



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103830775 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 04

(21) 申请号 201210488483. 5

(22) 申请日 2012. 11. 27

(71) 申请人 北京奥精医药科技有限公司

地址 100085 北京市海淀区中关村生物医药园A区4层417室

(72) 发明人 王昶明 崔菡 仇志焯

(51) Int. Cl.

A61L 27/46 (2006. 01)

A61L 27/48 (2006. 01)

A61L 27/50 (2006. 01)

A61L 27/56 (2006. 01)

A61L 27/40 (2006. 01)

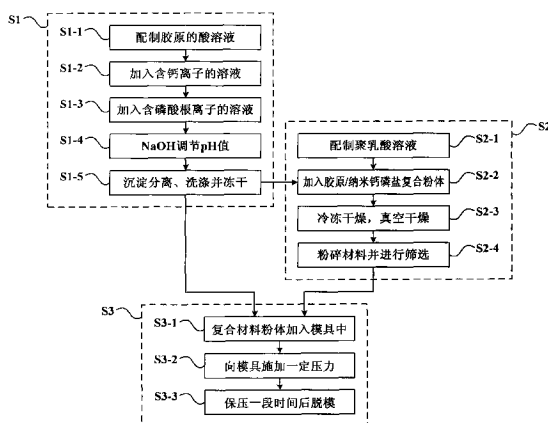
权利要求书4页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

高强度胶原基人工骨修复材料

(57) 摘要

本发明提供一种可用于人体承重部位骨缺损修复的高强度胶原基人工骨修复材料。该材料具有纳米钙磷盐和胶原分子自组装而成的化学组成和结构,从而具备与人体天然骨组织相似的仿生矿化结构。在力学性能方面,该材料具有与人体皮质骨近似的机械强度,可用于人体承重部位的骨缺损修复。本发明还提供了制备这种高强度胶原基人工骨修复材料的方法。



1. 一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,该材料为致密的均质有机 / 无机复合材料,其中,

有机相包括胶原,

无机相包括纳米钙磷盐,

有机相与无机相的质量比为 9/1 ~ 4/6。

2. 根据权利要求 1 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,该材料的有机相还包括高分子聚酯,所述高分子聚酯是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸 - 乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,有机相与无机相的质量比为 9/1 ~ 4/6,有机相中,胶原与高分子聚酯的质量比为 9/1 ~ 1/9。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,该材料的压缩强度为 65 ~ 150MPa,弯曲强度为 20 ~ 100MPa。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述纳米钙磷盐的粒径为 20 ~ 200nm,钙元素和磷元素的摩尔比为 1/1 ~ 2/1。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述纳米钙磷盐为纳米羟基磷灰石,粒径为 20 ~ 200nm。

6. 根据权利要求 2 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述高分子聚酯的分子量为 50,000 ~ 200,000。

7. 一种制备权利要求 1 所述高强度胶原基人工骨修复材料的方法,其特征在于包括以下步骤:

步骤 S1、纳米钙磷盐 / 胶原仿生复合材料粉体制备,具体包括:

步骤 S1-1、将胶原溶于盐酸、硝酸或醋酸中的任何一种,配制成胶原的酸溶液,其中胶原浓度为 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.0 \times 10^{-3} \text{g/mL}$;

步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加含钙离子的溶液,钙离子的加入量为每克胶原对应加入钙离子 0.01 ~ 0.16mol;

步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加含磷酸根离子的溶液,磷酸根离子的加入量与步骤 S1-2 中钙离子加入量的摩尔比为 $\text{Ca/P} = 1/1 \sim 2/1$;

步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 NaOH 溶液至混合体系 $\text{pH} = 6 \sim 8$,当 $\text{pH} = 5 \sim 6$ 时,混合体系开始出现沉淀,当 $\text{pH} = 7$ 时,混合体系出现白色悬浊液;

步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 24 ~ 120 小时,分离出沉淀并洗去杂质离子,随后进行冷冻干燥,研磨后获得复合材料粉体备用;

步骤 S2、复合材料的冷压成型,具体包括:

步骤 S2-1、称取一定量步骤 S1-5 所得的复合材料粉体,装入冷压模具中;

步骤 S2-2、向模具施加压力,并使施加在复合材料粉体上的压强达到 200 ~ 1400MPa;

步骤 S2-3、保持压力 30 ~ 300 秒,脱模后获得高强度胶原基人工骨修复材料。

8. 一种制备权利要求 2 所述高强度胶原基人工骨修复材料的方法,其特征在于包括以下步骤:

步骤 S1、纳米钙磷盐 / 胶原仿生复合材料粉体制备,具体包括:

步骤 S1-1、将胶原溶于盐酸、硝酸或醋酸中的任何一种,配制成胶原的酸溶液,其中胶原浓度为 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.0 \times 10^{-3} \text{g/mL}$;

步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加含钙离子的溶液,钙离子的加入量为每克胶原对应加入钙离子 0.01 ~ 0.16mol ;

步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加含磷酸根离子的溶液,磷酸根离子的加入量与步骤 S1-2 中钙离子加入量的摩尔比为 $\text{Ca/P} = 1/1 \sim 2/1$;

步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 NaOH 溶液至混合体系 $\text{pH} = 6 \sim 8$, 当 $\text{pH} = 5 \sim 6$ 时,混合体系开始出现沉淀,当 $\text{pH} = 7$ 时,混合体系出现白色悬浊液 ;

步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 24 ~ 120 小时,分离出沉淀并洗去杂质离子,随后进行冷冻干燥,研磨后获得复合材料粉体备用 ;

步骤 S2、胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料制备,具体包括 :

步骤 S2-1、将分子量为 50,000 ~ 200,000 的高分子聚酯在 40 ~ 70°C 下配制成质量浓度为 0.02 ~ 0.15g/mL 的高分子聚酯溶液,其中所述高分子聚酯是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸 - 乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,溶剂为 1,4- 二氧六环、二氯甲烷、氯仿或二甲基亚砷中的任何一种 ;

步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得高分子聚酯溶液中加入步骤 S1-5 所得的复合材料粉体,并混合均匀,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯混合悬液体系,其中复合材料粉体与高分子聚酯溶液中高分子聚酯的质量比为 1/2 ~ 3/2 ;

步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -20 ~ 4°C 环境中充分冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料 ;

步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛,筛选出粒径 100 ~ 600 μm 的复合材料粉体备用 ;

步骤 S3、复合材料的冷压成型,具体包括 :

步骤 S3-1、称取一定量步骤 S2-4 获得的复合材料粉体,装入冷压模具中 ;

