



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104524630 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201510034938. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2015. 01. 25

A61L 27/18(2006. 01)

(71) 申请人 宁波开发区中心医院

A61L 27/02(2006. 01)

地址 315800 浙江省宁波市北仑区华山路
666 号

A61L 27/50(2006. 01)

申请人 上海长征医院

(72) 发明人 章飞 刘铁龙 赵永飞 孔金海

邹薇薇 赵成龙 王静 高欣

杨诚 肖建如 魏杰 李鸿

(74) 专利代理机构 成都立信专利事务所有限公

司 51100

代理人 濮家蔚

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料及制备方法

(57) 摘要

可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料及制备方法。所述的骨修复材料由可降解的乳酸-碱性氨基酸共聚物与硅酸钙复合组成,其中硅酸钙为所述骨修复材料总质量的 10~50%,乳酸-碱性氨基酸共聚物为 L-乳酸与至少一种 α -碱性氨基酸聚合而成,其中碱性氨基酸为共聚物总摩尔量的 5~30%。将 L-乳酸和碱性氨基酸混合脱水后,在催化剂存在和较低温度下先进行预聚合反应,然后升高温度进行并完成聚合反应,得到乳酸-碱性氨基酸共聚物,再与硅酸钙进行复合反应,即得到目标产物。该骨修复材料经挤塑或注塑可制备成不同形式临床所需的骨修复用制品。该材料在体内可降解,能为骨组织提供钙、硅离子,具有更高的生物活性,在促进胶原合成、细胞增殖分化等方面有明显优势,且降解产物对周围环境无明显影响。

1. 可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料,其特征是由可降解的乳酸-碱性氨基酸共聚物与硅酸钙复合组成,其中硅酸钙为所述骨修复材料总质量的 25~40%,乳酸-碱性氨基酸共聚物由 L-乳酸与至少一种 α -碱性氨基酸聚合而成,其中碱性氨基酸为共聚物总摩尔量的 5~30%。

2. 如权利要求 1 所述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料,其特征是所述的碱性氨基酸为赖氨酸、组氨酸、精氨酸中的至少一种。

3. 如权利要求 2 所述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料,其特征是所述的赖氨酸为共聚物总摩尔量的 5~30%,组氨酸为共聚物总摩尔量的 5~20%,精氨酸为共聚物总摩尔量的 5~10%。

4. 如权利要求 1 至 3 之一所述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料,其特征是所述的碱性氨基酸为共聚物总摩尔量的 15~30%。

5. 如权利要求 1 至 4 之一所述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料,其特征是所述的硅酸钙为所述骨修复材料总质量的 25~40%。

6. 权利要求 1 至 5 之一所述可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料的制备方法,其特征是按下述方式进行:

1': 将所述的 L-乳酸和碱性氨基酸及催化量的氯化亚锡催化剂,在 $120 \pm 5^\circ\text{C}$ 和 0.1Mpa 压力条件下脱水 2 小时;

2': 在 $140 \pm 5^\circ\text{C}$ 和 0.01Mpa 压力下反应 3 小时后,在 5000Pa 压力下继续反应 7~12 小时,完成预聚合反应;

3': 在 180°C - 200°C 和 70pa 条件下反应 6-8 小时,完成聚合反应;

4': 将所述的硅酸钙与反应物混合,在 180°C - 200°C 和 70pa 压力条件下继续反应 2 小时后,冷却至室温,得到所述复合材料目标产物。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征是所述催化剂的催化量为反应物总质量的 0.1-0.9%。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征是所述催化剂的催化量为反应物总质量的 0.3-0.6%。

9. 以权利要求 1 至 5 之一所述可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料为原料的骨修复用制品。

10. 如权利要求 7 所述的骨修复用制品,其特征是由所述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料加工成的符合临床使用需要的包括条、块、棒形式在内的骨修复用制品。

可降解共聚物 - 硅酸钙复合骨修复材料及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于骨组织缺损修复的可降解有机 - 无机复合型的骨修复材料, 具体讲是一种乳酸 - 碱性氨基酸共聚物与硅酸钙复合的骨修复材料, 以及该骨修复材料的制备方法及应用。

