



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108310472 B

(45) 授权公告日 2021.01.05

(21) 申请号 201810117590.4

(22) 申请日 2018.02.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108310472 A

(43) 申请公布日 2018.07.24

(73) 专利权人 河南科技大学
地址 471000 河南省洛阳市涧西区西苑路
48号

(72) 发明人 赵三团 李光大 张开丽 张鲲鹏
陈卉卉 理仁杰 于耀智 李景华
鲍建峰 梁高峰

(74) 专利代理机构 洛阳公信知识产权事务所
(普通合伙) 41120
代理人 魏新培

(51) Int.Cl.

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/02 (2006.01)

A61L 27/08 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102061162 A, 2011.05.18

Arthur Taylor等.《Cisplatin-loaded carbon-encapsulated iron nanoparticles and their in vitro effects in magnetic fluid hyperthermia》.《Carbon》.2010,第48卷(第8期),2327-2334.

审查员 谢雨桢

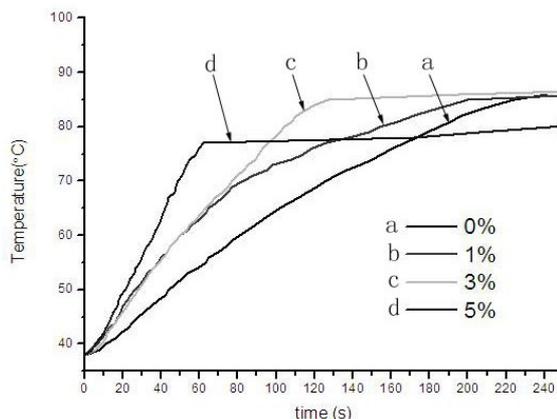
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法

(57) 摘要

一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,采用水热法合成Fe₃O₄磁性功能相,并采用碳粉对合成的Fe₃O₄磁性功能相进行改性,然后再将改性后的Fe₃O₄磁性功能相与固相磷酸盐粉体复合,制备磁性骨水泥。本发明使用碳粉做改性剂,将四氧化三铁与骨水泥基质相分离,与不加入碳粉改性的材料相比,材料升温更快速,达到升温平衡的时间更短,有利于缩短热疗时间,减少加热时间过长引起的热耐受效应。



1. 一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,其特征在于:采用水热法合成 Fe_3O_4 磁性功能相,并采用碳粉对合成的 Fe_3O_4 磁性功能相进行改性,然后再将改性后的 Fe_3O_4 磁性功能相与固相磷酸盐粉体复合,制备磁性骨水泥; Fe_3O_4 磁性功能相的合成及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备工艺包括以下步骤:

(1) 称量 FeSO_4 、 FeCl_3 和去离子水后,将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,搅拌至 FeSO_4 和 FeCl_3 完全溶解,形成混合溶液,备用;

(2) 用碱性溶液调整混合溶液的pH至6.5,并搅拌30min,形成悬浊液,备用;

(3) 将悬浊液置于水热反应釜中,160℃温度下反应6h后,分离所得沉淀,洗涤后,将沉淀置于真空干燥箱中,于80℃温度下干燥6h,合成 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

(5) 称取碳粉,并将碳粉与 Fe_3O_4 磁性功能相混合研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相;其中,碳粉的重量占所制备的磁性骨水泥重量的1-5%。

2. 根据权利要求1所述的一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,其特征在于:步骤(1)中, FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:330-335mg:490-495mg:8mL。

3. 根据权利要求1所述的一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,其特征在于:步骤(2)中,碱性溶液为浓度为2mol/L的氢氧化钠溶液。

4. 根据权利要求1所述的一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,其特征在于:步骤(3)中,分离所得沉淀后,采用去离子水洗涤至滤液呈中性后,再采用乙醇洗涤至少三次。

5. 根据权利要求1所述的一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,其特征在于:磁性骨水泥的制备工艺包括以下步骤:

(1) 配制浓度为0.5 mol/L的柠檬酸溶液作为骨水泥液相,备用;

(2) 按照摩尔比1:1的比例称取 β -磷酸三钙与 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末,混合后研磨15min,制得固相磷酸盐粉体,备用;

(3) 按照重量比为4:6的比例分别取改性 Fe_3O_4 磁性功能相和步骤(2)制备的固相磷酸盐粉体,混合后研磨15min,制得骨水泥固相混合料,备用;