步骤 S3-2、向模具施加压力,并使施加在复合材料粉体上的压强达到 200 ~ 1400MPa ;

步骤 S3-3、保持压力 30 ~ 300 秒,脱模后获得高强度胶原基人工骨修复材料。

9. 根据权利要求 8 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料的方法,其特征在于,步骤 S2-3 的将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -20 ~ 4°C 环境中充分冷冻后,还包括在液氮中进行深度冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料。

10. 一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,该材料为致密 - 多孔双层结构的有机 / 无机复合材料,其中 :

所述有机相包括胶原和高分子聚酯 ;所述高分子聚酯是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸 - 乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合 ;所述无机相包括纳米钙磷盐 ;有机相与无机相的质量比为 9/1 ~ 2/8 ;有机相中,胶原与高分子聚酯的质量比为 9/1 ~ 1/9 ;

所述双层结构中,下层为致密层,厚度为 0.5 ~ 5mm,压缩强度为 65 ~ 150MPa,弯曲强度为 20 ~ 100MPa ;上层为多孔结构层,厚度为 0.5 ~ 5mm,孔隙率为 50% ~ 80%。

11. 根据权利要求 10 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述纳米钙磷盐的粒径为 20 ~ 200nm,钙元素和磷元素的摩尔比为 1/1 ~ 2/1。

12. 根据权利要求 10 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述纳

米钙磷盐为纳米羟基磷灰石,粒径为 20 ~ 200nm。

13. 根据权利要求 10 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料,其特征在于,所述高分子聚酯的分子量为 50,000 ~ 200,000。

14. 一种制备权利要求 10-13 中任意一项所述高强度胶原基人工骨修复材料的方法,其特征在于包括以下步骤:

步骤 S1、纳米钙磷盐 / 胶原仿生复合材料粉体制备,具体包括:

步骤 S1-1、将胶原溶于盐酸、硝酸或醋酸中的任何一种,配制成胶原的酸溶液,其中胶原浓度为 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.0 \times 10^{-3}$ g/mL;

步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加含钙离子的溶液,钙离子的加入量为每克胶原对应加入钙离子 0.01 ~ 0.16mol;

步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加含磷酸根离子的溶液,磷酸根离子的加入量与步骤 S1-2 中钙离子加入量的摩尔比为 Ca/P = 1/1 ~ 2/1;

步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 NaOH 溶液至混合体系 pH = 6 ~ 8,当 pH = 5 ~ 6 时,混合体系开始出现沉淀,当 pH = 7 时,混合体系出现白色悬浊液;

步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 24 ~ 120 小时,分离出沉淀并洗去杂质离子,随后进行冷冻干燥,研磨后获得复合材料粉体备用;

步骤 S2、胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料制备,具体包括:

步骤 S2-1、将分子量为 50,000 ~ 200,000 的高分子聚酯在 40 ~ 70°C 下配制成质量体积浓度为 0.02 ~ 0.15g/mL 的高分子聚酯溶液,其中所述高分子聚酯是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,溶剂为 1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿或二甲基亚砷中的任何一种;

步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得高分子聚酯溶液中加入步骤 S1-5 所得的复合材料粉体,并混合均匀,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯混合悬液体系,其中复合材料粉体与高分子聚酯溶液中高分子聚酯的质量比为 1/2 ~ 3/2;

步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -20 ~ 4°C 环境中充分冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料;

步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛,筛选出粒径 100 ~ 600 μ m 的复合材料粉体备用;

步骤 S3、复合材料的冷压成型,具体包括:

步骤 S3-1、称取一定量步骤 S2-4 获得的复合材料粉体,装入冷压模具中;

步骤 S3-2、向模具施加压力,并使施加在复合材料粉体上的压强达到 200 ~ 1000MPa;

步骤 S3-3、保持压力 30 ~ 300 秒,脱模后获得所述致密层;

步骤 S4、在致密层材料上进一步构建多孔层,具体包括:

步骤 S4-1、以步骤 S3-3 获得的致密层为基底,重复步骤 S1-1 ~ S2-2,在致密层基底上覆盖步骤 S2-2 获得的胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯混合悬液,并静置 2 ~ 15min,使表面产生轻微溶解;

步骤 S4-2、将步骤 S4-1 获得的致密层及其上覆盖的混合悬液放入 -20 ~ -10°C 的低温环境中快速冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120

小时,制得致密-多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料。

15. 根据权利要求 14 所述的一种高强度胶原基人工骨修复材料的方法,其特征在于,步骤 S2-3 的将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 $-20 \sim 4^{\circ}\text{C}$ 环境中充分冷冻后,还包括在液氮中进行深度冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料。

高强度胶原基人工骨修复材料

技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料领域,涉及一种人工骨材料,具体涉及一种可用于人体承重部位骨缺损修复的高强度胶原基人工骨修复材料。

技术背景

[0002] 临床上由于创伤、感染、骨肿瘤等造成的承重部位骨缺损十分常见,针对这类缺损的修复,人们开发出钛合金、聚醚醚酮、碳纤维等多种材料,但这些材料在机械性能和生物活性方面均存在各自的缺陷。钛合金材料的弹性模量为人体骨的4~10倍,临床应用中存在应力遮挡现象,不利于骨修复。碳纤维材料易在表面产生磨屑,引发修复部位的组织炎症反应,影响修复效果。此外,钛合金、聚醚醚酮、碳纤维等材料的生物相容性均取决于它们的生物惰性,它们并不具备与人体天然骨组织形成骨性结合的生物活性,而是作为永久植入体使用,不参与人体的新陈代谢,最终作为异物存在于体内,因而长期修复效果不理想。

[0003] 人体天然骨组织主要由以胶原为主的有机成分和以羟基磷灰石为主的无机成分构成,其中胶原呈现规则排列的多级结构,并为羟基磷灰石提供了矿化模板,从而形成有序排列的矿化胶原复合体。模仿天然骨的成分及结构制造生物活性骨修复材料,将为修复部位提供与天然骨相似的微环境,有利于骨细胞的贴附、增殖,促进骨缺损的修复。

[0004] 近年来,人们已经研发出一些以胶原/羟基磷灰石为主要成分的硬组织修复产品,例如引导组织再生(guided tissue regeneration, GTR)膜等。这些产品中,胶原与羟基磷灰石的质量比为2/8~7/3,可以起到促进骨组织再生的作用。然而,这类GTR膜主要用于非承重部位骨修复,例如牙周骨缺损填充、脊柱横突融合等,其柔软的机械性能决定了其不能为修复部位提供力学支撑。此外,现有胶原/羟基磷灰石复合骨修复材料多为胶原和羟基磷灰石两种材料的物理混合,而不具备天然骨组织的多级结构。

