

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810233575.2

[51] Int. Cl.
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009年4月8日

[11] 公开号 CN 101401952A

[22] 申请日 2008.11.17

[21] 申请号 200810233575.2

[71] 申请人 昆明理工大学

地址 650093 云南省昆明市五华区学府路 253 号

[72] 发明人 宋志国 邱建备 尹兆益

[74] 专利代理机构 昆明正原专利代理有限责任公
司

代理人 徐玲菊

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法。首先采用液相法合成纳米羟基磷灰石水分散液，然后在上述纳米羟基磷灰石的水分散液中加入活性正硅酸溶液，通过控制反应的 pH 值，温度和时间使活性正硅酸凝缩聚胶为二氧化硅包裹于纳米羟基磷灰石表面，从而获得二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石。本发明提供的合成方法，使具有核壳机构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石能够与骨组织之间的反应活性得以提高，改善了普通纳米羟基磷灰石过于稳定的缺点。

1、一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法，其特征在于经过下列工艺步骤：

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

将纳米羟基磷灰石置于室内至少 24 小时进行陈化，用水洗净陈化的纳米羟基磷灰石，加水配制成羟基磷灰石质量含量为 2.5~25%的水分散液，备用；

步骤二、表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石制备

(1) 活性正硅酸溶液的制备

在搅拌状态下向二氧化硅含量为 0.5~20%的硅酸钠水溶液中加入活化阳离子交换树脂，直至溶液 pH 值为 9~11，然后过滤除去溶液中的阳离子交换树脂后，即得活性正硅酸溶液；

(2) 纳米羟基磷灰石表面包覆二氧化硅的制备

在室温、搅拌状态下，将所得活性正硅酸溶液加入到步骤一的纳米羟基磷灰石水分散液中进行混合，加入量以正硅酸溶液中所含二氧化硅与羟基磷灰石质量比为 1:1~1000 计，之后至少搅拌 1 小时，在混合液的 pH 值为 8~11，反应温度为 25~90℃条件下，继续搅拌 2~48 小时，之后将反应产物用水洗涤至少 3 次，得到表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石。

一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法

技术领域

本发明涉及一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法，所得纳米羟基磷灰石生物活性材料可作为外科医疗手术中修复和填充骨组织缺损的新型无机生物材料。

技术背景

核/壳型复合结构纳米粒子是一种构造新颖的、由一种纳米材料通过化学键或其他相互作用将另一种纳米材料包覆起来形成的纳米尺度的有序组装结构，是更高层次的复合纳米结构。在过去十几年内，研究者们对纳米核壳包覆技术的研究主要致力于一定功能，磁、光-电转换、光催化等性质的核壳材料上。已在纳米粒子的表面包覆了聚合物，有机物，无机化合物，元素单质，生物大分子等壳层材料，改善了粒子的表面性能，增强了粒子的稳定性等，进一步拓宽了纳米材料的应用范围，使核壳材料在化学，生物科学和材料科学等方面的都得到了应用。方便有效的合成方法成为制备纳米核壳粒子的关键，人们根据对最终产物的性能要求以及前驱物的属性，采用一种或者几种方法制备纳米复合材料。其中溶胶凝胶法是一种常用的方法，溶胶凝胶法是指金属有机或者无机化合物经过溶胶、凝胶而固化，在经过热处理而生成氧化物或其它化合物固体的方法。溶胶凝胶法将所需包覆的颗粒分散在所制备的溶胶中，再在一定的反应条件下完成凝胶化，即可在颗粒表面形成所需的包覆层，如 A Imhof 等在锤形 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 粒子外部利用 Stober 水解法将正硅酸乙酯 (TEOS) 在 2-丙醇中水解直接沉积厚度均一的 SiO_2 (A Imhof., Preparation and Characterization of Titania-Coated Polystyrene Spheres and Hollow Titania Shells, Langmuir, 2001, 17: 3579-3585)。Liz-Marzan 等成功地在金纳米粒子外部包覆厚度可控的 SiO_2 层 (Liz-Marzan Luis M, Michael Giersig, Paul Mulvaney. Synthesis of nanosized gold-silica core-shell particles [J], Langmuir, 1996, 12:4329-4335)。上述制备核壳结构的方法在纳米无机生物材料中还未见报道。

