



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112972764 B

(45) 授权公告日 2022.04.26

(21) 申请号 202110293853.9

C08J 9/12 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.19

C08L 61/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112972764 A

(56) 对比文件

CN 106823010 A, 2017.06.13

CN 110204778 A, 2019.09.06

(43) 申请公布日 2021.06.18

CN 103462729 A, 2013.12.25

(73) 专利权人 吉林大学

US 2010022479 A1, 2010.01.28

地址 130012 吉林省长春市长春高新技术
产业开发区前进大街2699号

王辉. 高性能聚芳醚酮泡沫材料的制备与性能研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程技术I辑》.2013,全文.

(72) 发明人 张淑玲 梅笑寒 吴同华 梁留博
彭鑫 王贵宾

Wang, D等.Effect of supercritical carbon dioxide on the crystallization behavior of poly(ether ether ketone).《Journal of polymer science part B-polymer physics》.2007,第45卷(第21期),2927-2936.

(74) 专利代理机构 长春吉大专利代理有限责任
公司 22201

代理人 刘世纯 王恩远

审查员 刘晓露

(51) Int. Cl.

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C08J 9/40 (2006.01)

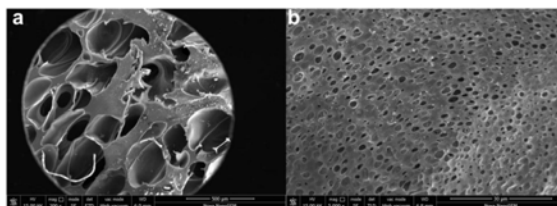
权利要求书1页 说明书4页 附图4页

(54) 发明名称

一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料及其制备方法

(57) 摘要

一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料及其制备方法,属于医用生物材料技术领域。首先是将聚醚醚酮粒料热压成板材,清洗烘干后在超临界二氧化碳发泡装置中得到部分发泡的聚醚醚酮板材,然后在浓硫酸与甲烷磺酸的混酸溶液中进行磺化,水热处理、真空烘干后得到所述的具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料。本发明磺化得到的小尺寸的微纳米孔有利于早期成骨细胞的粘附,超临界二氧化碳发泡得到的大尺寸的微米孔有利于后期骨组织的长入,简单的两步操作使得材料具有多级孔结构,促进骨修复。与使用制孔剂的制孔技术相比,超临界二氧化碳发泡技术不会有制孔剂去除不彻底等问题,确保了材料应用于生物医学领域的可能性。



1. 一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料的制备方法,其步骤如下:

(1) 将熔融指数为16~25g/10min的聚醚醚酮粒料在370~390℃、2.0~5.0MPa下热压成1.5~3mm厚的聚醚醚酮板材;

(2) 将步骤(1)得到的聚醚醚酮板材依次经蒸馏水、乙醇、丙酮分别超声清洗2~4次,每次5~15min,之后在真空、70~90℃下烘干;

(3) 将步骤(2)清洗后的聚醚醚酮板材放置在超临界二氧化碳发泡装置中,在330~340℃、7.5~10MPa下发泡25min,卸压时间为25s,得到部分发泡的聚醚醚酮板材;

(4) 将质量分数98%的浓硫酸与甲烷磺酸按质量比1:8~12配成混酸溶液,将步骤(3)得到的附着在聚醚醚酮板材上的部分发泡的聚醚醚酮板材浸没在该混酸溶液中,剧烈搅拌3~5min进行磺化处理,然后放入蒸馏水中终止磺化反应;将经过磺化处理的发泡的聚醚醚酮板材取出后依次用蒸馏水、丙酮分别超声清洗2~4次,每次5~15min,去除表面残留的浓硫酸和甲烷磺酸,然后在真空、70~90℃下烘干;

(5) 将步骤(4)得到的磺化聚醚醚酮泡沫在110~130℃下水热处理4~6h,然后在真空、90~110℃下烘干,从而得到的具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料。

2. 一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料,其特征在于:是由权利要求1所述的方法制备得到。

一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医用生物材料技术领域,具体涉及一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料及其制备方法。

