



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112717206 A

(43) 申请公布日 2021.04.30

(21) 申请号 202011618923.5

C01B 25/45 (2006.01)

(22) 申请日 2020.12.30

C01B 33/24 (2006.01)

(71) 申请人 杭州市萧山区第一人民医院  
地址 311200 浙江省杭州市萧山区市心南路199号

(72) 发明人 胡钢锋 朱元 徐方琪 管捷  
叶家宽

(74) 专利代理机构 宁波市鄞州盛飞专利代理事务  
所(特殊普通合伙) 33243  
代理人 王玲华 洪珊珊

(51) Int. Cl.

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

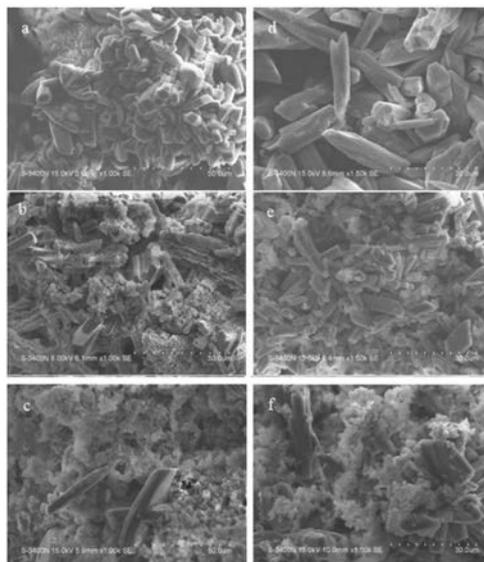
权利要求书1页 说明书8页 附图9页

(54) 发明名称

一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料及用该复合材料制备骨水泥和骨架的方法

(57) 摘要

本发明属于医用生物材料领域,涉及一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料及用该复合材料制备骨水泥和骨架的方法。本发明通过以氧化镁和磷酸二氢铵为原料,添加介孔硅酸钙镁粉末,以去离子水为固化液,氯化钠作为致孔剂制得的复合支架具有很高的孔隙率和较快的降解速率,支架的降解过程中,整个体系的pH能够维持平衡,有利于骨细胞的生长,还可以有效地控制药物在较长时间内缓慢释放。



1. 一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料,其特征在于,所述复合材料包括如下质量份数的原料:60-75份磷酸二氢铵、20-30份氧化镁、21-27份介孔硅酸钙镁。

2. 根据权利要求1所述的一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料,氧化镁颗粒的粒径为50-75 $\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求1所述的一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料,介孔硅酸钙镁孔径为2.0-50.0nm,比表面积为340-360 $\text{m}^2/\text{g}$ 。

4. 一种复合骨水泥,其特征在于,所述复合骨水泥包括如权利要求1所述的介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料。

5. 一种如权利要求4所述复合骨水泥的制备方法,所述方法包括如下步骤:

S1: 称取如权利要求1所述介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料质量份数的原料和1-2份硼酸;

S2: 将氧化镁颗粒、磷酸二氢铵和硼酸均匀混合得磷酸铵镁粉末;

S3: 将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料,在混合料中加入去离子水进行均匀搅拌,其中去离子水的加入量以0.2-0.4 $\text{mL}/\text{g}$ 的固液比计;

S4: 倒入模具成型,在90-100%相对湿度、35-38 $^{\circ}\text{C}$ 下养护5-8天得到复合骨水泥。

6. 一种复合骨架,其特征在于,所述复合骨架包括如权利要求1所述的介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料。

7. 一种如权利要求6所述复合骨架的制备方法,所述方法包括如下步骤:

S1: 称取如权利要求1所述介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料质量份数的原料和350-450份氯化钠颗粒;

S2: 将氧化镁颗粒和磷酸二氢铵均匀混合得磷酸铵镁粉末;

S3: 将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料,再加入氯化钠和去离子水进行均匀搅拌,其中去离子水的加入量以0.2-0.4 $\text{mL}/\text{g}$ 的固液比计,固相质量按未加入氯化钠的混合料计;

S4: 倒入模具成型,模具成型后需要保压12-20min,然后在相对湿度90-100%、温度35-38 $^{\circ}\text{C}$ 下养护5-8天,然后在去离子水中浸泡至氯化钠颗粒完全泡出;

S5: 最后在水乙醇中浸渍,再置于烘箱干燥得到复合骨架。

8. 根据权利要求7所述的一种复合骨架的制备方法,氯化钠的粒径为350 $\mu\text{m}$ -500 $\mu\text{m}$ 。

9. 一种载药复合骨架,其特征在于,所述载药复合骨架包括权利要求6所述复合骨架。

## 一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料及用该复合材料制备骨水泥和骨架的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医用生物材料领域,涉及一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料及用该复合材料制备骨水泥和骨架的方法。

### 背景技术

[0002] 生物骨水泥、骨架作为骨修复的填充材料,已在临床上大量使用。将骨水泥、骨架粉末与固化液去离子水按照适当比例进行混合,即可在室温下发生固化反应。生物骨水泥、骨架在体内性能十分稳定,治疗效果可以维持很久。在临床使用中,医生需在骨水泥、骨架尚未固化时将其填充到手术部位,手术后一周内填充入的骨水泥、骨架即可适应生物体内环境,起到治疗的效果。此外,还可将生物骨水泥、骨架在其未固化时直接通过针孔注射的方式填充到病人的骨缺损部位,对骨缺损进行修复。

[0003] 现在有一些骨水泥、骨架常用作硬组织修复材料,例如应用较多的磷酸钙骨水泥(CPC)具有普通硅酸盐水泥的胶凝性能。良好的生物相容性、能任意塑形及诱导骨头再生特性的有机结合,使得磷酸钙骨水泥具有应用于粉碎性骨折及掌骨、指骨等不稳定骨折的治疗的潜力。自固化磷酸钙骨水泥由美国的Brown及Chow于上世纪80年代中期发明的。在由美国牙医学会设于美国国家标准和科技学院的研究室中,他们发现了磷酸钙的水硬化特性,并由此制成了磷酸钙骨水泥。磷酸钙骨水泥是由固相的骨水泥粉末和固化液组成的复合体系,将骨水泥粉末与固化液去离子水按照一定的比例调和后,所形成的水泥浆体可根据体内的骨缺损部位任意塑形,并在体内生理环境下自行固化。其固化产物通常化学组分为羟基磷灰石(HA)或者缺钙羟基磷灰石(CDHA),与人体骨组织的无机成分类似,具有良好的骨传导性和生物相容性。

[0004] 作为一种新型的骨缺损修复材料,磷酸钙骨水泥受到了国内外众多学者的广泛关注,成为全球材料界和医学界瞩目的焦点之一。然而多年的临床实验发现,磷酸钙骨水泥虽然在生物相容性方面表现十分优异,但磷酸钙骨水泥在植入体内后因为过于稳定,难以被人体组织吸收从而难以在体内降解,植入的材料长期稳定存在于人体内,阻碍新骨组织的长入。为此,很多科学家都在寻找一种可以跟磷酸钙骨水泥在生物相容性方面相媲美,同时又具有可控的降解性能的新型骨水泥。

[0005] 中国专利申请文件(公开号CN105731846A)公开了一种磷酸镁骨水泥,其制备的磷酸镁骨水泥具有一定孔隙率和降解速率,还能用于成长因子等药物的运输和控制其释放速度,但是其加入可降解促粘材料来加强骨粘结。但是其骨水泥形成的微孔结构无法相互贯通,会影响骨细胞与组织长入。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是针对现有技术存在的上述问题,提出了一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料及用该复合材料制备骨水泥和骨架的方法,该方法可以制得固化时间可控、

降解性能良好、生物相容性优异的复合骨水泥和骨架。

[0007] 本发明的目的可通过下列技术方案来实现：一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料，所述复合材料包括如下质量份数的原料：60-75份磷酸二氢铵、20-30份氧化镁、21-27份介孔硅酸钙镁。

[0008] 在上述一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料中，氧化镁颗粒的粒径为50-75 $\mu\text{m}$ 。氧化镁颗粒是将碱式碳酸镁在1500 $^{\circ}\text{C}$ 下煅烧6小时球磨后过筛，不同的煅烧温度和时间会影响氧化镁颗粒的活性，从而影响骨水泥和骨架的强度和具体凝固时间。