[0005] 为了满足骨修复对材料的机械性能要求,以羟基磷灰石为代表的钙磷生物陶瓷材料得到了广泛研究,目前人们已经研制出具备一定机械强度的钙磷陶瓷支架材料,例如羟基磷灰石多孔生物陶瓷。这类材料主要通过烧结的方法使钙磷生物材料陶瓷化,从而获得一定的机械强度。然而,钙磷生物陶瓷制备过程中必不可少的烧结工艺极大限制了这类产品的化学组成,胶原等对骨组织修复有益的有机成分无法复合在最终产品中。烧结钙磷陶瓷由于其脆性也不适合用作承重部位骨修复材料。另一方面,有文献报道,纳米级羟基磷灰石较微米级颗粒更有利于细胞的成骨分化,即使原料采用的是纳米级羟基磷灰石(粒径<100nm),烧结过后其晶粒也会长大至微米级,从而大大降低材料的成骨活性。

[0006] 因此,现有技术和产品尚不能提供用于人体承重部位骨修复的生物活性材料,无法满足这类临床修复的需求。

发明内容

[0007] 针对上述现有技术的不足,本发明提供一种高强度胶原基人工骨修复材料。该材料具有纳米钙磷盐和胶原分子自组装而成的化学组成和结构,从而具备与人体天然骨组织

相似的仿生矿化结构。在力学性能方面,该材料具有与人体皮质骨近似的机械强度,可用于人体承重部位的骨缺损修复。本发明还提供了制备这种高强度胶原基人工骨修复材料的方法。

[0008] 本发明的第一方面,提供了一种高强度胶原基人工骨修复材料。该材料为致密的均质有机/无机复合材料,其中有机相包括胶原,还可以包括高分子聚酯,所述高分子聚酯可以是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,无机相包括纳米钙磷盐。复合材料的有机相与无机相的质量比为 9/1 ~ 4/6。当含有高分子聚酯时,复合材料的有机相中胶原与高分子聚酯的质量比为 9/1 ~ 1/9。

[0009] 所述高强度胶原基人工骨修复材料的压缩强度为 65 ~ 150MPa,弯曲强度为 20 ~ 100MPa。

[0010] 所述纳米钙磷盐的粒径为 20 ~ 200nm,钙元素和磷元素的摩尔比为 1/1 ~ 2/1。进一步地,所述纳米钙磷盐为纳米羟基磷灰石,粒径为 20 ~ 200nm。

[0011] 所述高分子聚酯的分子量为 50,000 ~ 200,000。

[0012] 本发明的第二方面,提供了本发明第一方面所述高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法,包括以下操作步骤:

[0013] 步骤 S1、纳米钙磷盐/胶原仿生复合材料粉体制备,具体包括:

[0014] 步骤 S1-1、将胶原溶于盐酸、硝酸或醋酸中的任何一种,配制成胶原的酸溶液,其中胶原浓度为 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.0 \times 10^{-3}$ g/mL;

[0015] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加含钙离子的溶液,钙离子的加入量为每克胶原对应加入钙离子 0.01 ~ 0.16mol;

[0016] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加含磷酸根离子的溶液,磷酸根离子的加入量与步骤 S1-2 中钙离子加入量的摩尔比为 Ca/P = 1/1 ~ 2/1;

[0017] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 NaOH 溶液至混合体系 pH = 6 ~ 8,当 pH = 5 ~ 6 时,混合体系开始出现沉淀,当 pH = 7 时,混合体系出现白色悬浊液;

[0018] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 24 ~ 120 小时,分离出沉淀并洗去杂质离子,随后进行冷冻干燥,研磨后获得复合材料粉体备用。

[0019] 步骤 S2、胶原/纳米钙磷盐/高分子聚酯复合材料制备,具体包括:

[0020] 步骤 S2-1、将分子量为 50,000 ~ 200,000 的高分子聚酯在 40 ~ 70°C 下配制成质量体积浓度为 0.02 ~ 0.15g/mL 的高分子聚酯溶液,其中所述高分子聚酯可以是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,所述溶剂为 1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿或二甲基亚砷中的任何一种;

[0021] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得高分子聚酯溶液中加入步骤 S1-5 所得的复合材料粉体,并混合均匀,制得胶原/纳米钙磷盐/高分子聚酯混合悬液体系,其中复合材料粉体与高分子聚酯溶液中高分子聚酯的质量比为 1/2 ~ 3/2;

[0022] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -20 ~ 4°C 环境中充分冷冻,还可以在液氮中进行深度冷冻,然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时,再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时,制得胶原/纳米钙磷盐/高分子聚酯复合材料;

[0023] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛,筛选出粒径 100 ~ 600 μm 的复合材料粉体备用。

[0024] 步骤 S3、复合材料的冷压成型,具体包括:

[0025] 步骤 S3-1、称取一定量步骤 S2-4 获得的复合材料粉体,装入冷压模具中;

[0026] 步骤 S3-2、向模具施加压力,并使施加在复合材料粉体上的压强达到 200 ~ 1400MPa;

[0027] 步骤 S3-3、保持压力 30 ~ 300 秒,脱模后获得高强度胶原基人工骨修复材料。

[0028] 上述操作步骤用于制备含有胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯三种组分的高强度胶原基人工骨修复材料。当所制备的高强度胶原基人工骨修复材料仅含有胶原和纳米钙磷盐两种组分,而不含高分子聚酯时,制备过程跳过步骤 S2,而步骤 S3-1 则变为:称取一定量步骤 S1-5 获得的复合材料粉体,装入冷压模具中,其余步骤不变。

[0029] 本发明的第三方面,提供了一种高强度胶原基人工骨修复材料。该材料为致密-多孔双层结构的有机 / 无机复合材料,其中有机相包括胶原和高分子聚酯,所述高分子聚酯可以是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,无机相包括纳米钙磷盐,有机相与无机相的质量比为 9/1 ~ 2/8,有机相中,胶原与高分子聚酯的质量比为 9/1 ~ 1/9。

[0030] 所述双层结构中:下层为致密层,厚度为 0.5 ~ 5mm,压缩强度为 65 ~ 150MPa,弯曲强度为 20 ~ 100MPa;上层为多孔结构层,厚度为 0.5 ~ 5mm,孔隙率为 50% ~ 80%。

[0031] 所述纳米钙磷盐的粒径为 20 ~ 200nm,钙元素和磷元素的摩尔比为 1/1 ~ 2/1。进一步地,所述纳米钙磷盐为纳米羟基磷灰石,粒径为 20 ~ 200nm。