(4) 按照每3g骨水泥固相混合料需要1mL骨水泥液相的比例,向本步骤(3)制备的固相混合料中加入步骤(1)制备的柠檬酸溶液,搅拌30-40s,得到均匀浆料,固化后即得磁性骨水泥。

一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医用材料技术领域,具体涉及一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法。

背景技术

[0002] 在骨水泥中加入磁性功能相,制备具有磁性的磁性骨水泥材料,是设计开发骨肿瘤术后辅助治疗生物材料的一个热点。这是由于磁性骨水泥在骨肿瘤切除后用作植骨材料,一方面可以发挥其骨缺损修复功能,起到填充、修复和增强骨组织的作用;另一方面,磁性骨水泥所拥有的磁性可以使其在交变磁场下吸收交变磁场的能量转化成热能,加热病变组织。利用肿瘤细胞比正常细胞对热更敏感的特点,在加热时会杀死或杀伤肿瘤细胞而不伤害正常细胞,预防术后肿瘤的复发与转移,特别对于那些对放疗和化疗都不敏感的骨肿瘤的术后治疗,该法无疑带来了新的希望。而由于是精确定位于植入病灶部位,可实现靶向热疗,副作用小,被誉为“绿色疗法”。

[0003] 对于磁性骨水泥而言,磁生热性能是其至关重要的一个指标。强的磁生热性能、在交变磁场下高的产热比,可以使材料在较短时间达到疗效,减少组织暴露在交变磁场中的时间,降低灼伤风险和其他副作用。四氧化三铁是得到FDA批准的一种可以用于人体的磁性材料,通常,磁性骨水泥中加入的磁性功能相为四氧化三铁。为提高磁热疗效,加入骨水泥中的四氧化三铁颗粒通常都为纳米或微米级别的细小颗粒,而粉末材料由于比表面积高,表面反应活性高,易于与外界发生反应,进而降低材料的原始性能。特别是对于固化环境具有一定酸性条件的透钙磷石体系骨水泥而言,具有碱性的四氧化三铁颗粒更易在固化时发生化学反应,不仅影响到自身磁性能的发生,还会影响到骨水泥基体性能的发挥。

[0004] 为了解决这个问题,可以在制备四氧化三铁时使用一定的手段使其功能化,但是这种方法通常价格都非常昂贵,而且产量少,不适合磁性骨水泥中使用量相对较大的需求;另一个方法是在四氧化三铁合成后再采用一定的工艺将四氧化三铁表面功能化,这种方法工艺工程复杂,并且在后期的改性过程中,需要氮气保护以防氧化等特殊的工艺条件,增加了时间成本和经济成本。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,该方法简单实用,且在人体安全交变磁场下具有良好的磁生热性能、较高产热比。

[0006] 本发明为实现上述目的所采用的技术方案为:一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,采用水热法合成 Fe_3O_4 磁性功能相,并采用碳粉对合成的 Fe_3O_4 磁性功能相进行改性,然后再将改性后的 Fe_3O_4 磁性功能相与固相磷酸盐粉体复合,制备磁性骨水泥。

[0007] 本发明中, Fe_3O_4 磁性功能相的合成及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备工艺包括以下步骤:

[0008] (1)称量 FeSO_4 、 FeCl_3 和去离子水后,将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,

搅拌至 FeSO_4 和 FeCl_3 完全溶解,形成混合溶液,备用;

[0009] (2)用碱性溶液调整混合溶液的pH至6.5,并搅拌30min,形成悬浊液,备用;

[0010] (3)将悬浊液置于水热反应釜中,160℃温度下反应6h后,分离所得沉淀,洗涤后,将沉淀置于真空干燥箱中,于80℃温度下干燥6h,合成 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

[0011] (5)称取碳粉,并将碳粉与 Fe_3O_4 磁性功能相混合研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相;其中,碳粉的重量占所制备的磁性骨水泥重量的1-5%。

[0012] 进一步地,步骤(1)中, FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:330-335mg:490-495mg:8mL。

[0013] 进一步地,步骤(2)中,碱性溶液为浓度为2mol/L的氢氧化钠溶液。

[0014] 进一步地,步骤(3)中,分离所得沉淀后,采用去离子水洗涤至滤液呈中性后,再采用乙醇洗涤至少三次。

[0015] 本发明中,磁性骨水泥的制备工艺包括以下步骤:

[0016] (1)配制浓度为0.5 mol/L的柠檬酸溶液作为骨水泥液相,备用;

