



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108289975 B

(45) 授权公告日 2021.07.09

(21) 申请号 201780003906.0

专利权人 奥梭瑞贝斯株式会社

(22) 申请日 2017.04.28

(72) 发明人 春日敏宏 西川靖俊

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108289975 A

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250

(43) 申请公布日 2018.07.17

代理人 秦杰

(30) 优先权数据
2016-091118 2016.04.28 JP

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.07

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2017/016931 2017.04.28

D01D 5/08 (2006.01)

D01F 1/02 (2006.01)

D01F 6/62 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/188435 JA 2017.11.02

审查员 曾雯

(73) 专利权人 国立大学法人名古屋工业大学
地址 日本爱知县名古屋市昭和区御器所町
字木市29番

权利要求书1页 说明书12页 附图13页

(54) 发明名称

分散在其中的生物可降解性纤维。

用静电纺丝法制造含可生物降解纤维的骨再生材料的方法

(57) 摘要

需要一种使用静电纺丝法有商业效率的制造骨再生用材料的新方法、以及以该方法制造的新的骨再生用材料,所述骨再生用材料在PLGA所组成的生物可降解性纤维中含有磷酸钙粒子。根据本发明,在捏合机中加热PLGA树脂,使其软化至树脂的黏度达到 $10^2 \sim 10^7 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 。一边使捏合机的叶片旋转一边投入磷酸钙微粒粉体,藉此混合粉体与软化的PLGA树脂,使捏合机的叶片在前述加热状态下持续旋转,藉此对前述混合物施加热能及机械能进行混炼,以打碎磷酸钙微粒的凝集,进而制备出磷酸钙微粒分散在PLGA树脂中的复合体。而后于溶剂中溶解前述复合体并搅拌既定时间,使PLGA树脂完全被溶剂溶解、且磷酸钙微粒未凝集的分散在溶解了PLGA树脂的溶液中,而制备成纺丝溶液。再透过使用该纺丝溶液进行静电纺丝来制造出一种磷酸钙微粒大致均匀地

树脂与 β -TCP 的混和比例	温度	黏度	混炼时间	混炼结果	ES 结果
(1) PLLGA/ β -TCP : 30/70	185°C	较作业黏度范围低	仅聚合物 3 分半, 其后与粉体混合并混炼 11 分钟	一部分的 PLLGA 附着于捏合机的壁面而残留, 一部分的 β -TCP 粉体未与 PLLGA 混合而残留。	未实施
(2) PLLGA/ β -TCP : 30/70	165°C	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	所投入的 β -TCP 粉体全数混合分散于 PLLGA 之中, 没有发现粉体残留。	PLLGA 在氯仿中浓度 8% 是稳定的可以利用 ES 进行纺丝
(3) PLLGA/ β -TCP : 30/70	115°C	较作业黏度范围高	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	PLLGA 未充分软化, β -TCP 无法混合于 PLLGA 之中。	未实施
(4) PLLGA/ β -TCP : 50/50	165°C	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	投入的 β -TCP 粉体能够全数混合分散于 PLLGA 之中。混炼后没有发现粉体残留。	PLLGA 在氯仿中浓度 8% 是稳定的可以利用 ES 进行纺丝

1. 一种利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其系利用静电纺丝法来制造由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的方法,包含以下步骤:

将PLGA树脂投入捏合机中,一边使该捏合机的叶片旋转一边进行加热,藉此使该PLGA树脂软化至黏度达到 $10^{3.2}\text{Pa}\cdot\text{s}\sim 10^{3.6}\text{Pa}\cdot\text{s}$;

一边使该捏合机的叶片旋转一边将磷酸钙微粒粉体投入该捏合机中,藉此混合该粉体与软化的该PLGA树脂,使得混合物中PLGA树脂与磷酸钙微粒的重量比为(30~50):(70~50);

透过使该捏合机的叶片在该加热状态下持续旋转,对该混合物施加热能与机械能并进行混炼,使得该磷酸钙微粒的聚集体被物理性的打碎,藉此制备出该磷酸钙微粒均匀分散在该PLGA树脂中的复合体;

将该复合体冷却固化;

于溶剂中溶解冷却固化后的该复合体并搅拌既定时间,藉此制备出该PLGA树脂完全被该溶剂溶解、且该磷酸钙微粒大致均匀分散在溶解了该PLGA树脂的溶剂中的纺丝溶液;以及

将该纺丝溶液注入静电纺丝装置的注射器中并施加电压来进行静电纺丝,藉此制造出一种该磷酸钙微粒大致均匀地分散在其中的生物可分解性纤维。

2. 根据权利要求1所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该磷酸钙微粒为 β -TCP微粒。

3. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该PLGA树脂是仅含左旋体的PLA与PGA的共聚物。

4. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该PLGA树脂是混杂了左旋体与右旋体的PLA与PGA的共聚物。

5. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该PLGA树脂的乳酸与乙醇酸的比例为85~50:15~50。

6. 根据权利要求2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该 β -TCP微粒的外径为 $0.5\mu\text{m}\sim 4\mu\text{m}$ 。

7. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该生物可分解性纤维的外径为 $10\mu\text{m}\sim 150\mu\text{m}$ 。

8. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的堆积密度为 $0.01\text{ g}/\text{cm}^3\sim 0.1\text{ g}/\text{cm}^3$ 的棉状。

9. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该PLGA树脂的分子量为6万~60万。

10. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该捏合机为双臂型的桌上型捏合机。

11. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该捏合机为批式捏合机。

12. 根据权利要求1或2所述的利用静电纺丝法的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法,其中,该捏合机为真空式捏合机。

用静电纺丝法制造含可生物降解纤维的骨再生材料的方法

技术领域

[0001] 本发明系关于一种由利用静电纺丝法制造之生物可分解性纤维组成的骨再生用材料,以及用于制造骨再生用材料的方法。

背景技术

[0002] 在骨再生医疗的领域,会将聚乳酸(PLA)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)等生物可分解性树脂作为基质树脂,再将骨形成因子加入其中而制成骨再生用材料,并将其植入骨缺损处。骨再生用材料会在被植入体内后与体液接触而被分解,其所含有的骨形成因子被缓慢释放并且随着时间经过被吸收至体内而消失,因此可在得到骨形成效果的同时减少对患者的负担。

[0003] 为了让骨再生用材料在被植入人体内后发挥骨形成活性,基质树脂会被要求能作为支架(scaffold)承载骨形成因子并能缓慢释放骨形成因子。磷酸钙,特别是 β 相的磷酸三钙(β -TCP),因具有优良的骨形成活性而适合作为骨形成因子使用。由于基于 β -TCP的骨吸收、置换需要数个月的时间,因此期望基质树脂会在与体液接触后在初期就开始水解缓慢释放磷酸钙并持续一定的时间,随后迅速的被分解吸收进而消失。

[0004] 近年来,兴起将含有骨形成因子的生物可分解性纤维作为骨再生用材料使用,而静电纺丝法被采用为制备上述生物可分解性纤维的方法。静电纺丝法是一种利用电场产生的静电引力吸引纺丝溶液,并由喷嘴以细纤维状射出使其堆积至收集器上的方法,因此调配出可以用该方法纺丝的纺丝溶液是一个重要的课题。

[0005] 可挠性、棉绒状奈米复合物作为复合性缺陷的骨替代材料之体内及体外评估(In vivo and in vitro evaluation of flexible, cottonwool-like nanocomposite as bone substitute material for complex defects), Acta Biomaterialia, 5, 2009, 是透过使非晶体TCP微粒分散在溶剂中,并于此溶剂中加入PLGA使PLGA溶解而制备纺丝溶液,再利用低温静电纺丝法将纺丝溶液形成为棉状。此文献的方法是透过在氯仿中对TCP粒子施加超音波使其分散后,投入PLGA并搅拌溶解来调制静电纺丝的纺丝溶液(PLGA/TCP的重量比为60/40)。

[0006] 本发明的发明者等提出了一种形成纺丝溶液的方法,其系加热熔解PLA并调制出熔融溶液,再将硅溶出型碳酸钙粒子及磷酸钙一起添加至熔融溶液中进行混合混炼,而后冷却固化制备成复合体,最后再于溶剂中将复合体溶解而形成纺丝溶液(日本特许第5855783号)。根据此方法,可以制造出使50重量%以上的无机粒子均匀分散于聚乳酸树脂中,且能够在利用静电纺丝法纺丝的状态下加入无机粒子的纺丝溶液。然而,PLA在生物体内被分解吸收的速度缓慢,因此被指出该特性可能阻碍无机微粒在初期发挥骨形成功能。另外,若将粒径为1~4 μ 左右的微粒粉末投入至加热到PLA树脂的熔点以上而熔融的溶液中进行混炼,会发生微粒的凝集,而导致无法藉由混炼让其完全分散于树脂中而残留的问题。

[0007] 先前技术文件

[0008] 专利文献

- [0009] 专利文献1日本特许第5855783号特许公报
- [0010] 非专利文献
- [0011] 非专利文献1
- [0012] 可挠性、棉绒状奈米复合物作为复合性缺陷的骨替代材料之体内及体外评估 (In vivo and in vitro evaluation of flexible, cottonwool-like nanocomposite as bone substitute material for complex defects), Acta Biomaterialia, 5, 2009, 1775-1784, Stark等人, 苏黎世大学 (University of Zurich)。

发明内容

- [0013] 发明所欲解决的课题
- [0014] PLGA的水解非常迅速, 在被植入生物体内后树脂会被分解吸收, 在初期即能缓慢释放出骨形成因子而且不会在体内长时间残留, 因此较PLA更为优异, 而成为广泛用于制作骨再生用材料的支架的树脂。然而, 因PLGA的非晶性高, 若要使用静电纺丝法来制造生物可分解性纤维, PLGA是在纤维的成形、加工性上较PLA来的困难的材料。
- [0015] 为了让磷酸钙微粒发挥骨形成活性, 包含尽可能多的骨形成因子是较理想的。然而, 若在溶液中存在大量的粒子, 则基于静电纺丝法的纺丝容易变得困难。
- [0016] 因此需要一种可以在上述的状况下, 利用静电纺丝法以能够商业实用化的水平, 有效率地制造含有大量的磷酸钙粒子之由PLGA组成的生物可分解性纤维而制成骨再生用材料的新的方法, 以及利用该方法制造的新的骨再生用材料。
- [0017] 解决课题的技术手段
- [0018] 本发明是关于一种利用静电纺丝法的商业化的制造方法, 其目的是利用静电纺丝法制成由含有大量的磷酸钙粒子, 特别是粒径小的 β -TCP微粒的PLGA树脂组成的生物可分解性纤维。
- [0019] 本发明亦是关于一种生物可分解性纤维, 该生物可分解性纤维是由包含磷酸钙粒子的PLGA树脂组成, 且该PLGA树脂是利用静电纺丝法制造。
- [0020] 本发明亦是关于一种在上述制造方法中使用的静电纺丝用纺丝溶液的制造方法。
- [0021] 本发明亦是关于一种不织布状或棉状的骨再生用材料以及其制造方法, 该骨再生用材料是由以静电纺丝法制造出的生物可分解性纤维组成。
- [0022] 于一实施态样中, 本发明提供一种由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的制造方法, 其系利用静电纺丝法来制造由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的方法, 包含以下步骤:
- [0023] 将PLGA树脂投入捏合机中, 加热以使前述PLGA树脂软化至黏度达到 $10^2 \sim 10^7 \text{Pa} \cdot \text{s}$;
- [0024] 一边使前述捏合机的叶片旋转一边将磷酸钙微粒粉体投入前述捏合机中, 藉此混合前述粉体与软化的前述PLGA树脂;
- [0025] 透过使前述捏合机的叶片在前述加热状态下持续旋转, 对前述混合物施加热能与机械能进行混炼, 藉此打碎前述磷酸钙微粒的凝集, 进而制备出前述磷酸钙微粒分散在前述PLGA树脂中的复合体;
- [0026] 将前述复合体冷却固化;