背景技术

[0002] 聚醚醚酮(PEEK)是一种半结晶性的热塑性聚合物,易于加工成各种形状来满足临床植入的需求。此外,聚醚醚酮的弹性模量(3~5GPa)和密度与人体骨骼(约18GPa)较为接近,远远低于金属植入物,可以有效降低应力屏蔽;同时聚醚醚酮的无毒性、耐高温、耐化学腐蚀、射线可穿透性等优异性能,使得其成为最有希望替代金属植入物的材料之一。但是由于聚醚醚酮的疏水表面和生物惰性,导致植入体内后与骨整合效果差,限制了其临床应用。因此对聚醚醚酮进行改性以增强其骨整合能力尤为重要。

[0003] 改善聚醚醚酮材料与骨的结合能力的有效方法之一是在聚醚醚酮表面引入三维多孔结构。三维多孔结构允许各种软、硬组织长入材料内部,并且为骨与材料提供了更多的结合位点,使植入体与周围组织结合地更加稳定。使用超临界二氧化碳发泡法可以获得200~600 μm 大尺寸的泡孔,利于骨组织的长入,而且二氧化碳绿色无毒、无污染,发泡过程中气体逸出产生泡孔,不会在材料内部残留。磺化处理聚醚醚酮,使得聚醚醚酮表面具有小于10 μm 小尺寸的泡孔,增加了材料的粗糙度,同时引入了磺酸基(-SO₃H)增强了亲水性,利于早期的细胞粘附。

[0004] 中国专利CN111939319A公开了一种生物活性多孔聚醚醚酮及其制备方法和应用,其主要利用盐粒浸出法制备多孔聚醚醚酮材料,制孔剂选择的是氯化钠(NaCl)粒子,然而这种方法在后期去除制孔剂的时候极有可能出现去除不彻底的情况。中国专利CN108310457B公开了一种聚醚醚酮骨缺损修复材料的制备方法,其主要利用浓硫酸和浓硝酸按照一定比例配成混酸溶液,然后对聚醚醚酮进行酸蚀处理,得到聚醚醚酮表面只会拥有小于10 μm 小尺寸的泡孔,不会拥有大于200 μm 大尺寸的泡孔,不利于骨组织,血管等长入,限制了材料的应用。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料及其制备方法,以满足聚醚醚酮的临床应用需求。

[0006] 本发明所述的具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料的制备方法,其步骤如下:

[0007] (1) 将聚醚醚酮粒料(熔融指数为16~25g/10min,熔融指数测定条件:测试温度为400 $^{\circ}\text{C}$,载荷为5Kg)在370~390 $^{\circ}\text{C}$ 、2.0~5.0MPa下热压成1.5~3mm厚的聚醚醚酮板材;

[0008] (2) 将步骤(1)得到的聚醚醚酮板材依次经蒸馏水、乙醇、丙酮分别超声清洗2~4次,每次5~15min,之后在真空、70~90 $^{\circ}\text{C}$ 下烘干;

[0009] (3) 将步骤(2)清洗后的聚醚醚酮板材放置在超临界二氧化碳发泡装置中,在330~340 $^{\circ}\text{C}$ 、7.5~10MPa下发泡20~30min,卸压时间为20~30s,得到部分发泡的聚醚醚酮板

材;

[0010] (4) 将质量分数98%的浓硫酸与甲烷磺酸按质量比1:8~12配成混酸溶液,将步骤(3)得到的部分发泡的聚醚醚酮板材浸在该混酸溶液中,剧烈搅拌3~5min进行磺化处理,然后放入蒸馏水中终止磺化反应;将经过磺化处理的部分发泡的聚醚醚酮板材取出后依次用蒸馏水、丙酮分别超声清洗2~4次,每次5~15min,去除表面残留的浓硫酸和甲烷磺酸,然后在真空、70~90℃下烘干;

[0011] (5) 将步骤(4)得到的磺化的部分发泡聚醚醚酮板材在110~130℃下水热处理4~6h,以进一步降低材料表面的含硫量,达到降低材料细胞毒性的目的;然后在真空、90~110℃下烘干,从而得到本发明所述的具有多尺度孔的聚醚醚酮骨修复材料。

[0012] 与现有技术相比,本发明具有以下优势:

[0013] (1) 通过本发明得到的聚醚醚酮骨修复材料,磺化得到的小尺寸的微纳米孔($<10\mu\text{m}$,如图2(b))有利于早期成骨细胞的粘附,超临界二氧化碳发泡得到的大尺寸的微米孔(200~600 μm ,如图2(a))有利于后期骨组织的长入,简单的两步操作使得材料具有多尺度孔结构,促进骨修复。