[0017] (2)按照摩尔比1:1的比例称取 β -磷酸三钙与 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末,混合后研磨15min,制得固相磷酸盐粉体,备用;

[0018] (3)按照重量比为4:6的比例分别取 Fe_3O_4 磁性功能相和步骤(2)制备的固相磷酸盐粉体,混合后研磨15min,制得骨水泥固相混合料,备用;

[0019] (4)按照每3g骨水泥固相混合料需要1mL骨水泥液相的比例,向本步骤(3)制备的固相混合料中加入步骤(1)制备的柠檬酸溶液,搅拌30-40s,得到均匀浆料,固化后即得磁性骨水泥。

[0020] 本发明与现有技术相比,具有以下优点:

[0021] 1、本发明使用碳粉做改性剂,利用碳吸附于四氧化三铁功能相上,在骨水泥固化过程中,在四氧化三铁与骨水泥基质间形成阻隔作用,减少材料基体相和磁性功能相之间的相互影响,从而制得的材料具有强的磁生热性能,在人体安全的磁场大小下即具有高的产热比值,材料有更快的升温速率,达到热平衡时间更短,有利于缩短材料热疗时间,减少加热时间过长引起的热耐受效应;

[0022] 2、本发明的主要成分为磷酸钙盐、四氧化三铁及碳,各原料生物相容性好,安全性高;

[0023] 3、本发明工艺操作简便,耗时短,能耗低,节约了大量的时间成本和经济成本,更加经济适用。同时,材料中所使用的各材料均是获得FDA认证的材料,具有良好的生物相容性。

附图说明

[0024] 图1为对比例和各实施案例的固化时间;

[0025] 图2为对比例和各实施案例的宏观形貌图;

[0026] 图3和图4为对比例和各实施例抗溃散性能实验图;

[0027] 图5为磁热性能曲线图;

[0028] 图6为各实施案例的MTT增殖图。

具体实施方式

[0029] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,以使本领域的技术人员可以更好的理解本发明并能予以实施,但所举实施例不作为对本发明的限定。

[0030] 一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,采用水热法合成 Fe_3O_4 磁性功能相,并采用碳粉对合成的 Fe_3O_4 磁性功能相进行改性,然后再将改性后的 Fe_3O_4 磁性功能相与固相磷酸盐粉体复合,制备磁性骨水泥。

[0031] 具体的,本发明包含以下步骤:

[0032] 一、 Fe_3O_4 磁性功能相及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备

[0033] Fe_3O_4 由 FeSO_4 和 FeCl_3 的去离子水溶液,经氢氧化钠溶液调节溶液pH后高温反应制备而成,其中 FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:330-335mg:490-495mg:8mL;所述氢氧化钠溶液的浓度为2mol/L。

[0034] (1)将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,搅拌至完全溶解,备用;

[0035] (2)用氢氧化钠溶液调节溶液的PH至6.5,搅拌30 min,备用;

[0036] (3)将步骤一(2)中的悬浊液放入水热反应釜中,160°C,6h;

[0037] (4)分离步骤一(3)所得沉淀,去离子水洗涤至中性,乙醇洗涤3次,再将洗涤后的 Fe_3O_4 放入真空干燥箱中干燥,80°C,6h,制得 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

[0038] (5)按照高纯碳粉质量为磁性骨水泥质量1-5%的比例称取高纯碳粉,与 Fe_3O_4 磁性功能相一起放入研磨中研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

[0039] 二、磁性骨水泥的制备

[0040] (1)配制浓度为0.5mol/L的柠檬酸溶液作为骨水泥液相,备用;

[0041] (2)按照摩尔比1:1的比例称取 β -磷酸三钙与 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末, β -磷酸三钙与 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末均为200目过筛,放入研钵内研磨15min,制得固相磷酸盐粉体,备用;

[0042] (3)按照重量比为4:6的比例分别取步骤一(5)制备的改性 Fe_3O_4 磁性功能相和步骤二(2)制备的固相磷酸盐粉体放入研钵内,研磨15min,混合均匀,制得骨水泥固相混合料,备用;

[0043] (4)按照每3g骨水泥固相混合料需要1mL骨水泥液相的比例,向步骤二(3)制备的固相混合料加入步骤二(1)的柠檬酸溶液,使用不锈钢刀调拌30-40s,得到均匀浆料,固化后即得磁性骨水泥。

