



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105597153 B

(45)授权公告日 2018.09.21

(21)申请号 201610041539.0

(22)申请日 2016.01.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105597153 A

(43)申请公布日 2016.05.25

(66)本国优先权数据
201610022558.9 2016.01.14 CN

(73)专利权人 北京化工大学
地址 100029 北京市朝阳区北三环东路15号

(72)发明人 吕珊珊 王洁欣 孙宝昌 罗勇
陈建峰 彭晗

(74)专利代理机构 北京正理专利代理有限公司
11257

代理人 张文祎 赵晓丹

(51)Int.Cl.

A61L 27/42(2006.01)

A61L 27/50(2006.01)

(56)对比文件

CN 103830775 A,2014.06.04,

CN 102908664 A,2013.02.06,

CN 105000541 A,2015.10.28,

CN 103656756 A,2014.03.26,

A. Joseph Nathanael et al..Large scale synthesis of hydroxyapatite nanospheres by high gravity method.《Chemical Engineering Journal》.2011,第173卷第846-854页.

审查员 买芳

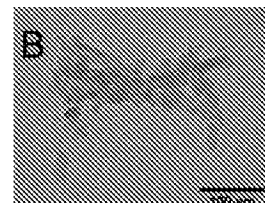
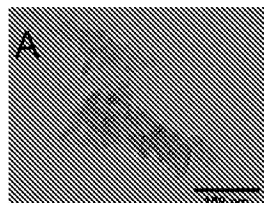
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法

(57)摘要

本发明公开一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法。所述方法包括如下步骤：分别配制Ca(NO₃)₂与Na₃PO₄溶液，将蛋白溶于Ca(NO₃)₂溶液中，按照一定的钙磷摩尔比控制进料，在旋转填充床内反应；将反应后的沉淀在室温下陈化；抽滤、洗涤、干燥并研磨得到纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料；将研磨后的复合材料粉末倒入圆柱压片模具中压铸成圆柱形材料。该方法将超重力技术与共沉淀原位和成法相结合，高效制备高有机物含量的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料。通过控制原料组分浓度和旋转填充床转速等反应条件，制备出人工仿骨材料。此法不仅效率高、成本低、设备简单、工艺安全稳定，而且产物有机含量高且可控产，所需原料蛋白具有普适性，同时为批量生产生物材料提供了一种新途径。



1. 一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

1) 分别配制 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 与 Na_3PO_4 溶液,将一定量的蛋白溶于 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中,按照1.6-1.7:1的钙磷摩尔比控制 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液与 Na_3PO_4 溶液进料,在旋转填充床内进行反应;

2) 将反应后的沉淀在室温下陈化;

3) 抽滤、洗涤、干燥并研磨得到纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料;

4) 将研磨后的复合材料粉末倒入圆柱压片模具中压铸成圆柱形材料;

所述蛋白选自明胶、丝蛋白和胶原蛋白中的一种或多种;所述蛋白的加入量为反应理论产物质量的10-38wt%;蛋白加入 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液后调节溶液的pH值为9.5-10.5。

2. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤1)中,所述 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液的浓度为0.09-0.11 mol/L;所述 Na_3PO_4 溶液的浓度为0.09-0.11 mol/L。

3. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤1)中,所述 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液的进料流速为60-70 L/h;所述 Na_3PO_4 溶液的进料流速为35-44 L/h。

4. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤1)中,旋转填充床的转速为800 r/min~2000 r/min。

5. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤1)中,旋转填充床的转速为1500 r/min~1700 r/min。

6. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤2)中,陈化的时间为14-18 h。

7. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤3)中,利用滤膜和抽滤装置将产物固液分离,采用去离子水反复洗涤至洗涤后的液体无导电率,干燥温度为70-90℃,干燥时间8-12 h。

8. 根据权利要求1所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于:步骤4)中,压铸压力为4-6 MPa,压铸时间为4-6 min。

9. 根据权利要求1-8任一所述的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,其特征在于,包括如下具体步骤:

1) 以 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 为原料,配制0.1 mol/L的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液与0.1 mol/L的 Na_3PO_4 溶液,称取反应理论产物质量38wt%的蛋白溶于 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中混合均匀并调节pH为10,按照1.67:1的钙磷摩尔比控制进料,将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 与 Na_3PO_4 溶液分别以67.5 L/h和40.5 L/h流速在室温下泵入旋转填料床反应,旋转填充床的转速为1600 r/min;

