

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104107097 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201410337365. 3

A61L 27/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2014. 07. 16

(71) 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

(72) 发明人 李祥

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

31213

代理人 祖志翔

(51) Int. Cl.

A61F 2/28 (2006. 01)

A61L 27/56 (2006. 01)

A61L 27/50 (2006. 01)

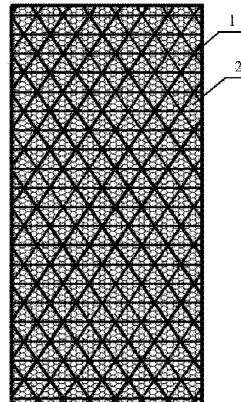
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体及其制备

(57) 摘要

一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体及其制备方法, 其包括宏观孔隙金属结构体、微观孔隙结构体以及纳米纤维; 宏观孔隙金属结构体的外形与缺损部位骨组织的解剖学形态一致, 内部的宏观孔隙的尺寸为 300-1500 微米, 孔隙率为 50% -90%, 孔壁微观粗糙度 Ra 为 5-30 微米, 各宏观孔隙之间相互完全连通, 力学性能与缺损部位骨组织的力学性能相适配, 抗压强度为 60-300MPa, 弹性模量为 0.5-30GPa; 微观孔隙结构体位于宏观孔隙金属结构体之内, 内部的微观孔隙结构均匀且孔隙之间相互完全连通, 孔隙尺寸为 50-250 微米; 微观孔隙的孔隙壁由纳米纤维构成, 纳米纤维由生物可降解聚合物材料构成。本发明实现了骨修复体在解剖学形态、力学性能以及生物学性能三方面的完美融合, 可用于临幊上承重部位大段骨缺损的治疗。



1. 一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述骨修复体包括宏观孔隙金属结构体、微观孔隙结构体以及纳米纤维 ; 所述宏观孔隙金属结构体的外形与缺损部位骨组织的解剖学形态一致, 内部的宏观孔隙的尺寸为 300-1500 微米, 孔隙率为 50% -90%, 孔壁微观粗糙度 Ra 为 5-30 微米, 各宏观孔隙之间相互完全连通 ; 所述微观孔隙结构体位于该宏观孔隙金属结构体之内, 内部的微观孔隙结构均匀且孔隙之间相互完全连通, 该微观孔隙的尺寸为 50-250 微米 ; 所述微观孔隙的孔隙壁由所述纳米纤维构成。

2. 根据权利要求 1 所述的宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述的宏观孔隙金属结构体为均匀孔隙结构或梯度孔隙结构。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述的宏观孔隙金属结构体的力学性能与缺损部位骨组织的力学性能相适配, 其抗压强度为 60-300MPa, 弹性模量为 0.5-30GPa。

4. 根据权利要求 1 所述的宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述的宏观孔隙金属结构体是根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要, 由商业化 CAD 软件设计, 采用金属 3D 打印技术制造而成。

5. 根据权利要求 1 所述的宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述的纳米纤维由包括胶原、壳聚糖、丝素蛋白、PLGA 和 PCL 在内的生物可降解聚合物构成。

6. 根据权利要求 1 所述的宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体, 其特征在于 : 所述的宏观孔隙金属结构体由钛及其合金、不锈钢、钴铬钼合金或钽金属制成。

7. 一种制备权利要求 1 所述骨修复体的方法, 其特征在于 : 所述制备方法包括如下步骤 :

第一步, 根据患者的包括 CT 和 MRI 在内的医学影像数据, 重建患者缺损部位三维骨骼模型 ;

第二步, 根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要, 利用包括 Unigraphics、Pro/E 和 Catia 在内的商业化 CAD 软件, 设计宏观孔隙金属结构体 CAD 模型 ;

第三步, 将第二步所设计的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型与患者缺损部位骨骼三维模型, 进行布尔运算, 形成解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型 ;

第四步, 根据第三步得到的解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型, 以金属粉末为原材料, 采用金属 3D 打印技术, 完成所述宏观孔隙金属结构体的制造, 保证设计结构与制造结构的一致性 ;

第五步, 将生物可降解聚合物材料通过有机溶剂制备成溶液, 并注入到宏观孔隙金属结构体的宏观孔隙内部, 然后置入 -10 °C ~ -70 °C 的环境中进行冷冻处理, 形成固态复合体 ;

第六步, 通过热诱导相分离技术, 将第五步形成的固态复合体中的有机溶剂升华成气体, 则固态的有机溶剂在所述固态复合体中所占据的位置即形成了微观孔隙, 其孔隙壁为纳米纤维结构生物可降解聚合物。