[0014] (2) 与使用制孔剂的制孔技术相比,超临界二氧化碳发泡技术不会有制孔剂去除不彻底等问题,确保了材料应用于生物医学领域的可能性。

[0015] (3) 本发明所述的操作方法较为简单,成本低廉,是一种有效的对聚醚醚酮进行改性的手段。

[0016] 步骤(3)中利用超临界二氧化碳发泡方法获得的样品是部分发泡,如图1所示,即样品一部分是聚醚醚酮实体,一部分是聚醚醚酮泡沫(多孔聚醚醚酮),这是与中国专利CN107177052A的区别。本发明中设置发泡压力为7.5~10MPa,低于CN107177052A四个实施例中的发泡压力,同时控制发泡时间在30min以内,较低的发泡压力和较短的发泡时间不足以使 CO_2 充分进入到聚醚醚酮基体中,导致部分发泡的样品出现。此外,控制卸压时间在20s以上,较长的卸压时间相当于延长 CO_2 从聚醚醚酮基体扩散到气孔的有效时间,这一过程有利于泡孔的生长,导致较大的泡孔尺寸出现。制备部分发泡的样品,其优势在于实体部分可起到支撑作用,使样品具有一定的力学性能;泡沫部分可利于后期骨组织的长入,提高样品的骨修复能力。

附图说明

[0017] 图1:实施例1中经过超临界二氧化碳发泡方法得到的部分发泡的聚醚醚酮样品的照片;其中图(a)为主视图,左侧为发泡后具有200~600 μm 大尺寸泡孔的聚醚醚酮(FPEEK),右侧为未发泡的聚醚醚酮(PEEK)实体;图(b)为发泡后具有200~600 μm 大尺寸泡孔的FPEEK的照片;图(c)为未发泡的PEEK实体照片;

[0018] 图2:实施例1中经过不同方法处理得到的聚醚醚酮表面扫描电镜图片;其中(a)和(b)是聚醚醚酮圆片先发泡后磺化(SFPEEK)的SEM低倍镜和高倍镜图像;

[0019] 图3:实施例2中经过不同方法处理得到的聚醚醚酮细胞增殖数据图;其中横坐标为细胞培养时间,纵坐标在波长为450nm下的吸光度值。

[0020] 图4:实施例3中经过不同方法处理得到的聚醚醚酮碱性磷酸酶(ALP)活性的数据图;其中横坐标为细胞培养时间,纵坐标为碱性磷酸酶(ALP)活性;

[0021] 图5:实施例4中经过不同方法处理得到的聚醚醚酮茜素红 (ARS) 染色图和定量分析结果数据图。其中横坐标为四组不同材料,纵坐标为在波长550nm下的吸光度值。

具体实施方式

[0022] 实施例1

[0023] 将聚醚醚酮粒料(熔融指数22g/10min,由长春吉大特塑工程研究有限公司购买)置于真空热压机中,在375℃、2MPa条件下热压成厚度为2mm的聚醚醚酮板材,再将聚醚醚酮板材裁剪成直径为14mm的圆片,依次用蒸馏水、乙醇、丙酮分别超声清洗3次,每次10min,之后在80℃真空干燥,所获得样品命名为PEEK。然后将聚醚醚酮圆片放置于超临界二氧化碳发泡装置中,在335℃、10MPa条件下进行发泡25min,卸压时间25s,在聚醚醚酮圆片表面获得尺寸200~600μm的大孔并将其命名为FPEEK。之后将聚醚醚酮圆片和发泡后的聚醚醚酮圆片浸没在混酸溶液中进行磺化(质量分数98%的浓硫酸与甲烷磺酸质量比1:10混合)4min,取出后放置在蒸馏水中终止磺化反应,再依次用蒸馏水、丙酮分别超声清洗3次,每次10min,之后在80℃下真空干燥。之后再转移至高温水热釜中,120℃下处理5h,然后100℃下真空干燥。将未发泡磺化后的聚醚醚酮圆片命名为SPEEK,将先发泡后磺化的聚醚醚酮圆片命名为SFPEEK。