2) 将反应后的沉淀在室温下陈化16 h;

3) 利用滤膜和抽滤装置将产物固液分离,采用去离子水反复洗涤至洗涤后的液体无导电率,干燥温度为80℃,干燥时间10 h;

4) 将研磨后的复合材料粉末倒入圆柱压片模具中压铸成圆柱形材料,压铸压力为5 MPa,压铸时间为5 min,得到圆柱形材料直径13 mm、高度10 mm。

10. 采用如权利要求1-9任一制备方法制备得到的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料,其特征在于:纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料为短棒状晶粒,直径3~30 nm,长度在9~110 nm,有机物含量范围为5-18%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力范围为0.3 GPa~1.2

GPa。

一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及人工仿骨材料的制备领域。更具体地,涉及一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法。

背景技术

[0002] 由于肿瘤、佝偻等各种各样的疾病增多、车祸等意外事故频发,骨损伤问题日益严重。移植骨可以起到阻止纤维组织的填充,利于新骨的生长,从而起到治疗骨损伤的效果。移植骨的来源通常有自体骨、异体骨和人工骨材料三种。人工骨材料既能解决自体骨来源短缺的问题又没有异体骨免疫排斥的弊端,是解决骨损伤问题的极佳材料。天然骨组织的成分由约70%的无机成分和约30%的有机成分组成。无机成分主要由羟基磷灰石(羟基磷酸钙/碱式磷酸钙,hydroxyapatite/HAP)组成,而有机成分则是胶原蛋白。纳米羟基磷灰石-有机物的复合材料是这类人工仿骨材料中极具代表型的一类,通过模拟天然骨成分来起到模仿骨性能的目的,具有一定的生物性能与力学性能。

[0003] 人工合成纳米羟基磷灰石的方法有很多,主要分为固相反应法与液相反应法。固相反应法常常需要高温等条件,产物颗粒大,尺寸不均匀,现已很少使用。液相反应法包括化学沉淀法、水热法、溶胶-凝胶法、微乳相等。其中化学沉淀法是最为基础的方法,该法所需条件温和,颗粒尺寸较小且均匀,也是最常用之法。

[0004] 制备纳米羟基磷灰石-有机物复合材料所选的有机物主要分为人工合成高分子有机物和天然有机物两大类。人工合成有机物具有成本低,生产重复性好,易于工业化等优点。人工合成有机物分为不可降解材料(如聚乙烯)和可降解材料(主要有聚乳酸和聚乙醇酸)两类。作为需和纳米羟基磷灰石结合植入体内的材料,不可降解材料的应用受到限制。但是作为可降解材料在使用过程也出现了不少问题,例如抗压等机械强度不够;降解速度快,无法起到支撑作用;酸性降解导致无菌性炎症;亲水性差等。

[0005] 天然有机物在生物相容性方面有着无可比拟的优势,天然有机物和纳米羟基磷灰石结合的材料更贴近生物骨,能与缺陷组织更好地结合。常见的材料有明胶、胶原、壳聚糖和丝蛋白等。明胶、胶原和丝蛋白是常见的几种天然蛋白,其中胶原是哺乳动物皮肤,骨头等组织的主要组成成分,明胶是胶原降解而形成的白色或淡黄色、半透明、微带光泽的薄片或粉粒,丝蛋白则是蚕丝或蜘蛛丝的水解产物,这些材料有着优越的生物相容性,被广泛应用于食品、医药及化工产业。胶原羟基磷灰石-蛋白复合材料凭借其优良的生物相容性和力学性能在骨组织缺损替换等领域有着广阔的应用前景。

[0006] 常见的纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料多采用共沉淀原位合成法,利用搅拌釜式反应器(STR)将钙源和蛋白按一定比例混合配成溶液,再加入磷酸根,从而得到复合材料。常见的STR不能提供高效的混合与反应,复合材料中的有机组分含量普遍较低,不满足天然骨有机无机组分含量比例,同时还造成了原料的浪费。

[0007] 超重力技术依托于超重力机(又称旋转填充床,RPB),是20世纪兴起的一种新型强化混合传质加速反应的新技术。经过数十年的不断研究改良,超重力技术已经被广泛用于