[0009] 在上述一种介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料中，介孔硅酸钙镁孔径为2.0-50.0nm，比表面积为340-360 $\text{m}^2/\text{g}$ 。介孔硅酸钙镁孔径越小，比表面积越大，且小孔径产生的纳米尺寸效应可以增强吸附作用。介孔硅酸钙镁比表面积越大，材料在体液中降解的速率越快，从而表面出优良的降解性能；另一方面比表面积越大，材料与溶液中离子接触机会变大，使得磷灰石(HA)能够较多地沉积在材料表面，表现出优异的生物相容性。另外孔径为5.0-6.0纳米的介孔硅酸钙镁可以负载药物，在药物的释放中有一定的控释行为作用。

[0010] 当介孔硅酸钙镁的加入量过大时，材料的凝固时间会越来越长，抗压强度变弱，这是因为由于介孔硅酸钙镁会在材料体系中包裹一层粉末状的 $\text{MgO}$ 外层，阻碍固化反应的进行，破坏了 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的结构，使得本来稳定的结构遭到破坏，固化的反应时间延长，导致复合材料的强度下降。

[0011] 本发明还提供一种复合骨水泥，所述复合骨水泥包括上述介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料。

[0012] 一种上述复合骨水泥的制备方法，所述方法包括如下步骤：

[0013] S1：称取上述介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料质量份数的原料和1-2份硼酸；

[0014] S2：将氧化镁颗粒、磷酸二氢铵和硼酸均匀混合得磷酸铵镁粉末；

[0015] S3：将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料，其中去离子水的加入量以0.2-0.4 $\text{mL/g}$ 的固液比计；

[0016] S4：倒入模具成型，在90-100%相对湿度、35-38 $^{\circ}\text{C}$ 下养护5-8天得到复合骨水泥。

[0017] 本发明还提供一种复合骨架，所述复合骨架包括上述的介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料。

[0018] 一种上述复合骨架的制备方法，所述方法包括如下步骤：

[0019] S1：称取上述介孔硅酸钙镁/磷酸铵镁复合材料质量份数的原料和350-450份氯化钠颗粒；

[0020] S2：将氧化镁颗粒和磷酸二氢铵均匀混合得磷酸铵镁粉末；

[0021] S3：将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料，再加入氯化钠和去离子水进行均匀搅拌，其中去离子水的加入量以0.2-0.4 $\text{mL/g}$ 的固液比计，固相质量按未加入氯化钠的混合料计；

[0022] S4：倒入模具成型，模具成型后需要保压12-20min，然后在相对湿度90-100%、温度35-38 $^{\circ}\text{C}$ 下养护5-8天，然后在去离子水中浸泡至氯化钠颗粒完全泡出；

[0023] S5：最后在水乙醇中浸渍，再置于烘箱干燥得到复合骨架。

[0024] 在上述一种复合骨架的制备方法中，氯化钠的粒径为350 $\mu\text{m}$ -450 $\mu\text{m}$ 。若氯化钠粒径过大会大幅降低骨水泥骨架强度，粒径过小则形成的微米级孔洞过小，导致细胞难以长入

孔内进行增殖分化,进而影响骨组织形成。氯化钠作为造孔剂的优选加入量为400份,若氯化钠量过多会降低骨水泥骨架强度,过少则会使孔无法相互贯通,一方面氯化钠难以被浸泡出骨水泥,另一方面孔不贯通会影响骨细胞与组织长入骨架。

[0025] 本发明还提供一种载药复合骨架,所述载药复合骨架包括上述复合骨架。将复合骨架置于烧杯中,加入 $\gamma$ -氨基丁酸或维生素D等载药溶液,使得复合支架浸于其中24h。之后将烧杯放入真空干燥箱内抽真空后,取出复合支架,置于电热恒温干燥箱内干燥,即可得到GABA或VD等载药复合支架。

[0026] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0027] 本发明以氧化镁和磷酸二氢铵为原料,添加介孔硅酸钙镁粉末,以去离子水为固化液,硼砂为缓凝剂制得具有可控制的固化时间,降解速度加快,体外活性增强,早期力学强度高的骨水泥。

[0028] 本发明通过以氧化镁和磷酸二氢铵为原料,添加介孔硅酸钙镁粉末,以去离子水为固化液,氯化钠作为致孔剂制得的复合支架具有很高的孔隙率和较快的降解速率,支架的降解过程中,整个体系的pH能够维持平衡,有利于骨细胞的生长,还可以有效地控制药物在较长时间内缓慢释放。

## 附图说明

[0029] 图1为实施例1、对比例1-2复合骨水泥在Tris-HCl溶液中浸泡前(a:对比例1,b:对比例2,c:实施例1),降解6周后(d:对比例1,e:对比例2,f:实施例1)的SEM照片。

[0030] 图2是实施例1、对比例1-2在Tris-HCl溶液中浸泡不同时间的失重率曲线。

[0031] 图3是实施例1、对比例1-2在Tris-HCl溶液不同时间后溶液的pH值变化图。

[0032] 图4是实施例1(e,f)、对比例2(c,d)、对比例1(a,b)在SBF溶液中浸泡5天和7天后表面形貌的变化。

[0033] 图5是实施例1、对比例1-2在SBF溶液中浸泡10天后的XRD图谱。

[0034] 图6是实施例1、对比例1-2的致密实片浸泡在SBF溶液中7天后的pH变化曲线。

[0035] 图7是MC3T3-E1细胞在实施例1(c,f,i),对比例2(b,e,h),对比例1(a,d,g)表面种植1,3,7天后的SEM照片。

[0036] 图8是MC3T3-E1细胞在实施例1(c,f,i),对比例2(b,e,h),对比例1(a,d,g)复合材料表面种植1,3,7天后的激光共聚焦图。

[0037] 图9是实施例2(e,f)、对比例4(c,d)和对比例3(a,b)支架分别在100倍和250倍放大条件下的SEM图。

[0038] 图10是实施例2(e,f)、对比例4(c,d)和对比例3(a,b)支架在SBF溶液中浸泡7天后的1000倍和2000倍放大倍数下的SEM照片。

[0039] 图11为实施例3、对比例6、对比例5支架体外释放GABA(a)和VD(b)的缓释曲线。

[0040] 图12是实施例2(g,h,i)、对比例4(d,e,f)、对比例3(a,b,c)支架植入兔子股骨末端4、8、12周后以及实施例3中载VD复合支架和实施例3中载GABA复合支架植入12周后的数码照片图。

## 具体实施方式

[0041] 以下是本发明的具体实施例,对本发明的技术方案作进一步的描述,但本发明并不限于这些实施例。

[0042] 实施例1

[0043] S1:称取61份磷酸二氢铵、21份氧化镁、26份介孔硅酸钙镁和1份硼酸;所述氧化镁颗粒的粒径为60 $\mu\text{m}$ ;介孔硅酸钙镁孔径为5.0nm,比表面积为352m<sup>2</sup>/g。

[0044] S2:将21份氧化镁颗粒、61份磷酸二氢铵和1份硼酸均匀混合得磷酸铵镁粉末;

[0045] S3:取61份磷酸铵镁粉末、26份介孔硅酸钙镁混合形成混合料,再以0.3mL/g的固液比加入去离子水进行均匀搅拌;

[0046] S4:倒入模具成型,在100%相对湿度、37 $^{\circ}\text{C}$ 下养护7天得到复合骨水泥。

[0047] 实施例2:

[0048] S1:称取61份磷酸二氢铵、21份氧化镁、26份介孔硅酸钙镁和400份氯化钠颗粒;所述氧化镁颗粒的粒径为60 $\mu\text{m}$ ;介孔硅酸钙镁孔径为6.0nm,比表面积为352m<sup>2</sup>/g;氯化钠的粒径为350 $\mu\text{m}$ -500 $\mu\text{m}$ 。

[0049] S2:将氧化镁颗粒和磷酸二氢铵均匀混合得磷酸铵镁粉末;

[0050] S3:将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料,再加入氯化钠和去离子水进行均匀搅拌,其中去离子水的加入量以0.2-0.4mL/g的固液比计,固相质量按未加入氯化钠的混合料计;

[0051] S4:倒入模具成型,模具成型后需要保压15min,然后在相对湿度100%、温度37 $^{\circ}\text{C}$ 下养护7天,然后在去离子水中浸泡至氯化钠颗粒完全泡出;

[0052] S5:最后在无水乙醇中浸渍,再置于烘箱干燥得到复合骨架。

[0053] 实施例3:

[0054] 将实施例2制备的复合骨架置于20ml烧杯中,加入10ml浓度为400mg/ml的 $\gamma$ -氨基丁酸和维生素D溶液,使复合支架浸于载药溶液中24h。之后将烧杯放入真空干燥箱内抽真空4h后,取出复合支架,置于电热恒温干燥箱内干燥,即可得到载GABA复合支架和VD复合支架。

[0055] 对比例1:

[0056] 与实施例1的区别,仅在于,原料中不添加介孔硅酸钙镁。

[0057] 对比例2:

[0058] S1:称取61份磷酸二氢铵、21份氧化镁、11份介孔硅酸钙镁和1份硼酸;所述氧化镁颗粒的粒径为60 $\mu\text{m}$ ;介孔硅酸钙镁孔径为5.0nm,比表面积为352m<sup>2</sup>/g。

[0059] S2:将21份氧化镁颗粒、61份磷酸二氢铵和1份硼酸均匀混合得磷酸铵镁粉末;

[0060] S3:取75份磷酸铵镁粉末、11份介孔硅酸钙镁混合形成混合料,再以0.3mL/g的固液比加入去离子水进行均匀搅拌;

[0061] S4:倒入模具成型,在98%相对湿度、37 $^{\circ}\text{C}$ 下养护7天得到复合骨水泥。

[0062] 对比例3:

[0063] 与实施例2的区别,仅在于,原料中不添加介孔硅酸钙镁。

[0064] 对比例4:

[0065] S1:称取61份磷酸二氢铵、21份氧化镁、11份介孔硅酸钙镁和400份氯化钠颗粒;所

述氧化镁颗粒的粒径为60 $\mu\text{m}$ ;介孔硅酸钙镁孔径为6.0nm,比表面积为352 $\text{m}^2/\text{g}$ ;氯化钠的粒径为350 $\mu\text{m}$ -500 $\mu\text{m}$ 。

[0066] S2:将氧化镁颗粒和磷酸二氢铵均匀混合得磷酸铵镁粉末;

[0067] S3:将磷酸铵镁粉末、介孔硅酸钙镁混合形成混合料,再加入氯化钠和去离子水进行均匀搅拌,其中去离子水的加入量以0.3 $\text{mL}/\text{g}$ 的固液比计,固相质量按未加入氯化钠的混合料计;

[0068] S4:倒入模具成型,模具成型后需要保压12-20min,然后在相对湿度100%、温度37 $^{\circ}\text{C}$ 下养护7天,然后在去离子水中浸泡至氯化钠颗粒完全泡出;

[0069] S5:最后在水乙醇中浸渍,再置于烘箱干燥得到复合骨架。

[0070] 对比例5:

[0071] 将对比例3制备的复合骨架置于20 $\text{mL}$ 烧杯中,加入10 $\text{mL}$ 浓度为400 $\text{mg}/\text{mL}$ 的 $\gamma$ -氨基丁酸和维生素D溶液,使复合支架浸于载药溶液中24h。之后将烧杯放入真空干燥箱内抽真空4h后,取出复合支架,置于电热恒温干燥箱内干燥,即可得到载GABA复合支架和VD复合支架。

[0072] 对比例6:

[0073] 将对比例4制备的复合骨架置于20 $\text{mL}$ 烧杯中,加入10 $\text{mL}$ 浓度为400 $\text{mg}/\text{mL}$ 的 $\gamma$ -氨基丁酸和维生素D溶液,使复合支架浸于载药溶液中24h。之后将烧杯放入真空干燥箱内抽真空4h后,取出复合支架,置于电热恒温干燥箱内干燥,即可得到载GABA复合支架和VD复合支架。

[0074] 图1(a,b,c)是实施例1、对比例1-2三种骨水泥在37 $^{\circ}\text{C}$ ,100%湿度环境下固化24小时后的SEM形貌。a为对比例1磷酸镁骨水泥固化24小时后的表面形貌,可见一个以氧化镁粒子为骨架的相互交联的网状结构已经形成,MPC的水化产物 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 呈无定形的凝胶状态附着在氧化镁粒子周围,形成交联网状的片状结构,构成高强度磷酸镁骨水泥。b,c可见在表面除了以片状结构的 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,还有粉末棒状的m-CMS,随着m-CMS的增加,样品表面的粉末量越来越多,覆盖住 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的片状结构。

[0075] 通过图1可以发现,未在Tris-HCl溶液中浸泡时,复合材料表面较为平整,随着介孔硅酸钙镁的加入,复合材料表面出现粉末结构,且随着介孔硅酸钙镁含量的增加,粉末数量增多。三组材料在Tris-HCl溶液中,随浸泡时间的增长,6周后样品表面变得粗糙,表明材料表面已经开始降解。随着介孔硅酸钙镁含量的增多,复合材料在浸泡相应时间后,材料表面的粉末数量越少,剩下较少的 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的难以降解的片状结构,结果表明,随着介孔硅酸钙镁的加入,复合材料的降解速率逐渐加快。

[0076] 图2是实施例1、对比例1-2在Tris-HCl溶液中浸泡不同时间的失重率曲线。结果表明,三组材料的失重率均随着浸泡时间的增加而增加,前9周的失重率变化比较快,9周后失重率变化趋缓。对比例1在Tris-HCl溶液中浸泡12周后失重率为51.23%,随着介孔硅酸钙镁含量的增加,复合材料的降解速度逐渐提升,对比例2在Tris-HCl溶液中浸泡12周后失重率为62.44%,而实施例1在Tris-HCl溶液中浸泡12周后失重率为68.21%。随着介孔硅酸钙镁含量的提高,复合材料的降解性得到了明显的提升。

[0077] 图3是实施例1、对比例1-2在Tris-HCl溶液不同时间后溶液的pH值变化图。结果显示,对比例1的pH值迅速下降至6.75,4周后pH值上升到7.22,这主要是因为生成开始阶段的

磷酸二氢铵呈酸性,由于和MgO发生强烈的酸碱中和反应生成 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 后,pH上升,随后趋于平稳。随着介孔硅酸钙镁含量的增加,复合材料的pH值逐渐上升,对比例2在Tris-HCl溶液中浸泡1周后,pH值从7.4上升下降到7.02,4周后升到7.33;实施例1在Tris-HCl溶液中浸泡1周后,pH值从7.4下降到到7.32,4周后pH值稳定在7.42。这主要是由于随着介孔硅酸钙镁含量的增加,且介孔硅酸钙镁降解速度较快,使溶液体系pH值出现明显的上升的变化。由从结果可知,介孔硅酸钙镁的加入可以起到调节复合材料降解时pH变化的作用,这使得复合材料降解后pH的变化处于一种可调节的状态。

[0078] 图4是实施例1、对比例1-2在SBF溶液中浸泡5天和7天后表面形貌的变化。由图可知,材料表面沉积的圆球物即为磷灰石,三组样品在SBF中浸泡5天后,表面均有少量磷灰石生成,其中实施例1的磷灰石生成量明显多于另外两组。对比例1,对比例2与实施例1在浸泡7天后,表面已被磷灰石所覆盖,其中实施例1的最多,已在表面堆积起来。这表明,复合了介孔硅酸钙镁在SBF溶液中具有更好的促进磷灰石生成的能力,这也是因为介孔硅酸钙镁具有较高的比表面积和合适的孔容,能够促进材料与溶液的离子交换,使得磷灰石能够较快地沉积在材料表面,具有较好的生物相容性。

[0079] 图5是实施例1、对比例1-2在SBF溶液中浸泡10天后的XRD图谱。由图可知,三条曲线均在22,24,26处显示磷灰石的特征峰,其中实施例1上的磷灰石峰最强,对比例2和对比例1都比较弱。这也是因为在实施例1上形成的磷灰石较多,而介孔硅酸钙镁组分具有较好的生物活性,能够有效促进磷灰石的生成,这也证明了实施例1是比例最好的一组镁基骨水泥。

[0080] 图6是实施例1、对比例1-2的致密实片浸泡在SBF溶液中7天后的pH变化曲线。由图可知,在浸泡在SBF溶液中后的1天里,溶液里的pH值明显下降,这是由于致密实片中的磷酸铵镁溶液在溶液中,使得整个体系的pH值趋于下降的趋势,后期随着介孔硅酸钙镁逐渐分散到溶液中,介孔硅酸钙镁呈碱性,使得整个溶液pH值缓慢上升,最后达到适宜体外活性的7.25-7.4之间。

