



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116271210 A

(43) 申请公布日 2023.06.23

(21) 申请号 202310435351.4

(22) 申请日 2023.04.21

(71) 申请人 国纳之星(上海)纳米科技发展有限公司

地址 201306 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区临港新片区环湖西二
路888号C楼

申请人 上海纳米技术及应用国家工程研究
中心有限公司

(72) 发明人 崔大祥 杨迪诚 余将明 朱君
徐艳

(74) 专利代理机构 上海东亚专利商标代理有限
公司 31208

专利代理师 董梅

(51) Int. Cl.

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种仿生骨修复涂层改性的钛合金及其制
备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种生物医用材料技术领域的方法,具体是一种通过表面硅烷化改性并交联骨修复明胶微球的钛合金及其制备方法。通过乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球;将钛合金进行热碱处理,之后进行表面硅烷化处理;将明胶微球分散液滴加至表面处理后的钛合金表面,交联制备仿生骨修复涂层改性的钛合金。本发明使用明胶微球负载羟基磷灰石的仿生结构,并负载生物活性药物,提高钛合金的生物相容性和骨融合能力,降低手术失败的风险。使用化学交联的方法制备仿生骨修复涂层,涂层具有较好的结合强度和稳定性。本发明提出一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,为临床治疗大面积骨缺损提供了新的思路,具有潜在临床应用前景。

1. 一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球:

配置成浓度为10% (w/v) 的明胶水溶液,按明胶质量的10%-50%加入纳米羟基磷灰石粉末,加入水溶性药物或生物活性大分子,制备成明胶载药悬浊液;液体石蜡加热至37°C,加入1%-5% (w/v) 乳化剂配制成油相溶液;将所述明胶载药悬液加入油相溶液中,400rpm搅拌2h,形成乳液;转移至冰水浴中,加入1% (w/v) 戊二醛溶液,交联反应1h;反应结束后离心沉淀,去除上清液,产物用异丙醇洗涤3次,室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球;

(2) 钛合金表面硅烷化处理:

清理钛表面,用体积比为1:1的HF和HNO₃的混合酸对钛合金表面进行酸处理5min,用纯水洗净表面,干燥;将酸处理后的钛合金置于80°C NaOH溶液中浸泡处理12-48h,反应完毕后,用纯水清洗表面,干燥;将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成偶联剂溶液,将热碱处理后的钛合金加入偶联剂溶液中,冷凝回流12h,反应完毕后,纯水洗净表面,干燥后得到硅烷化改性的钛合金;

(3) 仿生骨修复涂层改性:

将明胶/羟基磷灰石载药微球用水分散,分散液滴加至硅烷化改性的钛合金表面,覆盖盖玻片,将交联溶液加入盖玻片下,静置交联12h,用纯水清洗表面,冷冻干燥,得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

2. 根据权利要求1所述的一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的明胶水溶液的配制方法为明胶于50°C磁力搅拌溶解。

3. 根据权利要求1所述的一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的水溶性药物包括促骨分化、促血管化、抗肿瘤、抗生素类小分子药物、生物活性蛋白,如BMP-2、VEGF、盐酸阿霉素。

4. 根据权利要求1所述的一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述钛表面清理方法为用水、乙醇、丙酮分别超声清洗10 min,去除表面油污和杂质,然后用纯水清洗。

5. 根据权利要求1所述的一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,所述交联溶液为1% (w/v) 戊二醛溶液。

6. 一种仿生骨修复涂层改性的钛合金,其特征在于,根据权利要求1-5任一所述方法制备得到。

一种仿生骨修复涂层改性的钛合金及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种生物医用材料技术领域的方法,具体是一种通过表面硅烷化改性并交联骨修复明胶微球的钛合金及其制备方法。

背景技术

[0002] 目前临床常用的金属网支架以钛合金等材料为主,钛合金具有密度低、耐腐蚀、生物惰性等特点,是良好的体内植入材料。但是临床实践中,钛网支架仍然暴露出了一些固有缺陷,如生物相容性较差,与组织不能良好融合,容易产生松动甚至脱落。为了改善钛与周围骨组织的结合强度,化学表面改性是表面活化处理的一种有效方法。

[0003] 人体天然骨由有机和无机两部分组成,有机质主要是胶原蛋白等蛋白组织,无机质主要是磷酸钙、碳酸钙等。明胶是一种胶原部分水解后的产物,具有良好的生物相容性,针对以上背景,本发明通过明胶微球负载羟基磷灰石以及促骨形成药物,模拟天然骨的化学组成,形成仿生骨修复材料,以其为涂层材料对钛合金进行化学表面改性,能提高钛合金与周围骨组织的融合性,改善临床效果。

发明内容

[0004] 本发明目的在于提供一种仿生骨修复涂层改性的钛合金支架的制备方法。

[0005] 本发明的再一目的在于:提供一种上述方法制备的仿生骨修复涂层改性的钛合金支架产品。

[0006] 本发明目的通过以下技术方案来实现:乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球;将钛合金进行热碱处理,之后进行表面硅烷化处理;将明胶微球分散液滴加至表面处理后的钛合金表面,覆盖盖玻片,将交联溶液加入盖玻片下,静置交联12h,用纯水清洗表面,冷冻干燥,得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