[0044] 即:本发明使用水热法合成 Fe_3O_4 磁性功能相,然后将四氧化三铁使用生物相容性好的高纯碳粉进行改性,然后再将改性后的四氧化三铁功能相与固相磷酸盐粉体复合,制备磁性骨水泥。

[0045] 实施例1

[0046] 一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,包括以下步骤:

[0047] 一、 Fe_3O_4 磁性功能相及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备

[0048] Fe_3O_4 由 FeSO_4 和 FeCl_3 的去离子水溶液,经氢氧化钠溶液调节溶液pH后高温反应制备而成,其中 FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:335mg:490mg:8mL;所述氢氧化钠溶液的浓度为2mol/L。

[0049] (1)将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,搅拌至完全溶解,备用;

- [0050] (2)用氢氧化钠溶液调节溶液的PH至6.5,搅拌30 min,备用;
- [0051] (3)将步骤一(2)中的悬浊液放入水热反应釜中,160℃,6h;
- [0052] (4)分离步骤一(3)所得沉淀,去离子水洗涤至中性,乙醇洗涤3次,再将洗涤后的 Fe_3O_4 放入真空干燥箱中干燥,80℃,6h,制得 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;
- [0053] (5)称取5mg高纯碳粉,与200mg Fe_3O_4 磁性功能相一起放入研磨中研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;
- [0054] 二、磁性骨水泥的制备
- [0055] (1)配制浓度为0.5mol/L的柠檬酸溶液作为骨水泥液相,备用;
- [0056] (2)称取133mg β -磷酸三钙与115mg $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末(二者均为200目过筛)放入研钵内研磨15min,制得固相磷酸盐粉体,备用;
- [0057] (3)将步骤一)中制备的改性 Fe_3O_4 磁性功能相粉末和步骤二) (2)制备的固相磷酸盐粉体放入研钵内,研磨15min,混合均匀制得骨水泥固相混合料,备用;
- [0058] (4)按照每3g骨水泥固相混合料需要1mL骨水泥液相的比例,向步骤二(3)制备的固相混合料加入步骤二(1)的柠檬酸溶液,使用不锈钢刀调拌30-40s,得到均匀浆料,固化后即得磁性骨水泥。
- [0059] 实施例2
- [0060] 一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,包括以下步骤:
- [0061] 一、 Fe_3O_4 磁性功能相及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备
- [0062] Fe_3O_4 由 FeSO_4 和 FeCl_3 的去离子水溶液,经氢氧化钠溶液调节溶液pH后高温反应制备而成,其中 FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:330mg:492mg:8mL;所述氢氧化钠溶液的浓度为2mol/L。
- [0063] (1)将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,搅拌至完全溶解,备用;
- [0064] (2)用氢氧化钠溶液调节溶液的PH至6.5,搅拌30 min,备用;
- [0065] (3)将步骤一(2)中的悬浊液放入水热反应釜中,160℃,6h;
- [0066] (4)分离步骤一(3)所得沉淀,去离子水洗涤至中性,乙醇洗涤3次,再将洗涤后的 Fe_3O_4 放入真空干燥箱中干燥,80℃,6h,制得 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;
- [0067] (5)称取15mg高纯碳粉,与200mg Fe_3O_4 磁性功能相一起放入研磨中研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;
- [0068] 二、磁性骨水泥的制备步骤同实施例1,不同在于所用的 β -磷酸三钙为128mg, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末为111mg。
- [0069] 实施例3
- [0070] 一种提高磷酸钙磁性骨水泥磁生热速率的方法,包括以下步骤:
- [0071] 一、 Fe_3O_4 磁性功能相及改性 Fe_3O_4 磁性功能相的制备
- [0072] Fe_3O_4 由 FeSO_4 和 FeCl_3 的去离子水溶液,经氢氧化钠溶液调节溶液pH后高温反应制备而成,其中 FeSO_4 、 FeCl_3 、去离子水的比例为:333mg:495mg:8mL;所述氢氧化钠溶液的浓度为2mol/L。
- [0073] (1)将称量好的 FeSO_4 、 FeCl_3 溶解在去离子水中,搅拌至完全溶解,备用;
- [0074] (2)用氢氧化钠溶液调节溶液的pH至6.5,搅拌30 min,备用;
- [0075] (3)将步骤一(2)中的悬浊液放入水热反应釜中,160℃,6h;