而在生物材料领域，纳米羟基磷灰石作为生物材料的显著特点是，无论在成分、晶体尺寸和结晶度方面都与自然骨中的骨磷灰石非常接近，因此具有非常好的骨诱导性，在各种骨修复生物材料中得到广泛的应用。植入体内后，在体液的作用下，纳米羟基磷灰石的钙和磷会游离出材料表面，被机体组织所吸收，并能与人体骨骼组织形成化学键结合，生长出新的组织，因此，纳米羟基磷灰石是目前公认的具有良好生物相容性，并

具有骨诱导性，即生物活性的材料。

然而无论是纳米羟基磷灰石还是普通的羟基磷灰石，与生物活性玻璃相比，植入体的不利之处便是它们与骨骼之间的反应性较低，且与骨骼整合的速率也相对较低，这意味着病人需要更长的康复时间。生物活性玻璃一个很大优点是除了含有骨骼成分的钙和磷以外，还含有二氧化硅成分。二氧化硅在体液环境中，能够水解后在材料表面形成含钙和磷的凝胶层，并诱导类骨磷灰石形成，这种富含钙磷的凝胶层和以及形成的类骨磷灰石能与骨组织之间有很好的键合，比普通的磷酸钙陶瓷，如羟基磷灰石， β -磷酸三钙等具有更高的生物反应和表面活性。但生物玻璃需要经过高温烧制和成型，而且多次高温处理和组成的改变对生物活性存在明显的影响，而且生物玻璃加工成型较为困难。

另外在羟基磷灰石应用中，为了提高羟基磷灰石的生物活性，借鉴生物玻璃的由于含硅元素具有良好生物活性的特点，在其中添加硅元素来改善其临床性能。含硅羟基磷灰石就是其中的一类改性材料。目前合成含硅羟基磷灰石均采用将硅引入到磷灰石的晶格中，如合成羟基磷灰石后直接涂敷正硅酸乙酯然后煅烧，或者羟基磷灰石固相反应中添加硅化合物，一同煅烧（Arcos D, Rodriguez-Carvajal J, Vallet-Regi M. Neutron scattering for the study of improved bone implants. *Physica B*, 2004, 350: 607-610); 或者在液相反应中直接加入正硅酸乙酯，一同反应后煅烧等（Gibson I P, Best S M, Bonfield W. Chemical characterize of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res*, 1999. 4: 422-428），其目的是为了硅元素进入到羟基磷灰石的晶格中，从而使得晶格形成缺陷和歧化，提高其在植入生物体内的反应活性。但从整个制备过程来看，无论是湿法制备还是干法制备，为了将硅元素和磷灰石形成均相掺杂，进行高温煅烧，其目的是为了高反应活性，但是制备出的羟基磷灰石粉体在干燥和煅烧过程团聚现象严重，晶体增粗增大，与人体骨骼中的弱晶型纳米骨磷灰石结构相去甚远，降低了生物活性和界面反应活性。

发明内容

本发明需要解决的技术问题在于提供一种纳米羟基磷灰石生物材料的制备方法。

本发明将纳米羟基磷灰石合成方法与溶胶凝胶法制备二氧化硅核壳结构纳米材料的方法相结合，通过在纳米羟基磷灰石的水分散液中加入正硅酸溶液，通过正硅酸的溶胶和凝胶反应，在纳米羟基磷灰石表面形成二氧化硅壳层，无需经过高温烧制和成型，即可制备出核壳结构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石生物活性材料，该材料的晶粒尺度、结构和主体成分均与自然骨的骨纳米磷灰石晶体相近，因此兼具纳米羟基磷灰石结构仿生性好，以及生物玻璃生物活性高的优点，因此，是一种制备医疗用骨修复材料和