化工、材料、生物医药、环保等领域。相比如传统反应器,超重力机具有效率高、能耗低、易于工业放大等优点,具有广阔的科研和市场商业价值。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种工艺、设备简单,一步高效反应、易于操作、可方便控制高有机物含量的,具有普适性的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨复合材料制备方法。

[0009] 本发明的另一个目的在于提供一种利用上述方法制备得到的高有机含量的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨复合材料。

[0010] 本发明公开了一种制备羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料新方法,其特点为将超重力技术与共沉淀原位和成法相结合,高效制备高有机物含量的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料。通过控制原料组分浓度和旋转填充床转速等反应条件,制备出人工仿骨材料。此法不仅效率高、成本低、设备简单、工艺安全稳定,而且产物有机含量高且可调控产,蛋白原料具有普适性,为批量生产生物材料提供了一种新途径。

[0011] 为达到上述目的,本发明采用下述技术方案:

[0012] 一种纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0013] 1) 分别配制 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 与 Na_3PO_4 溶液,将一定量的蛋白溶于 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中,按照一定的钙磷摩尔比控制 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液与 Na_3PO_4 溶液进料,在旋转填充床内进行反应;

[0014] 2) 将反应后的沉淀在室温下陈化;

[0015] 3) 抽滤、洗涤、干燥并研磨得到纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料;

[0016] 4) 将研磨后的复合材料粉末倒入圆柱压片模具中压铸成圆柱形材料。

[0017] 优选地,步骤1)中,所述 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液的浓度为 $0.09\text{--}0.11\text{mol/L}$;所述 Na_3PO_4 溶液的浓度为 $0.09\text{--}0.11\text{mol/L}$ 。优选的浓度能保证较高的生产效率的同时并减小产物颗粒尺寸。浓度过高会加速晶核生长,晶体颗粒尺寸增大;而浓度过低则会导致产量不高。

[0018] 优选地,步骤1)中,所述蛋白选自明胶、丝蛋白和胶原蛋白中的一种或多种;所述明胶的加入量为反应理论产物质量的 $10\text{--}38\text{wt}\%$;蛋白加入 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液后调节溶液的pH值为 $9.5\text{--}10.5$ 。所述反应理论产物指的是由 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 与 Na_3PO_4 溶液反应所得到羟基磷灰石与原料蛋白完全附着的总质量,即 $X\% = \frac{m_{\text{明胶}}}{(m_{\text{明胶}} + m_{\text{羟基磷灰石}})} * 100\%$ 。

[0019] 在蛋白优选添加量内,实际产物中蛋白含量约占 $5\text{--}18\text{wt}\%$,约为对应蛋白原料的一半,体现了该法制备的产物中明胶含量的可调控性。调节溶液pH至优选范围,若pH过低则会导致产物中出现磷酸钙或磷酸氢钙杂质,而pH过高则会导致一方面浪费原料,另一方面捕捉更多的空气中的二氧化碳,使得产物中碳酸根离子取代增多。

[0020] 进一步更优选地,步骤1)中,所述蛋白的加入量为反应理论产物质量的 $36\text{--}38\text{wt}\%$,如此的添加量可以使得产物复合材料中有机组分的含量高达 18% 。这比与参考现有文献实施的对比比例中实际产物明胶含量高约 5% ,体现了该法制备产物能够制备出具有更高蛋白含量的仿骨材料,更接近人类自然骨中有机物的含量。

[0021] 优选地,步骤1)中, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液和 Na_3PO_4 溶液按照钙磷摩尔比为 $1.6\text{--}1.7:1$ 的比例控制进料;所述 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液的进料流速为 $60\text{--}70\text{L/h}$;所述 Na_3PO_4 溶液的进料流速为 $35\text{--}44\text{L/h}$ 。按照优选的钙磷摩尔比进料,过低的钙磷摩尔比会导致产物中生成磷酸钙杂质而过高的钙磷摩尔比则会生成缺钙磷灰石;按照优选进料流速进料,过慢的进料流速会导致生

产效率较低,而过快的流速则会造成填充床内部转子液膜过厚,造成微观混合不均匀,影响产物颗粒尺寸形貌。

[0022] 优选地,步骤1)中,旋转填充床的转速为1500-1700r/min。过低的转速导致转子填料上的液滴不够小,原料接触时间不充分,不利于反应,产物晶体颗粒尺寸也偏大;当转速达到一定程度时,液滴尺寸大小达到饱和,再加大转速对反应的影响不大,过高的转速还会造成大量能耗和安全隐患。