[0007] 一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法,包括以下步骤:

(1)乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球:

配置成浓度为10% (w/v) 的明胶水溶液,按明胶质量的10%-50%加入纳米羟基磷灰石粉末,加入水溶性药物或生物活性大分子,制备成明胶载药悬浊液;液体石蜡加热至37℃,加入1%-5% (w/v) 乳化剂配制成油相溶液;将上述悬液加入油相溶液中,400rpm搅拌2h,形成乳液;转移至冰水浴中,加入1% (w/v) 戊二醛溶液,交联反应1h。反应结束后离心沉淀,去除上清液,产物用异丙醇洗涤3次,室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球;

(2)钛合金表面硅烷化处理:

清理钛表面,用体积比为1:1的HF和HN03的混合酸对钛表面酸处理5min,用纯水洗净表面,干燥。将酸处理后的钛合金置于80℃NaOH溶液中浸泡处理12-48h,反应完毕后,用纯水清洗表面,干燥。将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成溶液,将热碱处理后的钛合金加入溶液中,冷凝回流12h,反应完毕后,纯水洗净表面,干燥后得到硅烷化改性的钛合金;

(3) 仿生骨修复涂层改性：

将明胶/羟基磷灰石载药微球用水分散，分散液滴加至处理后的钛合金表面，覆盖盖玻片，将交联溶液加入盖玻片下，静置交联12h，用纯水清洗表面，冷冻干燥，得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

[0008] 步骤(1)中，所述的明胶水溶液的配制方法为明胶于50℃磁力搅拌溶解。

[0009] 步骤(1)中，所述的水溶性药物包括促骨分化、促血管化、抗肿瘤、抗生素类小分子药物、生物活性蛋白，如BMP-2、VEGF、盐酸阿霉素。

[0010] 步骤(2)中，所述钛表面清理方法为用水、乙醇、丙酮分别超声清洗10 min，去除表面油污和杂质，然后用纯水清洗。

[0011] 步骤(3)中，所述交联溶液为1%(w/v)戊二醛溶液。

[0012] 本发明提供一种仿生骨修复涂层改性的钛合金，根据上述任一所述方法制备得到。

[0013] 本发明包括以下步骤：

1、将明胶于50℃溶于纯水中，配置成浓度为10%(w/v)的水溶液；降温至37℃，按明胶质量的10%-50%加入纳米羟基磷灰石粉末，加入水溶性药物或生物活性大分子，制备成明胶载药悬浊液。

[0014] 2、液体石蜡加热至37℃，加入1%-5%(w/v)乳化剂配制成油相溶液。将上述悬液加入油相溶液中，400rpm搅拌2h，形成乳液；转移至冰水浴中，加入1%(w/v)戊二醛溶液，交联反应1h。反应结束后离心沉淀，去除上清液，产物用异丙醇洗涤3次，室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球。

[0015] 3、将钛表面用水、乙醇、丙酮分别超声清洗，去除表面油污和杂质，然后用纯水清洗表面。用体积比为1:1的HF和HNO₃的混合酸对钛表面酸处理5min，用纯水洗净表面，干燥备用。

[0016] 4、将酸处理后的钛合金置于80℃NaOH溶液中浸泡处理12-48h，反应完毕后，用纯水清洗表面，干燥备用。

[0017] 5、将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成溶液，将热碱处理后的钛合金加入溶液中，冷凝回流12h，反应完毕后，纯水洗净表面，干燥后得到硅烷化改性的钛合金。

[0018] 6、将明胶/羟基磷灰石载药微球用水分散，分散液滴加至处理后的钛合金表面，覆盖盖玻片，将交联溶液加入盖玻片下，静置交联12h，用纯水清洗表面，冷冻干燥，得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

[0019] 使用化学交联的方法制备仿生骨修复涂层，涂层具有较好的结合强度和稳定性。本发明提出一种仿生骨修复涂层改性的钛合金的制备方法，为临床治疗大面积骨缺损提供了新的思路，具有潜在临床应用前景。

[0020] 本发明的优点在于：

1、本发明使用明胶微球负载羟基磷灰石的仿生结构，并负载生物活性药物，提高钛合金的生物相容性和骨融合能力，降低手术失败的风险。

[0021] 2、使用化学交联的方法制备仿生骨修复涂层，涂层具有较好的结合强度和稳定性。

具体实施方式

[0022] 以下实施例以发明技术方案为前提进行实施,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并不限于下述的实施例。

[0023] 实施例1

一种仿生骨修复涂层改性的钛合金,按以下步骤制备:

(1) 乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球:

1g明胶溶解于10mL纯水中,50°C水浴中磁力搅拌溶解,配置成浓度为10%(w/v)的明胶水溶液,降温至37°C,加入0.5g纳米羟基磷灰石粉末、10mg VEGF蛋白,充分溶解,制备成明胶载药悬浊液;200mL液体石蜡中加热至37°C,加入2g司班80配制成油相溶液;将所得明胶载药悬液加入油相溶液中,400rpm搅拌2h,形成乳液;转移至冰水浴中,加入1mL 11%(w/v)戊二醛溶液,交联反应1h;反应结束后离心沉淀,去除上清液,产物用异丙醇洗涤3次,室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球;