背景技术

[0002] 在骨组织愈合过程中, 可降解的生物材料在体液中水和酶的作用下, 可形成组织进(生长) - 材料退(降解或者吸收)的理想组织再生状态而受到广泛关注。就可降解高分子材料而言, 包括如聚乳酸、乳酸 - 乙酸共聚物、聚氨基酸、聚己内酯、聚乙烯醇等人工合成的可降解高分子材料, 和如壳聚糖、甲壳素、蛋白质、胶原等天然的可降解高分子两大类。这些高分子材料均可降解, 且降解速度可以通过调节分子量、结晶形态等实现。然而作为骨修复材料用时, 这些高分子材料多存在力学强度差、降解性能不佳、存在免疫排斥反应等缺点。而且单一组成的高分子材料修复骨组织时不能提供促进成骨的钙离子和磷酸根离子, 缺乏良好的成骨活性。

[0003] 为此, 可降解高分子材料与具有生物活性的钙磷盐复合而成的可降解复合材料, 是目前骨修复材料的热点领域。如聚乳酸 - 磷酸钙、聚乳酸 - 羟基磷灰石复合材料、聚氨基酸 - 硫酸钙、聚氨基酸 - 磷酸钙、聚氨基酸 - 羟基磷灰石、聚氨基酸 - 硅酸钙, 以及胶原 - 羟基磷灰石复合材料等, 其中仅胶原 - 羟基磷灰石复合材料目前已用于临床。在这类材料中, 胶原可能产生免疫排斥反应, 且其复合材料的力学性能不佳; 聚乳酸 - 钙盐复合材料在降解过程中产生酸性的乳酸, 容易引起无菌性炎症; 聚氨基酸 - 钙盐复合材料中聚氨基酸的溶解性能和可加工性能尚不够理想。

[0004] 在可降解复合骨修复材料中的高分子相中, 乳酸是可以通过发酵的方式获得的, 其来源不受限制, 且人工合成时其成分、纯度均可控。乳酸共聚后形成的聚乳酸是一种具有良好降解性能的高分子材料, 其产品中的防黏连膜、可吸收钉和板等已经在临床大量使用。但随着临床应用的数量增加和时间延长, 聚乳酸的缺点也开始显现, 如 L- 乳酸共聚物的降解速度过快, 且在植入体内后其降解产物乳酸容易引起局部的炎性反应, 使应用受到极大的限制。因而, 研究更为理想的可降解复合材料成为一个重要的课题。

发明内容

[0005] 针对上述情况, 本发明首先提供了一种新形式的可降解复合骨修复材料, 具体讲是一种可降解共聚物 - 硅酸钙复合骨修复材料。本发明进一步还提供了该复合骨修复材料的制备方法, 以及其在制备不同形式临床所需的骨修复用制品方面的应用。

[0006] 本发明可降解共聚物 - 硅酸钙复合骨修复材料, 其特征是由可降解的乳酸 - 碱性氨基酸共聚物与硅酸钙复合组成, 其中硅酸钙为所述骨修复材料总质量的 10~50%, 乳酸 - 碱性氨基酸共聚物由 L- 乳酸与至少一种 α - 碱性氨基酸聚合而成, 其中碱性氨基酸为共聚物总摩尔量的 5~30%。

[0007] 研究已经证明,在体内释放后的钙离子有利于成骨,并可在材料和组织之间形成生物活性界面。目前对于在骨组织复合材料中使用的生物活性成分,通常采用的是羟基磷灰石和磷酸三钙,还包括有硫酸钙、磷酸氢钙、及部分有机钙盐等。近年来的比较研究发现,含硅钙盐作为骨修复材料使用时,相对于前述不含硅的盐能具有更高的生物活性,其中的硅元素在促进胶原合成和促进细胞增殖分化方面具有明显的作用,而且硅、钙同时存在时,其对细胞和组织生长方面更明显优于单独的钙磷盐。基于此,在本发明复合骨修复材料中,采用了硅酸钙作为无机活性成分。实验显示,超出上述的硅酸钙为所述骨修复材料总质量10~50%的范围,更高的硅酸钙含量可使复合材料表现出更明显的脆性,且不利于后续的挤塑和注塑加工成型;而过低含量的硅酸钙则会影响复合材料的生物活性。其中,硅酸钙的更好比例可以选择为骨修复材料总质量的25~40%,有利于使复合材料更好地兼顾良好的生物活性及良好的韧性。

[0008] 由于本发明上述可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料在体内可以被降解,因此材料中所述的碱性氨基酸,优选的是可为人体吸收利用的赖氨酸、组氨酸、精氨酸中的至少一种。