骨填充料的极好原料。

本发明通过下列技术方案实现：一种纳米羟基磷灰石生物活性材料的制备方法，其特征在于经过下列工艺步骤：

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

将纳米羟基磷灰石置于室内至少 24 小时进行陈化，用水洗净陈化的纳米羟基磷灰石，加水配制成羟基磷灰石质量含量为 2.5~25%的水分散液，备用；

步骤二、表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石制备

(1) 活性正硅酸溶液的制备

在搅拌状态下向二氧化硅含量为 0.5~20%的硅酸钠水溶液中加入活化阳离子交换树脂，直至溶液 pH 值为 9~11，然后过滤除去溶液中的阳离子交换树脂后，即得活性正硅酸溶液；

(2) 纳米羟基磷灰石表面包覆二氧化硅的制备

在室温、搅拌状态下，将所得活性正硅酸溶液加入到步骤一的纳米羟基磷灰石水分散液中进行混合，加入量以正硅酸溶液中所含二氧化硅与羟基磷灰石质量比为 1:1~1000 计，之后至少搅拌 1 小时，在混合液的 pH 值为 8~11，反应温度为 25~90℃条件下，继续搅拌 2~48 小时，之后将反应产物用水洗涤至少 3 次，得到表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石。

所述步骤一中的纳米羟基磷灰石采用常规液相法制备。

所述步骤二中的二氧化硅含量为 0.5~20%的硅酸钠水溶液采用现有技术的常规方法配制。

所述步骤二中的活化阳离子交换树脂，是将阳离子交换树脂用现有技术中的常规方法进行活化后得到的。

本发明与现有技术相比具有如下优点：

1、本发明通过液相法制备纳米羟基磷灰石，并用溶胶凝胶法在纳米羟基磷灰石表面包裹二氧化硅壳层，制备出具有核壳结构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石，提高了纳米羟基磷灰石在生物体中的表面反应活性、界面结合性，以及与骨的反应活性和整合速率，克服了现有纳米羟基磷灰石过于稳定，反应活性不足的缺点。

2、本发明通过液相法和溶胶凝胶法制备具有核壳结构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石，避免了纳米羟基磷灰石在制备的干燥过程和使用过程中直接团聚，保持了液相法制备纳米羟基磷灰石的原始纳米尺寸结构和类骨磷灰石特性。

3、本发明通过液相法和溶胶凝胶法制备具有核壳结构二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石，制备过程无需烧结，保持了液相法合成纳米羟基磷灰石的纳米弱晶结构，克服高温煅烧制备硅改性羟基磷灰石晶体粒径过大，与骨磷灰石的晶体尺寸和结构差异较大的缺点。

4、通过本发明制备出的具有核壳结构二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石，从而比具有良好的生物表面反应活性生物玻璃相在材料的颗粒晶体的尺度和组成与骨磷灰石更加接近，有利于刺激和诱导骨组织的修复生长，而且利于加工成型。

5、本发明通过直接加入活性正硅酸的溶胶凝胶法制备具有核壳结构二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石，制备过程中无需加入催化剂和有机助溶剂，制备过程更加简化，减少了残余有机杂质对生物材料制品的污染。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步描述，但本发明之内容并不局限于此。

实施例 1

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

(1)、用现有技术中的液相法制备纳米羟基磷灰石：将分析纯硝酸钙溶液和磷酸氢二铵分别配制成浓度为 0.1mol/升的溶液，在搅拌条件下，将 6 升磷酸氢二铵溶液滴加到 10 升硝酸钙溶液中，滴加过程中，用浓氨水调节反应介质的 pH 至 10.5，滴加时间为 1 小时，然后继续搅拌两个小时，之后于室温下陈化 24 小时，离心去除上清液，得纳米羟基磷灰石；

(2)、用去离子水将上述 (1) 所得纳米羟基磷灰石离心洗涤 3 次，之后加离子水配制成羟基磷灰石含量为 2.5% 的水分散液 4016g；

步骤二、表面包覆二氧化硅的纳米羟基磷灰石制备

(1)、活性正硅酸溶液的制备

用现有技术中的离子交换法制备活性正硅酸溶液：将分析纯的硅酸钠加入适量去离子水配制成硅酸钠溶液，其中溶液中的二氧化硅含量为 2.5%，取该水溶液 500 克，在搅拌状态下不断加入盐酸活化后的强阳离子交换树脂(上海树脂厂生产，并用现有技术的常规方法进行盐酸活化)，直至把溶液 pH 值调整到 10，滤除树脂后，得到二氧化硅含量为 2.5% 活性正硅酸溶液；