[0027] 于溶剂中溶解冷却固化后的前述复合体并搅拌既定时间,藉此制备出前述PLGA树脂完全被前述溶剂溶解、且前述磷酸钙微粒未凝集的分散于溶解了前述PLGA树脂的溶液中的纺丝溶液;以及

[0028] 将前述纺丝溶液注入静电纺丝装置的注射器中并施加高电压来进行静电纺丝,藉此制造出一种前述磷酸钙微粒物理性大致均匀地分散在其中的生物可分解性纤维。

[0029] 较佳者,前述磷酸钙微粒是 β -TCP微粒。

[0030] 较佳者,使前述PLGA树脂在所述捏合机中软化至黏度达到 $10^{3.2} \sim 10^{3.6} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 。

[0031] 于本发明的一实施态样中,提供一种利用静电纺丝法制造的由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料,其中,

[0032] 前述生物可分解性纤维实质上由约30~60重量%的PLGA树脂,以及约70~40重量%的磷酸钙微粒组成,

[0033] 而且,前述生物可分解性纤维是透过以下流程制造:将既定量的PLGA树脂投入加热捏合机中,以既定的温度进行加热使树脂软化至黏度达到 $10^2 \sim 10^7 \text{Pa} \cdot \text{s}$ 后投入前述磷酸钙微粒,再透过捏合机施加热能与机械能,藉此使前述 β -TCP微粒的凝集被打碎,进而制备出前述磷酸钙微粒实质上均匀分散在所述PLGA树脂中的复合体,将前述复合体冷却固化后,于溶剂中溶解并制备成纺丝溶液,再利用静电纺丝法对纺丝溶液进行纺丝而制造出该生物可分解性纤维,此外,前述磷酸钙微粒中的钙离子未与前述PLGA树脂中的羧基键结。

[0034] 较佳者,前述磷酸钙微粒是 β -TCP微粒。

[0035] 较佳者,使前述PLGA树脂在所述捏合机中软化至黏度达到 $10^{3.2} \sim 10^{3.6} \text{Pa} \cdot \text{s}$ 。

[0036] 较佳者,将约30~50重量%的PLGA树脂,约70~50重量%的磷酸钙微粒投入前述捏合机中进行混炼。

[0037] 较佳者,在将前述PLGA树脂投入前述捏合机中加热到软化至既定黏度并混炼既定时间后,将磷酸钙微粒粉末投入到前述捏合机中的经过混炼的前述PLGA树脂之中,利用前述捏合机在与进行前述混炼时的温度大致相同的温度下,将前述PLGA树脂和前述磷酸钙微粒混炼既定时间。

[0038] 较佳者,前述磷酸钙微粒是 β -TCP微粒。

[0039] 较佳者,前述PLGA是仅含左旋(L)体的PLA和PGA的共聚物。

[0040] 较佳者,前述PLGA是混杂了左旋体与右旋(D)体的PLA和PGA的共聚物。

[0041] 较佳者,前述PLGA的乳酸和乙醇酸的比例约是85~50:15~50。

[0042] 较佳者,前述 β -TCP微粒的外径为 $0.5 \sim 4 \mu\text{m}$ 。

[0043] 较佳者,前述生物可分解性纤维的外径为 $10 \sim 150 \mu\text{m}$ 。

[0044] 较佳者,静电纺丝装置的收集器中装满了乙醇,从喷嘴射出的纤维沉淀在收集容器中的乙醇液里并堆积成棉状。较佳者,前述由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料的体密度为 $0.01 \sim 0.1 \text{g}/\text{cm}^3$ 的棉状。

[0045] 较佳者,前述PLGA树脂的分子量为6万~60万。

[0046] 利用本发明提供的骨再生用材料的制造方法,可将一般而言在成形、加工上较PLA困难的PLGA作为生物可分解性树脂使用,以静电纺丝法有效率地商业化的制造出一种由生物可分解性纤维组成的骨再生用材料。

[0047] 利用本发明提供的骨再生用材料的制造方法制造的生物可分解性纤维,系采用

PLGA树脂作为生物可分解性树脂,由于在生物体内分解吸收迅速,可在初期即开始缓慢释放 β -TCP,进而促进骨形成。

[0048] 利用本发明提供的方法制造的生物可分解性纤维,由于可在实施静电纺丝后于收集器中堆积成棉状并以此状态回收,适合用于棉状的骨再生用材料。

附图说明

[0049] 图1是本发明实施例的骨再生用材料的概要照片。

[0050] 图2是本发明实施例的骨再生用材料的纤维表面的SEM照片。

[0051] 图3是使用本发明实施例的棉状的骨再生用材料植入至人体脊椎固定用之植入装置周围的方法的示意图。

[0052] 图4 (1) 显示实验1的结果 (PLLGA)。

[0053] 图4 (2) 显示实验1的结果 (PDLGA)。

[0054] 图5 (1) 是显示样品 (1) 浸渍在氢氧化钠溶液中经过0~8天后的外观变化的照片。

[0055] 图5 (2) 是显示样品 (2) 浸渍在氢氧化钠溶液中经过0~8天后的外观变化的照片。

[0056] 图5 (3) 是显示样品 (3) 浸渍在氢氧化钠溶液中经过0~8天后的外观变化的照片。

[0057] 图5 (4) 是显示样品 (4) 浸渍在氢氧化钠溶液中经过0~8天后的外观变化的照片。

[0058] 图5 (5) 是显示样品 (5) 浸渍在氢氧化钠溶液中经过0~8天后的外观变化的照片。

[0059] 图6 (1) 显示样品 (1) ~ (6) 的DSC测定结果。

[0060] 图6 (2) 显示样品 (1) ~ (6) 的DSC测定结果。

[0061] 图7 (1) 显示样品 (1) 和 (4) 的NMR测定结果。

[0062] 图7 (2) 显示样品 (1) 和 (4) 的NMR测定结果。

[0063] 图8显示本发明所使用的 β -TCP的XRD测定结果。

具体实施方式

[0064] 以下,将参照图式详细地说明本发明的实施态样。

[0065] <PLGA树脂>

[0066] PLGA树脂适合作为本发明的骨再生用材料的生物可分解性纤维的生物可分解性树脂使用。本发明中所述的PLGA树脂广泛包含乳酸与乙醇酸的共聚物。由于PLGA树脂通常是非晶性的,加热后会软化但不具有3熔点。

[0067] 本发明的PLGA树脂的乳酸和乙醇酸的比例可根据需要而适当地选择,包括85比15,75比25,50比50的比例。

[0068] 聚乳酸(PLA)有仅由异构体的左旋体聚合而成的聚-L-乳酸(PLLA)与仅由右旋体聚合而成的聚-D-乳酸(PDLA)、以及左旋和右旋两方的乳酸混合存在的PDLLA,而本发明中的PLGA可以是上述任一种类的聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物。在本申请中将PLLA与PGA的共聚物称为PLLGA,将PDLA与PGA的共聚物称为PDLGA。如图6 (1) (2) 的DSC测定结果所示,PLLGA具有结晶化部分,而PDLGA不具有结晶化部分。

[0069] < β 相的磷酸三钙>

[0070] 作为本发明的骨再生用材料的骨形成因子,适合使用 β 相的磷酸三钙(β -TCP)微粒。作为磷酸钙,虽然一般所知为磷酸氢钙、磷酸八钙、磷酸四钙、磷酸三钙、以及碳酸磷灰

石等生物可吸收性磷酸钙等,但 β -TCP是特别适合作为成骨细胞株的细胞增殖和分化的支架(scaffold)的物质。 β -TCP微粒的外观是粉末状的。构成粉末的粒子的粒径较佳为 $0.5\sim 4\mu\text{m}$ 。由于构成本发明的骨再生用材料的纤维的外径为 $10\sim 150\mu\text{m}$,因此粒径在 $4\mu\text{m}$ 以下较佳。为了让混炼过程中混合的磷酸钙粒子能均匀分散,粒子的外径亦较佳为与上述相同范围的 $0.5\sim 4\mu\text{m}$ 左右。

[0071] 如果本发明的磷酸钙是几乎未包含非晶相的 β -TCP,则可以推测其与生物可分解性树脂混炼时不会与聚合物分子产生键结。图8中显示本发明所使用的 β -TCP的XRD测定结果。由于存在明确的波峰(peak),显示了 β -TCP是有结晶性的。

[0072] <纺丝溶液的制造>

[0073] (1) 通过混炼制成复合体

[0074] 将颗粒状的PLGA树脂投入捏合机中加热到作业温度范围内,藉此使PLGA树脂软化至黏度达到作业黏度范围 $10^2\sim 10^7\text{Pa}\cdot\text{s}$,较佳软化至黏度达到 $10^{3.2}\sim 10^{3.6}\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。接下来,将粉末状的磷酸钙微粒投入捏合机中与生物可分解性树脂混合并混炼一定时间,以制备出磷酸钙粒子与生物可分解性树脂的复合体。

[0075] 复合体的重量比在较佳的情况下,PLGA树脂约为30~60重量%,磷酸钙微粒约为70~40重量%。在更佳的情况下,PLGA树脂约为30~50重量%,磷酸钙微粒约为70~50重量%。而在更佳的情况下,PLGA树脂约为30重量%,磷酸钙微粒约为70重量%。因在本发明中将PLGA树脂与磷酸钙的适当的重量比例严密的控制到个位数%是困难的,故上述的数值范围加减5%都应被视为在范围之内。

[0076] 为了提高骨再生用材料的骨形成活性,尽可能的提高磷酸钙的含量是较理想的。然而,实际上若磷酸钙的含量超过70重量%(例如达到80重量%),将难以从复合体制调纺丝溶液并以静电纺丝法进行纺丝。

[0077] TCP微粒在与软化后的PLGA树脂混合时会发生凝集,但若与黏度 $10^2\sim 10^7\text{Pa}\cdot\text{s}$ (更佳为 $10^{3.2}\sim 10^{3.6}\text{Pa}\cdot\text{s}$)的PLGA一起在捏合机中被施加一定时间的热能及机械能进行混炼, β -TCP微粒的凝集会被物理性的打碎,聚合物进入到粒子间而可以达到磷酸钙微粒实质上均匀分散于PLGA树脂中的状态。在这里施加热能及机械能是指在透过加热树脂使其软化成高黏度状态的情况下施加力进行揉合。经由在高黏度的状态下被揉合,树脂中所含有的磷酸钙微粒的聚集体被物理性的打碎。