[0009] 本发明所述复合骨修复材料中使用碱性氨基酸,除可调节和改变共聚物的降解速度,特别是能使材料在体内降解后所产生的碱性氨基酸与乳酸的酸性相互中和,以降低降解产物对组织的刺激作用。由于不同碱性氨基酸的pH值存在差异,以上述优选的三种碱性氨基酸为例,精氨酸自身的pH值最高,为强碱性氨基酸,组氨酸和赖氨酸的pH值则相对较低,因此为达到更好的中和乳酸的酸性,不同碱性氨基酸的实际使用量可根据所用碱性氨基酸的碱性高低作适当调整。例如,对上述的三种碱性氨基酸而言,所述的赖氨酸优选为共聚物总摩尔量的5~30%,组氨酸优选为共聚物总摩尔量的5~20%,精氨酸则优选为共聚物总摩尔量的5~10%,都可以获得较理想的共聚物。

[0010] 试验显示,共聚物中碱性氨基酸的总量过低,难以能改变共聚物的性能,而含量过高时会导致共聚物的分子量下降,且易形成分子间的氢键,不利于共聚物的降解。因此上述共聚物中更好的碱性氨基酸比例可以选择为共聚物总摩尔量的15~25%。

[0011] 本发明上述可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料的制备,可以按下述方式进行:

1':将所述的L-乳酸和碱性氨基酸及催化量的氯化亚锡催化剂,在 $120\pm 5^{\circ}\text{C}$ 和0.1Mpa压力条件下脱水2小时。通常情况下,所述催化量的催化剂可选择为反应物总质量的0.1-0.9%,更优选的反应物总质量的0.3-0.6%。用量过多则易可能会使反应过于剧烈而致产物容易断链,过少则易使反应的活性不足;

2': $140\pm 5^{\circ}\text{C}$ 和0.01Mpa压力下反应3小时后,在5000Pa压力下继续反应7~12小时,完成预聚合反应。由于反应初期形成的低聚物分子量很低,保持在相对较高的压力下反应,可以有效避免这些低分子产物可能随减压被排出反应体系,待反应一段时间后,随低聚物的分子量的提高,可以进一步逐渐降低反应体系的压力,以获得较高分子量的产物;

3':使低聚物进一步在 180°C - 200°C 和70pa条件下反应6-8小时,完成聚合反应。保持在较高真空度条件下完成聚合反应,可有利于排出反应产生的水等小分子物质,获得分子量足够高的共聚物;

4':将所述的硅酸钙与反应物混合,在 180°C - 200°C 和70pa压力条件下继续反应2小

时后,冷却至室温,得到所述复合材料目标产物。

[0012] 以本发明上述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料为原料,经常规的挤塑或注塑等加工方式,即可制成为相应的骨修复用制品。例如,可加工成的符合临床使用需要的包括条、块、棒形式在内的骨修复用制品。

[0013] 如上述,本发明上述的可降解共聚物-硅酸钙复合骨修复材料及相应的骨修复用制品,在体内可以降解,降解产物不仅对周围环境无明显影响,而且能为骨组织提供具有更高的生物活性的钙、硅离子,在促进胶原合成、细胞增殖分化等方面有比目前已有报道的类似骨修复材料更明显的优势,具有极大的价值和发展、应用前景。

[0014] 以下结合附图和实施例的具体实施方式再对本发明的上述内容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。

附图说明

[0015] 图 1 是本发明材料与对照材料细胞增殖试验的对比结果。

[0016] 图 2 是本发明材料与对照材料细胞分化试验的对比结果。

具体实施方式

[0017] 实施例 1

将 0.8 摩尔乳酸,0.1 摩尔赖氨酸,0.05 摩尔组氨酸,0.05 摩尔精氨酸,及反应物总质量 0.4% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中,搅拌均匀,保持压力 0.1Mpa,升温至 120°C ±5°C,脱水 2 小时;升温至 140°C ±5°C,反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa,之后保持压力 5000Pa 并继续反应 12 小时;之后,升温至 180°C -200°C,压力 70Pa,反应 8 小时;然后加入硅酸钙,同样条件继续反应 2 小时,冷却至室温得到复合材料。

[0018] 将材料加工成直径 10mm,高度 2mm 的圆片进行降解试验。以磷酸缓冲液作为浸泡液,将圆片浸泡,样品质量:浸泡液体积为 1g:30ml。浸泡 12 周后,材料失重率达到 58%,浸泡液 pH 在 6.9-7.3 范围内波动。

