

(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 102552994 A

(43) 申请公布日 2012.07.11

---

(21) 申请号 201110458810.8

(22) 申请日 2011.12.31

(71) 申请人 深圳清华大学研究院

地址 518000 广东省深圳市南山区科技园南  
区高新南七道

(72) 发明人 谭荣伟 余振定 王明波 刘伟强  
张文强 李丽花

(74) 专利代理机构 深圳市维邦知识产权事务所

44269

代理人 王昌花

(51) Int. Cl.

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

---

(54) 发明名称

一种医用缓释材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种可注射型的医用缓释材料，主要是由载有药物的脉冲式释放微球与温敏型聚合物溶液混合而成。其制备方法主要包括：制备载药物的脉冲式释放微球；制备温敏型聚合物溶液；将载药物的缓释微球与温敏型聚合物溶液混合、搅拌均匀形成混合溶液。本发明将载因子或药物的微球均匀的分散在温敏型可注射载体的溶液中，注射到治疗部位后，材料迅速固化，然后缓慢降解释放药物或因子，以延长因子在体内的活性时间，提高因子释放速度和释放周期的可控性，实现了相同或不同药物在预定位置、不同时间段交替释放和微创治疗手段的结合。

1. 一种医用缓释材料,主要是由缓释微球混合于温敏型聚合物溶液中形成的混合物;所述缓释微球载有药物,且由不同释放周期的微球按照一定的比例混合在一起而形成相同或不同药物交替释放的脉冲式缓释的微球。

2. 如权利要求 1 所述的医用缓释材料,其特征在于:所述温敏型聚合物溶液是一种可注射载体溶液,在室温下的质量浓度范围为 1~20%,该溶液在 31~36℃的范围内迅速固化,形成固态凝胶;所述温敏型聚合物溶液是由生理盐水或磷酸缓冲液溶解温敏型聚合物至完全溶解而成;所述温敏型聚合物选自于聚 N- 异丙基丙烯酰胺、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的聚乙二醇、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的壳聚糖、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的胶原、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的透明质酸、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的硫酸软骨素、聚 N- 异丙基丙烯酰胺接枝的海藻酸钠中的一种和几种,这些聚合物的分子量范围在 0.5 ~5KDa。

3. 如权利要求 1 所述的医用缓释材料,其特征在于:所载药物为抗菌药物和 / 或生长因子;药物在微球中的含量占微球总质量的 0.001%~5%;所述缓释微球在混合物中质量体积比浓度为 0.01~10%。

4. 如权利要求 3 所述的医用缓释材料,其特征在于:所述抗菌药物选自链霉素、头孢拉定、庆大霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素、白霉素、阿莫西林、土霉素、卡那霉素、青霉素、甲硝唑、丹参素、新霉素、核糖霉素、四环素、万古霉素、阿奇霉素中的一种或一种以上;所述生长因子选自 rhBMP-2、rhBMP-7、胰岛素样生长因子 -1、转化生长因子 - $\beta$ 、血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子、血小板衍生因子或活性多肽等中的一种或几种。

5. 如权利要求 1 所述的医用缓释材料,其特征在于:微球原料选自聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸-乙醇酸共聚物中的一种或几种,且至少含有乳酸-乙醇酸共聚物;微球原料的分子量范围为 1 ~ 200KDa;当微球中乳酸-乙醇酸共聚物分子量为 1~3KDa,且占微球总质量达到 30% 以上时,微球释放周期可在 1~2 周内进行调节;当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于 3 KDa 且小于 10 KDa,且占微球总质量达到 50% 以上,释放周期可在 3~6 周内进行调节;当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于 10KDa 且小于 200 KDa,且占微球的总质量小于 50%,释放周期可在 7~12 周内进行调节。

6. 如权利要求 1 所述的医用缓释材料,其特征在于:所述脉冲式释放微球包括释放周期为 1 周、2 周、4 周、8 周和 12 周的 5 种微球,质量比例为 (1~10) : (1~10) : (1~10) : (1~10) : (1~10);释放周期为 1 周和 2 周的微球所载药物为抗菌药物;释放周期为 4 周、8 周和 12 周的微球所载药物为生长因子。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的医用缓释材料,其为注射型剂型。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的医用缓释材料,其制备方法包括以下步骤:

1) 制备载药物的脉冲式释放微球;

2) 制备温敏型聚合物溶液;