[0032] 所述高分子聚酯的分子量为 50,000 ~ 200,000。

[0033] 本发明的第四方面,提供了本发明第三方面所述致密-多孔双层高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法,包括以下操作步骤:

[0034] 步骤 S1、纳米钙磷盐 / 胶原仿生复合材料粉体制备,具体包括:

[0035] 步骤 S1-1、将胶原溶于盐酸、硝酸或醋酸中的任何一种,配制成胶原的酸溶液,其中胶原浓度为 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.0 \times 10^{-3}$ g/mL;

[0036] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加含钙离子的溶液,钙离子的加入量为每克胶原对应加入钙离子 0.01 ~ 0.16mol;

[0037] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加含磷酸根离子的溶液,磷酸根离子的加入量与步骤 S1-2 中钙离子加入量的摩尔比为 Ca/P = 1/1 ~ 2/1;

[0038] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 NaOH 溶液至混合体系 pH = 6 ~ 8,当 pH = 5 ~ 6 时,混合体系开始出现沉淀,当 pH = 7 时,混合体系出现白色悬浊液;

[0039] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 24 ~ 120 小时,分离出沉淀并洗去杂质离子,随后进行冷冻干燥,研磨后获得复合材料粉体备用。

[0040] 步骤 S2、胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料制备,具体包括:

[0041] 步骤 S2-1、将分子量为 50,000 ~ 200,000 的高分子聚酯在 40 ~ 70°C 下配制成质量体积浓度为 0.02 ~ 0.15g/mL 的高分子聚酯溶液,其中所述高分子聚酯可以是聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯其中一种或多种复合,溶剂为 1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿或二甲基亚砜中的任何一种;

[0042] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得高分子聚酯溶液中加入步骤 S1-5 所得的复合材料粉体,并混合均匀,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯混合悬液体系,其中复合材料粉体与

高分子聚酯溶液中高分子聚酯的质量比为 $1/2 \sim 3/2$ ；

[0043] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 $-20 \sim 4^{\circ}\text{C}$ 环境中充分冷冻，还可以在液氮中进行深度冷冻，然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时，再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时，制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯复合材料。

[0044] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛，筛选出粒径 $100 \sim 600 \mu\text{m}$ 的复合材料粉体备用；

[0045] 步骤 S3、复合材料的冷压成型，具体包括：

[0046] 步骤 S3-1、称取一定量步骤 S2-4 获得的复合材料粉体，装入冷压模具中；

[0047] 步骤 S3-2、向模具施加压力，并使施加在复合材料粉体上的压强达到 $200 \sim 1400\text{MPa}$

[0048] 步骤 S3-3、保持压力 30 ~ 300 秒，脱模后获得所述致密层。

[0049] 步骤 S4、在致密层材料上进一步构建多孔层，具体包括：

[0050] 步骤 S4-1、以步骤 S3-3 获得的致密层为基底，重复步骤 S1-1 ~ S2-2，在致密层基底上覆盖步骤 S2-2 获得的胶原 / 纳米钙磷盐 / 高分子聚酯混合悬液，并静置 2 ~ 15min，使表面产生轻微溶解；

[0051] 步骤 S4-2、将步骤 S4-1 获得的致密层及其上覆盖的混合悬液放入 $-20 \sim -10^{\circ}\text{C}$ 的低温环境中快速冷冻，然后冷冻干燥 24 ~ 72 小时，再转移至真空干燥箱中真空干燥 72 ~ 120 小时，制得所述致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料。

[0052] 实施本发明，可以制备出具有与人体皮质骨机械性能相当的高强度胶原基人工骨材料，能够满足临床上承重部位骨修复的需求。该材料具有胶原和纳米钙磷盐等人体天然骨组织的主要成分，且纳米钙磷盐和胶原分子自组装成与天然骨中类似的微观结构，在成分和结构上均为骨细胞的贴附和增殖提供了极佳的微环境。总而言之，本发明所提供的高强度胶原基人工骨材料具备良好的生物活性和优异的机械性能，且能够降解，填补了目前临床上高强度生物活性骨修复材料的一大空白，具有广阔的应用前景。

附图说明

[0053] 图 1 为根据本发明的第二方面，高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法工艺流程图；

[0054] 图 2A 和图 2B 为根据本发明的第一方面，一种用于人体脊柱融合的高强度胶原基人工骨修复材料示意图，其中图 2A 为主视图，图 2B 为侧视图；

[0055] 图 3 为根据本发明的第一方面，一种用于人体椎板修复的高强度胶原基人工骨修复材料示意图；

[0056] 图 4 为根据本发明的第三方面，致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料结构示意图；

[0057] 图 5 为根据本发明的第四方面，致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法工艺流程图。

具体实施方式

[0058] 为了更好的说明本发明的内容，下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步说

明。

[0059] 实施例 1, 高强度胶原 / 纳米钙磷盐复合人工骨的制备

[0060] 图 1 所示为本发明高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法工艺流程图。根据图 1 所示步骤, 高强度胶原 / 纳米钙磷盐复合人工骨的制备方法为:

[0061] 步骤 S1-1、将 1g 胶原溶于 2L 浓度为 0.5mol/L 的醋酸溶液, 配制成胶原的酸溶液;

[0062] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液, 缓慢滴加 100mL 浓度为 1mol/L 的 CaCl_2 溶液;

[0063] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液, 缓慢滴加 100mL 浓度为 0.6mol/L 的 Na_2HPO_4 溶液;

[0064] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液, 缓慢滴加 1mol/L 的 NaOH 溶液至混合体系 $\text{pH} = 7$;

[0065] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 48 小时, 过滤出沉淀, 并用去离子水离心洗涤 5 次, 随后进行冷冻干燥, 研磨后获得干粉备用。

[0066] 由于本实施例制备的复合人工骨不涉及高分子聚酯, 因此不需要步骤 S2, 而直接进入步骤 S3。

[0067] 步骤 S3-1、称取 0.6g 步骤 S1-5 所得的干粉, 装入直径 12mm 的模具凹槽中;

[0068] 步骤 S3-2、向模具加压并达到 75kN;

[0069] 步骤 S3-3、保持压力 90 秒, 脱模后获得高强度胶原 / 纳米钙磷盐复合人工骨。

[0070] 该复合人工骨外形为 $\Phi = 12\text{mm}$, $h = 3\text{mm}$ 圆片。经测试, 该复合人工骨密度为 $1.77\text{g}/\text{cm}^3$, 压缩强度为 98MPa, 弯曲强度为 32MPa, 适用于承重部位人体骨缺损的修复。