[0078] 本发明所使用的捏合机,较佳为适合用于高黏度状态下的混炼,或者适合用于伴随着固体的粉碎的混炼之机种的混炼机。为了将磷酸钙微粒在高黏度的生物可分解性树脂中有效率的打碎,举例来说,较佳为利用两片螺纹型叶片以剪切不等速运动方式藉由叶片与壁面剪断混合,特别是进行强力的粉碎捏合的PBV型捏合机。此外,具备筒式加热器等,可在短时间内将树脂加热至熔点的机种较为理想。

[0079] 为了在捏合机中对磷酸钙粒子施加热能和机械能,加热软化后的PLGA必须具有一定程度以上的黏度。为了让PLGA树脂达到合适的作业黏度范围($10^2\sim 10^7\text{Pa}\cdot\text{s}$ 、更佳为 $10^{3.2}\sim 10^{3.6}\text{Pa}\cdot\text{s}$),加热温度的范围(作业温度范围)依PLGA树脂的种类而异。PLLGA(85:15)时,约 160°C 较佳。在加热温度为较低温度的情况下(例如对PLLGA加热 140°C),捏合机需要更强大的力量进行揉合,使得混炼的效率变差。

[0080] 如果进一步提升加热温度(例如对PLLGA从 160°C 左右进一步提升至 190°C 以上),

会导致PLGA树脂的黏度下降成为液态,造成难以透过混炼施加机械能,使得磷酸钙微粒的凝集较难被打碎,其结果会导致难以使 β -TCP微粒均匀分散在PLGA树脂中。

[0081] 本发明中除了先将PLGA树脂投入捏合机中进行加热,其后再将磷酸钙微粒投入进行混炼之外,亦可将PLGA树脂和磷酸钙微粒同时投入捏合机中进行混合混炼,或者亦可将混合了PLGA和磷酸钙微粒之混合物投入捏合机中进行混炼。在使用结晶度低的PLGA的情况下加热会使其黏度降低,故不先加热PLGA树脂而将PLGA树脂与磷酸钙微粒同时投入捏合机中进行混炼,如此能更容易施加热能及机械能。

[0082] 经由混炼,PLGA树脂和磷酸钙微粒之间在分子等级下会产生何种关系尚未明了。由对利用本发明方法制造的生物可分解性纤维的样品进行固态核磁共振(NMR)测定的结果可知,PLGA树脂的羧基与 β -TCP的钙离子之间并未产生键结。NMR测定的结果如图7(1)及(2)所示。

[0083] 如果 β -TCP没有非晶相,则可以推测其未与PLGA树脂产生键结。如果磷酸钙粒子与生物可分解性树脂基体反应后表面具有键结,则在作为骨再生用材料使用的情况下,其是否会对生物体造成影响,此在药物审查时可能会有疑虑,因此 β -TCP和PLGA树脂之间没有产生键结是有利的。

[0084] 在混炼PLGA树脂和 β -TCP微粒的过程中, β -TCP微粒虽没有与PLGA的分子键结,但因PLGA树脂可完全包覆 β -TCP微粒的周边,可推测制成纤维时并不会发生 β -TCP微粒从PLGA树脂散落脱离的状况。

[0085] (2)复合体的冷却、固化

[0086] 将上述调制出的复合体从捏合机取出后使其在常温下冷却固化。当被加热的复合体在冷却的过程中达到结晶化温度 T_c (PLGA的 T_c 约是130℃)时,可以推测分散在复合体中的TCP微粒会成为晶核剂而在PLGA树脂发生晶体生长。

[0087] 如果在捏合机中将软化的PLGA树脂和 β -TCP微粒混炼,并施加热能及机械能使TCP微粒分散,则在该过程中PLGA的分子末端部会增加而形成大量的成核位置,因此在冷却复合体的过程中可以推测PLGA树脂的晶体生长会以该大量的成核位置做为起点而进行。然而,由于PLGA是嵌段共聚物,特别是PDLGA原本就非晶性高且晶化速度缓慢,就算经过混炼而有大量的成核位置形成,可以推测将TCP微粒作为晶核的晶体生长并不会大量进行。

[0088] (3)利用溶剂溶解复合体

[0089] 将上述制造出的复合体投入溶剂溶液中,搅拌以溶解复合体而制备纺丝溶液。为了要作为静电纺丝的纺丝溶液,复合体必须要大致上完全被溶剂溶解。因此为了将复合体溶解,期望使用磁力搅拌器等在溶剂液中搅拌4小时以上。

[0090] 因氯仿对于生物可分解性树脂的溶解性优良,并且在静电纺丝的过程中可以使溶剂从纤维中有效率的蒸发,故适合作为本发明中的溶剂使用。

[0091] 被溶剂溶解的纺丝溶液中,树脂的浓度可根据需要而适当地选择调整,在利用静电纺丝法纺丝时以8重量%~10重量%为佳。

[0092] PLGA树脂在被溶剂溶解后分子链会被解开并因失去分子链间的拘束力而分散,排列好的分子链被赋予了自由度。可以推测其后经过静电纺丝并被除去了溶剂的生物可分解性纤维的生物可分解性树脂的分子会随着纤维的固化而再度排列。

[0093] <静电纺丝>

[0094] 将上述调制出的纺丝溶液填充到静电纺丝装置的注射器中,透过对喷嘴施加电荷而在一定的方法/条件下将纺丝溶液从喷嘴以纤维状射出,藉此利用静电纺丝纺出生物可分解性纤维。

[0095] 作为本发明的静电纺丝法,适合采用干式-湿式-电场纺丝法(Dry-Jet-Wet-Electrospinning)。干式-湿式-电场纺丝法是一种将纤维由喷嘴射出,在飞行中溶剂蒸发而使固化的纤维射入收集槽中的乙醇液的液面,使纤维在液中沉淀并在收集槽内堆集成棉状的方法。生物可分解性树脂虽会被氯仿溶解而成为ES纺丝溶液,但因不溶于填满收集槽的乙醇,纤维在液相中堆积。关于干式-湿式-电场纺丝法在聚羟基丁酸酯/聚羟基戊酸酯共聚物超细纤维经由干式-湿式-电场纺丝法之形成及形态之研究(Study on the Morphologies and Formational Mechanism of Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate)Ultrafine Fibers by Dry-Jet-Wet-Electrospinning),Shuqi等人,奈米材料杂志,第2012卷,Hindwi出版公司,2012年8月(Journal of Nanomaterials Volume 2012Hindwi Publishing Corporation October 2012)、日本特开2012-161363、以及美国专利第8853298号等中有详细揭示。

[0096] 在本发明中,从喷嘴射出的纤维在充满乙醇溶液的收集容器中沉淀并堆积在收集容器的板上。在乙醇液中氯仿从生物可分解性纤维的表面被除去,其结果能防止堆积在收集板上的纤维彼此黏附,而能得到如图1所示的具有蓬松感的棉状物。由本发明的生物可分解性纤维组成的棉状的骨再生用材料具有约 $0.001\sim 0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 的体密度。较佳为 $0.01\sim 0.1\text{g}/\text{cm}^3$,更佳为 $0.01\sim 0.04\text{g}/\text{cm}^3$ 。在图3中显示了本发明的骨再生用材料的使用范例。本发明的骨再生用材料的纤维的外径在 $10\sim 150\mu\text{m}$ 的范围内,且棉的体密度在上述范围之内,故使用性优越。

[0097] 当PLGA树脂是非晶性高的PDLGA时,由于堆积在收集器中的纤维较柔软,所以些微残留在纺成的纤维表面上的氯仿会导致纤维互相黏附而无法维持彼此独立的纤维形状,其结果会造成较难将堆积在收集容器乙醇液中的纤维以棉状物收回。为了解决此问题以从收集器中将PLGA纤维作为棉收回,期望能尽快干燥并从纤维表面除去氯仿。

[0098] <生物可分解性纤维>

[0099] 图2和图4显示利用本发明的静电纺丝法制造的骨再生用材料的生物可分解性纤维的外观照片。纤维的外径并不统一,虽然大致在 $10\sim 150\mu\text{m}$ 的范围内,但平均直径较佳为 $10\sim 50\mu\text{m}$ 。一般来说以静电纺丝法进行纺丝时纤维的外径通常容易在数 μm 以下,与其相比本发明的骨再生用材料的生物可分解性纤维较粗。透过将纤维的外径提高到 $10\mu\text{m}$ 以上,可以在本发明的棉状多孔体内部的纤维与纤维之间创造出用于让细胞进入的空间(间隙)。

[0100] 由本发明的生物可分解性纤维制成的骨再生用材料的水解速度快,在被植入人体内后立即开始分解,其后在数月以内就会被吸收至体内而消失。

[0101] 本发明的骨再生用材料的生物可分解性纤维在纤维表面形成有无数个超细微的孔洞。基于静电纺丝法的纺丝过程中,在从喷嘴以纤维状射出的纺丝溶液的挥发过程中,于纤维表面上形成细微孔洞。本发明的骨再生用材料透过在生物可分解性纤维上形成超细微孔洞,使所含有的陶瓷粒子(骨形成因子)与体液的接触面积显着增加,而能得到较高的骨形成能力。

[0102] <灭菌处理>

[0103] 本发明的骨再生用材料较佳在透过静电纺丝而形成棉状后,使用镊子等分成需要的尺寸/重量,再以铝包装并施加灭菌处理。灭菌方法有辐射灭菌(γ 射线,电子束)、环氧乙烷气体灭菌、高压蒸汽灭菌等。在本发明中适合使用基于 γ 射线的辐射灭菌。

[0104] 实验1

[0105] 1) 实验1的内容

[0106] 将PLLGA和PDLGA两种树脂各自与 β -TCP微粒以不同的混合比例及混炼条件制成PLLGA复合体的样本(1)~(4)及PDLGA复合体的样本(5)~(6),并在以氯仿溶解上述制成的复合体后作为静电纺丝法的纺丝溶液尝试纺丝。

[0107] (I) PLLGA-混炼

[0108] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在180℃下加热混炼而制成含有30重量%的PLLGA和70重量%的TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(1)。

[0109] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在165℃下混炼而制成含有30重量%的PLLGA和70重量%的TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(2)。

[0110] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在115℃下混炼而制成含有30重量%的PLLGA和70重量%的 β -TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(3)。

[0111] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在165℃下混炼而制成含有50重量%的PLLGA和50重量%的 β -TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(4)。

[0112] (II) PDLGA-混炼

[0113] • 将PDLA/PGA的共聚物(PDLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在180℃下混炼而制成含有30重量%的PLLGA和70重量%的 β -TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(5)。

[0114] • 将PDLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在165℃下混炼而制成含有30重量%的PDLGA和70重量%的 β -TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(6)。

[0115] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入捏合机中,在165℃下混炼而制成含有50重量%的PDLGA和50重量%的 β -TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(7)。

[0116] (III) PLLGA-无混炼(对照实验1)

