358    | A  | 2007年 4月 18日   | 无             |                 |
| CN          | 104368041  | A  | 2015年 2月 25日   | CN 104368041  | B 2015年 11月 11日 |
| WO          | 2011088157 | A2 | 2011年 7月 21日   | EP 2558034    | A2 2013年 2月 20日 |
|             |            |    |                | US 2011237704 | A1 2011年 9月 29日 |
|             |            |    |                | WO 2011088157 | A3 2011年 9月 9日  |
| DD          | 268130     | A  | 1989年 5月 24日   | 无             |                 |
| JP          | S51133401  | A  | 1976年 11月 19日  | 无             |                 |