[0076] (4) 分离步骤一(3)所得沉淀,去离子水洗涤至中性,乙醇洗涤3次,再将洗涤后的 Fe_3O_4 放入真空干燥箱中干燥,80℃,6h,制得 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

[0077] (5) 称取25mg高纯碳粉,与200mg Fe_3O_4 磁性功能相一起放入研磨中研磨20min,制得改性 Fe_3O_4 磁性功能相,备用;

[0078] 二、磁性骨水泥的制备步骤同实施例1,不同在于所用的 β -磷酸三钙为124mg, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末为108mg。

[0079] 材料检测:

[0080] 将实施例1-实施例3制得的产品进行检测,检测指标如下:

[0081] 以不加入碳粉改性四氧化三铁,直接加入骨水泥中的材料为对比样(原料200mg四氧化三铁,135mg β -磷酸三钙,117mg $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末,固化液,步骤同各实施案例);以不加任何物质的骨水泥为纯样即空白例,即图2至图4中白色试样,(原料 β -磷酸三钙与 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 粉末摩尔比例为1比1,其他步骤同各实施案例)。

[0082] (1) 固化时间

[0083] 将实施例1-实施例3、对比例、空白例制得的产品置于400N负荷下,将一个针尖直径为1mm的不锈钢针扎水泥柱面,至负载停止下移为水泥固化时间。每个实施例取5个试样,求平均值,对比例和各实施案例的固化时间见图1所示,宏观形貌图见图2所示。

[0084] (2) 抗溃散性能

[0085] 将实施例1-实施例3、对比例、空白例制得的产品置于模具中水化40min后,打入到37℃生理盐水中,使用数码相机拍照,待10min后再次使用数码相机拍照,观察材料周围有无溃散迹象,若无溃散迹象,即表明材料抗溃散。实验结果见图3和图4(图4为图3基础上10min后)所示,表明各材料均抗溃散。

[0086] (3) 磁热性能检测

[0087] 待实施例1(高纯碳粉质量占磁性骨水泥质量的1%)、实施例2(高纯碳粉质量占磁性骨水泥质量的3%)、实施例3(高纯碳粉质量占磁性骨水泥质量的5%)、对比例(高纯碳粉为0%)制得的产品固化后1d,将材料磨成粉末,取0.1g各材料,分部均匀分散于3mL,3wt%的PVA水溶液中,将其在37℃的环境下暴露在342kHz, $1 \times 10^3 \text{A/m}$ 大小的交变磁场下,测其磁生热曲线,实验结果见图5。根据磁生热曲线计算其比吸收产热率。SAR(Specific absorption rate)比吸收产热率,定义为材料单位时间单位重量释放的热量,意义为单位质量的人体组织所吸收或消耗的电磁功率,单位为W/g,计算公式为:

$$[0088] \quad SAR = \frac{\sum_i c_i m_i}{m_m} \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t};$$

[0089] 式中 $c_i m_i$ 为介质的热容, m_m 为材料的质量, ΔT 为升高温度, Δt 为升温时间。

[0090] 各材料达到升温平衡的时间,以及材料在暴露在磁场50s后的升温及产热吸收比率见表1。

[0091] 表1 实施例1-实施例3、对比例各产品在交变磁场下的磁生热参数(据图5)

	在交变磁场下达到升温平衡的时间 (s)	暴露在交变磁场下 50s 后材料的升温 (°C)	暴露在该交变磁场 50s 时材料的 SAR 值 (W/g)
[0092] 实施例 1	190	23	58
实施例 2	120	23	58
实施例 3	50	33	83
对比例	230	13	33

[0093] (4) 细胞毒性检测

[0094] 将实施例1-实施例3、空白例制得的产品在纯水中浸泡24h,然后烘干,按国标的GB16886.5-200方法采用细胞浸提液法进行细胞实验。所用细胞为VX2细胞,起始细胞浓度为3000个每孔(96孔板),在490nm测吸光度值,每案例的材料每时间点5个平行样。实验结果见图6,经分析实施例1,实施例2,实施例3均无细胞毒性。

[0095] 实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0096] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