[0023] 优选地,步骤2)中,陈化的时间为14-18h。陈化时间过短不利于晶体结晶生长,而陈化时间过长则会造成晶体的大量团聚。

[0024] 优选地,步骤3)中,利用滤膜和抽滤装置将产物固液分离,采用去离子水反复洗涤至洗涤后的液体无导电率,干燥温度为70-90℃,干燥时间8-12h。干燥温度过高,虽然会减少干燥时间,但会增加产物羟基磷灰石晶体的结晶度,增大晶体尺寸,这与天然骨成分中弱结晶度的羟基磷灰石晶体不符;而过低的干燥温度则会加长干燥时间,加长了生产周期。

[0025] 优选地,步骤4)中,压铸压力为4-6Mpa,压铸时间为4-6min。过大的压铸压力和过长的压铸时间会导致圆柱复合材料碎裂或者断层;而过小的压铸压力和过短的压铸时间又会导致圆柱复合材料无法很好地成型。

[0026] 进一步优选地,所述制备方法包括如下具体步骤:

[0027] 1) 以 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 为原料,配制0.1mol/L的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液与0.1mol/L的 Na_3PO_4 溶液,称取理论产物质量的38wt%的蛋白溶于 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中混合均匀并调节pH为10,按照1.67:1的钙磷摩尔比控制进料,将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 与 Na_3PO_4 溶液分别以67.5L/h和40.5L/h流速在室温下泵入旋转填料床反应,旋转填充床的转速为1600r/min;

[0028] 2) 将反应后的沉淀在室温下陈化16h;

[0029] 3) 利用滤膜和抽滤装置将产物固液分离,采用去离子水反复洗涤至洗涤后的液体无导电率,干燥温度为80℃,干燥时间10h;

[0030] 4) 将研磨后的复合材料粉末倒入圆柱压片模具中压铸成圆柱形材料,压铸压力为5Mpa,压铸时间为5min,得到圆柱形材料直径13mm、高度10mm。

[0031] 采用如上所述制备方法制备得到的纳米羟基磷灰石-蛋白人工仿骨材料,该纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料为短棒状晶粒,直径3~18nm,长度9nm~48nm,有机物含量范围为5-18wt%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力范围为0.3Gpa~1.2Gpa(5%的压碎程度)。

[0032] 现有技术中,常见的纳米羟基磷灰石有机物复合材料多采用共沉淀原位合成法,利用搅拌釜式反应器(STR)将钙源和投机无按一定比例混合配成溶液,再加入磷酸根,从而得到复合材料。常见的STR不能提供高效的混合与反应,复合材料中的有机组分含量普遍较低,不满足天然骨有机无机组分含量比例(人体天然骨组织成分由约70%的无机成分和约30%的有机成分组成),同时还造成了原料的浪费。本发明将超重力技术与共沉淀原位和成法相结合,通过控制原料组分浓度、加入比例流速以及旋转填充床转速等反应条件,制备出人工仿骨材料。该复合材料的明显区别在于蛋白的利用率及产品中有有机物含量较高,原料中约有50%的蛋白附着在纳米羟基磷灰石,比普通的搅拌釜式反应器高出约12%。并且产品中的有机物含量能够达到18%,而现有技术中该种复合材料中有有机物的含量一般为10-13%,远低于人体天然骨组织的成分中有有机物的含量。

[0033] 本发明技术方案中,旋转填充床转子以90至350倍重力(超重力)(800r/min~2000r/min)的离心力作用下,流体沿径向穿越充塞于转子中的填料时,会被强大的剪切力迅速地分散撕裂为纤细的液膜、液丝乃至微小的液滴。填料湿润面积的大使得两种原料的接触面积明显增大,从而极大的强化了传质和反应过程。旋转填充床内微观混合特性时间为10~100 μ s,原料快速混合与反应,并迅速地脱离体系,这样不仅极大地抑制了产物晶粒的生长,而且能促使更多的蛋白附着在产物纳米羟基磷灰石上。经过大量的实验表明,原料中约有50%的蛋白附着在纳米羟基磷灰石。比起普通搅拌釜式反应器中原料蛋白约有38%的附着,超重力技术制备方法高出约了12%,并且在改变原料蛋白含量范围内,均服从上述规律,表现出良好的可控性。综合考虑产物颗粒尺寸、产物有机物含量和材料力学性能等因素,最优工艺条件应为:硝酸钙、磷酸钠浓度0.1mol/L,蛋白含量38%,进料流速67.5L/h和40.5L/h,1600r/min,在最优工艺条件下可得到纳米羟基磷灰石-蛋白复合材料尺寸直径3~18nm和长度9nm~48nm的短棒状晶粒,产物有机物含量约18%,圆柱材料能承受0.6Gpa的压力。该法制备复合材料生产效率高、成本低、设备简单,产物有机物含量高,实验可控性与可重复性好。得到的产物晶粒尺寸与自然骨中羟基磷灰石晶体尺寸接近,材料展现出良好的抗压强度生物相容性。