[0081] 图7和图8为MC3T3-E1细胞在实施例1和对比例1-2表面种植1、3和7天后的表面种植SEM图和细胞铺展形态图。对比实施例1和对比例1-2后的细胞形貌和激光共聚焦图可以发现,随着介孔硅酸钙镁含量的增加,材料表面的细胞数目增加,细胞越容易呈现扁平状铺展,这是由于添加具有良好亲水性和生物活性的介孔硅酸钙镁使得复合材料的表面润湿性和生物活性增强,使得细胞在复合材料表面更容易黏附。对比实施例1和对比例1-2中3天后的胞形貌和激光共聚焦图可以发现,经过3天的培养后样品表面的细胞数目明显增加,并且细胞在样品表面变的更加铺展,细胞的触角向周围环境变的更加扩展化,细胞相互之间出现重叠交错不再是单个细胞在材料表面的附着,随着介孔硅酸钙镁含量的增加,材料表面细胞的突触结构扩展更加明显,细胞与细胞之间的界限变得模糊,形态变得更加多样化。对比实施例1和对比例1-2中7天后的细胞形貌和激光共聚焦图可以发现,表面基本被细胞覆盖,细胞的突触结构相互重叠,单个细胞的轮廓变得模糊,细胞与细胞之间的层叠现象更加明显。

[0082] 由此可见,随着培养时间的增长,更多的细胞粘附在复合材料表面,细胞种植7天后,对比例1表面粘附有少量细胞,对比例2表面粘附较多细胞。实施例1表面粘附有更多细胞,且细胞铺展的形态也优于对比例2和对比例1,这是由于本发明中介孔硅酸钙镁具有较

高的比表面积和合适的孔容,能够提高了复合材料的细胞相容性。

[0083] 图9是实施例2和对比例3-4支架分别在100倍和250倍放大条件下的SEM图。有图可见,不规则的大孔较为均匀地分布在三组多孔支架中,大孔孔径在200-500 $\mu\text{m}$ 的范围内。仔细观察致孔剂NaCl溶解后形成的孔洞中还存在着大量更加微小的孔洞结构,这些孔结构是由于支架在制备过程中溶剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 挥发后形成的溶剂孔。这些多孔结构的存在更有利于支架在进行细胞培液体在支架内部进行传导,进一步将营养物质输送到骨缺损部位,为骨缺损部位的支架内细胞的生长提供了新的营养通道。另外,支架内部孔壁上的孔洞有利于骨细胞的沿着支架表面长入,从而加快新生骨的生成,大大缩短手术的恢复时间。

[0084] 对比例3支架可以清晰的看到片状的 $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 结构,而实施例2和对比例4支架由于介孔硅酸钙镁的加入,支架表面形成微孔,增大了材料的表面积,有效地提高了支架的降解速率,符合骨细胞/组织长入多孔支架的要求。

[0085] 图10是实施例2和对比例3-4支架在SBF溶液中浸泡7天后的1000倍和2000倍放大倍数下的SEM照片。由图可见,三种支架的表面在7天后都形成圆球状的沉积物,即为磷灰石。相比较而言,实施例2支架上的磷灰石生成量明显多于对比例3和对比例4支架,在浸泡7天后,材料的表面已被磷灰石完全覆盖。结果表明,磷灰石在实施例2支架上的形成速度和数量更快更多,这是由于加入了介孔硅酸钙镁使得支架形成多孔结构,有利于离子交换,使得HA能够较为迅速地沉积在支架表面和孔洞中;另一方面复合支架中的介孔硅酸钙镁具有较多的Ca,Mg离子,具有较好的生物活性,也能在一定程度上促进磷灰石的生成。这说明,实施例2镁基骨水泥支架具有较好的体外生物活性,而且加入介孔材料后,对药物的控释行为具有一定的促进效果,为后期的载药支架提供了理论支持。

[0086] 表1:实施例3、对比例5-6支架载GABA和VD的载药量

载药类型	实施例 3 载药量 (%)	对比例 5 载药量 (%)	对比例 6 载药量 (%)
GABA	11.5	9.6	8.2
VD	12.7	9.3	7.4

[0088] 由表1可知,随着介孔硅酸钙镁的增多,GABA和VD在复合支架中的载药量也随着升高,这是因为介孔硅酸钙镁具有较高的比表面积,而且介孔材料自身存在的介孔孔道也有利于药物包埋在支架中。

[0089] 图11表明,随着介孔硅酸钙镁的加入,复合支架的GABA和VD的体外缓释时间越来越长,缓释曲线越来越平稳,药物的突释问题得到较好的解决,其中实施例3复合支架的药物缓释效果最好。这可能是因为本发明中介孔硅酸钙镁具有较高的比表面和合适的孔径,能够将药物包埋在介孔孔道中,得以实现药物的缓慢持续释放,而且介孔材料具有较好的生物活性,能够有效促进组织细胞的粘附和增殖,这为骨缺损的骨内植入物提供了新途径。

[0090] 图12是实施例2、对比例3-4支架植入兔子股骨末端4、8、12周后以及实施例3中载VD复合支架和实施例3中载GABA复合支架植入12周后的数码照片图。由图可知,支架材料植入4周后,对比例3支架材料仍然清晰可见,而实施例2跟对比例4支架材料也能观察到,缺损

未愈合,但是骨缺损部位明显的缩小趋势,说明加入介孔硅酸钙镁具有一定的骨修复效果提升。材料植入8周后,实施例2跟对比例4支架缺损部位已经有了一定的愈合,缺损部位被新生组织所包裹,新生骨骨面基本与正常骨平齐,但是仍没有达到完全愈合,而对比例3支架缺损部位仍清晰可见。材料植入12周后,实施例2支架的缺损部位已经基本愈合,而对比例3和对比例4支架缺损部位有了一定的愈合,材料与骨头的边界变得模糊,而实施例3中载GABA复合支架和实施例3中载VD复合支架已经完全愈合。

[0091] 对比整个骨缺损的修复过程,可以得到如下规律:随着时间的延长三种支架的骨缺损部位逐渐被新生骨组织包围,第12周伤口基本愈合;三种支架的骨修复效果相差明显,对比例3的骨修复效果最差,实施例2和对比例4的骨修复效果随着介孔硅酸钙镁含量增加,骨修复效果愈加明显,这与本发明预期效果一致。由此可得实施例2支架具有更好的生物降解性和成骨性能,而且实施例3显示实施例2骨架在负载GABA和VD之后修复骨缺损效果更好,这为以后的载药支架提供了新思路。

[0092] 本处实施例对本发明要求保护的技术范围中点值未穷尽之处以及在实施例技术方案中对单个或者多个技术特征的同等替换所形成的新的技术方案,同样都在本发明要求保护的范围内;同时本发明方案所有列举或者未列举的实施例中,在同一实施例中的各个参数仅仅表示其技术方案的一个实例(即一种可行性方案),而各个参数之间并不存在严格的配合与限定关系,其中各参数在不违背公理以及本发明述求时可以相互替换,特别声明的除外。

[0093] 本发明方案所公开的技术手段不仅限于上述技术手段所公开的技术手段,还包括由以上技术特征任意组合所组成的技术方案。以上所述是本发明的具体实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。