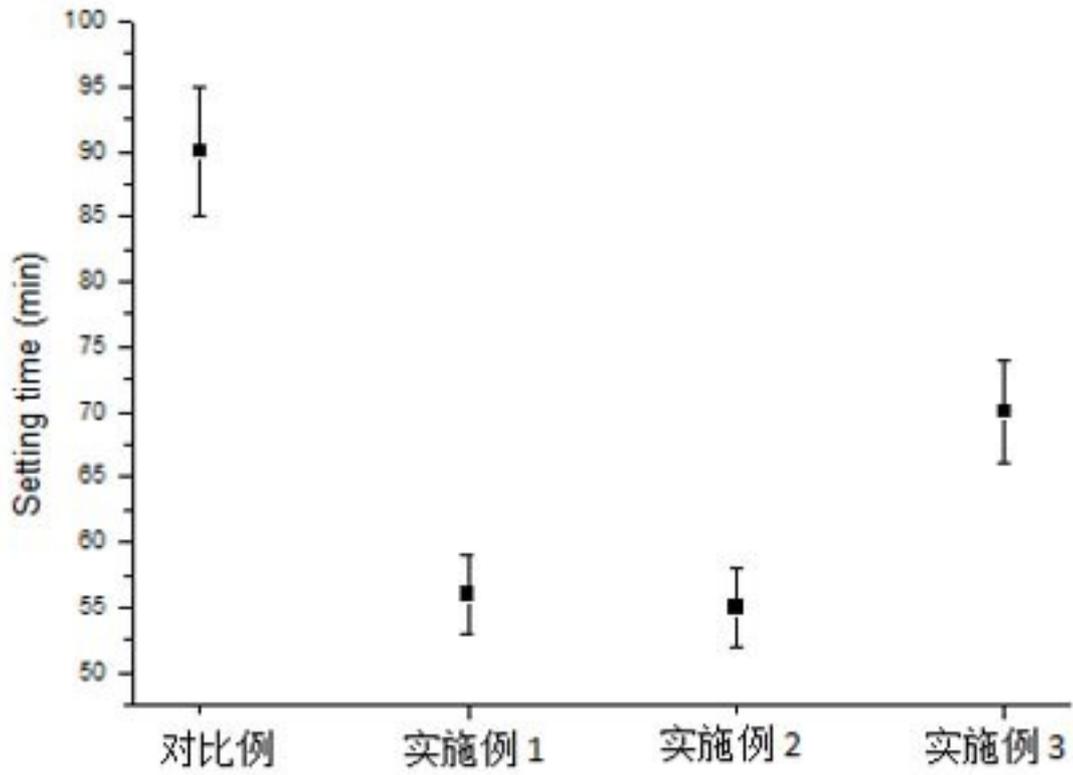


图1

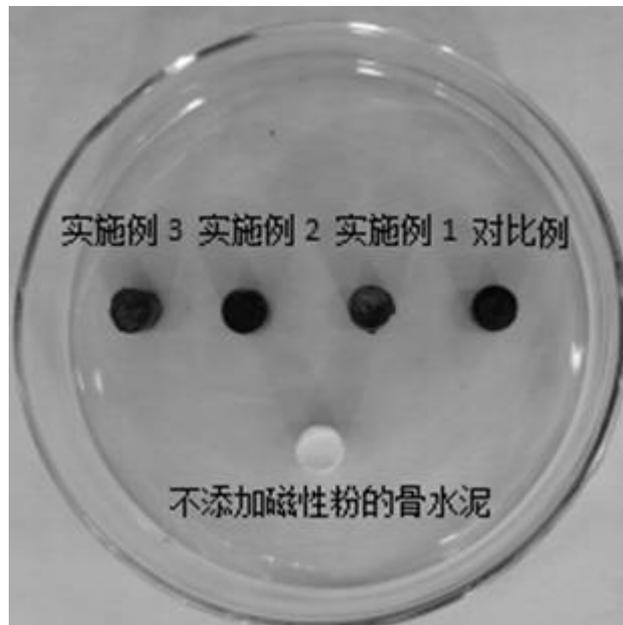


图2

