



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109288685 A

(43)申请公布日 2019.02.01

(21)申请号 201811417669.5

(22)申请日 2018.11.26

(71)申请人 成都大学

地址 610106 四川省成都市龙泉驿区成洛
大道2025号

(72)发明人 董志红

(74)专利代理机构 成都方圆聿联专利代理事务
所(普通合伙) 51241

代理人 曹少华

(51)Int.Cl.

A61K 6/02(2006.01)

A61K 6/00(2006.01)

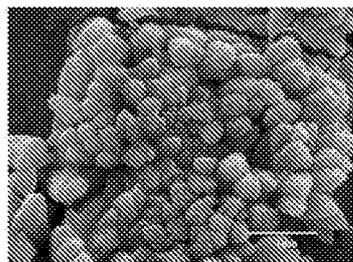
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种基于釉原蛋白诱导氟基硅酸钙仿生矿化的方法及应用

(57)摘要

本发明公开了一种基于釉原蛋白诱导氟基硅酸钙仿生矿化的方法及应用,该方法利用釉原蛋白诱导矿化液中氟基硅酸钙形成仿生矿化材料。属于生物医用材料领域。本发明就从釉原蛋白具有自行组装能力入手,在仿生矿化液中,以氟基硅酸钙为无机生物活性材料,进行构建纳、微米级的仿生硬组织矿化层。所形成的矿化层优于单纯的无机陶瓷生物活性材料所形成的矿化层,晶粒有序排列,沿着一定经轴定向生长,形成类似于骨及牙齿的纳米磷灰石晶粒结构。



1. 一种仿生矿化的方法,其特征在于,该方法利用釉原蛋白诱导矿化液中氟基硅酸钙形成仿生矿化材料。

2. 根据权利要求1所述的一种仿生矿化的方法,其特征在于,所述氟基硅酸钙为所述氟基硅酸钙为含氟的硅酸钙陶瓷,由氟离子直接和钙、硅共沉淀形成的离子间化合物,并经650-750℃煅烧1.8-2.2小时而制成,其中钙、硅酸根和氟的摩尔比为1:(0.96-1):(0.02-0.08)。

3. 根据权利要求1所述的一种仿生矿化的方法,其特征在于,所述氟基硅酸钙为微米或纳米级的粉体或块体。

4. 根据权利要求1所述的一种仿生矿化的方法,其特征在于,釉原蛋白提取自人或其它动物。

5. 根据权利要求1所述的一种仿生矿化材料的制备方法,其特征在于,所述矿化液为含有饱和钙离子的PBS液或SBF液。

6. 利用权利要求1-5任一项所述的一种仿生矿化的方法制备仿生矿化材料的方法,其特征在于,步骤如下:

(1) 将氟基硅酸钙放入配置好的矿化液溶液中,调整pH值到7.4-7.6,振荡搅拌至充分混合;

(2) 向步骤(1)处理后的体系中滴加釉原蛋白,充分混合均匀后在37.2-37.6℃振荡24-48小时取出;

(3) 固液分离得到白色沉淀;

(4) 将白色沉淀在60-100℃烘干,得到仿生矿化材料。

7. 根据权利要求6所述的制备仿生矿化材料的方法,其特征在于,步骤(2)中,在37.5℃条件下振荡24小时。

8. 利用权利要求1-6任一项所述的一种仿生矿化的方法制备仿生矿化材料的方法,其特征在于,步骤如下:

以氟基硅酸钙压制的小片作为基体或在载体上刷涂氟基硅酸钙作为基体;将基体放入矿化液中,在37.2-37.6℃振荡,将釉原蛋白溶液滴定到矿化液中,调节pH值到7.4-7.6,温度在37.2-37.6℃恒温水浴箱中振荡浸泡24-48小时,获得仿生矿化材料层。

9. 根据权利要求8所述的制备仿生矿化材料的方法,其特征在于,所述载体为压制的陶瓷片、牙齿或骨头。

10. 根据权利要求1-5任一项所述的一种仿生矿化的方法或权利要求6-9任一项所述的方法制备的仿生矿化材料在诱导硬组织的修复、对牙小管的填充、修复早起的龋齿及牙齿过敏上的应用。