[0094] 本文中所描述的具体实施例仅仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

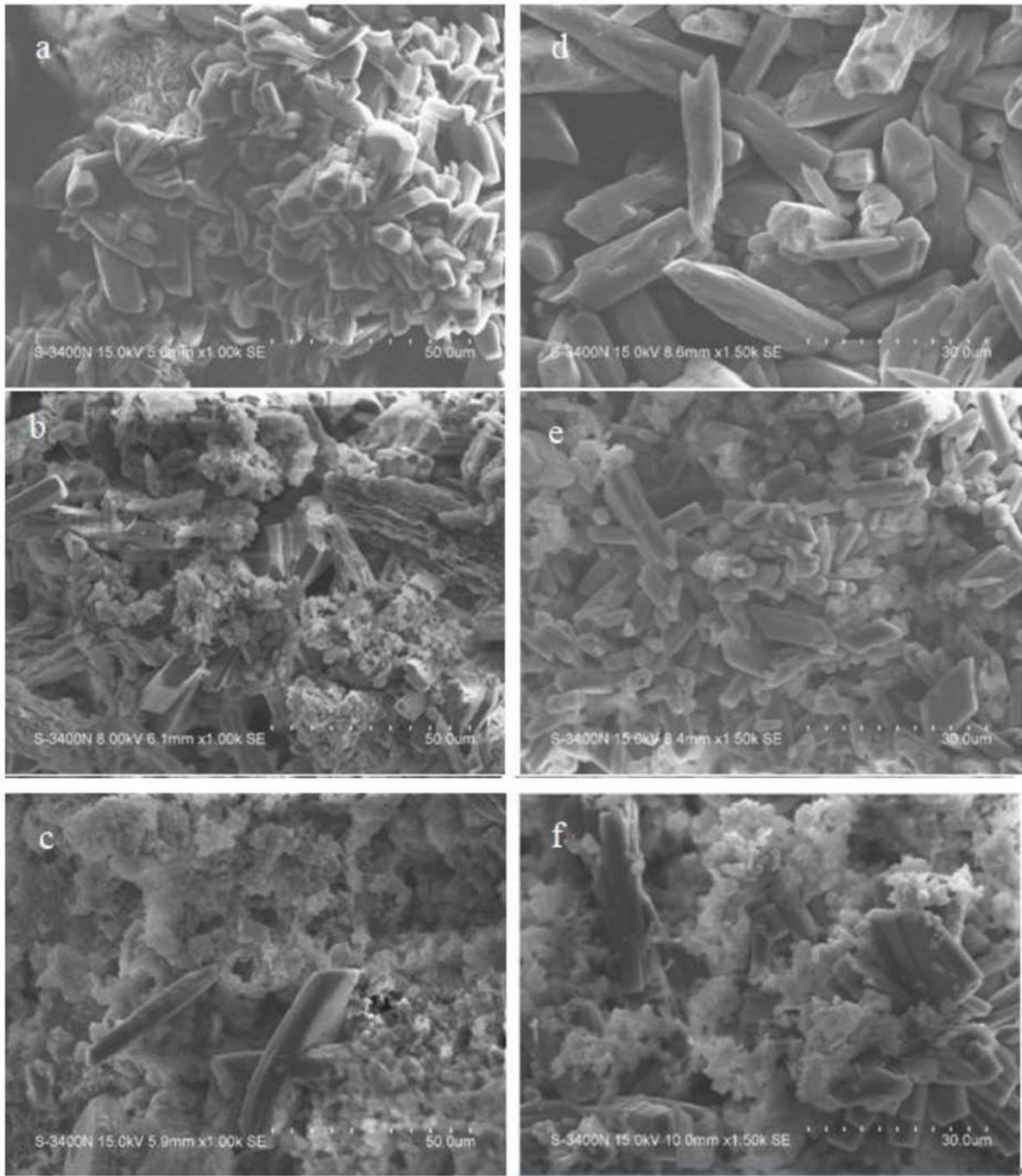


图1

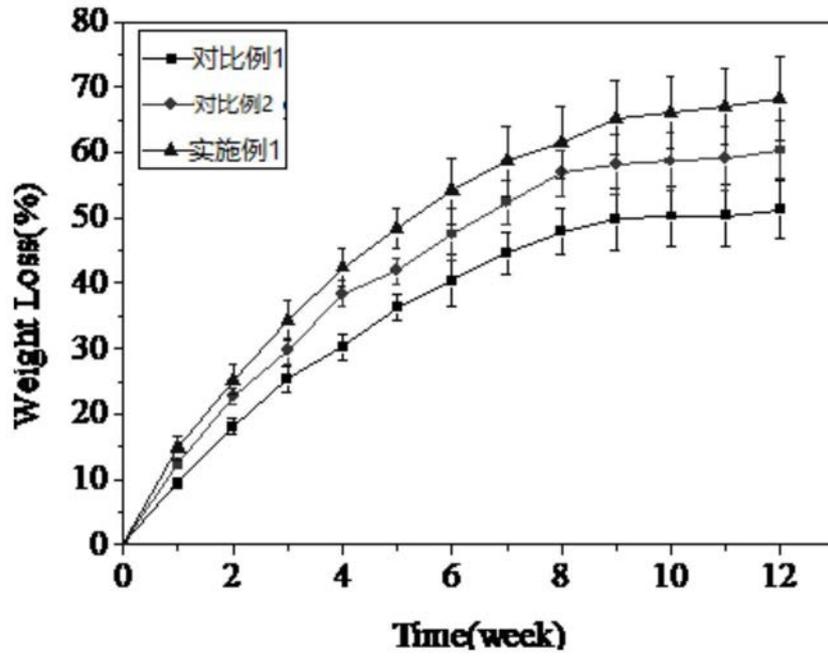