3) 混合:将步骤 1) 制备的载药脉冲式释放微球与步骤 2) 制备的溶液混合、搅拌均匀、制备得到微球和聚合物的混合溶液。

9. 如权利要求 8 所述的医用缓释材料的制备方法,其特征在于:进一步包括步骤 4):固化,具体是将步骤 3 制备的混合溶液装入注射器中,注射到治疗部位、并迅速固化。

10. 如权利要求 8 所述的医用缓释材料的制备方法,其特征在于:所述步骤 1) 的工艺进一步包括:

首先准备不同释放周期的微球原料并分别与所述药物配成溶液,其中微球原料选自聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸-乙醇酸共聚物中的一种或几种,且至少含有乳酸-乙醇酸共聚物,微球原料的分子量范围为1~200KDa;

通过雾化器雾化产生微球液滴,挥发干燥后分别获得释放周期不同的载有药物的微球;其中,当乳酸-乙醇酸共聚物分子量为1~3KDa,且占微球总质量达到30%以上时,获得释放周期可在1~2周调节的微球;当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于3 KDa且小于10KDa,且占微球总质量达到50%以上,获得释放周期可在3~6周调节的微球;当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于10KDa且小于200KDa,且占微球的总质量小于50%,获得释放周期可在7~12周内调节的微球;

然后,将不同释放周期的微球按照一定的比例混合在一起,即可形成相同或不同药物交替释放的脉冲式缓释的微球。

## 一种医用缓释材料及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物活性材料领域，尤其是指一种温敏型载微球的可注射缓释材料及其制备和使用方法。

### 背景技术

[0002] 在我国，每年因交通事故和生产安全事故导致骨损伤的患者达 300~400 万人次，再加上骨肿瘤、骨结核、股骨头缺血性坏死等骨科疾病，造成了众多的骨缺损患者，因此，骨缺损已成为影响人们健康生活的一种严重的疾病和社会问题。随着我国人口的老龄化、人们健康意识和消费能力的提高以及国家医疗保障体系的完善，我国的骨修复材料市场需求量急剧增加。自体骨是理想的骨缺损修复材料，但取骨过程增加了患者新的创伤和痛苦，且来源有限、不易塑形，难以满足大段骨移植的要求，更不适宜于少儿患者；而异体骨和异种骨移植存在免疫排斥反应、传播病源和引发手术后遗症的风险，再加上供体来源的限制，以及医学伦理学方面的障碍，限制了其在临幊上应用。

[0003] 为了满足临幊的需求，近些年来，已有多种人工合成的骨修复生物材料在临幊上获得广泛应用，其中可注射骨修复材料是其中最重要的一类。首先，可注射骨修复材料可通过注射的方式植入体内、创伤小，消除了传统骨移植手术相关的诸多并发症；其次、这种骨材料具备良好的可塑性，能在体内原位固化，并形成多孔微结构的支架材料，发挥骨传导作用；最后、材料在植入体内后缓慢降解，并伴随宿主新骨的长入。近些年来，随着微创技术的发展，可注射水凝胶材料逐渐受到人们的重视，其研究和应用日益广泛。可注射水凝胶除了具备可塑性强，能够填充各种不同形状的缺损并原位固化，引起的创伤小，能减少病人的痛苦等优点外，水凝胶还具备类细胞外基质的仿生特性，高度的三维水化网络结构，有利于组织再生和创伤愈合过程中细胞的迁移和生长，固化成型条件温和，特别适合作为蛋白质和细胞的载体。其中，通过温敏型相变型的可注射型凝胶越来越受到研究者的重视，尤其是低临界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)略低于体温的水凝胶，主要原因是该类凝胶在室温下为液态，在体温下就能迅速固化，固化条件和操作简单、非常适合于细胞或蛋白因子的载入。

[0004] 在各种骨科疾病治疗的过程中，需要配合使用一些药物或因子，但这些药物或因子半衰期短，局部应用时很快被稀释和代谢，其生物利用度极低；尤其是一些生长因子、激素等蛋白类的药物，生产成本昂贵，让病人难以承受，制约了该类产品的市场扩展和应用。但现有技术目前无法提供高效、安全性、微创的缓释系统。

### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是：提供一种适用于微创手术的温敏型载微球的可注射缓释材料，以解决现有技术中对少量的药物因子进行安全有效释放的技术难题。