8. 根据权利要求 7 所述的骨修复体的制备方法, 其特征在于 : 所述的金属 3D 打印技术包括电子束熔化成型技术和激光熔化成型技术。

## 宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体及其制备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型的外科植入物,具体涉及一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体及其制备方法,属于生物医学工程技术领域。

### 背景技术

[0002] 由疾病和创伤造成的骨缺损是临床上的常见病,也是骨科治疗的世界性难题之一,严重影响着患者的生活质量。目前,治疗骨缺损的方法有自体骨和异体骨移植、可降解生物材料和医用金属材料移植,以及组织工程技术等。自体骨虽好,但来源有限,而且会给患者带来不必要的二次创伤;异体骨存在有免疫原性和致病性等缺点;可降解生物材料因具有良好的生物相容性在临幊上已有了比较广泛的应用,但由于其缺乏足够的机械强度,只能应用于小范围、非承重部位骨缺损的治疗;大范围、承重部位骨、关节缺损的治疗在临幊上只能采用金属材料的移植,医用金属材料虽然具有良好的生物相容性,但缺乏生物活性,且金属材料的弹性模量远高于人体骨组织,因此,术后会出现各种并发症,治疗效果不够理想。组织工程技术虽然比较先进,并开始在临幊上逐渐应用,但目前组织工程技术构建的骨修复体仍然缺乏足够的机械强度,不适合大范围、承重部位骨缺损的修复。因此,研发一种新型骨修复体,使其既具有理想的机械强度和与人体骨组织相匹配的弹性模量,又具备可降解生物材料的优异生物学性能,对于提高大范围、承重部位骨缺损治疗的远期疗效具有重要的科学意义和实用价值。

[0003] 经对现有技术文献的检索发现,至今尚未发现与本发明主题相同或者类似的文献报道。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是克服现有镁基多孔材料制备方法的不足,提供一种结构可控的镁基三维多孔材料的制备方法,能够制备出内部为人为可调控的三维多孔结构的镁基多孔材料,使之具有不同的结构、力学、物理等性能,以满足不同的使用要求。

[0005] 本发明的目的在于针对现有技术的不足,提供一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体及其制备方法,克服现有骨修复体外形及力学性能与缺损部位骨组织解剖学形态及力学特性不匹配的缺陷,并构建一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构特征,调控细胞行为,赋予骨修复体优良的生物学性能。

[0006] 本发明是通过以下技术方案实现的:

[0007] 一种宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体,其包括宏观孔隙金属结构体、微观孔隙结构体以及纳米纤维;所述宏观孔隙金属结构体的外形与缺损部位骨组织的解剖学形态一致,内部的宏观孔隙的尺寸为300-1500微米,孔隙率为50%-90%,孔壁微观粗糙度Ra为5-30微米,各宏观孔隙之间相互完全连通;所述微观孔隙结构体位于该宏观孔隙金属结构体之内,内部的微观孔隙结构均匀且孔隙之间相互完全连通,该微观孔隙的尺寸为50-250微米;所述微观孔隙的孔隙壁由所述纳米纤维构成。

- [0008] 进一步地，所述的宏观孔隙金属结构体为均匀孔隙结构或梯度孔隙结构。
- [0009] 进一步地，所述的宏观孔隙金属结构体的力学性能与缺损部位骨组织的力学性能相适配，其抗压强度为 60–300MPa，弹性模量为 0.5–30GPa。
- [0010] 进一步地，所述的宏观孔隙金属结构体是根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要，由商业化 CAD 软件设计，采用金属 3D 打印技术制造而成。
- [0011] 进一步地，所述的纳米纤维由包括胶原、壳聚糖、丝素蛋白、PLGA 和 PCL 在内的生物可降解聚合物构成。
- [0012] 进一步地，所述的宏观孔隙金属结构体由钛及其合金、不锈钢、钴铬钼合金或钽金属制成。
- [0013] 本发明的另一技术方案是：
- [0014] 一种制备上述骨修复体的方法，其包括如下步骤：
- [0015] 第一步，根据患者的包括 CT 和 MRI 在内的医学影像数据，重建患者缺损部位三维骨骼模型；
- [0016] 第二步，根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要，利用包括 Unigraphics、Pro/E 和 Catia 在内的商业化 CAD 软件，设计宏观孔隙金属结构体 CAD 模型；
- [0017] 第三步，将第二步所设计的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型与患者缺损部位骨骼三维模型，进行布尔运算，形成解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型；
- [0018] 第四步，根据第三步得到的解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型，以金属粉末为原材料，采用金属 3D 打印技术，完成所述宏观孔隙金属结构体的制造，保证设计结构与制造结构的一致性；
- [0019] 第五步，将生物可降解聚合物材料通过有机溶剂制备成溶液，并注入到宏观孔隙金属结构体的宏观孔隙内部，然后置入 -10°C ~ -70°C 的环境中进行冷冻处理，形成固态复合体；
- [0020] 第六步，通过热诱导相分离技术，将第五步形成的固态复合体中的有机溶剂升华成气体，则固态的有机溶剂在所述固态复合体中所占据的位置即形成了微观孔隙，其孔隙壁为纳米纤维结构生物可降解聚合物。
- [0021] 进一步地，所述的金属 3D 打印技术包括电子束熔化成型技术和激光熔化成型技术。
- [0022] 与现有技术相比，本发明实现了骨修复体在解剖学形态、力学性能以及生物学性能三方面的完美融合，既具有理想的机械强度和与人体骨组织相匹配的弹性模量，又具备可降解生物材料的优异生物学性能，可用于临幊上承重部位大段骨缺损的治疗，对于提高大范围、承重部位骨缺损治疗的远期疗效具有重要的科学意义和实用价值。