图2

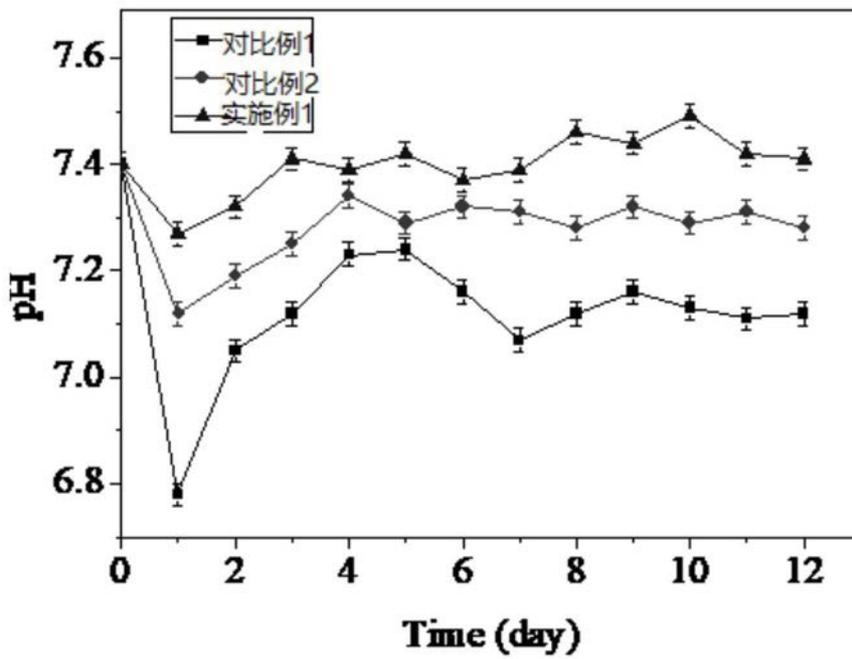


图3

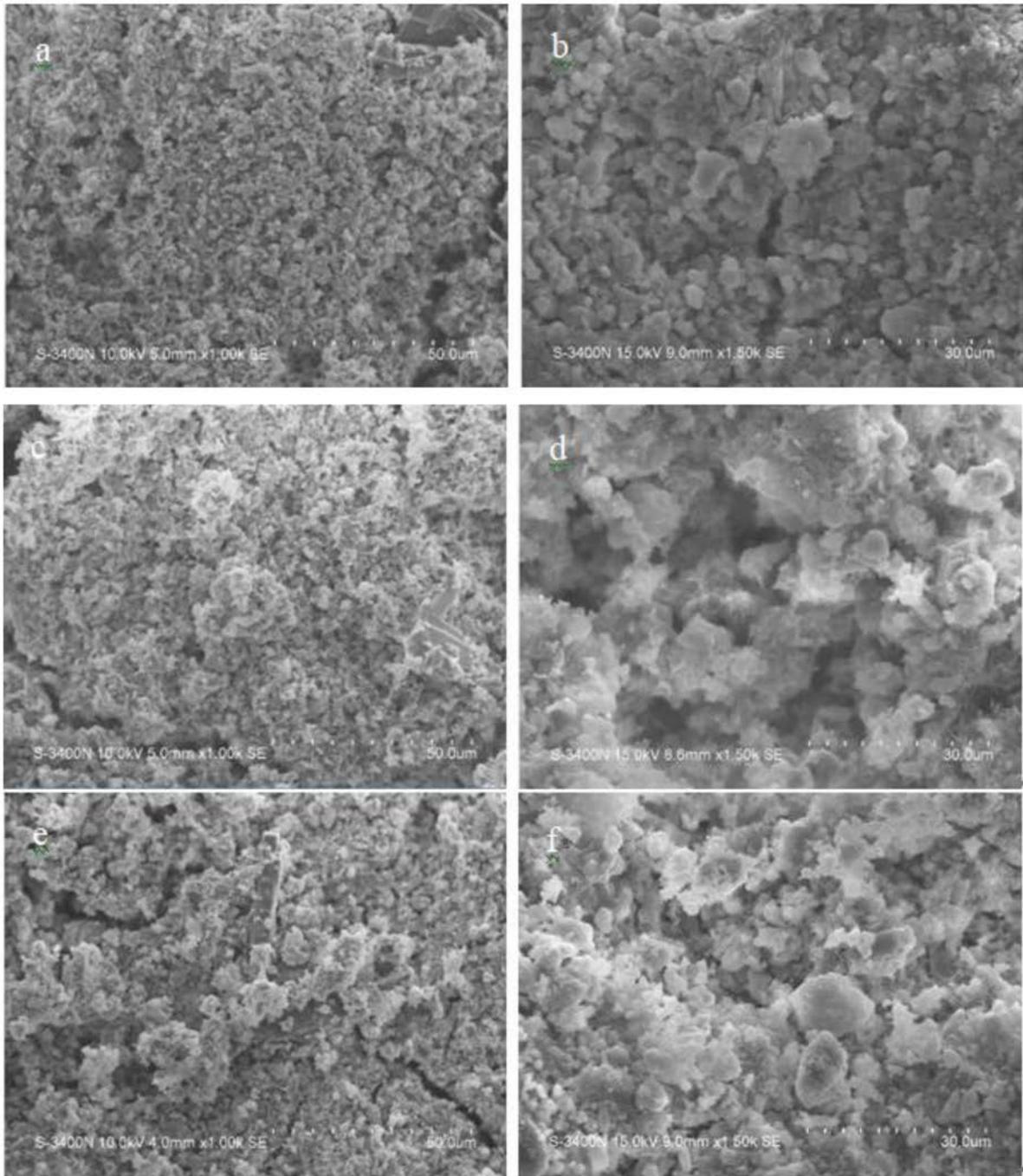


图4

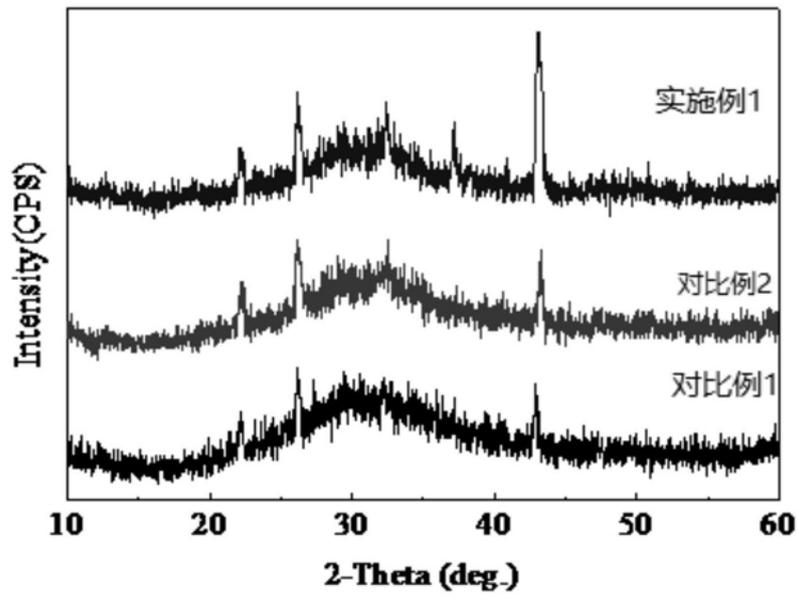


图5