(2)、纳米羟基磷灰石表面包裹二氧化硅的制备

使用实验室常用的高速分散机，将步骤一 (2) 中得到的纳米羟基磷灰石水分散液

4016g，以4000转/分的转速分散30分钟，之后将步骤二（1）得到的活性正硅酸溶液4g缓慢滴加到羟基磷灰石水分散液中，滴加10分钟，然后以1000转/分的速度继续搅拌，之后将反应温度控制在25℃，用氨水将反应溶液的pH值调至8，降低转速到200转/分，继续搅拌48小时之后用去离子水洗涤3次，得具有核壳结构的表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石；将反应产物加入适量去离子水将产物的固液总量调整为4017g，得到固含量为2.5%的具有核壳结构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石分散浆液。该浆液可直接作为无机成分原料与水溶性生物高分子一同制成有机无机复合骨修复材料。

实施例2

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

（1）用现有技术中的液相法制备纳米羟基磷灰石：将0.5mol分析纯氢氧化钙加水至一升配制成0.5mol/升的浆液，使用实验室用高速分散机2000转/分的速度分散30分钟，转为用搅拌机1000转/分的转速继续搅拌，将0.3Mol分析纯的磷酸加水至一升配制成0.3mol/升的溶液，然后将磷酸溶液匀速地滴加到搅拌中的氢氧化钙浆液中，滴加时间约2小时，滴加完毕继续搅拌2小时，然后室温陈化24小时，离心去除上清液，得纳米羟基磷灰石；

（2）用去离子水将上述（1）所得纳米羟基磷灰石离心洗涤3次，之后加离子水配制成羟基磷灰石含量为15%的水分散液335g；

步骤二、表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石制备：

（1）、活性正硅酸溶液的制备

用现有技术中的离子交换法制备活性正硅酸溶液：将分析纯的硅酸钠加入去离子水配制成硅酸钠溶液，其中溶液中的二氧化硅含量为10%，取溶液500g，在搅拌状态下不断加入活化后的强阳离子交换树脂(上海树脂厂生产，并用现有技术的常规方法进行盐酸活化)，直至把溶液的pH值调整到9，然后将上述溶液中的阳离子交换树脂过滤除去，得到二氧化硅含量为10%活性正硅酸溶液；

（2）、纳米羟基磷灰石表面包裹二氧化硅的制备

使用实验室常用的高速分散机，将步骤一（2）中得到的纳米羟基磷灰石水分散液335g，以2000转/分的转速分散30分钟，将步骤二（1）得到的活性正硅酸溶液125g缓慢滴加到搅拌中的羟基磷灰石浆液中，滴加30分钟，滴加过程中搅拌器转速为1000转/分，搅拌时间为1小时，之后用氨水将反应溶液的pH值控制在9，反应温度调整为60℃，降低搅拌器转速至250转/分的速度继续搅拌反应24小时，之后用去离子水洗涤

3次,得具有核壳结构的表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石;然后再将产物用无水乙醇洗涤三次,最后用现有的冷冻干燥技术干燥反应产物,得到核壳结构的二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石。该产品可直接用于局部骨缺损的填充修复,或者与生物高分子复合后制成块状的有机无机复合材料,用于骨缺损的修复或体外骨细胞培养的支架材料。

实施例3

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

(1)、用现有技术中的液相法制备纳米羟基磷灰石:将0.5mol分析纯的硝酸钙配成1升溶液,将0.3mol分析纯磷酸钠配成1升溶液,将磷酸钠溶液加热到70℃,然后在搅拌状态将上述硝酸钙溶液滴加到上述磷酸钠溶液中,滴加时间为2小时,滴加完毕后,用氢氧化钠溶液将反应产物的pH调节到10,继续搅拌2个小时,然后室温陈化24小时,过滤去上清液,得到纳米羟基磷灰石;