[0006] 为解决上述技术问题，本发明采用如下技术方案：一种医用缓释材料，主要是由缓释微球混合于温敏型聚合物溶液中形成的混合物；所述缓释微球载有药物，且由不同释放

周期的微球按照一定的比例混合在一起而形成相同或不同药物交替释放的脉冲式缓释的微球。

[0007] 所述温敏型聚合物溶液室温下的质量浓度范围为 1~20%，该溶液在 31~36℃的范围内能迅速固化，形成固态凝胶；所述缓释微球在混合体中质量体积比浓度为 0.01~10%。优选地，所述温敏型聚合物溶液是由生理盐水或磷酸缓冲液溶解温敏型聚合物至完全溶解而成。所述温敏型聚合物优选于聚 N- 异丙基丙烯酰胺 PNIPAAm、PNIPAAm 接枝的聚乙二醇 (PNIPAAm-g-PEG)、PNIPAAm 接枝的壳聚糖 (PNIPAAm-g-Ch)、PNIPAAm 接枝的胶原 (PNIPAAm-g-Co1)、PNIPAAm 接枝的透明质酸 (PNIPAAm-g-HA)、PNIPAAm 接枝的硫酸软骨素 (PNIPAAm-g-CS)、PNIPAAm 接枝的海藻酸钠 (PNIPAAm-g-Alg) 等温敏型聚合物中的一种和几种，这些聚合物的分子量范围在 5~50KDa。

[0008] 所载药物为抗菌药物和 / 或生长因子；药物在微球中的含量占微球总质量的 0.001~5%；所述缓释微球在混合物中质量体积比浓度为 0.01~10%。所述抗菌药物选自链霉素、头孢拉定、庆大霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素、白霉素、阿莫西林、土霉素、卡那霉素、青霉素、甲硝唑、丹参素、新霉素、核糖霉素、四环素、万古霉素、阿奇霉素中的一种或一种以上。所述生长因子选自 rhBMP-2、rhBMP-7、胰岛素样生长因子 -1、转化生长因子 - $\beta$ 、血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子、血小板衍生因子或活性多肽等中的一种或几种。

[0009] 所述微球原料选自聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸 - 乙醇酸共聚物中的一种或几种，且至少含有乳酸 - 乙醇酸共聚物；微球原料的分子量范围为 1 ~ 200KDa。当微球中乳酸 - 乙醇酸共聚物分子量为 1~3KDa，且占微球总质量达到 30% 以上时，微球释放周期可在 1~2 周内进行调节。当乳酸 - 乙醇酸共聚物分子量大于 3 KDa 且小于 10KDa，且占微球总质量达到 50% 以上，释放周期可在 3~6 周内进行调节。当乳酸 - 乙醇酸共聚物分子量大于 10KDa 且小于 200 KDa，且占微球的总质量小于 50%，释放周期可在 7~12 周内进行调节。

[0010] 所述脉冲式释放微球包括释放周期为 1 周、2 周、4 周、8 周和 12 周的 5 种微球，质量比例为 (1~10) : (1~10) : (1~10) : (1~10) : (1~10)；释放周期为 1 周和 2 周的微球所载药物为抗菌药物；释放周期为 4 周、8 周和 12 周的微球所载药物为生长因子。

[0011] 本发明的医用缓释材料，其为注射剂型。

[0012] 本发明医用缓释材料的制备方法包括以下步骤：

1) 制备载药物的脉冲式释放微球；

2) 制备温敏型聚合物溶液；

3) 混合：将步骤 1) 制备的载药脉冲式释放微球与步骤 2) 制备的溶液混合、搅拌均匀、制备得到微球和聚合物的混合溶液。

[0013] 进一步包括步骤 4)：固化，具体是将步骤 3 制备的混合溶液装入注射器中，注射到治疗部位、并迅速固化。

[0014] 该步骤 1) 的工艺进一步包括：

首先将不同释放周期的微球原料及所述药物分别配成溶液，其中微球原料选自聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸 - 乙醇酸共聚物中的一种或几种，且至少含有乳酸 - 乙醇酸共聚物，微球原料的分子量范围为 1 ~ 200KDa；

通过雾化器雾化产生微球液滴，挥发干燥后分别获得释放周期不同的载有药物的微球；其中，当乳酸 - 乙醇酸共聚物分子量为 1~3KDa，且占微球总质量达到 30% 以上时，获得