一种基于釉原蛋白诱导氟基硅酸钙仿生矿化的方法及应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料领域。具体涉及一种快速形成类骨磷灰石的骨诱导生物材料的制备方法。

技术背景

[0002] 据世界卫生组织2012年报道,全世界60-90%的学龄儿童和近100%成年人患有龋齿。导致龋齿的原因有很多,如不健康饮食、口腔的卫生不良等。而最直接破坏牙釉质,导致矿物质脱落是酸性物质及糖的摄入。碳酸饮料不但多糖,且pH值大多均低于4.5,可口可乐pH值低到2.3,极易破坏牙釉质。因为牙釉质主要成分是含氟、氯的纳米羟基磷灰石无机矿物质,酸蚀后,轻者釉面软化,重者矿物质脱落,严重者牙本质外露,导致龋齿。而对于儿童及青少年,牙齿未矿化完全,经常喝碳酸饮料,更易破坏釉面结构。而牙齿和骨最重要的区别是:骨可以再生;而牙齿中最外层的牙釉质,没有神经和血管,受损后不能再生。因此,牙釉质的再生修复一直是医学领域亟待解决的医学难题之一。

[0003] 自从Hench教授发现生物玻璃粉体($\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$)以来,钙硅基生物活性陶瓷材料就被广泛关注,该种材料具有特有的生物活性,在过饱和的模拟体液中可以诱导羟基磷灰石的沉积,而且硅离子在一定浓度范围内存在,有利于成骨细胞的增殖和分化,能与骨形成牢固的键合,同时较好的降解性,在诱导新骨生成的同时,能够逐渐被新骨所替代。而氟是人体中的一种必需微量元素,人体缺氟,会导致龋齿、老年性骨质疏松症、骨骼变形等。牙齿中含微量的氟,可促进磷灰石在牙釉质表面沉积,加速釉面再矿化,提高结晶度;同时,氟化物可以抑制菌斑中细菌对糖的吸收,细菌产生酸的能力下降,减少对牙釉质的损害。氟基磷灰石晶体表面积变小,使牙齿比人体骨更加坚固,可提高外来物质的侵蚀。因此,经常保持口腔低浓度的氟化物,可预防龋齿。近年来,人们用含氟的化合物来抑制龋齿,促进牙齿再矿化。其结果发现,氟化硅和氟化银的抗龋齿能力较强,而酸性氟磷酸盐和氟化钠却不能有效阻止酸性条件下牙釉质的矿物质溶解。而且过多的氟离子存在,会减少釉质蛋白的分泌,干扰成釉细胞的调控机制,减少釉基质丝氨酸蛋白酶的合成和分泌,最终导致氟牙症的发生。且这些氟元素的加入,仅以单纯的氟离子释放,和其他元素又不能形成活性物质,诱导磷灰石的形成进行修复受损的牙组织。

[0004] 硬组织的形成(骨和牙齿)是典型的有机基质模板介导下的生物矿化过程,即矿化相的形核、生长、晶型、取向、大小、形状、有序排列等特性及热力学与动力学过程的调控都是在有机基质模板的介导下完成的,牙齿釉质细胞外基质蛋白主要是釉原蛋白与其裂解产物组成,在釉质矿化的过程中,釉原蛋白参与釉质发育过程中晶体生长的整个过程。在牙釉质形成的早起阶段,釉原蛋白的自组装和调控釉质晶体生长和排列过程中起着至关重要的作用。这不但与它的化学结构有关,且对溶液的pH值、温度敏感性、理化条件等均有重要关系。

[0005] 公开号为CN103030374A的中国专利申请公开了一种氟基硅酸钙生物陶瓷材料及其制备方法和应用,该专利中公开了一种氟基硅酸钙生物陶瓷材料,所述材料为含氟的硅