[0117] • 将PLLA/PGA的共聚物(PLLGA 85:15)与 β -TCP微粒投入填满氯仿的容器内,以搅拌机搅拌约4小时而制成含有30重量%的PLLGA和70重量%的TCP微粒的复合体,将复合体溶于氯仿中并作为纺丝溶液样本(8)。

[0118] (IV) PLLA-熔融混炼(对照实验2)

[0119] • 将30重量%的PLLA和70重量%的 β -TCP微粒一起投入捏合机中并在185℃~190℃下加热,在使PLLA熔融后的状态下进行混炼而制成PLA和 β -TCP微粒的复合体。

[0120] <样品制作用的材料>

[0121] • β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$): 使用太平化学产业股份有限公司的 β -TCP-100。使用将粒径1.7mm以下的 β -TCP粉碎为4 μm 左右的 β -TCP粉碎物。

[0122] • PLGA: 使用Evonik公司制的LG855S作为PLLGA。

[0123] 使用Purac公司制的PDLG8531作为PDLGA。

[0124] <样品制作条件>

[0125] • 捏合機條件

[0126] 捏合機: 使用桌上型捏合機PBV-0.1 (批式、真空式、双臂型捏合機。股份有限公司入江商会提供)。

[0127] • ES条件

[0128] ES装置: NANON (股份有限公司MECC提供)

[0129] 溶剂: 氯仿

[0130] 溶剂中的树脂浓度: 8~10重量%

[0131] 挤出速度: 15ml/h

[0132] 针的粗度为18G, 电压为25kV, 喷嘴到收集器的射出距离为25cm。收集容器中填满乙醇液, 接收经过静电纺丝纺出的丝使之堆积。

[0133] 2) 实验1的结果

[0134] 实验1的结果显示于图4 (1) 和 (2)。

[0135] 当将捏合机的加热温度设定为165℃并将PLLGA和 β -TCP微粒投入捏合机中进行混炼时, 可利用捏合机在作业黏度范围内对PLLGA和 β -TCP微粒施加热能和机械能进行揉合。当将捏合机的加热温度设定为185℃进行混炼时, 会使PLLGA的黏度过低, β -TCP微粒粉体无法与PLLGA树脂良好的混合, 使一部份的粉末残留。相反的, 当将捏合机的加热温度设定为115℃进行混炼时, 会使PLLGA的黏度过高, 而难以利用捏合机混合 β -TCP微粒粉体和PLLGA树脂。

[0136] 与PLLGA相比PDLGA较容易因加热而造成黏度变低, 在165℃下加热混炼时, 有树脂附着于捏合机的叶片而造成粉末无法被混合而残留的倾向。若为了在相同的加热温度下将粉体与树脂混合, 将聚合物与粉末共同混炼的时间延长约3分钟则可勉强混合。然而, 将以该方式制成的复合体溶于氯仿中并进行ES纺丝后得到的纤维较柔软, 在干燥后难以形成为棉状。

[0137] 在对照实验1中, 将不经由捏合机进行混炼的PLLGA和 β -TCP微粒在充满氯仿的容器中搅拌约4小时, 藉此可调制出在氯仿/树脂的溶液中使 β -TCP微粒分散到肉眼无法见到粉体粒子的程度的溶液。然而, 在将该溶液作为纺丝溶液注入静电纺丝装置的注射器中, 并施加电压尝试进行纺丝时, 会无法基于泰勒锥现象纺丝, 纺丝溶液被从喷嘴推出后向下掉落堆积成粗的纤维状。

[0138] 在对照实验2中, 将PLLA (熔点180℃) 和 β -TCP微粒粉体以30重量%/70重量%的比例投入捏合机中在设定温度185℃~190℃下加热, 且在PLLA已熔融的状态下旋转捏合机的叶片进行混炼, 此时已熔融的PLLA树脂会附着到捏合机的内壁面上, 使 β -TCP微粒粉末无法与一部份的PLLA树脂混合而残留白色粉末。

[0139] 3) 实验1的结果分析与评价

[0140] 将PLGA树脂软化至作业黏度范围内后与 β -TCP微粒粉体混合, 并在以捏合机混炼

后于溶剂中溶解制成纺丝溶液的方法,在制作使 β -TCP微粒粉体分散混合于PLGA中的复合体时非常有效。相反的,混炼时,若PLGA树脂的黏度范围比作业黏度范围高或低,会造成粉体不易分散在PLGA树脂中,而难以制作复合体,其结果导致于溶剂中溶解该复合体后会难以利用静电纺丝法进行纺丝。

[0141] 虽然相较于PLLGA,PDLGA的非晶性高,因此不容易成形加工,但使用本发明的方法可以在含有大量 β -TCP微粒的状态下以静电纺丝法进行纺丝。然而,纺丝而成的PDLGA纤维较为柔软,会倾向于因些微残留在纤维表面的氯仿而造成纤维互相黏着。因此,虽然在乙醇液中可以勉强使其堆积成棉状,但从乙醇液中取出时就很难维持每一根都彼此独立的纤维形状。为了要从收集器回收棉状的生物可分解性纤维,推测有必要尽快从纤维中除去氯仿使其干燥。

[0142] 实验2

[0143] 1) 实验2的内容

[0144] 制备由PLGA和 β -TCP组成的生物可分解性纤维的样品(1)~(6),测量各样品的PLGA的结晶度及在水溶液中的崩坏性差异,以及NMR。

[0145] (1) 70 β -TCP-30PLLGA (85:15)

[0146] (2) 60 β -TCP-40PLLGA (85:15)

[0147] (3) 50 β -TCP-50PLLGA (85:15)

[0148] (4) 100PLLGA (85:15)

[0149] (5) 70 β -TCP-30PDLGA (85:15)

[0150] (6) 50 β -TCP-50PDLGA (85:15)

[0151] <样品制作用的材料>

[0152] • β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$): 使用太平化学产业股份有限公司的 β -TCP-100。使用将粒径1.7mm以下的 β -TCP粉碎为4 μm 左右的 β -TCP粉碎物。

[0153] • PLGA: 使用Evonik公司制的LG855S作为PLLGA (85:15)。

[0154] 使用Purac公司制的PDLG8531作为PDLGA (85:15)。

[0155] <样品的制作条件>

[0156] • 捏合机条件

[0157] 捏合机: 桌上型捏合机PBV-0.1 (股份有限公司入江商会提供)。

[0158] 温度: 160℃

[0159] 时间: 将聚合物单独混炼3分半,其后加入TCP并混炼11分,合计共混炼14分半。对于(6) 50TCP-50PLGA (PDLGA 85:15),则将聚合物和TCP同时投入捏合机中混炼14分半。

[0160] • ES条件

[0161] ES装置: NANON (股份有限公司MECC提供)

[0162] 溶剂: 氯仿

[0163] 溶剂中的树脂浓度: (1)~(4)为8重量%、(5)为16重量%、(6)为12重量%

[0164] 电压: (1)~(4)为20kV、(5)为28kV、(6)为25kV

[0165] 挤出速度: 15ml/h

[0166] 针的粗度为18G,电压为20~28kV,喷嘴到收集器的射出距离为25cm。收集容器中填满乙醇液,接收经由静电纺丝形成的丝使之堆积。

- [0167] <DSC测定>
- [0168] 以DSC测量样品(1)~(6)的结晶度。
- [0169] <NMR测定>
- [0170] 藉由NMR检查样品(1)和(4)中PLGA的羧基与TCP的钙离子之间是否形成配位键。
- [0171] <在水溶液中的崩坏性测定>
- [0172] 将样品(1)~(5)浸渍于氢氧化钠水溶液中,评价浸渍既定时间后的棉的崩坏性。
- [0173] • 溶液:5mmol/L氢氧化钠水溶液
- [0174] • 浸渍时间:0,3,6,8天
- [0175] • 样品重量各100mg
- [0176] • 溶液量:20ml
- [0177] • 在室温下静置
- [0178] • 早晚翻转容器,进行搅拌。
- [0179] • 在浸渍当下及浸渍后的适当的时间点拍照,观察外观变化。
- [0180] 4
- [0181] 2) 实验2的结果
- [0182] <DSC测定>
- [0183] 结果如图6(1)和(2)所示。
- [0184] <NMR测定>
- [0185] 结果如图7(1)(2)所示。
- [0186] <在水溶液中的崩坏性测定>
- [0187] 结果如图5(1)~(5)所示。
- [0188] 将样品(1)(30PLLGA-70TCP)浸渍于氢氧化钠水溶液中,在经过浸渍时间:0,3,6,8天后观察外观变化,结果在浸渍开始6天后,棉的体积目视上减少至2/3左右,若轻轻地搅拌,可见到大量的短纤维在容器中扩散。在浸渍开始8天后,棉的体积目视上再减少至1/3左右,若轻轻地搅拌,可见到短纤维扩散至容器整体。
- [0189] 将样品(2)(40PLLGA-60TCP)浸渍于氢氧化钠水溶液中,在经过浸渍时间:0,3,6,8天后进行观察,结果观察到与样品(1)大体上相同的现象,但在浸渍开始后,棉的目视上的体积减少比样品(1)慢,轻轻地搅拌时容器内的分散的短纤维也较样品(1)少。
- [0190] 将样品(3)(50PLLGA-50TCP)浸渍于氢氧化钠水溶液中,在经过浸渍时间:0,3,6,8天后进行观察,结果观察到与样品(1)(2)大体上相同的现象,但在浸渍开始后的棉的目视上的体积减少比样品(2)更慢,轻轻地搅拌时容器内的分散的短纤维也较样品(2)更少。
- [0191] 将样品(4)(100PLLGA)浸渍于氢氧化钠水溶液中,在经过浸渍时间:0,3,6,8天后进行观察,结果在浸渍开始8天后,棉的体积目视上仅有些微的减少,轻轻地搅拌时容器内的分散的短纤维亦较少。
- [0192] 将样品(5)(30PDLGA-70TCP)浸渍于氢氧化钠水溶液中,在经过浸渍时间:0,3,6,8天后进行观察,结果在浸渍开始3天后,大体上无法目视辨认出棉,轻轻地搅拌时短而细的纤维扩散至容器整体。此现象在经过6天,8天后更加明显。
- [0193] 3) 实验结果的分析与评价
- [0194] (i) 差示扫描量热法(DSC)测定

[0195] 样品的结晶度,在PLLGA/TCP中,PLLGA的含量越低TCP的含量越高时,结晶度越低。不含有 β -TCP的PLLGA100%样品的结晶度远较含有TCP的样品为高。

[0196] (ii) 崩坏性测定

[0197] PLLGA/TCP样品中,PLLGA的含量越低 β -TCP的含量越高时,水解速率越快。该结果可推测是由于样品的PLLGA的结晶度越低水解速率就越快。

[0198] (iii) NMR测定

[0199] 测定PLGA (100) 和TCP/PLGA (70-30) 的 ^{13}C CP/MAS-NMR光谱。

[0200] 调整扩大羰基 ($\text{C}=\text{O}$; $\sim 170\text{ppm}$) 周围的相位,进行峰拟合。虽因噪声多而不易辨认,但PLGA (100) 与TCP/PLGA (70-30) 仍可分离(高斯) 出虚线所示的较宽的波峰和虚线所示的峰顶为 170.4ppm 的波峰。由于皆没有观察到磁场位移的波峰,因此可以判断羧基未与 Ca^{2+} 离子形成配位键。此外,虽然无法下定论,但虚线的分离波峰可能起因于高非晶性的波动。