释放周期可在1~2周调节的微球；当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于3 KDa且小于10KDa，且占微球总质量达到50%以上，获得释放周期可在3~6周调节的微球；当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于10KDa且小于200KDa，且占微球的总质量小于50%，获得释放周期可在7~12周内调节的微球；

然后，将不同释放周期的微球按照一定的比例混合在一起，即可形成相同或不同药物交替释放的脉冲式缓释的微球。

[0015] 本发明的有益效果如下：本发明是在缓释微球和温敏型可注射凝胶的基础上，制得的一种适用于微创手术的温敏型载微球的可注射缓释材料。其具有脉冲缓释的功能、能实现不同药物在不同时间段的控制释放；可塑性好、可降解、能促进骨缺损的再生、稳定性好、安全性高等特点。可用于填充各种各样复杂的形状和尺寸骨缺损，材料的固化温度在31~36℃之间，常温下呈液态，能在体温下自固化，固化时间在3~15分钟；在缺损修复周期内能维持应有的形状，同时具备良好的生物相容性，能促进骨的再生。

[0016] 进一步地，本发明将载因子或药物的微球均匀的分散在温敏型可注射载体的溶液中，注射到治疗部位后，材料迅速固化，然后缓慢降解放置药物或因子，以延长因子在体内的活性时间，提高因子释放速度和释放周期的可控性，实现了相同或不同药物在预定位置、不同时间段交替释放和微创治疗手段的结合。

## 具体实施方式

[0017] 在各种骨科疾病治疗的过程中，一些药物或因子（如基因重组人骨形态发生蛋白-2或-7，即rhBMP-2或rhBMP-7）对骨修复再生以及抗菌治疗是非常有利。

[0018] 而微球是一种良好的缓释载体，若能将药物或因子通过微球的降解逐步释放出来便可实现药物或因子的安全有效投放。但是微球很难固定在治疗部位，容易流失和移动，因此还需要其他材料作为载体使其固定在治疗部位。另外，微球一旦降解破裂，药物或因子就会迅速释放。

[0019] 本发明提供一种医用缓释材料，主要是由缓释微球混合于温敏型聚合物溶液中形成的混合物。所述缓释微球载有药物，且由不同释放周期的微球按照一定的比例混合在一起而形成相同或不同药物交替释放的脉冲式缓释的微球。不同释放周期的微球混合比例可根据具体需要进行调节和选择，例如，不同释放周期的微球混合相互之间的质量比为(1~10):(1~10)。

[0020] 所述温敏型聚合物溶液室温下的质量浓度范围为1~20%，该溶液在31~36℃的范围内能迅速固化，形成固态凝胶；所述缓释微球在混合体中质量体积比浓度为0.01~10%。优选地，所述温敏型聚合物溶液是由生理盐水或磷酸缓冲液溶解温敏型聚合物至完全溶解而成。

[0021] 所载药物为抗菌药物和/或生长因子；药物在微球中的含量占微球总质量的0.001~5%；所述缓释微球在混合物中质量体积比浓度为0.01~10%。所述抗菌药物选自链霉素、头孢拉定、庆大霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素、白霉素、阿莫西林、土霉素、卡那霉素、青霉素、甲硝唑、丹参素、新霉素、核糖霉素、四环素、万古霉素、阿奇霉素中的一种或一种以上。所述生长因子选自rhBMP-2、rhBMP-7、胰岛素样生长因子-1、转化生长因子-β、血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子、血小板衍生因子或活性多肽等中的一种或几种。

[0022] 所述微球原料选自聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸-乙醇酸共聚物中的一种或几种，且至少含有乳酸-乙醇酸共聚物；微球原料的分子量范围为1~200KDa。当微球中乳酸-乙醇酸共聚物分子量为1~3 KDa，且占微球总质量达到30%以上时，微球释放周期可在1~2周内进行调节。当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于3KDa且小于10KDa，且占微球总质量达到50%以上，释放周期可在3~6周内进行调节。当乳酸-乙醇酸共聚物分子量大于10KDa且小于200KDa，且占微球的总质量小于50%，释放周期可在7~12周内进行调节。

[0023] 本发明将温敏型可注射凝胶与脉冲式缓释微球的制备技术相结合，首先制备脉冲式缓释的微球，将微球与脉冲式微球溶液混合均匀，即将载因子或药物的微球均匀的分散在温敏型可注射载体的溶液中，注射到治疗部位后，材料迅速固化，然后缓慢降解放置药物或因子，以延长因子在体内的作用时间，提高因子释放速度和释放周期的可控性。