[0071] 实施例 2, 高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合人工骨的制备

[0072] 首先, 按照实施例 1 步骤 S1-1 ~ S1-5 所述进行胶原 / 纳米钙磷盐复合材料制备。

[0073] 然后, 进行胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合材料的制备, 具体包括:

[0074] 步骤 S2-1、取分子量为 100,000 的聚乳酸 1g 在 50°C 下溶于 10mL 1,4- 二氧六环中, 配制成聚乳酸溶液;

[0075] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得聚乳酸溶液中加入步骤 S1-5 所制得的干粉 1g, 并混合均匀, 制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸混合悬液体系;

[0076] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -10°C 冷冻 2 小时, 然后冷冻干燥 48 小时, 再转移至真空度为 -0.1MPa 的真空干燥箱中室温下干燥 72 小时, 制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合材料;

[0077] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛, 筛选出粒径 $100 \sim 500 \mu\text{m}$ 的复合材料粉体备用。

[0078] 最后, 按照实施例 1 步骤 S3-1 ~ S3-3 所述进行操作, 但步骤 S3-2 中施加压力为 120kN, 其余操作和工艺参数不变, 从而获得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合人工骨。

[0079] 经测试, 该复合人工骨密度为 $1.85\text{g}/\text{cm}^3$, 压缩强度为 129MPa, 弯曲强度为 62MPa, 适用于承重部位人体骨缺损的修复。

[0080] 实施例 3, 高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸 - 乙醇酸共聚物复合人工骨的制备

[0081] 按照实施例 2 所述步骤进行材料制备。其中, 步骤 S2-1 所述聚乳酸替换为分子量为 120,000 的聚乳酸 - 乙醇酸共聚物 (乳酸 / 乙醇酸 = 50/50), 步骤 S3-2 中施加压力为

155kN,其余操作和工艺参数不变,从而获得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸 - 乙醇酸共聚物复合人工骨。

[0082] 经测试,该复合人工骨密度为 $1.85\text{g}/\text{cm}^3$,压缩强度为 145MPa ,弯曲强度为 84MPa ,适用于承重部位人体骨缺损的修复。

[0083] 实施例 4,高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚己内酯复合脊柱融合器的制备

[0084] 图 2A 和 2B 所示为本发明一种用于人体脊柱融合的高强度胶原基人工骨示意图,其中图 2A 为主视图,图 2B 为侧视图。该人工骨材料具体为一种胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚己内酯复合脊柱融合器。根据图 1 所示步骤,该脊柱融合器的制备方法为:

[0085] 步骤 S1-1、将 1g 胶原溶于 1L 浓度为 $0.1\text{mol}/\text{L}$ 的 HCl 溶液,配制成胶原的酸溶液;

[0086] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加 150mL 浓度为 $1\text{mol}/\text{L}$ 的 CaCl_2 溶液;

[0087] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液,缓慢滴加 100mL 浓度为 $1\text{mol}/\text{L}$ 的 H_3PO_4 溶液;

[0088] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液,缓慢滴加 $0.5\text{mol}/\text{L}$ 的 NaOH 溶液至混合体系 $\text{pH} = 7$;

[0089] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 72 小时,过滤出沉淀,并用去离子水抽滤洗涤 5 遍,随后进行冷冻干燥,研磨后获得干粉备用。

[0090] 步骤 S2-1、取分子量为 $100,000$ 的聚己内酯 1g 在 50°C 下溶于 10mL 二氯甲烷中,配制成聚己内酯溶液;

[0091] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得聚己内酯溶液中加入步骤 S1-5 所制得的干粉 1g ,并混合均匀,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚己内酯混合悬液体系;

[0092] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 -10°C 冷冻 2 小时后转移至液氮中进行深度冷冻,然后冷冻干燥 48 小时,再转移至真空度为 -0.1MPa 的真空干燥箱中室温下干燥 72 小时,制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚己内酯复合材料;

[0093] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛,筛选出粒径 $100 \sim 500 \mu\text{m}$ 的复合材料粉体备用。

[0094] 步骤 S3-1、称取 1.66g 步骤 S2-4 所得的干粉,装入压制脊柱融合器的模具中;

[0095] 步骤 S3-2、向模具加压并达到 120kN ;

[0096] 步骤 S3-3、保持压力 240 秒,脱模后获得高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚己内酯复合脊柱融合器。

[0097] 经测试,该脊柱融合器密度为 $1.8\text{g}/\text{cm}^3$,压缩强度为 106MPa ,满足临床上脊柱融合材料的要求。

[0098] 实施例 5,高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乙醇酸复合人工椎板的制备

[0099] 图 3 所示为本发明一种用于椎板修复的高强度胶原基人工骨示意图。该人工骨材料具体为一种胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乙醇酸复合人工椎板。根据图 1 所示步骤,该人工椎板的制备方法为:

[0100] 步骤 S1-1、将 6g 胶原溶于 3L 浓度为 $0.1\text{mol}/\text{L}$ 的 HNO_3 溶液,配制成胶原的酸溶液;

[0101] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液,缓慢滴加 750mL 浓度为 $1\text{mol}/\text{L}$ 的

Ca(NO₃)₂ 溶液；

[0102] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液，缓慢滴加 750mL 浓度为 1mol/L 的 (NH₄)₂HPO₄ 溶液；

[0103] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液，缓慢滴加 0.5mol/L 的 NaOH 溶液至混合体系 pH = 7；

[0104] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 96 小时，过滤出沉淀，并用去离子水抽滤洗涤 5 遍，随后进行冷冻干燥，研磨后获得干粉备用。

[0105] 步骤 S2-1、取分子量为 150,000 的聚乙醇酸 9g 在 65℃ 下溶于 200mL 氯仿中，配制成聚乙醇酸溶液；

[0106] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得聚乙醇酸溶液中加入步骤 S1-5 所制得的干粉 6g，并混合均匀，制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乙醇酸混合悬液体系；

[0107] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 0℃ 冷冻 2 小时后转移至液氮中深度冷冻，然后冷冻干燥 72 小时，再转移至真空度为 -0.1MPa 的真空干燥箱中室温下干燥 96 小时，制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乙醇酸复合材料；

[0108] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛，筛选出粒径 200 ~ 500 μm 的复合材料粉体备用。

[0109] 步骤 S3-1、称取 11g 步骤 S2-4 所得的复合材料粉体，装入压制人工椎板的模具中；

[0110] 步骤 S3-2、向模具加压并达到 900kN；

[0111] 步骤 S3-3、保持压力 270 秒，脱模后获得高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乙醇酸复合人工椎板。