[0201] 本申请的实施例中,作为生物可分解性树脂,虽采用乳酸和乙醇酸的比例为85比15的PLGA,但乳酸和乙醇酸的比例不限于此,亦包含75比25,50比50的比例。乙醇酸的比例越高,PLGA的非晶性越高,且以其生产出的生物可分解性纤维的水解速率越快。

[0202] 使用本发明的方法制造的骨再生用材料除了可以单独使用外,亦可在以棉花包住自体骨的状态下填补在骨缺损处使用。由于本发明的骨再生用材料与自体骨具有高亲和性,可在这个状态下被填充到缺损处帮助骨形成。图3显示了以本发明的骨再生用材料包住自体骨的使用状态。

[0203] 使用本发明的方法制造的骨再生用材料,由于 β -TCP微粒均匀地分散在生物可分解性纤维中,可推测PLGA的分解吸收和TCP的骨置换是同时并进并且持续发生的。



图1

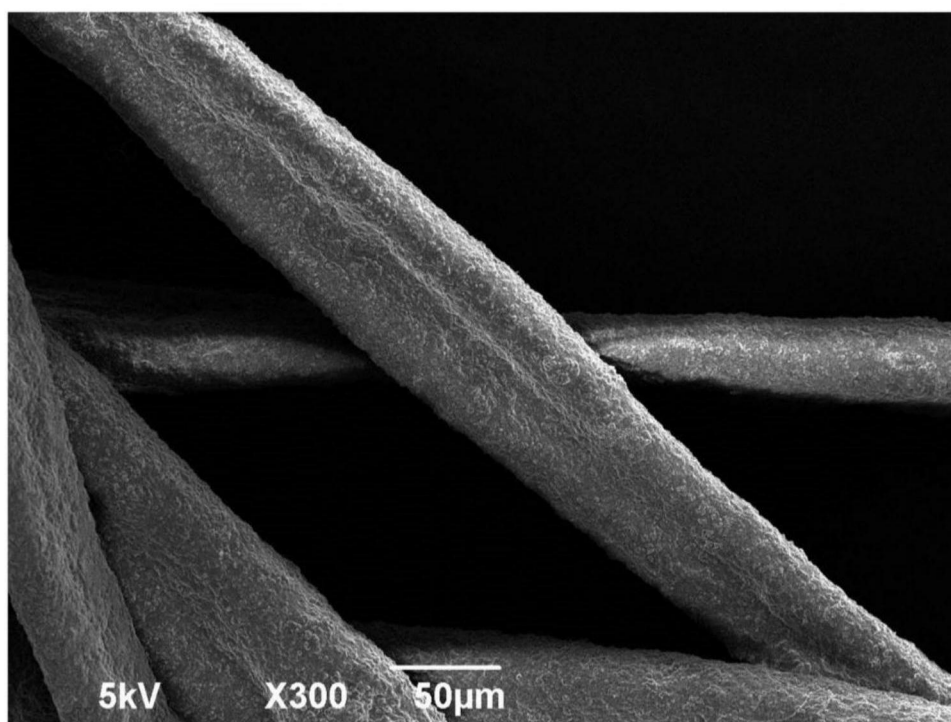


图2

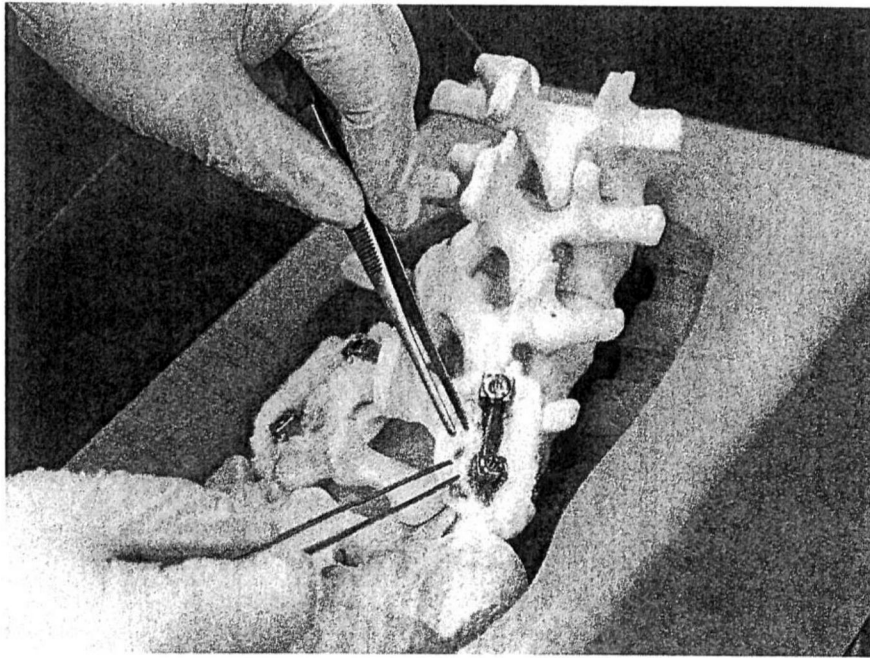


图3

树脂与 β -TCP 的混和比例	温度	黏度	混炼时间	混炼结果	ES 结果
(1)PLLGA/ β -TCP : 30/70	185℃	较作业黏度范围低	仅聚合物 3 分半, 其后与粉体混合并混炼 11 分钟	一部分的 PLLGA 附着于捏合机的壁面而残留, 一部分的 β -TCP 粉体未与 PLLGA 混合而残留。	未实施
(2)PLLGA/ β -TCP : 30/70	165℃	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	所投入的 β -TCP 粉体全数混合分散于 PLLGA 之中, 没有发现粉体残留。	PLLGA 在氯仿中浓度 8% 是稳定的可以利用 ES 进行纺丝
(3)PLLGA/ β -TCP : 30/70	115℃	较作业黏度范围高	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	PLLGA 未充分软化, β -TCP 无法混合于 PLLGA 之中。	未实施
(4)PLLGA/ β -TCP : 50/50	165℃	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后和粉体混合后混炼 11 分钟	投入的 β -TCP 粉体能够全数混合分散于 PLLGA 之中。混炼后没有发现粉体残留。	PLLGA 在氯仿中浓度 8% 是稳定的可以利用 ES 进行纺丝

图4 (1)

树脂与 β -TCP 的混和比例	温度	黏度	混炼时间	混炼结果	ES 结果
(5) PDLGA/ β -TCP : 30/70	140°C	较作业黏度范围高	仅聚合物 3 分半, 其后与粉体混合并混炼 11 分钟	PDLGA 未充分软化, β -TCP 未混合于 PDLGA 之中。	未实施
(6) PDLGA/ β -TCP : 30/70	165°C	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后与粉体混合并混炼 11 分钟	PDLGA 部分附着于捏合机的叶片部分。些微的 β -TCP 没有混合而部分残留。	未实施
(7) PDLGA/ β -TCP : 30/70	165°C	作业黏度范围内	将聚合物与粉体同时投入捏合机中混合, 并混炼 14 分半	所投入的 β -TCP 粉体能够全数与 PDLGA 混合。混炼后没有发现粉体残留。	PDLGA 在氯仿中浓度 12% 可以纺丝, 但干燥后无法成为棉状。
(8) PDLGA/ β -TCP : 50/50	165°C	作业黏度范围内	仅聚合物 3 分半, 其后与粉体混合并混炼 11 分钟	PDLGA 部分附着于捏合机的叶片部分。些微的 β -TCP 没有混合而部分残留。	未实施
(9) PDLGA/ β -TCP : 50/50	165°C	作业黏度范围内	将聚合物与粉体同时透入捏合机中混合, 并混炼 14 分半	所投入的 β -TCP 粉体能够全数与 PDLGA 混合。混炼后没有发现粉体残留。	未实施

图4 (2)

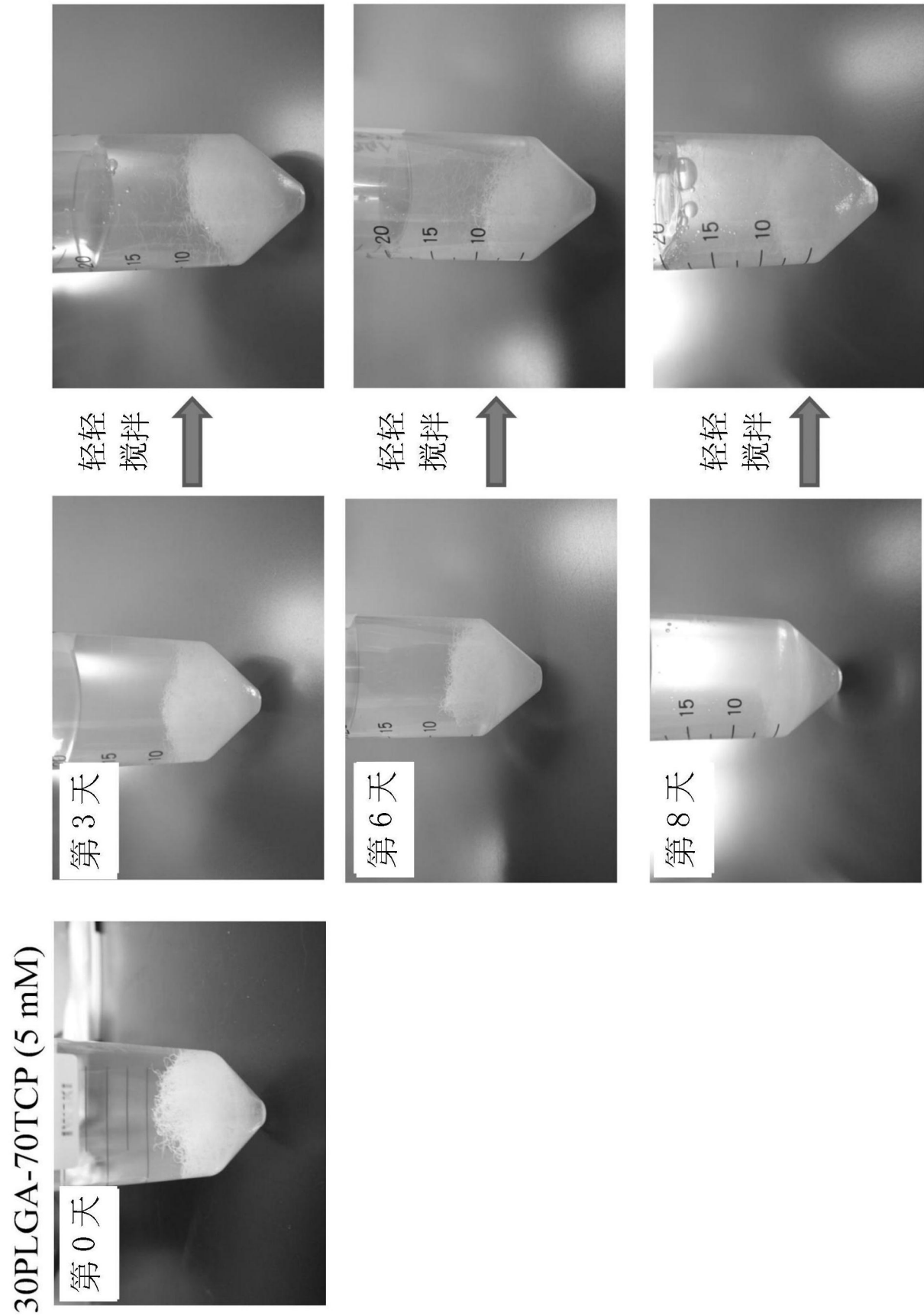


图5 (1)