[0024] 本发明温敏型载微球的可注射医用缓释材料的制备方法，具体主要包括以下步骤：

1) 制备脉冲式缓释的微球”：先制备出释放周期不同的载有药物或因子的微球，然后将不同释放周期的微球按照一定的比例混合在一起，即可形成相同或不同药物交替释放的“脉冲式缓释的微球”；

2) 制备温敏型聚合物溶液：在室温下，采用生理盐水或磷酸缓冲液溶解温敏型聚合物至完全溶解；

3) 混合：将步骤1制备的“脉冲式缓释的微球”与步骤2制备的溶液混合、搅拌均匀、制备得到微球和聚合物的混合溶液。

[0025] 该制备方法可进一步地包括步骤4：固化，具体是将步骤3制备的混合溶液装入注射器中(注射器可根据需要临床需要设计成不同的针头)；注射到治疗部位，并迅速固化。

[0026] 所述第1步骤中，根据中国专利公开号第CN101816634A公开的制备载骨生长因子微球技术。微球原料选自：聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)或乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)。将微球原料和一些抗菌药物或因子配成溶液，通过雾化器雾化产生微球液滴，挥发干燥得到固态微球。药物加入的方法与蛋白因子加入的方法相同。但是为了制备不同释放周期的微球，对微球原料中聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)的分子量以及原料的配比进行调整和控制。首先，分子量选择范围为1~200KDa，每种微球都至少含有PLGA一种原料。当PLGA分子量小于3 KDa，且占微球总质量达到30%以上，释放周期可在1~2周内进行调节；当PLGA分子量大于3KDa且小于10 KDa，且占微球总质量达到50%以上，释放周期可在3~6周内进行调节；当PLGA分子量大于10KDa且小于200KDa，且占微球总质量小于50%，释放周期可在7~12周内进行调节。更具体地，例如，释放周期为1周的微球原料配比就是采用分子量为2 KDa的PLGA和分子量为10KDa的PLA，且PLGA质量分占微球总质量的60%，按上述方法制备出的微球其释放周期为1周。同理，按此方法可以分别制备出各种不同释放周期的微球。

[0027] 在具体实施例中，“脉冲式释放微球”由释放周期为1周、2周、4周、8周和12周的5种微球构成，质量比例为(1~10)：(1~10)：(1~10)：(1~10)：(1~10)；且微球中所含的药物可以根据实际需要进行选择，药物主要选自抗菌药物和生长因子二者或二者之一，在微球中的含量占微球总质量的0.001~5%。抗菌药物主要选自链霉素、头孢拉定、庆大霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素、白霉素、阿莫西林、土霉素、卡那霉素、青霉素、甲硝唑、丹参素、新霉

素、核糖霉素、四环素、万古霉素、阿奇霉素中的一种或一种以上。生长因子选自 rhBMP-2、rhBMP-7、胰岛素样生长因子 -1 (IGF-1)、转化生长因子 - $\beta$  (TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维生长因子 (bFGF)、血小板衍生因子 (PDGF) 或活性多肽等中的一种或几种。可以理解，微球所载药物也可根据具体需要，选择其它适用的药或因子，且并不限于承载抗菌药物和生长因子。

[0028] 所述第 2 步骤中，温敏型聚合物选自于聚 N- 异丙基丙烯酰胺 (PNIPAAm)、PNIPAAm 接枝的聚乙二醇 (PNIPAAm-g-PEG)、PNIPAAm 接枝的壳聚糖 (PNIPAAm-g-Ch)、PNIPAAm 接枝的胶原 (PNIPAAm-g-Co1)、PNIPAAm 接枝的透明质酸 (PNIPAAm-g-HA)、PNIPAAm 接枝的硫酸软骨素 (PNIPAAm-g-CS)、PNIPAAm 接枝的海藻酸钠 (PNIPAAm-g-Alg) 等温敏型聚合物中的一种和几种，这些聚合物的分子量的范围在 5~50KDa，室温下在温敏型聚合物溶液的质量体积比浓度范围为 1~20% (W/V)，其水溶液在 31~36℃ 的范围内迅速固化，形成固态凝胶。