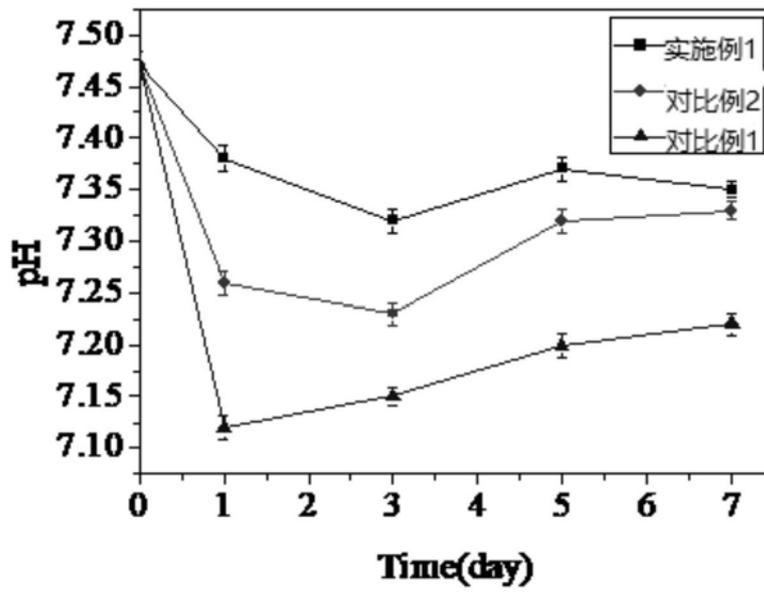


图6

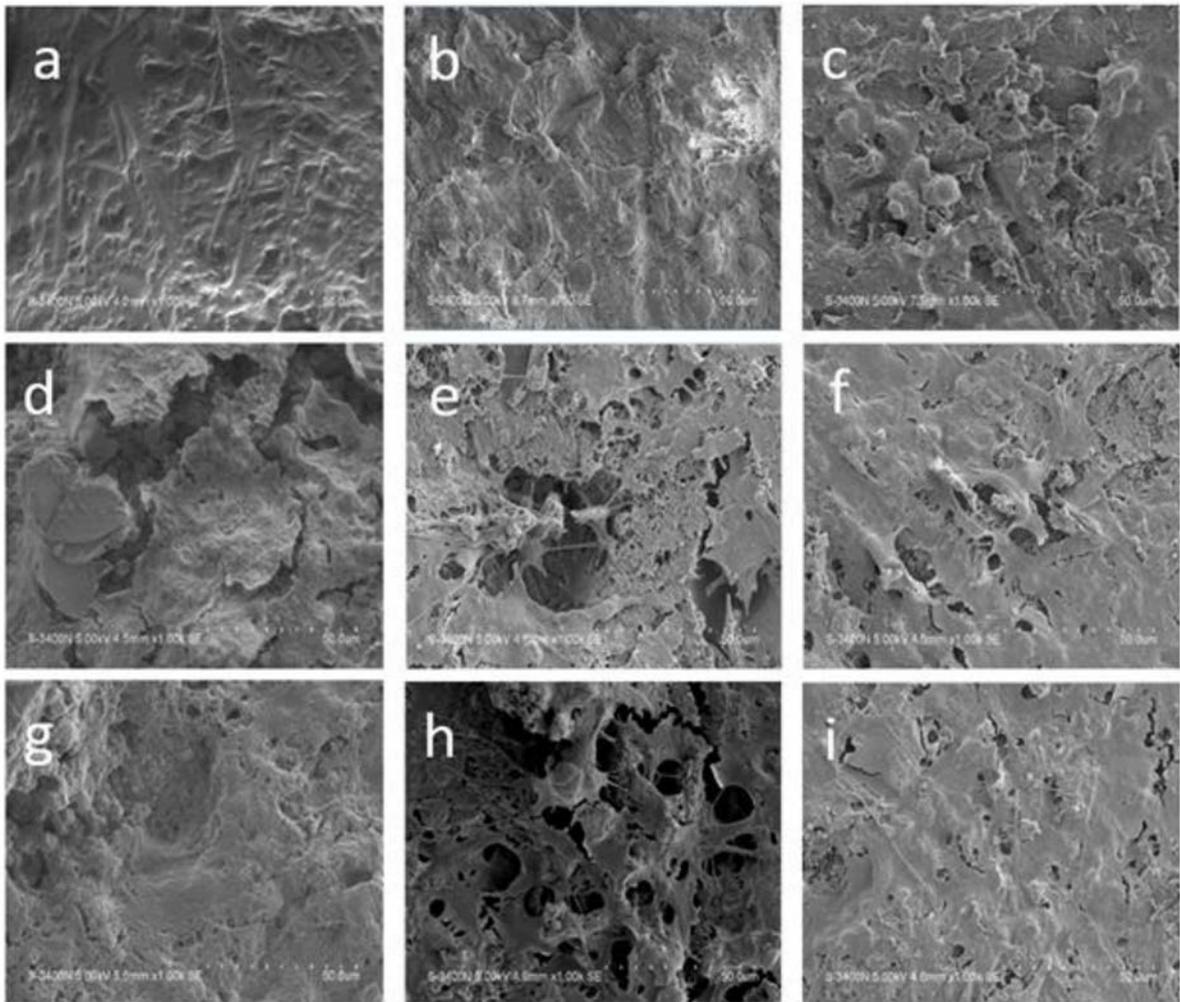


图7

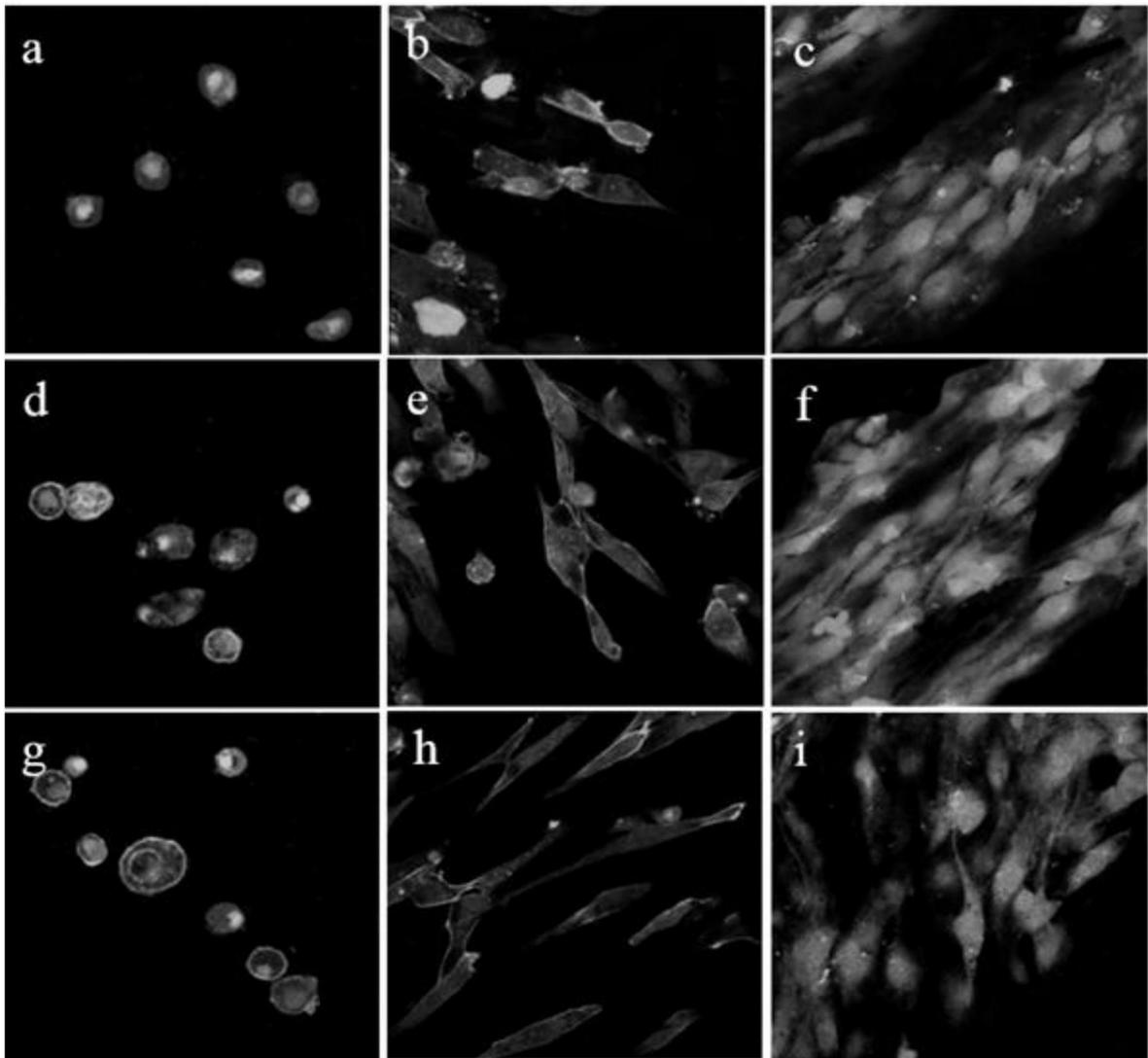


图8

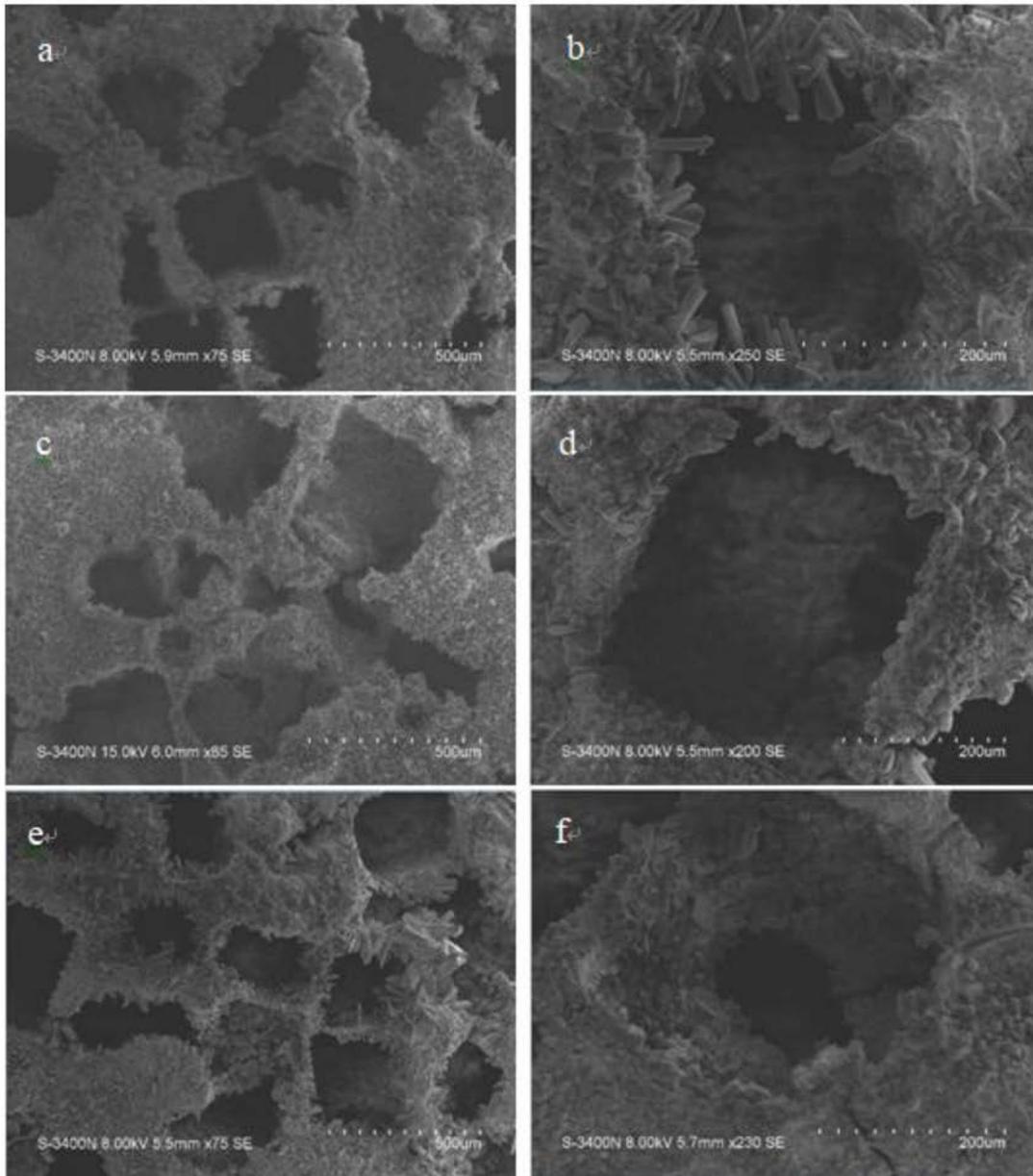