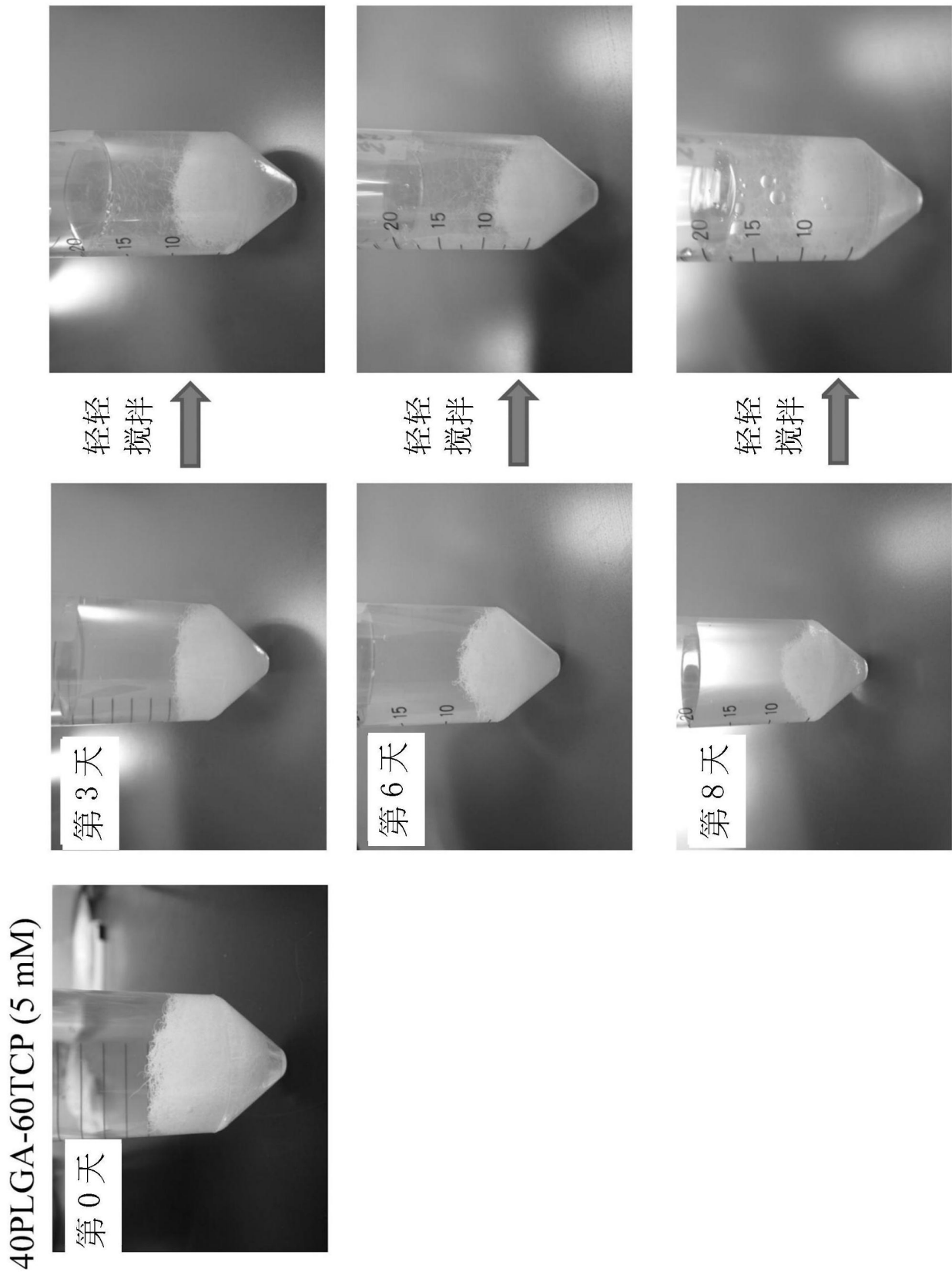


图5 (2)

50PLGA-50TCP (5 mM)

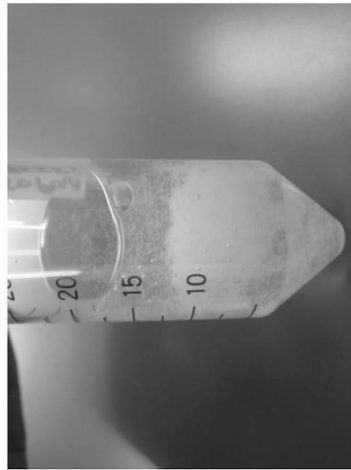
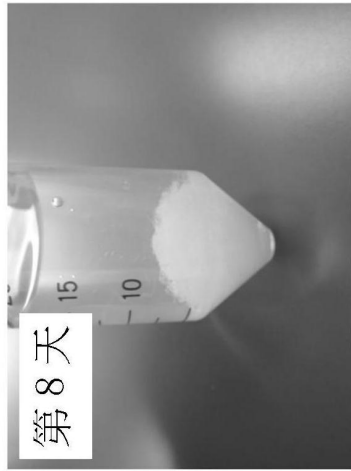
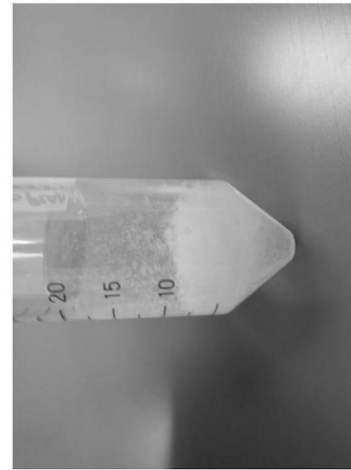
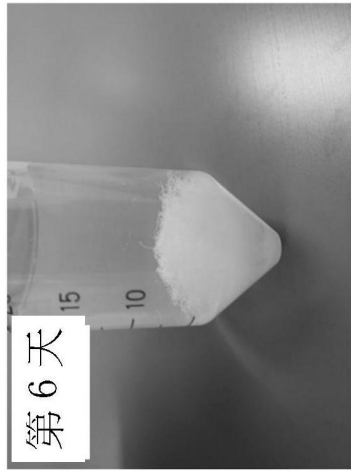
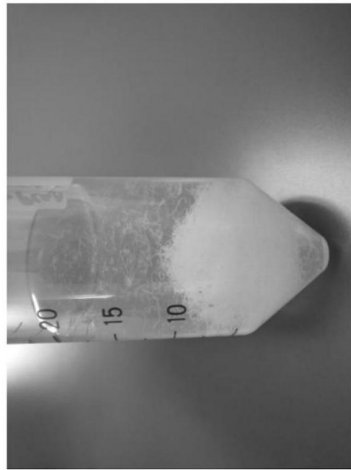
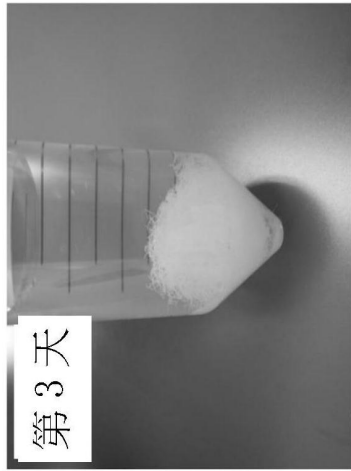
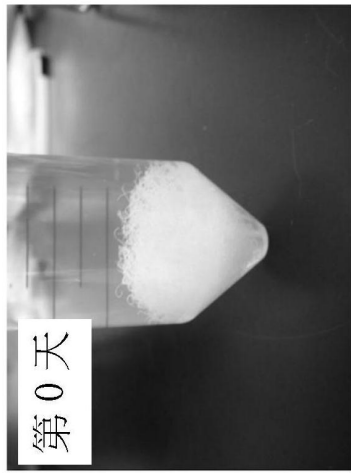


图5 (3)

100PLGA (5 mM)

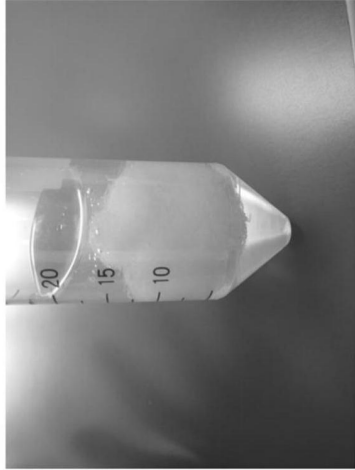
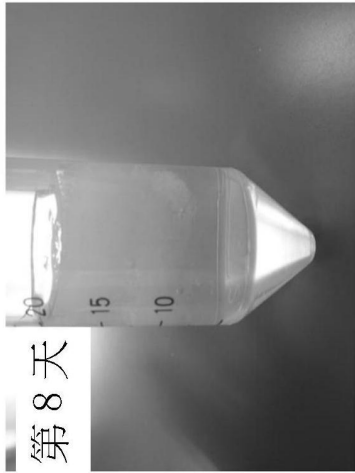
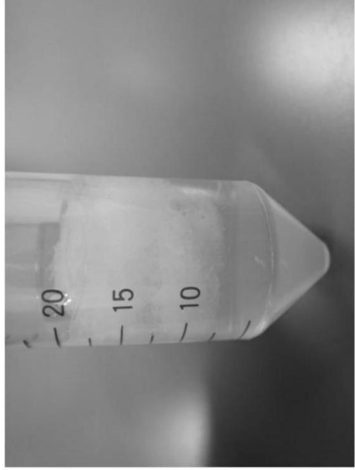
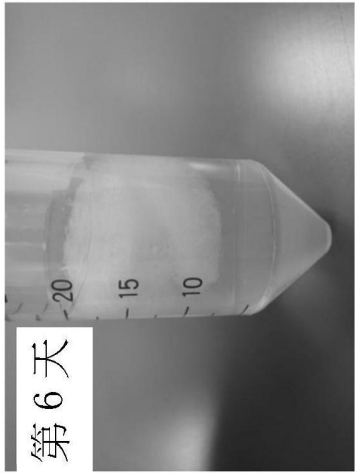
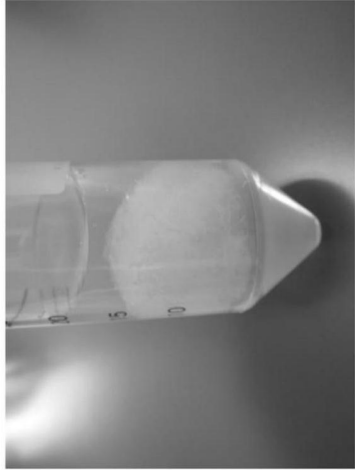
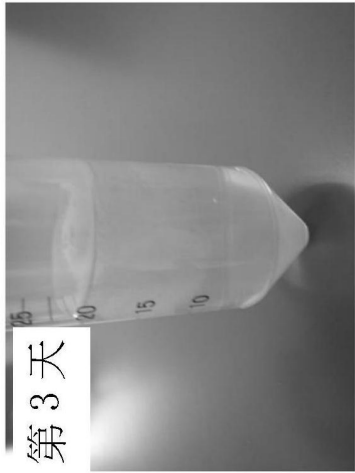
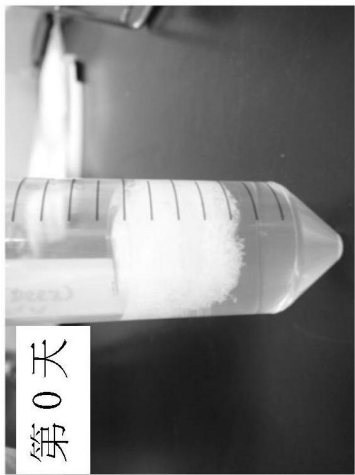