[0034] 本发明的有益效果如下:

[0035] 1本发明提供了一种运用化工手段制备生物材料的方法,能在满足材料的生物和力学性能的基础上,批量、快速、高效地生产,为有效解决生物材料特别是仿骨材料来源短缺提供了新的思路。特别地,本发明运用了超重力技术,具有操作简便、工序简洁、能耗低以及易于工业化放大等显著优点。

[0036] 2本发明提供了一种制备有机物含量可调控的羟基磷灰石-蛋白仿骨材料的方法。在本发明提供的方法下,产物中有机物含量具有良好的可调控性,原料中的蛋白含量与产物中的蛋白含量成简单的倍数关系。

[0037] 3本发明提供了一种制备高有机物含量的羟基磷灰石-蛋白仿骨材料的方法。在本发明提供的方法下,产物中的蛋白含量较普通方法制备的产物中的蛋白含量高约5%。

[0038] 4本发明提供的制备仿骨材料的方法具有普适性,很多蛋白原料均能实现,常见的如明胶、丝蛋白和胶原等均表现出相似的良好性能。

附图说明

[0039] 下面结合附图对本发明的具体实施方式作进一步详细的说明。

[0040] 图1示出实施例1-5产物中有机物含量与原料中明胶含量的关系图。

[0041] 图2示出实施例5的产物的红外光谱图。

[0042] 图3示出实施例5和对比例1的产物的热重分析图。

[0043] 图4示出实施例4(A)、实施例6(B)的产物晶粒TEM照片。

具体实施方式

[0044] 为了更清楚地说明本发明,下面结合优选实施例和附图对本发明做进一步的说明。附图中相似的部件以相同的附图标记进行表示。本领域技术人员应当理解,下面所具体描述的内容是说明性的而非限制性的,不应以此限制本发明的保护范围。

[0045] 实施例1

[0046] 一种纳米羟基磷灰石材料(不含蛋白)的制备方法,包括如下步骤:

[0047] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,用氢氧化钠溶液调节硝酸钙至pH=10,以硝酸钙溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度10.5mm的纳米羟基磷灰石材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石为短棒状晶粒,平均直径 9.6 ± 2.1 nm,平均长度 35.9 ± 10.5 nm,有机物含量为零,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为0.3Gpa。

[0048] 实施例2

[0049] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0050] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入2.244g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度10.3mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 11.6 ± 2.0 nm,平均长度 42.9 ± 12.0 nm,有机物含量为5.0%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.2Gpa。

[0051] 实施例3

[0052] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0053] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入5.05g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.2mm,高度11.8mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 12.3 ± 2.6 nm,平均长度 45.1 ± 15.3 nm,有机物含量为10.1%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.1Gpa。

[0054] 实施例4

[0055] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0056] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度11.9mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 14.0 ± 2.5 nm,平均长度在 48.7 ± 13.6 nm,有机物含量为14.9%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.0Gpa。

[0057] 实施例5

[0058] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0059] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入12.5g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度11.5mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 14.5 ± 2.7 nm,平均长度 50.1 ± 12.7 nm,有机物含量为18.5%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为0.6Gpa。

[0060] 实施例6

[0061] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0062] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为800r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度11.8mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 16.3 ± 3.5 nm,平均长度 49.5 ± 11.0 nm,有机物含量为14.5%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为0.95Gpa。

[0063] 实施例7

[0064] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0065] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-明胶溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为2000r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度11.5mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料为短棒状晶粒,平均直径 13.9 ± 2.4 nm,平均长度 48.5 ± 10.5 nm,有机物含量为14.8%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.0Gpa。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料相关性能与实施例4类似。