图9

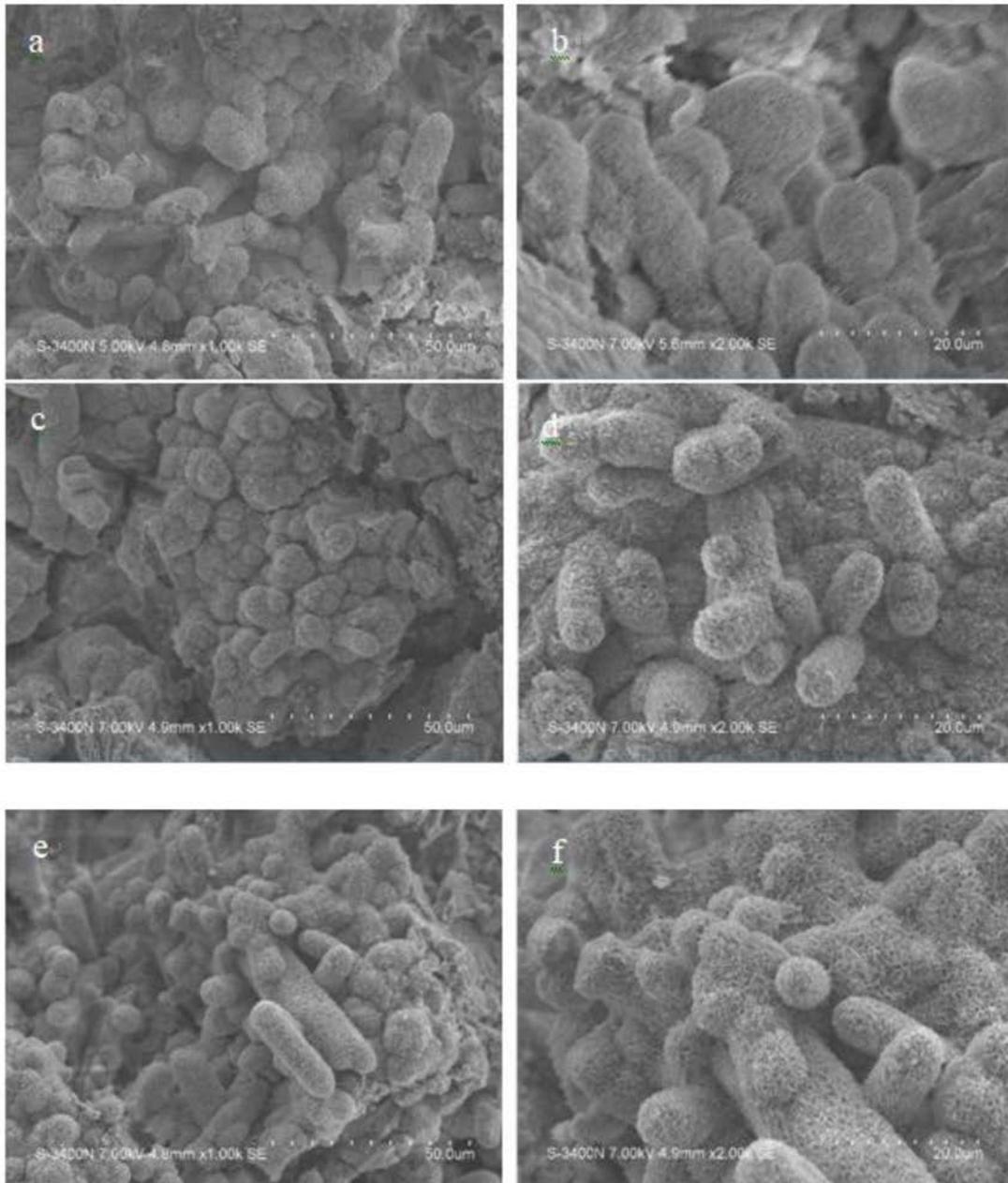


图10

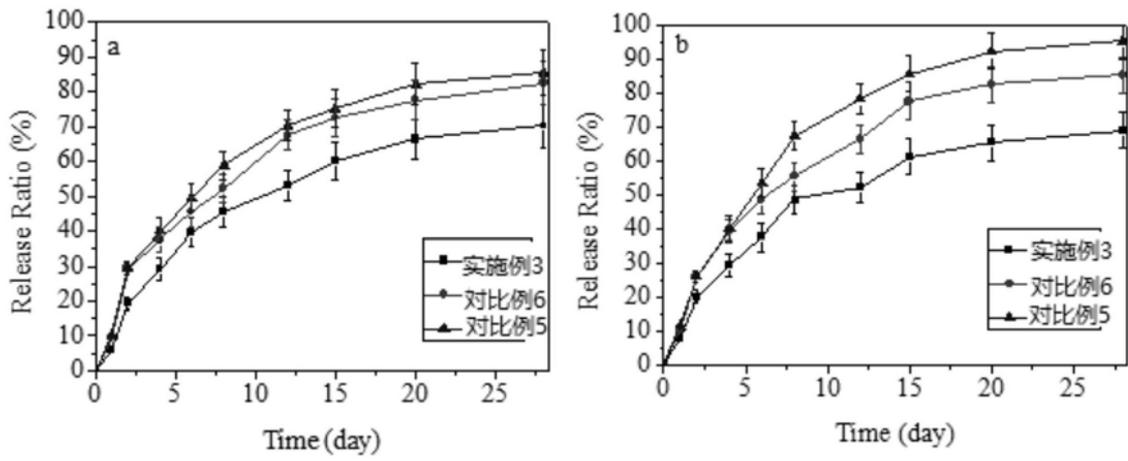


图11

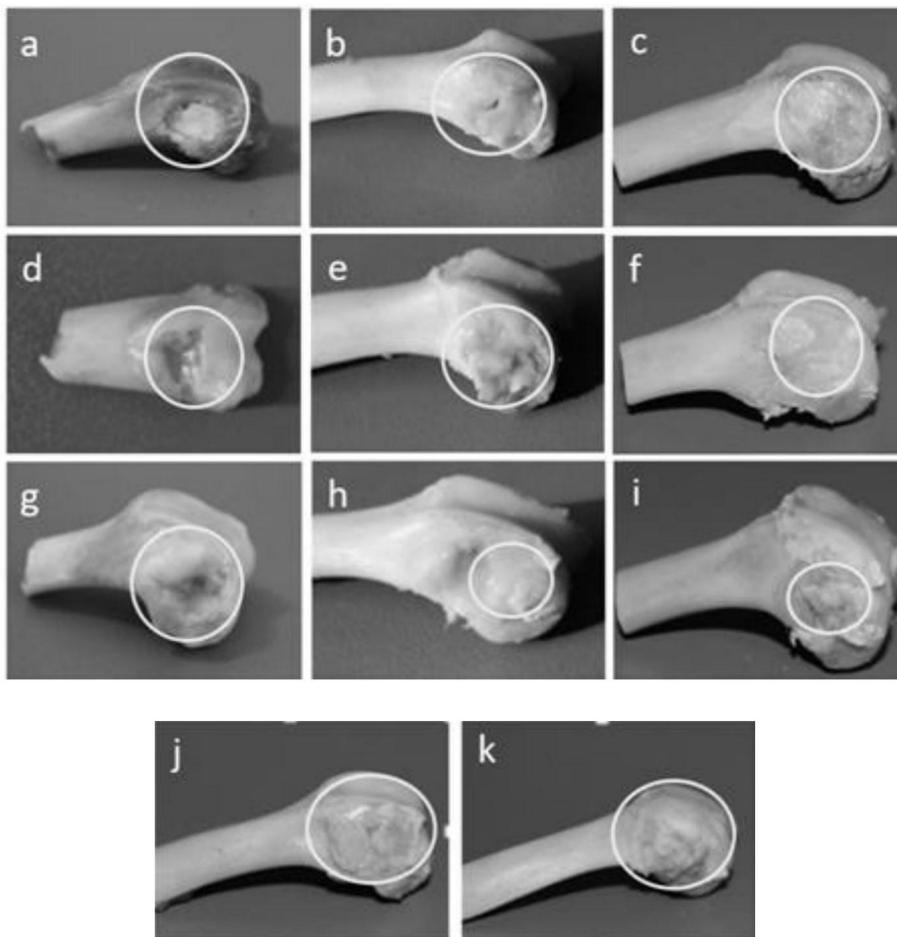


图12