图5 (4)

30PLGA-70TCP 8531 (5 mM)

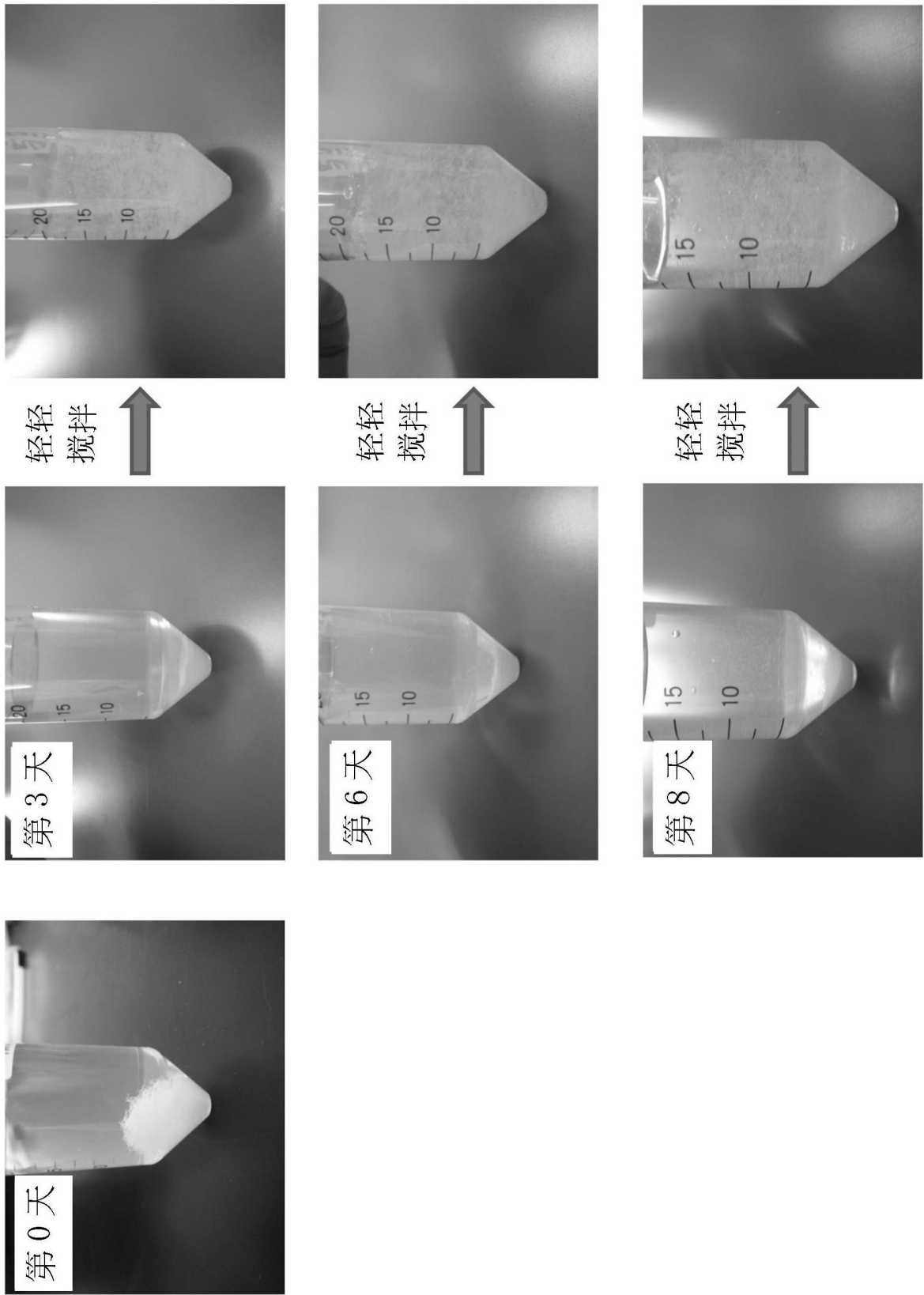


图5 (5)

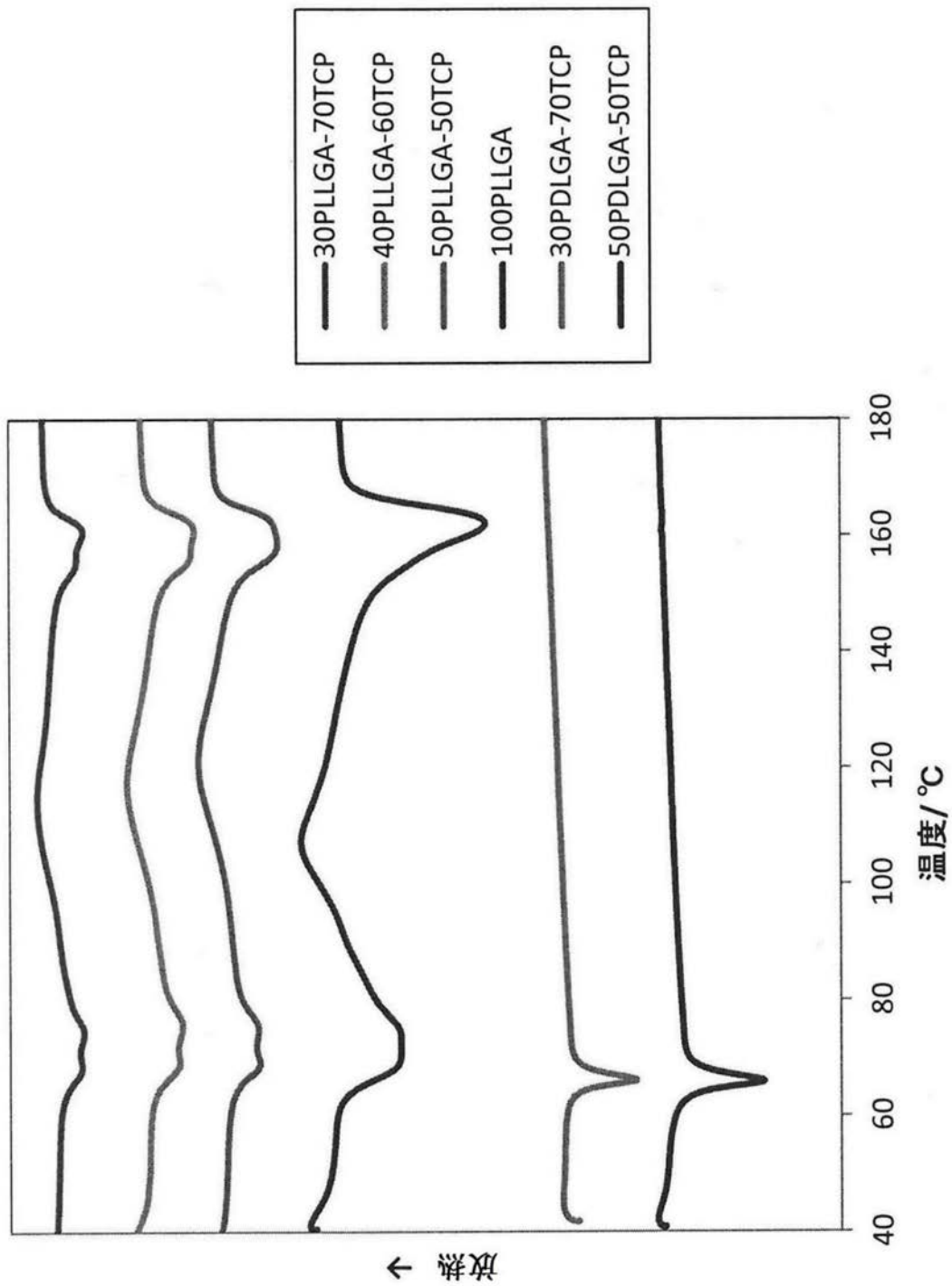
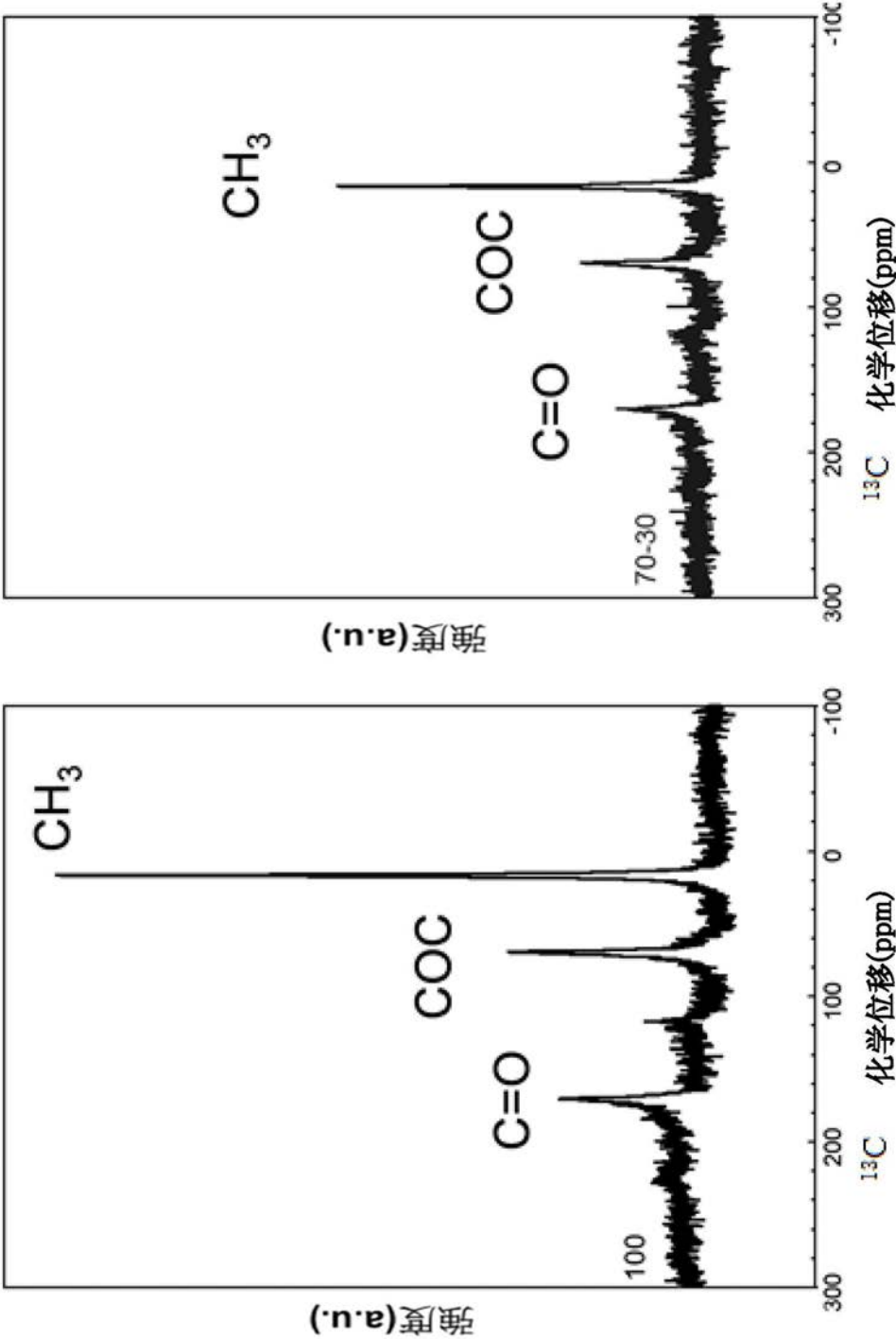