[0024] 图2(a)和(b)是聚醚醚酮圆片先发泡后磺化的SEM低倍镜和高倍镜图像。从图中可以看出,先发泡后磺化的聚醚醚酮(SFPEEK)既有大于200μm大尺寸的泡孔,在其孔壁处也有磺化得到的小于10μm小尺寸的泡孔,由于磺化时间较短,所以基本不会造成大孔塌陷导致表面看不到孔结构。

[0025] 实施例2

[0026] 将实施例1中得到的改性前后的样品利用高温灭菌锅灭菌。然后放在24孔细胞培养板中,每个孔滴加密度为 1×10^4 cell/mL的大鼠骨髓间充质干细胞(rBMSCs)悬液,之后将其放置在37℃、5%二氧化碳饱和湿度的细胞培养箱中,每2天换一次培养液(含有10%胎牛血清的低糖DMEM培养基)。当细胞培养至1、4、7天后,从细胞培养箱中取出24孔培养板,吸去旧培养液,加入200μL含有10% CCK-8 (CCK-8, Beyotime, Shanghai, China) 的新培养液,然后放在细胞培养箱里,1h后取出,每孔取100μL培养液滴加到96孔培养板中,使用酶标仪(iMark, Bio-Rad, USA)在450nm波长下测量各孔的吸光度值。

[0027] 图3是经过不同方法处理得到的聚醚醚酮细胞增殖数据图,如图3所示,实施例1中得到的不同样品随着时间增加都呈现出促进细胞增殖的现象。虽然在第1、4天时三组处理过的样品表现出低于聚醚醚酮圆片(PEEK)的细胞增殖情况,但是当时间延长到第7天,三组处理过的样品的细胞增殖情况都要优于聚醚醚酮圆片(PEEK),其中以先发泡后磺化的聚醚醚酮圆片(SFPEEK)效果最好,凸显出多尺度孔结构的样品的最好的生物活性。

[0028] 实施例3

[0029] 将实施例1中得到的改性前后的样品利用高温灭菌锅灭菌。然后放在24孔细胞培养板中,每个孔滴加密度为 3×10^4 cell/mL的骨髓间充质干细胞(rBMSCs)悬液,之后将其放置在37℃、5%二氧化碳饱和湿度的细胞培养箱中,每2天换一次培养液(含有10%胎牛血清的低糖DMEM培养基)。当细胞培养至7、14天后,从细胞培养箱中取出24孔培养板,吸去旧培养液,并用PBS清洗3次,每次15min,之后用0.5%的Triton-100裂解1h,收集细胞裂解液。然

后按照碱性磷酸酶试剂盒 (Nanjing Jiancheng, Nanjing, China) 和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (BCA Protein Assay Kit, Shanghai, China) 说明书操作得到碱性磷酸酶 (ALP) 活性。

[0030] 图4是经过不同方法处理得到的聚醚醚酮碱性磷酸酶 (ALP) 活性的数据图,如图4所示,先发泡后磺化的聚醚醚酮圆片 (SFPEEK) 表现出最高的碱性磷酸酶 (ALP) 活性,说明多尺度孔结构有利于骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,且随时间显著增强。

[0031] 实施例4

[0032] 将实施例1中得到的改性前后的样品利用高温灭菌锅灭菌。然后放在24孔细胞培养板中,每个孔滴加密度为 3×10^4 cell/mL的骨髓间充质干细胞 (rBMSCs) 悬液,之后将其放置在37℃、5%二氧化碳饱和湿度的细胞培养箱中,每2天换一次培养液(含有10%胎牛血清的低糖DMEM培养基)。当细胞培养至第21天时,从细胞培养箱中取出24孔板,吸去旧培养液,并用PBS清洗3次,每次10min,然后室温下用4%多聚甲醛固定,之后每孔滴加1mL的1%茜素红溶液,30min后吸去各孔茜素红溶液,用双蒸水清洗3次,每次15min,观察各组样品钙结节情况。然后每孔滴加200 μ L的10%氯化十六烷基吡啶 (CPC) 溶液,孵育30min后,用酶标仪 (iMark, Bio-Rad, USA) 在550nm波长处测量吸光度值。

[0033] 图5是经过不同方法处理得到的聚醚醚酮茜素红 (ARS) 定量分析结果数据图,如图5所示,先发泡后磺化的聚醚醚酮圆片 (SFPEEK) 的定量结果为四组材料中最高,说明多尺度孔结构具有最显著的成骨诱导作用。