(2) 钛合金表面硅烷化处理:

将钛合金表面用水、乙醇、丙酮分别超声清洗,去除表面油污和杂质,然后用纯水清洗表面,用体积比为1:1的HF和HNO₃的混合酸对钛合金表面进行酸处理5min,用纯水洗净表面,干燥;将酸处理后的钛合金置于80°C NaOH溶液中浸泡处理48h,反应完毕后,用纯水清洗表面,干燥备用;将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成偶联剂溶液,将热碱处理后的钛合金加入偶联剂溶液中,冷凝回流12h,反应完毕后,纯水洗净表面,干燥后得到硅烷化改性的钛合金;

(4) 仿生骨修复涂层改性:

将0.1g明胶/羟基磷灰石载药微球用1mL水分散,分散液滴加至硅烷化改性的钛合金表面,覆盖盖玻片,将10μL 1%(w/v)戊二醛溶液加入盖玻片下,静置交联12h,用纯水清洗表面,冷冻干燥,得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

实施例2

一种仿生骨修复涂层改性的钛合金,与实施例1载药悬浮液不同,按以下步骤制备:

(1) 乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球:

1g明胶溶解于10mL纯水中,50°C水浴中磁力搅拌溶解,配置成浓度为10%(w/v)的明胶水溶液,降温至37°C,加入0.1g纳米羟基磷灰石粉末、0.1g盐酸万古霉素,充分溶解,制备成明胶载药悬浊液;200mL液体石蜡中加热至37°C,加入2g司班80配制成油相溶液;将所得明胶载药悬液加入油相溶液中,400rpm搅拌2h,形成乳液;转移至冰水浴中,加入1mL 1%(w/v)戊二醛溶液,交联反应1h;反应结束后离心沉淀,去除上清液,产物用异丙醇洗涤3次,室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球;

(2) 钛合金表面硅烷化处理:

将钛合金表面用水、乙醇、丙酮分别超声清洗,去除表面油污和杂质,然后用纯水清洗表面,用体积比为1:1的HF和HNO₃的混合酸对钛合金表面进行酸处理5min,用纯水洗净表面,干燥;将酸处理后的钛合金置于80°C NaOH溶液中浸泡处理48h,反应完毕后,用纯水清洗表面,干燥备用;将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成偶联剂溶液,将热碱处理后的钛合金加入偶联剂溶液中,冷凝回流12h,反应完毕后,纯水洗净表面,干燥后得到硅烷

化改性的钛合金；

(2) 仿生骨修复涂层改性：

将0.1g明胶/羟基磷灰石载药微球用1mL水分散，分散液滴加至硅烷化改性的钛合金表面，覆盖盖玻片，将10 μ L 1% (w/v) 戊二醛溶液加入盖玻片下，静置交联12h，用纯水清洗表面，冷冻干燥，得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。

[0024] 实施例3

一种仿生骨修复涂层改性的钛合金，与实施例1药物不同，按以下步骤制备：

(1) 乳液法制备明胶/羟基磷灰石载药微球：

1g明胶溶解于10mL纯水中，50 $^{\circ}$ C水浴中磁力搅拌溶解，配置成浓度为10% (w/v) 的明胶水溶液，降温至37 $^{\circ}$ C，加入0.5g纳米羟基磷灰石粉末、10mg bmp-2蛋白，充分溶解，制备成明胶载药悬浊液；200mL液体石蜡中加热至37 $^{\circ}$ C，加入2g司班80配制成油相溶液；将所得明胶载药悬液加入油相溶液中，400rpm搅拌2h，形成乳液；转移至冰水浴中，加入1ml 1% (w/v) 戊二醛溶液，交联反应1h；反应结束后离心沉淀，去除上清液，产物用异丙醇洗涤3次，室温干燥后得到明胶/羟基磷灰石载药微球；

(2) 钛合金表面硅烷化处理：

将钛合金表面用水、乙醇、丙酮分别超声清洗，去除表面油污和杂质，然后用纯水清洗表面，用体积比为1:1的HF和HNO₃的混合酸对钛合金表面进行酸处理5min，用纯水洗净表面，干燥；将酸处理后的钛合金置于80 $^{\circ}$ CNaOH溶液中浸泡处理48h，反应完毕后，用纯水清洗表面，干燥备用；将甲苯、硅烷偶联剂APTES按体积比19:1配制成偶联剂溶液，将热碱处理后的钛合金加入偶联剂溶液中，冷凝回流12h，反应完毕后，纯水洗净表面，干燥后得到硅烷化改性的钛合金；

(3) 仿生骨修复涂层改性：

将0.1g明胶/羟基磷灰石载药微球用1mL水分散，分散液滴加至硅烷化改性的钛合金表面，覆盖盖玻片，将10 μ L 1% (w/v) 戊二醛溶液加入盖玻片下，静置交联12h，用纯水清洗表面，冷冻干燥，得到仿生骨修复涂层改性的钛合金。