图6(1)

	玻璃转化 温度	熔点	熔融热量 [J/g]	结晶度	完全结晶体熔融热量	
(1) 30PLLGA-70TCP	74.2	160.5	3.626	3.3	PLLA	93.6
(2) 40PLLGA-60TCP	75.4	160.8	4.798	4.4	PGA	191.2
(3) 50PLLGA-50TCP	69.2	158.7	7.050	6.5	PLGA85:15 (计算值)	108.24
(4) 100PLLGA	73.3	162.1	14.249	13.2		
(5) 30PDLGA- 70TCP	66.2	NA	NA	NA		
(6) 50PDLGA- 50TCP	66.0	NA	NA	NA		

图6 (2)

结晶度以下方算式算出。
结晶度[%]=(所测定的热量 / 完全结晶体熔融热量*) ×100
PLGA 的完全结晶体熔融热量是从 PLLA 及 PGA 的文献值算出 PLGA 的组成比为 85: 15 时的值，为 108. 24J/ g。
在含有右旋体的 PLGA 的类别中，因未见到玻璃转化温度以外的波峰，结晶度为 NA。



PLGA(100)及 TCP/PLGA (70-30) 的 ^{13}C MAS-NMR 光谱

测定条件:

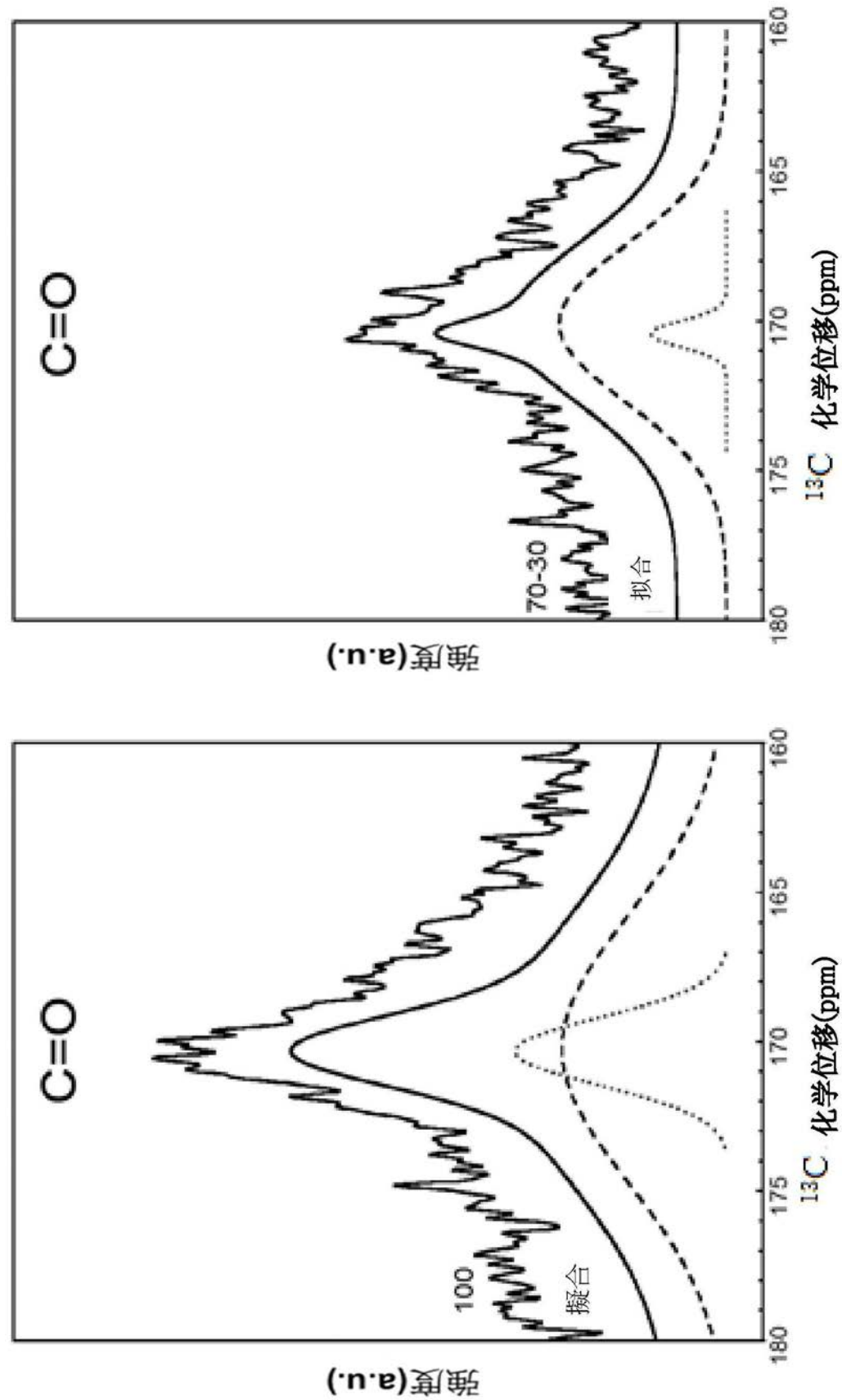
基准物质: 金刚烷 (29.5ppm); 观察核的共振频率: 150.91343 (MHz)

观察核的脉冲宽度: 9.68 (μs); 数据取得时间: 33.91488 (ms)

累计次数: 512 (次); 旋转速度: 8 (kHz)

采样管的种类: ZrO_2 ; 采样管的直径: 8.0 (mm)

图7 (1)



PLGA(100) 及 TCP/PLGA(70-30) 的 ^{13}C CP/MAS-MMR 光谱

图7 (2)

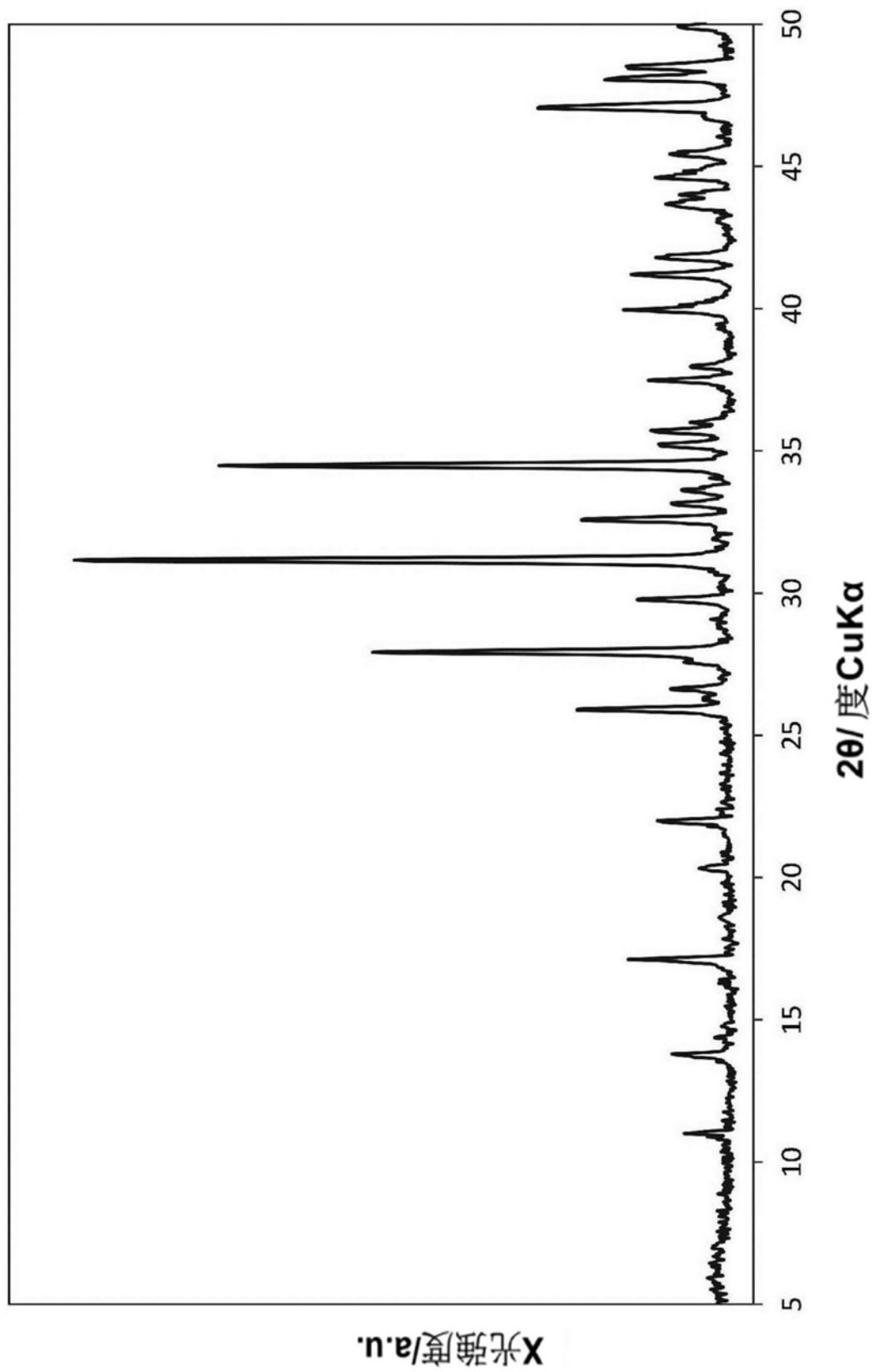
β -TCP (原料)

图8