[0112] 该人工椎板跨度 45mm，长 30mm，厚 4mm，高 9mm。经测试，该复合人工骨密度为 1.74g/cm³，压缩强度为 98MPa，弯曲强度为 36MPa，满足临床上椎板修复的要求。

[0113] 实施例 6，致密 - 多孔双层高强度胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合骨修复体的制备

[0114] 图 4 所示为本发明致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料结构示意图，其中下层为致密层，厚度为 2mm，上层为多孔层，厚度为 1mm。图 5 所示为本发明制备致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料的制备方法工艺流程图。根据图 5 所示步骤，图 4 所示人工骨修复材料的制备方法为：

[0115] 步骤 S1-1、将 0.3g 胶原溶于 3L 浓度为 0.2mol/L 的醋酸溶液，配制成胶原的酸溶液；

[0116] 步骤 S1-2、持续搅拌步骤 S1-1 所得溶液，缓慢滴加 100mL 浓度为 0.15mol/L 的 CaCl₂ 溶液；

[0117] 步骤 S1-3、持续搅拌步骤 S1-2 所得溶液，缓慢滴加 60mL 浓度为 0.15mol/L 的 (NH₄)₂HPO₄ 溶液；

[0118] 步骤 S1-4、持续搅拌步骤 S1-3 所得溶液，缓慢滴加 0.2mol/L 的 NaOH 溶液至混合体系 pH = 7；

[0119] 步骤 S1-5、将步骤 S1-4 所得混合体系静置 36 小时，过滤出沉淀，并用去离子水离心洗涤 5 遍，随后进行冷冻干燥，研磨后获得干粉备用。

[0120] 步骤 S2-1、取分子量为 50,000 的聚乳酸 0.2g 在 60℃ 下溶于 1.5mL 二甲基亚砜中，

配制成聚乳酸溶液；

[0121] 步骤 S2-2、在步骤 S2-1 所得聚乳酸溶液中加入步骤 S1-5 所制得的干粉 0.25g，并混合均匀，制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸混合悬液体系；

[0122] 步骤 S2-3、将步骤 S2-2 获得的混合悬液体系置于 0℃ 冷冻 2 小时，然后冷冻干燥 24 小时，再转移至真空度为 -0.1MPa 的真空干燥箱中室温下干燥 72 小时，制得胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸复合材料；

[0123] 步骤 S2-4、对步骤 S2-3 制得的复合材料进行粉碎并过筛，筛选出粒径 100 ~ 500 μm 的复合材料粉体备用。

[0124] 步骤 S3-1、称取 0.22g 步骤 S2-4 所得的复合材料粉体，装入长 10mm，宽 6mm 的模具凹槽中；

[0125] 步骤 S3-2、向模具加压并达到 25kN；

[0126] 步骤 S3-3、保持压力 240 秒，脱模后获得所需致密层。

[0127] 步骤 S4-1、以步骤 S3-3 获得的致密层为基底，重复步骤 S1-1 ~ S2-2，在致密层基底上覆盖步骤 S2-2 获得的胶原 / 纳米钙磷盐 / 聚乳酸混合悬液 70 μL，静置 10min，此时表面产生轻微溶解；

[0128] 步骤 S4-2、将步骤 S4-1 所述涂覆混合悬液的致密层放入 -20℃ 的低温环境中快速冷冻，然后冷冻干燥 36 小时，再转移至真空干燥箱中真空干燥 96 小时，制得致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料。

[0129] 该致密 - 多孔双层结构高强度胶原基人工骨修复材料长 10mm，宽 6mm，总厚度 3mm。经测试，该双层人工骨的致密层密度为 1.83g/cm³，多孔层密度为 0.35g/cm³，双层人工骨复合体压缩强度为 81MPa，弯曲强度为 30MPa，适合临床皮质骨 - 松质骨综合缺损的修复需求。

[0130] 对比例 1

[0131] 按照实施例 1 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-2 所述压力为 15kN，其余工艺参数保持不变。

[0132] 对比例 2

[0133] 按照实施例 1 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-2 所述压力为 170kN，其余工艺参数保持不变。

[0134] 对比例 3

[0135] 按照实施例 1 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-3 所述保压时间为 0 秒，其余工艺参数保持不变。

[0136] 对比例 4

[0137] 按照实施例 2 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-2 所述压力为 15kN，其余工艺参数保持不变。

[0138] 对比例 5

[0139] 按照实施例 2 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-2 所述压力为 170kN，其余工艺参数保持不变。

[0140] 对比例 6

[0141] 按照实施例 3 所述步骤制备复合人工骨材料，其中，步骤 S3-2 所述压力为 10kN，其余工艺参数保持不变。

[0142] 对比例 7

[0143] 按照实施例 3 所述步骤制备复合人工骨材料,其中,步骤 S3-2 所述压力为 170kN,其余工艺参数保持不变。

[0144] 对比例 8

[0145] 按照实施例 3 所述步骤制备复合人工骨材料,其中,步骤 S3-2 所述压力为 120kN,步骤 S3-3 所述保压时间为 10s,其余工艺参数保持不变。

[0146] 对比例 9

[0147] 按照实施例 4 所述步骤制备复合脊柱融合器,其中,步骤 S3-2 所述压力为 25kN,其余工艺参数保持不变。

[0148] 对比例 10

[0149] 按照实施例 4 所述步骤制备复合脊柱融合器,其中,步骤 S3-2 所述压力为 225kN,其余工艺参数保持不变。

[0150] 对比例 11

[0151] 按照实施例 4 所述步骤制备复合脊柱融合器,其中,步骤 S3-3 所述保压时间为 20 秒,其余工艺参数保持不变。

[0152] 对比例 12

[0153] 按照实施例 5 所述步骤制备复合人工椎板,其中,步骤 S3-2 所述压力为 100kN,其余工艺参数保持不变。

[0154] 对比例 13

[0155] 按照实施例 5 所述步骤制备复合人工椎板,其中,步骤 S3-2 所述压力为 200kN,其余工艺参数保持不变。

[0156] 对上述对比例获得的材料进行力学性能测试,测试结果如下表所列:

[0157]