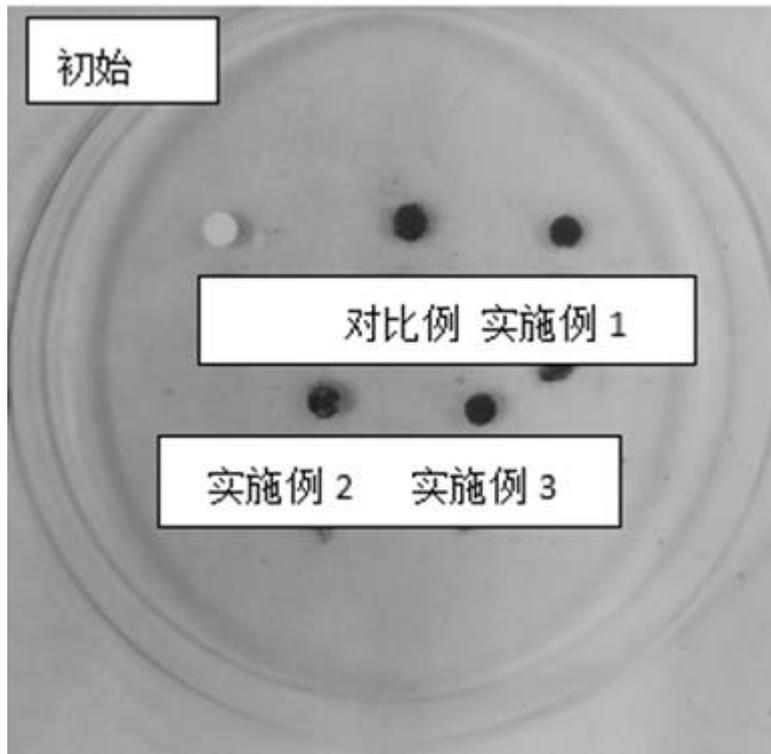


图3

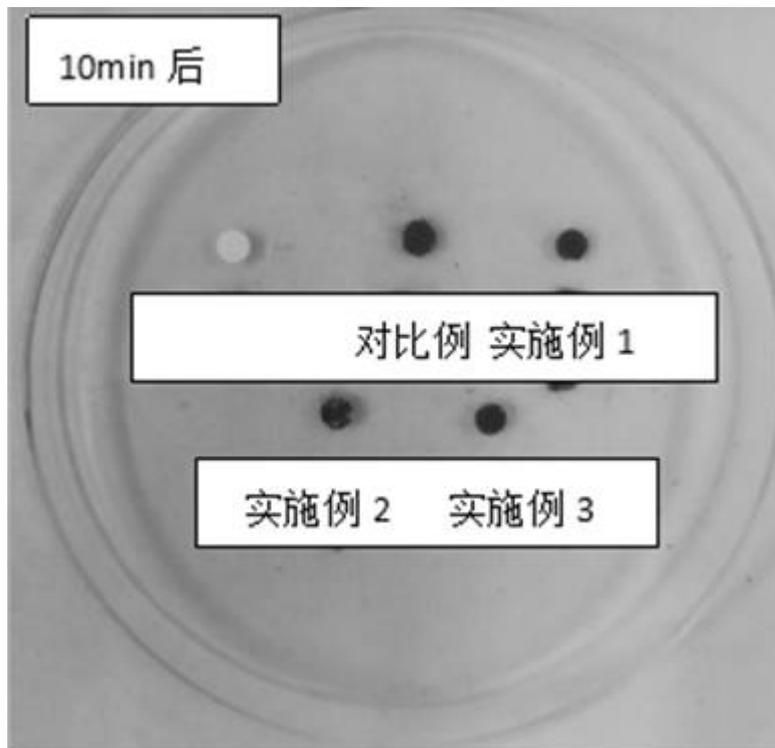


图4