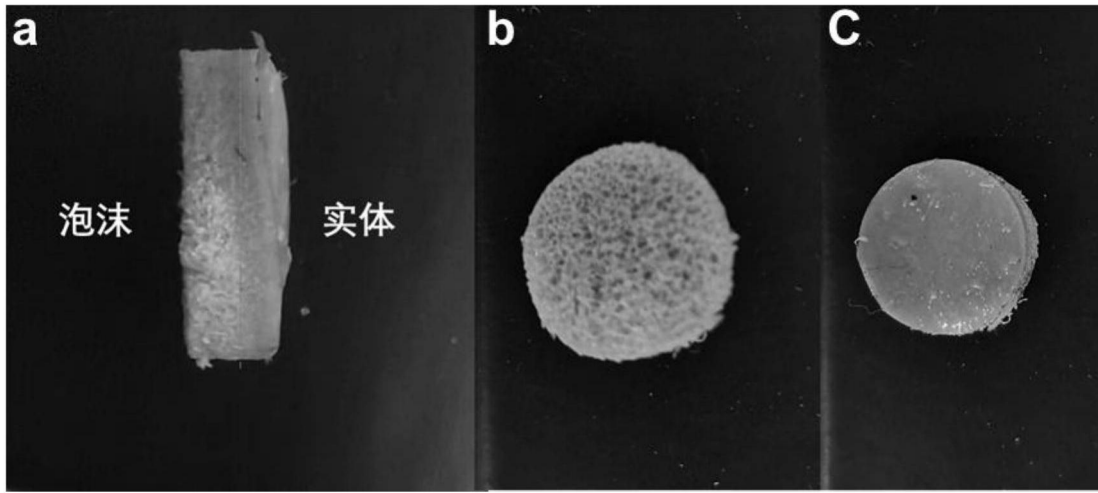


图1

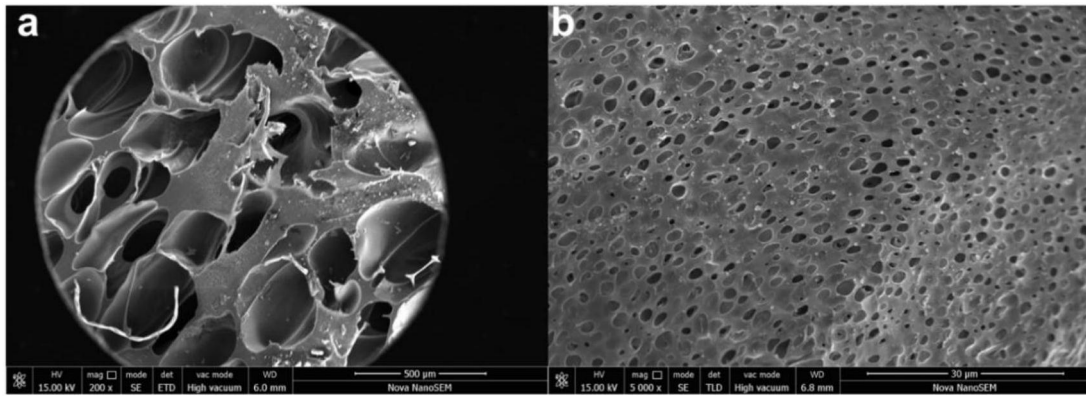