对比例	冷压压强	保压时间	样品机械性能
对比例 1	133MPa	90s	压缩强度 32MPa, 弯曲强度 21MPa
对比例 2	1503MPa	90s	样品分层、脱模时裂开
对比例 3	663MPa	0s	样品脱模后产生裂纹
对比例 4	133MPa	90s	压缩强度 35MPa, 弯曲强度 22MPa
对比例 5	1503MPa	90s	样品分层、脱模时裂开
对比例 6	88MPa	90s	材料未成型, 脱模时散开
对比例 7	1503MPa	90s	样品脱模时分层、裂开
对比例 8	1061MPa	10s	样品脱模后产生裂纹
对比例 9	162MPa	240s	压缩强度 46MPa, 弯曲强度 23MPa

对比例 10	1461MPa	240s	样品分层、脱模时裂开
对比例 11	779MPa	20s	样品脱模后产生裂纹
对比例 12	74MPa	270s	材料未成型,脱模时散开
对比例 13	148MPa	270s	压缩强度 34MPa, 弯曲强度 20MPa

[0158] 根据上述对比例,可以看出:

[0159] 当步骤 S3-2 中施加的压力太小时,样品无法成型(对比例 6、11)或机械性能很差,无法满足人体承重部位骨修复要求(对比例 1、4、8、12);

[0160] 当步骤 S3-2 中施加的压力太大时,样品在压制过程中产生分层,脱模时裂开(对比例 2、5、9);

[0161] 当步骤 S3-3 中保压时间过短(对比例 8、11)甚至未保压(对比例 3)时,即使步骤 S3-2 中施加的压力符合材料成型条件,但由于内部残余应力等原因,使得样品在脱模后很快产生裂纹,从而导致产品制备失败。

[0162] 对比例 14

[0163] 按照实施例 4 所述步骤制备双层复合骨修复体,其中,步骤 S4-1 中在致密层基底上覆盖步骤 S2-2 获得的胶原/纳米钙磷盐/聚乳酸混合悬液后不静置,而直接进入步骤 S4-2 的冷冻和冷冻干燥,其余工艺参数保持不变。

[0164] 经检测,按上述对比例 14 的工艺所制备的 10 个样品中,6 个在冷冻干燥后致密层和多孔层发生脱落,其余样品在拿取、移动、检测过程中均发生致密层和多孔层脱落的现象。这是由于上述实施例 4 的步骤 S4-1 中,静置过程能够使致密层基底的上表面产生轻微溶解,使得致密层与多孔层之间产生了一个过渡层,使得致密层与多孔层之间能够结合在一起。因此,在制备致密-多孔双层复合骨修复体过程中,步骤 S4-1 所述静置过程是必不可少的。

[0165] 本发明是根据特定实施例进行描述的,但本领域的技术人员应明白在不脱离本发明范围时,可进行各种变化和等同替换。此外,为适应本发明技术的特定场合或材料,可对本发明进行诸多修改而不脱离其保护范围。因此,本发明并不限于在此公开的特定实施例,而包括所有落入到权利要求保护范围的实施例。