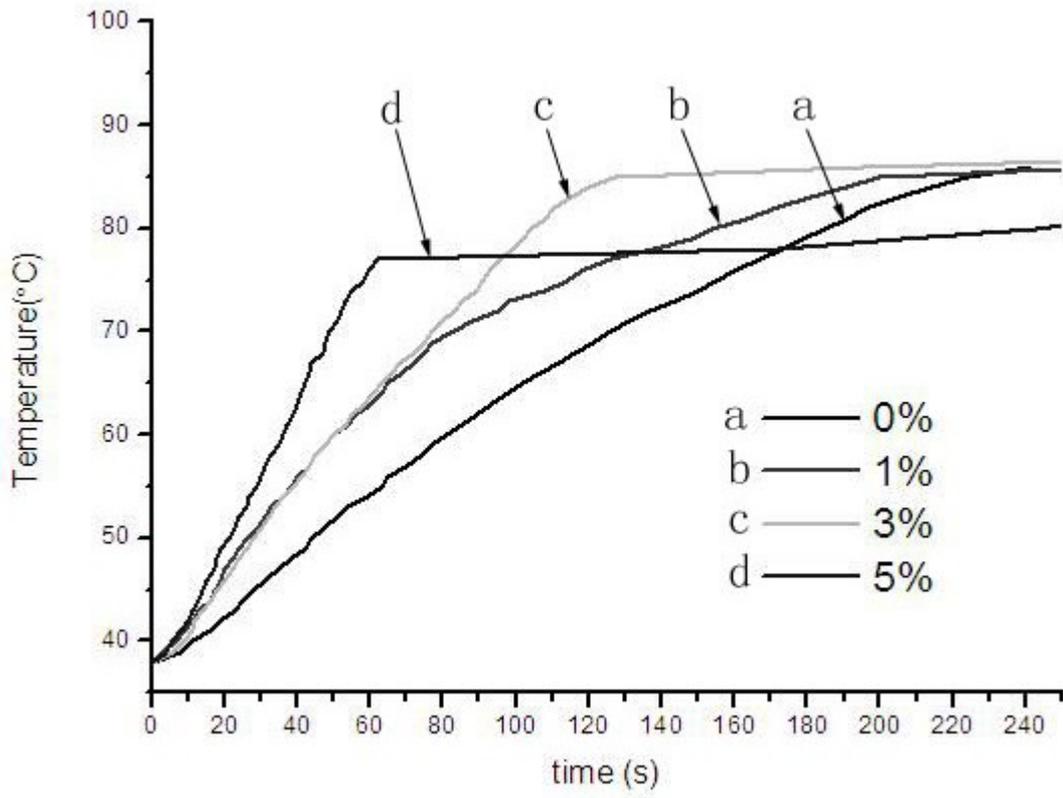


图5

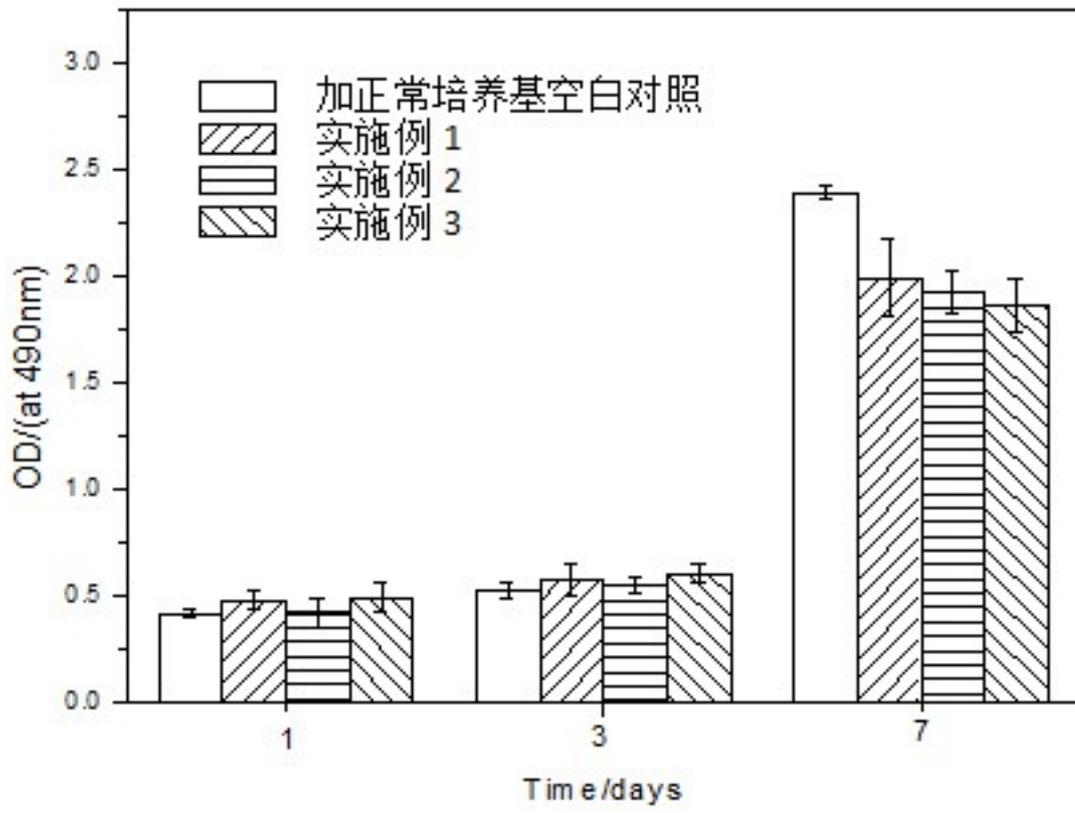


图6