(2)用去离子水将上述(1)所得纳米羟基磷灰石离心洗涤3次,之后加离子水配制成羟基磷灰石含量为25%的水分散液201g;

步骤二、表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石制备

(1)用现有技术中的离子交换法制备活性正硅酸溶液:将硅酸钠溶液配制成二氧化硅质量浓度为20%的水溶液,然后取500g,在搅拌状态下不断加入活化的强阳离子交换树脂(上海树脂厂生产,并用现有技术的常规方法进行盐酸活化),把溶液pH值调整到11,然后将上述溶液中的阳离子交换树脂过滤除去,得到二氧化硅含量为20%的活性正硅酸溶液;

(2)使用实验室常用的高速分散机,将步骤一(2)中得到的纳米羟基磷灰石水分散液201g以2000转/分的转速分散30分钟,将步骤二(1)得到的活性正硅酸251g缓慢滴加到搅拌中的羟基磷灰石水分散液中,滴加1小时,然后采用搅拌器以1000转/分的速度继续搅拌1小时,之后用氨水将反应溶液的溶液pH值控制在11,反应温度控制在90℃,降低搅拌器转速到200转/分然后继续搅拌4小时,之后将反应产物用去离子水离心洗涤3次,然后用无水乙醇再洗涤三次,最后于100℃真空干燥48小时得到核壳结构二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石。该产品可直接用于局部骨缺损的填充修复,或者与生物高分子复合后制成块状的有机无机复合材料,用于骨缺损的修复或体外骨细胞培养的支架材料。

实施例4

步骤一、纳米羟基磷灰石水分散液的制备

(1)、用现有技术中的液相法制备纳米羟基磷灰石：将分析纯的硝酸钙配成 0.1mol/升的溶液，将 0.06mol 分析纯的磷酸三乙酯溶于 150 毫升的无水乙醇中，在 1000 转/分的搅拌速度下将 1 升配制好的硝酸钙溶液加入到磷酸三乙酯乙醇溶液中，然后用氨水将上述溶液的 pH 调节到 11，并置于温度为 50℃ 的水浴中，加热搅拌 4 小时，反应完毕后室温陈化 24 小时，离心去除上层清液，得纳米羟基磷灰石；

(2) 用去离子水将上述 (1) 所得纳米羟基磷灰石离心洗涤 3 次，之后加离子水配制成羟基磷灰石含量为 5% 的水分散液 201g；

步骤二、表面包裹二氧化硅的纳米羟基磷灰石的制备

(1) 用现有技术中的离子交换法制备活性正硅酸溶液：将硅酸钠溶液配制成二氧化硅质量浓度为 0.5% 的水溶液，然后取 500g，在搅拌状态下不断加入活化后的强阳离子交换树脂(上海树脂厂生产，并用现有技术的常规方法进行盐酸活化)，把溶液 pH 值调整到 9，然后将上述溶液中的阳离子交换树脂过滤除去，得到二氧化硅含量为 0.5% 的活性正硅酸溶液；

(2) 将步骤一 (2) 所得纳米羟基磷灰石浆液 201g 采用电动搅拌器以 1000 转/分的转速搅拌 30 分钟，将步骤二 (1) 得到的活性正硅酸溶液 500g 全部缓慢滴加到搅拌羟基磷灰石浆液中，滴加时间为 2 小时，然后采用电动搅拌器以 1000 转/分的速度继续搅拌 1 小时，之后用氨水将反应溶液的 pH 值控制在 11，反应温度控制在 60℃，降低转速到 200 转/分的转速继续搅拌 48 小时，之后反应产物用去离子水离心洗涤 3 次，然后加入适量去离子水使得固体和水的总量为 62.5g，即得到质量含量为 20% 的核壳结构二氧化硅包裹的纳米羟基磷灰石的水分散液。该产品可直接用于局部骨缺损的填充修复，或者与生物高分子复合后制成块状的有机无机复合材料，用于骨缺损的修复或体外骨细胞培养的支架材料。