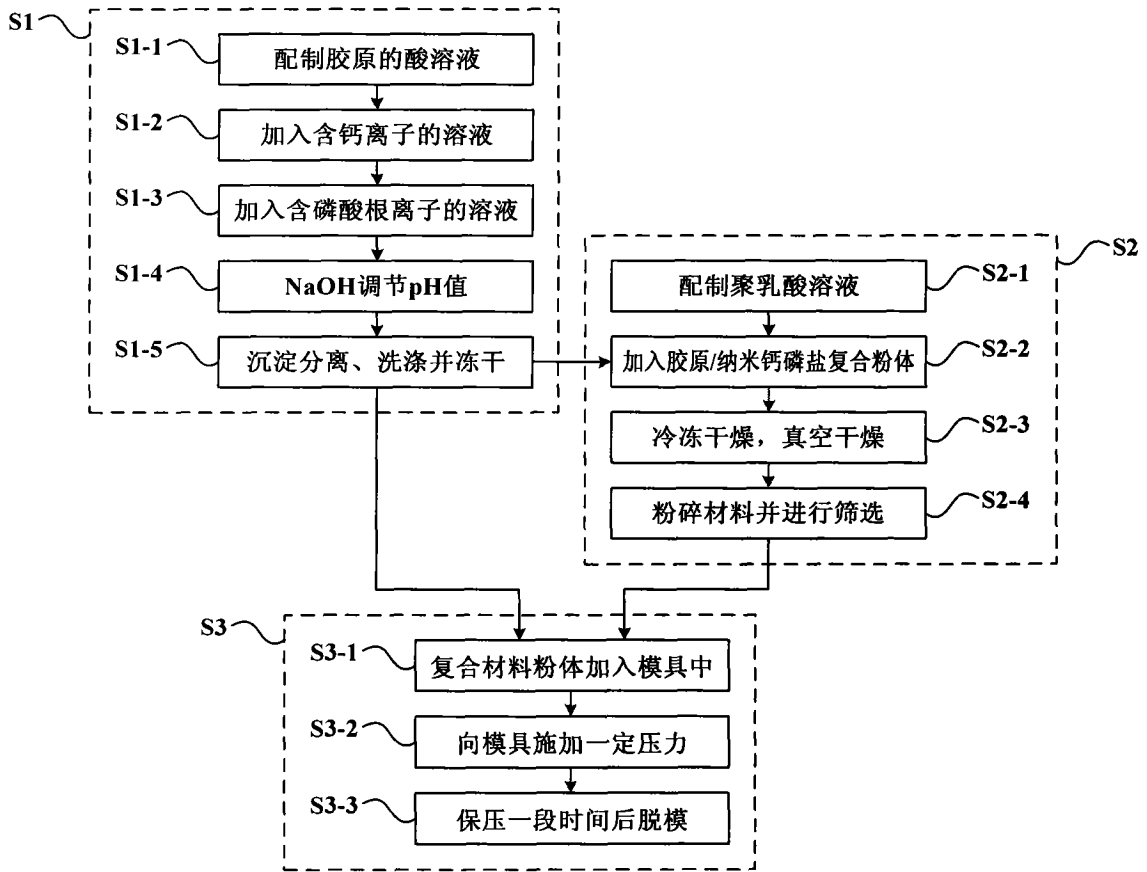


图 1

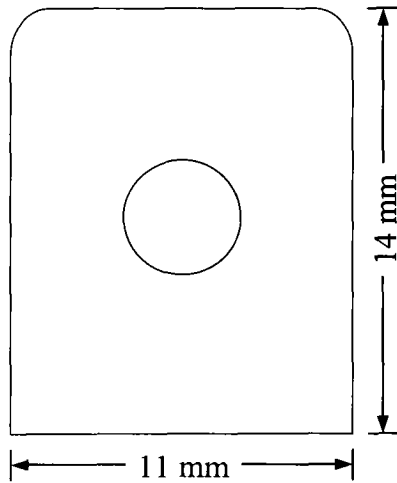


图 2A

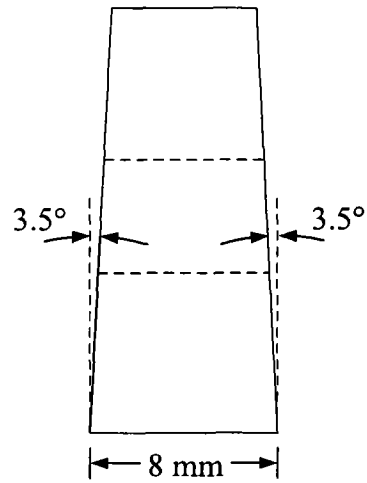


图 2B

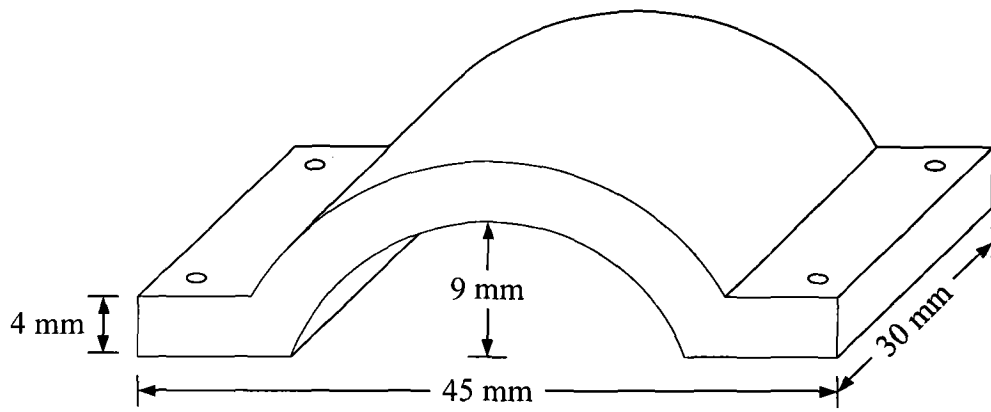


图 3

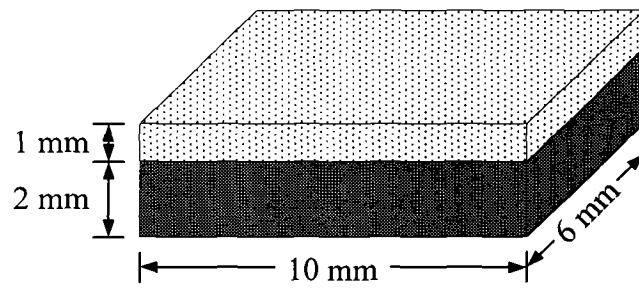


图 4

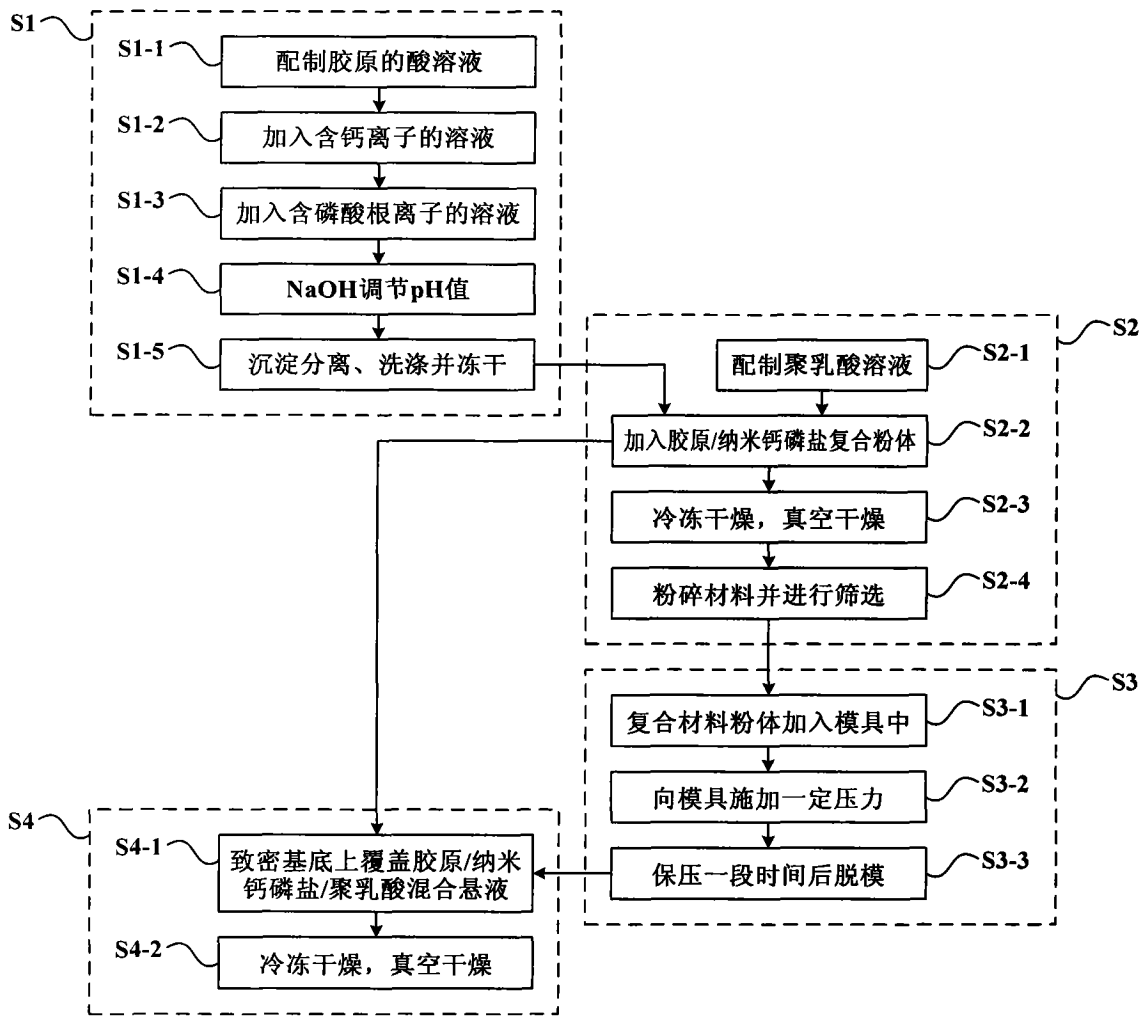


图 5