## 附图说明

- [0023] 图 1 为本发明的结构示意图。
- [0024] 图 2 为纳米纤维的结构示意图。

## 具体实施方式

[0025] 下面结合附图对本发明的实施例作详细说明,本实施例以本发明技术方案为前提下给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不仅限于下述的实施例。

[0026] 如图 1 和 2 所示,所示宏观 - 微观 - 纳米分级结构力学适配性骨修复体包括宏观孔隙金属结构体 1、微观孔隙结构体 2 以及纳米纤维 3。

[0027] 所述宏观孔隙金属结构体 1 的外形与缺损部位骨组织的解剖学形态一致,内部的宏观孔隙的尺寸为 300-1500 微米,孔隙率为 50% -90%,孔壁微观粗糙度 Ra 为 5-30 微米,各宏观孔隙之间相互完全连通,所述的宏观孔隙金属结构体 1 可以是均匀孔隙结构,也可为梯度孔隙结构。

[0028] 所述的宏观孔隙金属结构体 1 由钛及其合金、不锈钢、钴铬钼合金或钽金属制成。所述的宏观孔隙金属结构体 1 是根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要,由商业化 CAD 软件设计,采用金属 3D 打印技术制造而成,从而保证所设计的宏观孔隙结构与最终制造出的孔隙结构完全一致。

[0029] 所述的宏观孔隙金属结构体的力学性能与缺损部位骨组织的力学性能相适配,其抗压强度为 60-300MPa,弹性模量为 0.5-30GPa。

[0030] 所述微观孔隙结构体 2 位于该宏观孔隙金属结构体 1 之内,微观孔隙结构体 2 内部的微观孔隙结构均匀且孔隙之间相互完全连通,该微观孔隙的尺寸为 50-250 微米;所述微观孔隙的孔隙壁由所述纳米纤维 3 构成。

[0031] 所述纳米纤维 3 由生物可降解聚合物材料构成,如:胶原、壳聚糖、丝素蛋白、PLGA、PCL 等。

[0032] 以下详细给出本发明的实施例:

[0033] 实施例 1

[0034] 首先,根据患者 CT 数据,利用 Mimics 软件,重建患者缺损部位三维骨骼模型;其次,根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要,利用商业化 CAD 软件,如:Unigraphics、Pro/E、Catia 等,设计宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,宏观孔隙尺寸为 800 微米,孔隙率为 70%,抗压强度为 120MPa,弹性模量为 10GPa;将所设计的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型与患者缺损部位骨骼三维模型,进行布尔运算,形成解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型;根据该解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,以金属粉末为原材料,利用电子束熔化成型技术,完成宏观孔隙金属结构体 1 的制造;将胶原通过有机溶剂制备成溶液,并注入到宏观孔隙金属结构体 1 的宏观孔隙内部,置入 -40℃ 环境进行冷冻处理,形成固态复合体;通过热诱导相分离技术,将固态复合体中的有机溶剂升华成气体,固态有机溶剂在固态复合体中所占据的位置即形成了微观孔隙,孔隙壁为纳米胶原纤维。

[0035] 实施例 2

[0036] 首先,根据患者 MRI 数据,利用 Mimics 软件,重建患者缺损部位三维骨骼模型;其次,根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要,利用商业化 CAD 软件,如:Unigraphics、Pro/E、Catia 等,设计宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,宏观孔隙尺寸为 300 微米,孔隙率为 90%,抗压强度为 60MPa,弹性模量为 0.5GPa;将所设计的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型与患者缺损部位骨骼三维模型,进行布尔运算,形成解剖学形态与患者缺损部