酸钙陶瓷,在制备时氟离子直接和钙、硅共沉淀形成的离子间化合物,并经650-750℃煅烧1.8-2.2小时而制成,其中钙、硅酸根和氟的摩尔比为1:(0.96-1):(0.02-0.08)。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种仿生矿化的方法及利用仿生矿化方法制备仿生材料的方法。

[0007] 本发明通过以下技术方案来实现:一种仿生矿化的方法,该方法利用釉原蛋白诱导矿化液中氟基硅酸钙形成仿生矿化材料。

[0008] 进一步地,所述氟基硅酸钙为所述氟基硅酸钙为含氟的硅酸钙陶瓷,由氟离子直接和钙、硅共沉淀形成的离子间化合物,并经650-750℃煅烧1.8-2.2小时而制成,其中钙、硅酸根和氟的摩尔比为1:(0.96-1):(0.02-0.08)。在公开号为CN103030374A的中国专利申请中有详细介绍。

[0009] 进一步地,所述氟基硅酸钙为微米或纳米级的粉体或块体。

[0010] 进一步地,釉原蛋白提取自人或其它动物,如猪或鼠等。

[0011] 进一步地,所述矿化液为含有饱和钙离子的PBS液或SBF液。

[0012] 作为上述仿生矿化的方法的应用,提供一种利用上述仿生矿化的方法制备仿生矿化材料的方法,步骤如下:

[0013] (1)将氟基硅酸钙放入配置好的矿化液溶液中,调整pH值到7.4-7.6,振荡搅拌至充分混合;

[0014] (2)向步骤(1)处理后的体系中滴加釉原蛋白,充分混合均匀后在37.2-37.6℃振荡24-48小时取出;

[0015] (3)固液分离得到白色沉淀;

[0016] (4)将白色沉淀在60-100℃烘干,得到仿生矿化材料。

[0017] 优选地,步骤(2)中,在37.5℃条件下振荡24小时。

[0018] 作为上述仿生矿化的方法的应用,提供另一种利用上述仿生矿化的方法制备仿生矿化材料的方法,步骤如下:

[0019] 以氟基硅酸钙压制的小片作为基体或在载体上刷涂氟基硅酸钙作为基体;将基体放入矿化液中,在37.2-37.6℃振荡,将釉原蛋白溶液滴定到矿化液中,调节pH值到7.4-7.6,温度在37.2-37.6℃恒温水浴箱中振荡浸泡24-48小时,获得仿生矿化材料层。

[0020] 进一步地,所述载体为压制的陶瓷片、牙齿或骨头。

[0021] 本发明的一种仿生矿化的方法或上述方法制备的仿生矿化材料在诱导硬组织的修复、对牙小管的填充、修复早起的龋齿及牙齿过敏上的应用。

[0022] 本发明就从釉原蛋白具有自行组装能力入手,在仿生矿化液中,以氟基硅酸钙为无机生物活性材料,进行构建纳、微米级的仿生硬组织矿化层。所形成的矿化层优于单纯的无机陶瓷生物活性材料所形成的矿化层,晶粒有序排列,沿着一定经轴定向生长,形成类似于骨及牙齿的纳米磷灰石晶粒结构。

[0023] 采用氟基硅酸钙具有较大的比表面积,形成的富硅层可为Ca,P等无机离子提供形核位点,可加速类骨磷灰石的形成,同时又具有更高的表面活性和降解性;通过釉原蛋白的介入,可使得制备的仿生矿化材料不但具有沿着c-轴有序定向生长,且和骨头、牙齿等磷灰

石结构类似,有一定的有序性,该种复合材料在仿生矿化液作用下,不仅具有良好的生物活性和促进类骨磷灰石作用,同时良好的生物材料降解性为新组织的生成提供了良好的生物材料替代作用。

[0024] 本发明的有益效果:

[0025] 本发明的方法制得的材料具有良好的仿生矿化效果,可加速硬组织的修复与再生。同时,在根管填充中,比单单用生物活性材料,如氟基硅酸钙,可更加快速的形成硬组织,并且晶格有序排列,提高其力学性能。总之,综合性能优于单一氟基硅酸钙或釉原蛋白材料。所述制备工艺方法制备简单,工艺参数可控,且操作方便、成本低。