[0066] 实施例8

[0067] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0068] 分别配置0.09mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入5.05g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=9.5,以硝酸钙-明胶溶液60L/h、磷酸钠35L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1500r/min;将反应后的悬浊液室温陈化14h,抽滤、洗涤,70℃干燥12小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,4Mpa压力下压4min成型,得到直径13.1mm,高度10.9mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料相关性能与实施例3

几乎相同。

[0069] 实施例9

[0070] 一种纳米羟基磷灰石-明胶人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0071] 分别配置0.11mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10.5,以硝酸钙-明胶溶液70L/h、磷酸钠44L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1700r/min;将反应后的悬浊液室温陈化18h,抽滤、洗涤,90℃干燥8小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,6Mpa压力下压6min成型,得到直径13.1mm,高度11.8mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料相关性能与实施例4类似。

[0072] 实施例10

[0073] 一种纳米羟基磷灰石-丝蛋白人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0074] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g丝蛋白,搅拌至丝蛋白完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-丝蛋白溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.0mm,高度11.7mm的纳米羟基磷灰石-丝蛋白复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-丝蛋白复合材料为短棒状晶粒,平均直径 13.5 ± 2.8 nm,平均长度在 49.4 ± 13.3 nm,有机物含量为14.7%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为0.9Gpa。

[0075] 实施例11

[0076] 一种纳米羟基磷灰石-胶原蛋白人工仿骨材料的制备方法,包括如下步骤:

[0077] 分别配置0.1mol/L硝酸钙和磷酸钠溶液各2L,向硝酸钙溶液中加入8.658g胶原,搅拌至胶原完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,以硝酸钙-胶原溶液67.5L/h、磷酸钠40.5L/h的进料流速通入旋转填充床,在室温下反应,旋转填充床的转速为1600r/min;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度12.7mm的纳米羟基磷灰石-胶原复合材料柱。该实施例制备得到的纳米羟基磷灰石-胶原复合材料为短棒状晶粒,平均直径 13.8 ± 2.5 nm,平均长度在 48.2 ± 14.1 nm,有机物含量为14.7%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.0Gpa。

[0078] 对比例1 (STR法)

[0079] 本例参考其他文献,实施普通搅拌釜式反应器 (STR) 制备羟基磷灰石-明胶复合材料,具体方法如下:

[0080] 分别配置0.1mol/L硝酸钙溶液160ml,和磷酸钠溶液96ml,向硝酸钙溶液中加入1g明胶,搅拌至明胶完全溶解并混合均匀,并用氢氧化钠溶液调节至pH=10,将硝酸钙-明胶溶液强烈搅拌,转速1600r/min,将磷酸钠溶液以4ml/min的速率逐滴加入到硝酸钙-明胶溶液中,保持转速反应2h;将反应后的悬浊液室温陈化过夜,抽滤、洗涤,80℃干燥10小时。将产物研磨成粉,倒入模具内,5Mpa压力下压5min成型,得到直径13.1mm,高度10.4mm的纳米羟基磷灰石-明胶复合材料柱。该对比例制备所得到的复合材料,为短棒状晶粒,平均直径

13.8±2.6nm,平均长度47.5±14.6nm,有机物含量为13%,经压铸所得到的圆柱材料可承受的压力为1.1Gpa。

[0081] 图1是实施例1-5产物中有机物含量与原料中明胶含量的关系图。图中的点值从左下到右上依次对应实施例1-5中的数据。从图中可以看出,二者成良好的线性关系,产物中明胶的含量约为原料中的50%,表明超重力法制备的羟基磷灰石-明胶复合材料中有产物组分是可控的。

[0082] 图2是实施例5 (RPB-1600) 产物的红外光谱图,谱图上不仅包含羟基磷灰石中羟基(3573cm⁻¹,633cm⁻¹)和磷酸根(1097cm⁻¹,1037cm⁻¹,958cm⁻¹,604cm⁻¹,565cm⁻¹,474cm⁻¹)的特征峰,还有明显的明胶中酰基(3086cm⁻¹,2960cm⁻¹,2883cm⁻¹,1668cm⁻¹,1545cm⁻¹,1230cm⁻¹)的峰。其中872cm⁻¹处的碳酸根的峰则是由于碱性体系吸收了空气中的二氧化碳导致的。红外谱图表明制备的产物为明胶和纳米羟基磷灰石结合的复合材料。