[0019] 实施例 2

将 0.7 摩尔乳酸,0.1 摩尔赖氨酸,0.1 摩尔组氨酸,0.1 摩尔精氨酸及反应物总质量 0.4% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中,搅拌均匀,保持压力 0.1Mpa,升温至 120°C ±5°C,脱水 2 小时;升温至 140°C ±5°C,反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa,之后保持压力 5000Pa 并继续反应 12 小时;之后,升温至 180°C -200°C,压力 70Pa,反应 8 小时;然后加入硅酸钙,同样条件继续反应 2 小时,冷却至室温得到复合材料。

[0020] 降解试验条件同实例 1。浸泡 12 周后,材料失重率达到 48%,浸泡液 pH 在 6.9-7.5 范围内波动。

[0021] 实施例 3

将 0.95 摩尔乳酸,0.05 摩尔精氨酸,及反应物总质量 0.4% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中,搅拌均匀,保持压力 0.1Mpa,升温至 120°C ±5°C,脱水 2 小时;升温至 140°C ±5°C,反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa,之后保持压力 5000Pa 并继续反应 12 小时;之后,升

温至 180℃ -200℃, 压力 70Pa, 反应 8 小时; 然后加入硅酸钙, 同样条件继续反应 2 小时, 冷却至室温得到复合材料。

[0022] 降解试验条件同实例 1。浸泡 12 周后, 材料失重率达到 65%, 浸泡液 pH 在 7.1-7.7 范围内波动。

[0023] 实施例 4

将 0.7 摩尔乳酸, 0.3 摩尔赖氨酸, 及反应物总质量 0.3% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中, 搅拌均匀, 保持压力 0.1Mpa, 升温至 120℃ ±5℃, 脱水 2 小时; 升温至 140℃ ±5℃, 反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa, 之后保持压力 5000Pa 并继续反应 12 小时; 之后, 升温至 180℃ -200℃, 压力 70Pa, 反应 8 小时; 然后加入硅酸钙, 同样条件继续反应 2 小时, 冷却至室温得到复合材料。

[0024] 降解试验条件同实例 1。浸泡 12 周后, 材料失重率达到 45%, 浸泡液 pH 在 7.0-7.4 范围内波动。

[0025] 实施例 5

将 0.95 摩尔乳酸, 0.05 摩尔赖氨酸, 及反应物总质量 0.6% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中, 搅拌均匀, 保持压力 0.1Mpa, 升温至 120℃ ±5℃, 脱水 2 小时; 升温至 140℃ ±5℃, 反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa, 之后保持压力 5000Pa 并继续反应 7 小时; 之后, 升温至 180℃ -200℃, 压力 70Pa, 反应 6 小时; 然后加入硅酸钙, 同样条件继续反应 2 小时, 冷却至室温得到复合材料。

[0026] 降解试验条件同实例 1。浸泡 12 周后, 材料失重率达到 85%, 浸泡液 pH 在 6.2-6.9 范围内波动。

[0027] 实施例 6

将 0.95 摩尔乳酸, 0.5 摩尔赖氨酸, 及反应物总质量 0.6% 的催化剂氯化亚锡加入反应釜中, 搅拌均匀, 保持压力 0.1Mpa, 升温至 120℃ ±5℃, 脱水 2 小时; 升温至 140℃ ±5℃, 反应的前 3 小时内保持压力 0.01Mpa, 之后保持压力 5000Pa 并继续反应 12 小时; 之后, 升温至 180℃ -200℃, 压力 70Pa, 反应 8 小时; 然后加入硅酸钙, 同样条件继续反应 2 小时, 冷却至室温得到复合材料。

[0028] 降解试验条件同实例 1。浸泡 12 周后, 材料失重率达到 35%, 浸泡液 pH 在 6.6-7.2 范围内波动。

[0029] 对比例 1

将实施例 1 得到的(乳酸-氨基酸)/硅酸钙(LA-AA/CaSiO₃)材料(样品组), 与以相同条件制备得到的(乳酸-氨基酸)/羟基磷灰石(LA-AA/HA)(对照组), 对比进行了细胞增殖试验和细胞分化试验。结果发现, 在培养 1, 3, 5, 7 天后, 样品组的细胞增殖试验的结果如图 1 所示, 细胞分化试验的结果(碱性磷酸酶指标)如图 2 所示。两项试验的结果均显示, 本发明材料样品组的结果均显著优于对照组。图中: * 均表示样品组和对照组的结果具有显著性差异。