图2

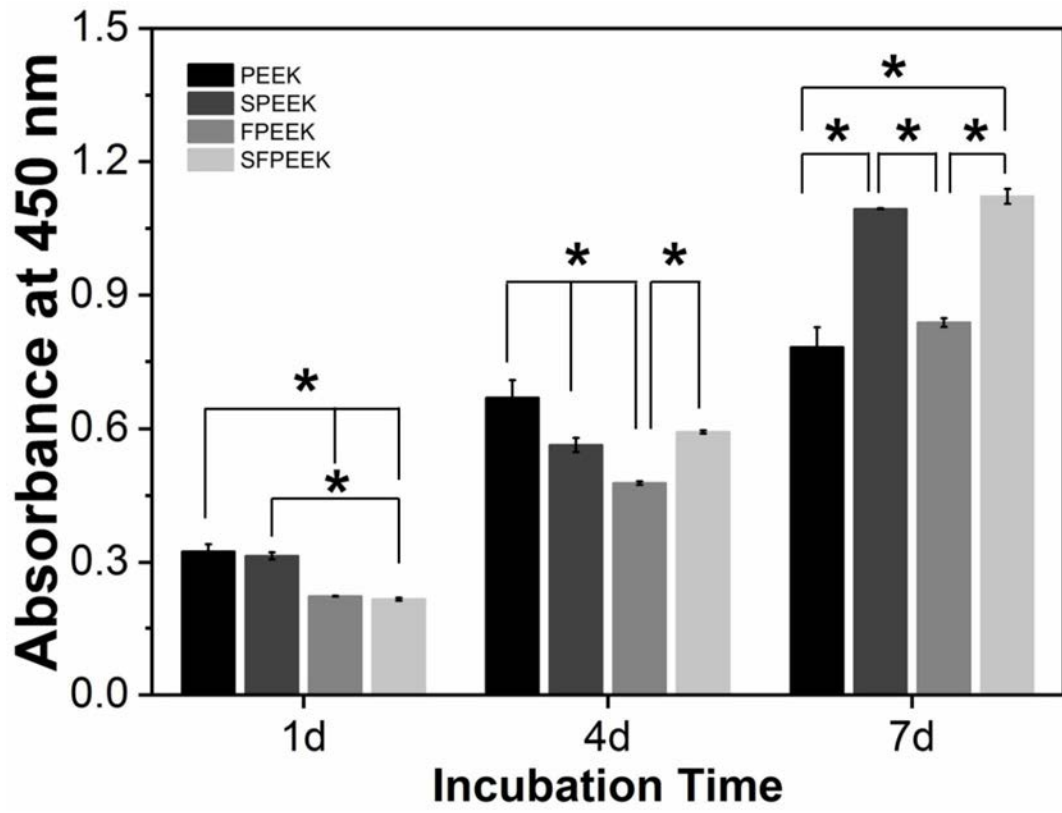


图3