[0083] 图3是实施例5 (RPB-1600) 和对比例1 (STR) 产物的热重分析图,产物中明胶的热失重温度均高于纯明胶,表明产物中明胶和羟基磷灰石有比较好的结合,实施例5制备的产物中有机物含量约为18.0%,而实施例7中则为13.6%,表明超重力技术能提高产物中的有机物含量。

[0084] 图4是实施例4 (A)、实施例6 (B) 的产物晶粒TEM照片,TEM图像上产物均为短棒状颗粒,有较明显的团聚,对TEM图像上选取超过100个晶粒并量取尺寸,A中颗粒晶粒长度为21~70nm范围,粒径为9~19nm范围;B中颗粒晶粒长度为27~77nm范围,粒径为10~23nm范围。表明提高旋转填充床转子转速能一定程度的减小产物颗粒尺寸。

[0085] 显然,本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定,对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动,这里无法对所有的实施方式予以穷举,凡是属于本发明的技术方案所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之列。

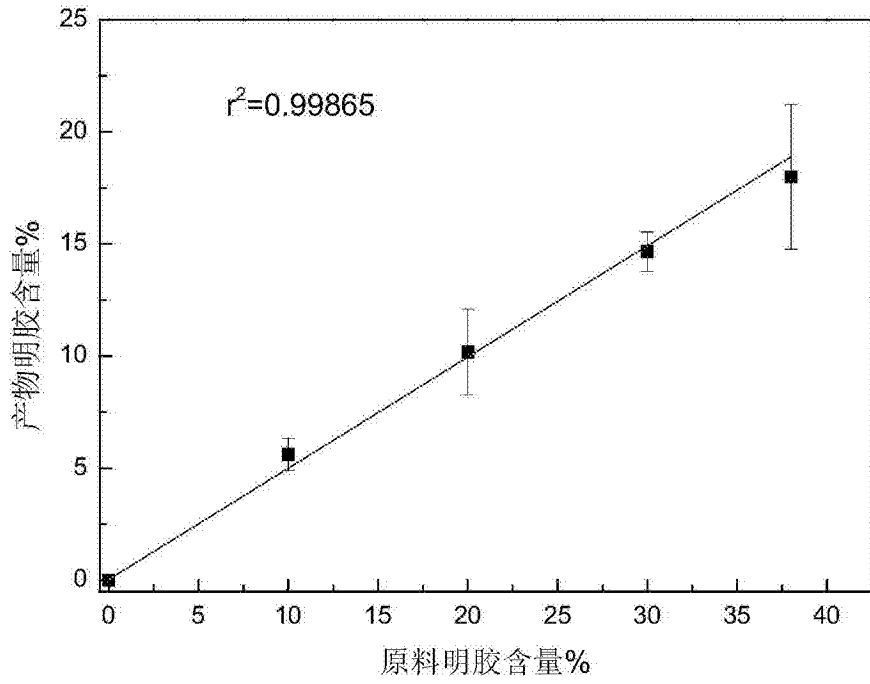


图1

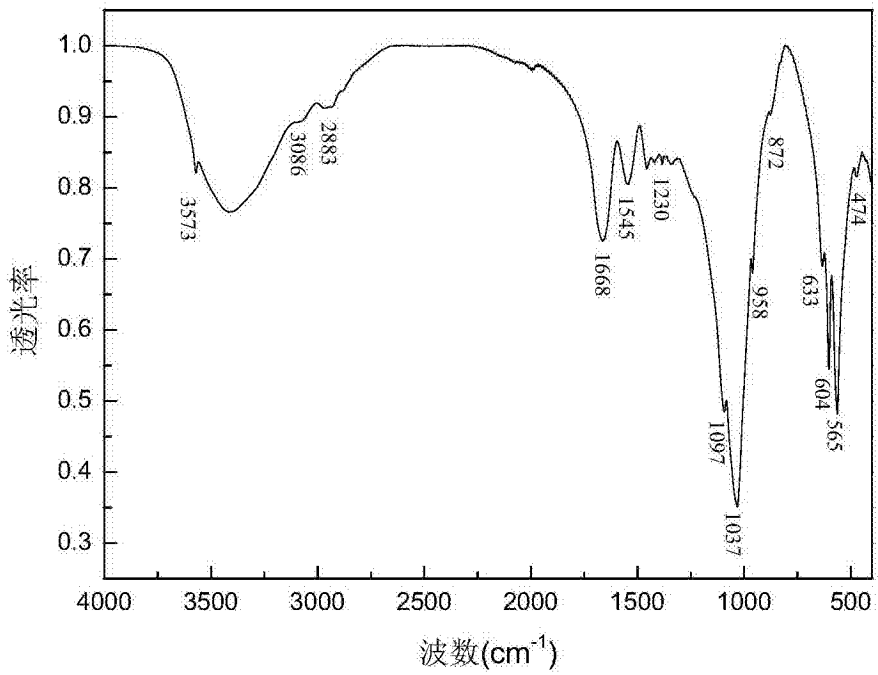


图2

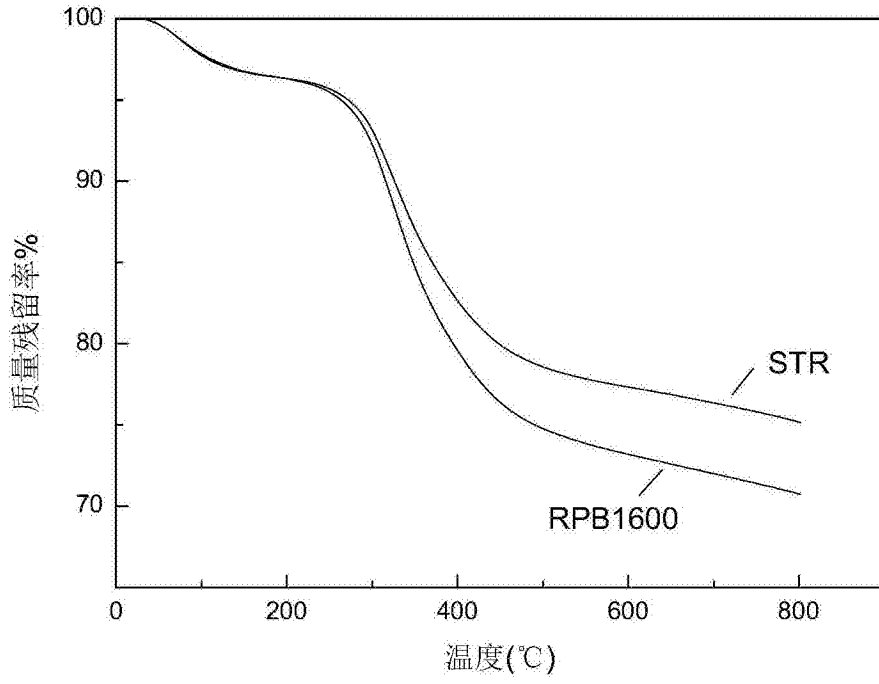


图3

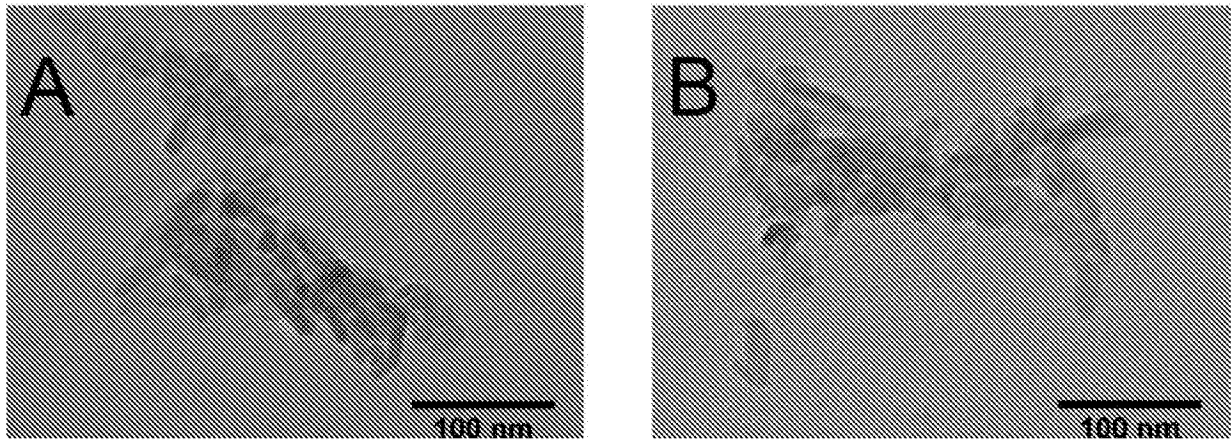


图4