附图说明:

[0026] 图1为釉原蛋白诱导下纳米氟基硅酸钙粉体在矿化液中形成的纳米柱;构建成层状的有序孔状纳米晶;

[0027] 图2为牙釉质为模板,在釉原蛋白诱导下氟基硅酸钙材料形成的纳米短棒状柱状晶;

具体实施方式:

[0028] 以下通过实施例的具体实施方式再对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应当将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明的精神和原则之内做的任何修改,以及根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的等同替换或者改进,均应包括在本发明的保护范围内。

[0029] 实施例1

[0030] 将0.2克氟基硅酸钙放入10毫升的含有饱和钙离子的SBF液中,在振荡下搅拌均匀,使其悬浮于液体中,在溶液中滴加0.2微克的釉原蛋白,在37.5℃的水浴中振荡24小时,离心得到的白色沉淀物在100℃烘箱中干燥36小时。得到干燥的粉体。得到晶粒是纳米多层状的短柱状的纳米晶粒团聚体,且中间有微孔隙,孔径为2-20nm。粒径大小为30-80nm。SEM照片显示所得的纳米晶粒,如图1所示。

[0031] 实施例2

[0032] 将人的牙釉质加工成小片,且清洗干净,消毒后备用。将牙刷蘸取少量的纳米氟基硅酸钙粉体模拟刷牙形式在牙釉质小片上刷3分钟后,用去离子水清洗;将装有10毫升仿生矿化液的聚乙烯小瓶中滴加0.2微克的釉原蛋白,在35~45℃下磁力搅拌均匀后,将处理后的牙釉质小片放在溶液中,放入37.5℃恒温振荡水域中48小时,将样品取出放入85℃烘箱中干燥24-48小时。样品结果表现为簇状短棒状结晶,结构类似于牙釉质的纳米磷灰石。且按一定方向有序簇状生长,如图2所示。

[0033] 实施例3将氟基硅酸钙压制的小片,且清洗干净,消毒后备用。将制备好的小片放在矿化液中,在pH值7.4下放在聚乙烯小瓶中,将0.2微克的釉原蛋白溶液滴定在盛装矿化液聚乙烯小瓶中,获得均一浓度后,在37.5℃的水域孵化箱中振荡24小时,矿化后的小片上长成一定的有序晶粒,获得仿生矿化层。样品结果表现为簇状短棒状结晶,结构类似于牙釉质的纳米磷灰石。且按一定方向有序簇状生长。

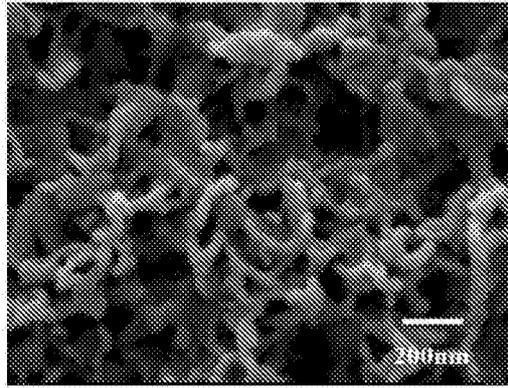


图1

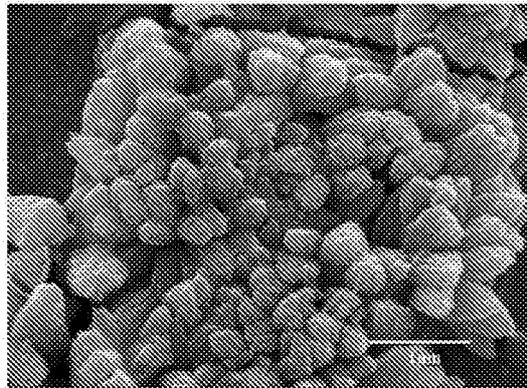


图2