位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型 ;根据该解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,以金属粉末为原材料,利用激光熔化成型技术,完成宏观孔隙金属结构体 1 的制造 ;将丝素蛋白通过有机溶剂制备成溶液,并注入到宏观孔隙金属结构体 1 的宏观孔隙内部,置入 -10℃ 环境进行冷冻处理,形成固态复合体 ;通过热诱导相分离技术,将固态复合体中的有机溶剂升华成气体,固态有机溶剂在固态复合体中所占据的位置即形成了微观孔隙,孔隙壁为纳米丝素蛋白纤维。

[0037] 实施例 3

[0038] 首先,根据患者 CT 数据,利用 Mimics 软件,重建患者缺损部位三维骨骼模型 ;其次,根据缺损部位骨组织的力学性能以及临床实际需要,利用商业化 CAD 软件,如 :Unigraphics、Pro/E、Catia 等,设计宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,宏观孔隙尺寸为 1500 微米,孔隙率为 50%,抗压强度为 300MPa,弹性模量为 30GPa ;将所设计的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型与患者缺损部位骨骼三维模型,进行布尔运算,形成解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型 ;根据该解剖学形态与患者缺损部位骨骼模型一致的宏观孔隙金属结构体 CAD 模型,以金属粉末为原材料,利用电子束熔化成型技术,完成宏观孔隙金属结构体 1 的制造 ;将 PLGA 通过有机溶剂制备成溶液,并注入到宏观孔隙金属结构体 1 的宏观孔隙内部,置入 -70℃ 环境进行冷冻处理,形成固态复合体 ;通过热诱导相分离技术,将固态复合体中的有机溶剂升华成气体,固态有机溶剂在固态复合体中所占据的位置即形成了微观孔隙,孔隙壁为纳米 PLGA 纤维。

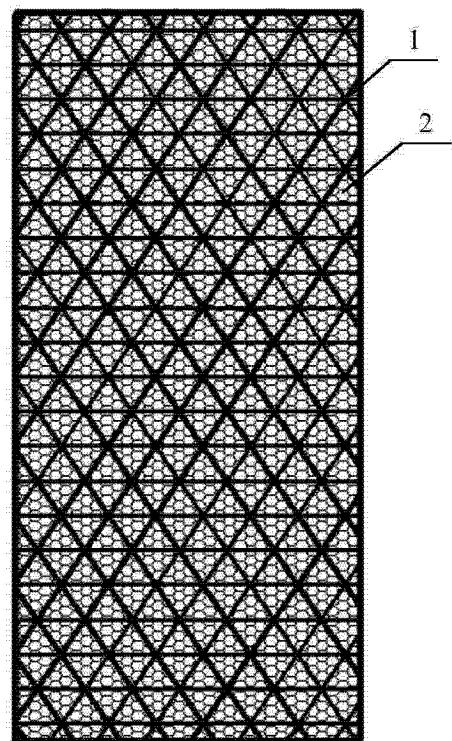


图 1

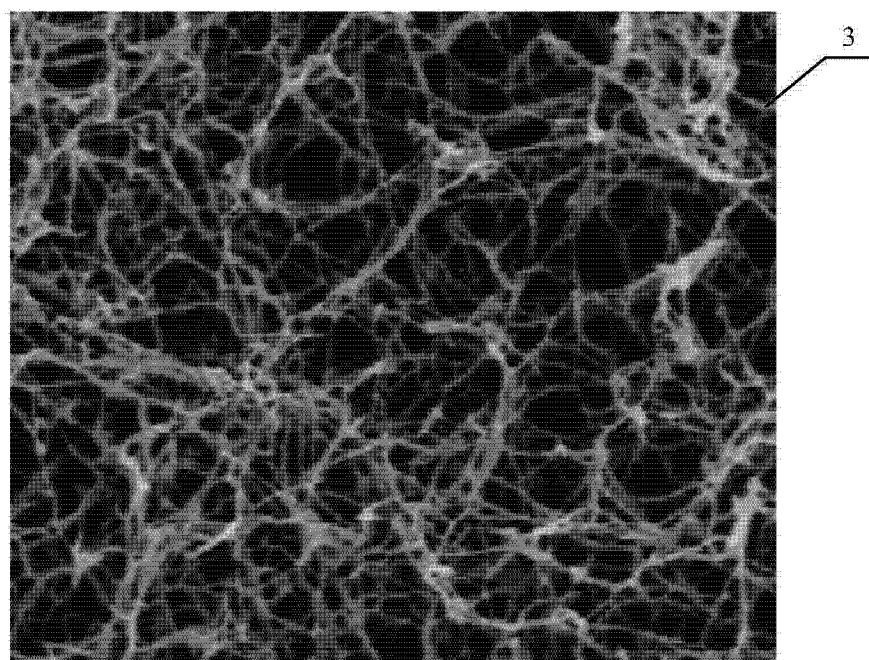


图 2