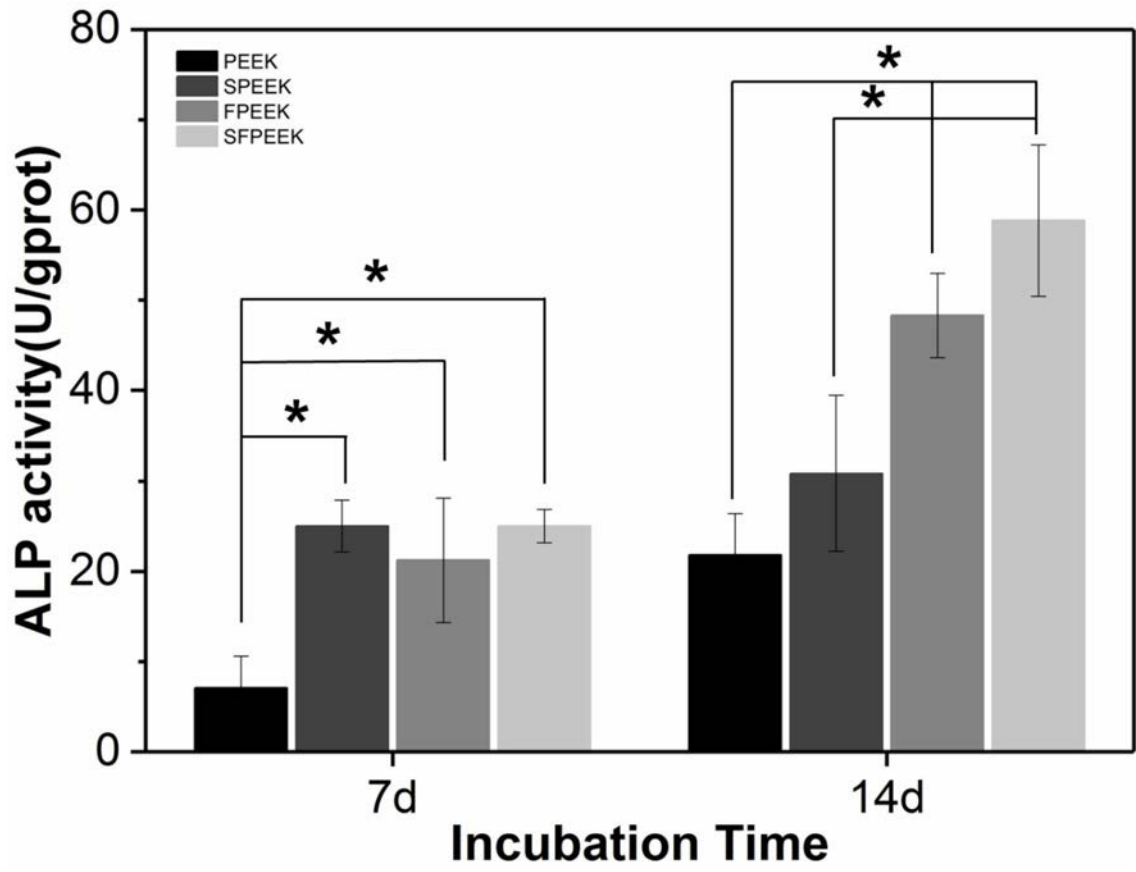


图4

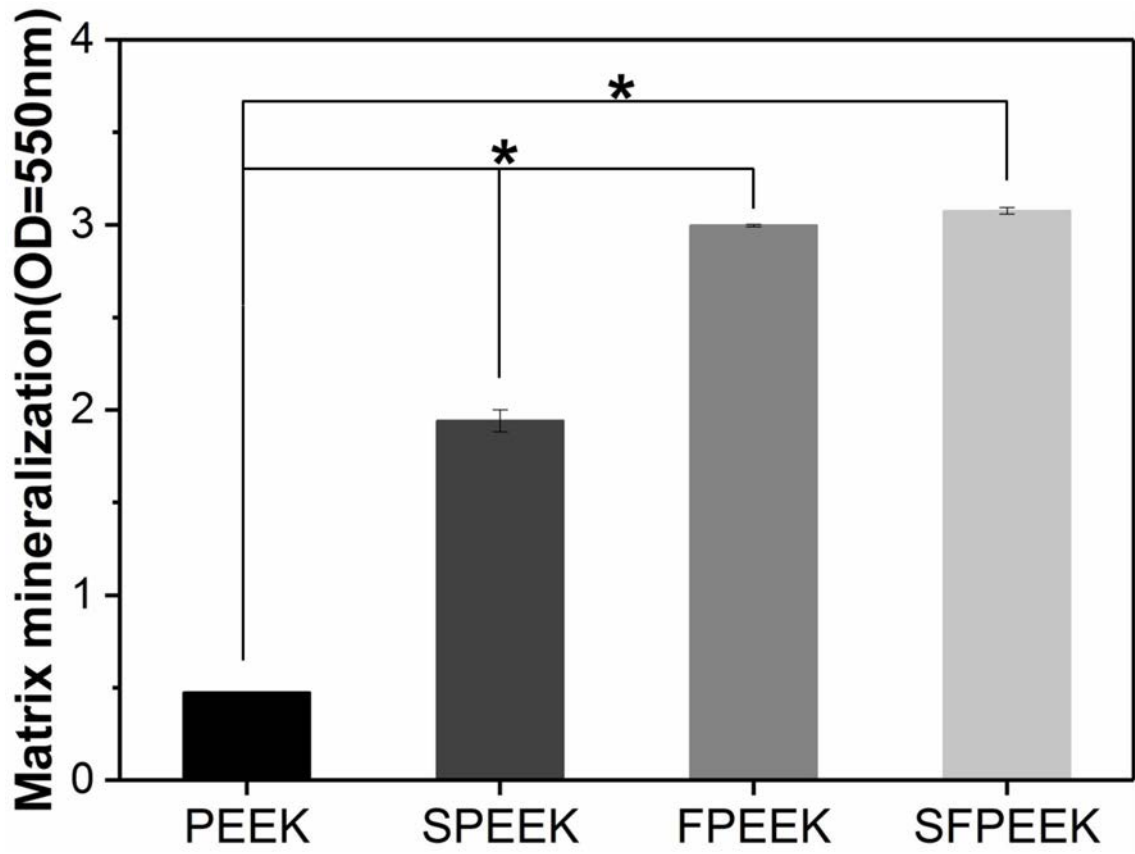


图5