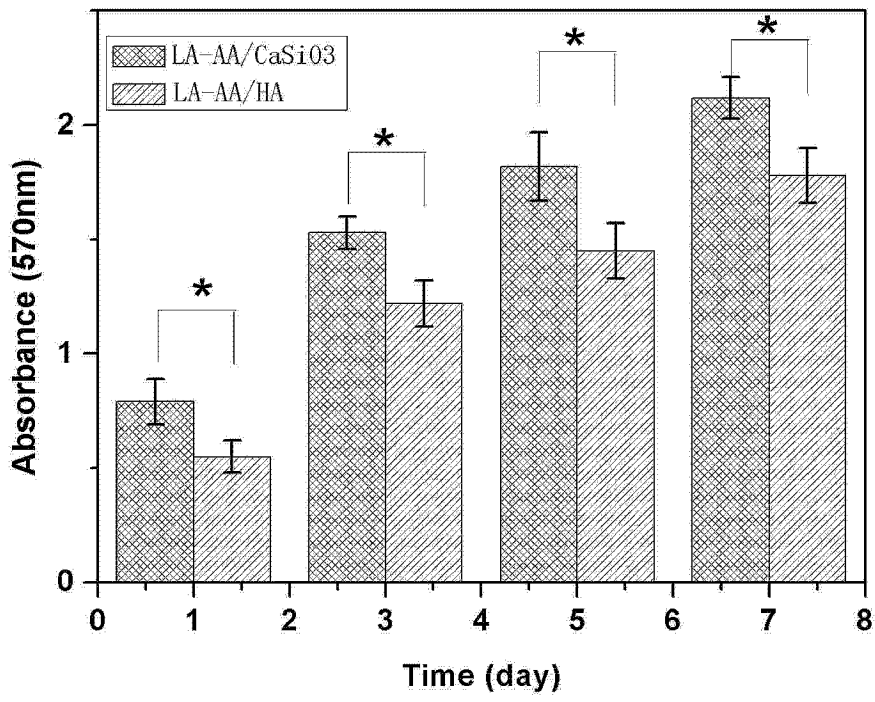


图 1

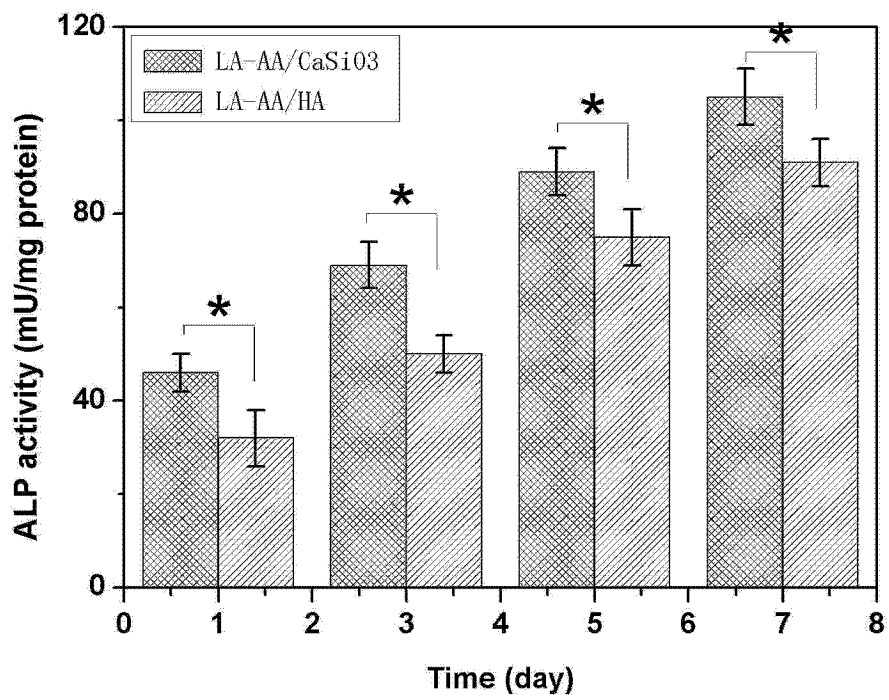


图 2