[0029] 所述第 3 步骤中，“脉冲式释放微球”在溶液中质量体积比浓度范围为 0.01~10% (W/V)。

[0030] 所述的步骤 4 中，材料可直接注射用于骨质疏松所形成的空腔填充以及各种不规则骨缺损填充；材料用于骨膜下成骨的时候，需注射一定的生理盐水将预定部位的骨膜与皮质骨剥离，然后注射该材料，将该方法用于抬高牙槽骨骨量时，相对于传统的植骨手术，创伤小、成本低。

[0031] 本发明将载因子或药物的微球均匀的分散在温敏型可注射载体的溶液中，注射到治疗部位后，材料迅速固化，然后缓慢降解释放药物或因子，以延长因子在体内的活性时间，提高因子释放速度和释放周期的可控性，实现了相同或不同药物在预定位置、不同时间段交替释放和微创治疗手段的结合。

[0032] 下面结合实施例进一步说明本发明的骨修复材料，但不作为本发明的限制。

### [0033] 实施例 1

温敏型载微球的可注射缓释材料的制备和使用方法，具体包括以下步骤：

1) 制备出释放周期为 1 周、2 周、4 周、8 周和 12 周的 5 种微球，然后分别以 1:1:1:1:1 的比例混合在一起，形成交替释放的“脉冲式缓释的微球”，释放周期为 1 周和 2 周的微球所载药物是庆大霉素，占微球总质量的 3%，能在创伤部位起到抗菌消炎的作用；释放周期为 4 周、8 周和 12 周的 3 种微球所载药物因子 rhBMP-2，占微球总质量的 0.005%。

[0034] 2) 在室温下，采用磷酸缓冲液溶解 PNIPAAm-g-Ch，至完全溶解，制备得到 5% 的 PNIPAAm-g-Ch 溶液；

3) 将步骤 1 制备的“脉冲式缓释的微球”与步骤 2 制备的溶液混合、搅拌均匀、制备得到微球和聚合物的混合溶液，其中微球的含量为 1% (W/V)；

4) 将步骤 3 制备的混合溶液装入注射器中(注射器可根据临床需要设计适用的针头)；

5) 注射到预定的治疗部位、能迅速固化。

### [0035] 实施例 2

温敏型载微球的可注射缓释材料的制备和使用方法，具体包括以下步骤：

1) 制备出释放周期为 1 周、2 周、4 周、8 周和 12 周的 5 种微球，然后分别以 2:1:1:1:1 的比例混合在一起，形成交替释放的“脉冲式缓释的微球”，释放周期为 1 周和 2 周的微球所载药物分别是万古霉素和庆大霉素，分别占微球总质量的 3%，能在骨缺损严重感染部位起

到抗菌消炎的作用；释放周期为 4 周、8 周和 12 周的 3 种微球所载药物因子 rhBMP-2，占微球总质量的 0.008%。

[0036] 2) 在室温下，采用磷酸缓冲液溶解 PNIPAAm-g-HA，至完全溶解，制备得到 10% 的 PNIPAAm-g-HA 溶液；

3) 将步骤 1 制备的“脉冲式缓释的微球”与步骤 2 制备的溶液混合、搅拌均匀、制备得到微球和聚合物的混合溶液，其中微球的含量为 0.8% (W/V)；

4) 将步骤 3 制备的混合溶液装入注射器中(注射器也可根据需要临床需要设计专用的针头)；

5) 注射到预定的治疗部位、能迅速固化。

[0037] 上述实施实例制备出的材料用于牙槽骨抬高时候，可先用生物盐水小心注射到骨膜下，将骨膜与皮质骨剥离，形成一定的间隙，然后将材料注射到该部位，材料在体温作用下能迅速固化，2 个月后，牙槽骨的骨增加，抬高 2~3mm。该材料用于不规则骨缺损的填充时候，直接注射到缺损内，能将整个缺损填充，材料在体温作用下能迅速固化，促进骨缺损的修复。

[0038] 总之，以上实例利用缓释微球和温敏型可注射凝胶技术，制得的一种适用于微创手术的温敏型载微球的可注射缓释材料。其具有脉冲缓释的功能、能实现不同药物在不同时间段的控制释放；可塑性好、可降解、能促进骨缺损的再生、稳定性好、安全性高等特点。其可用于填充各种各样复杂的形状和尺寸骨缺损，材料的固化温度在 31~36℃之间，常温下呈液态，能在体温下自固化，固化时间在 3~15 分钟；在缺损修复周期内能维持应有的形状，同时具备良好的生物相容性，能促进骨的再生。