



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110522953 A

(43)申请公布日 2019.12.03

(21)申请号 201810505371.3

C08F 220/38(2006.01)

(22)申请日 2018.05.24

(71)申请人 中国科学院兰州化学物理研究所  
地址 730000 甘肃省兰州市城关区天水中路18号

(72)发明人 周峰 魏强兵 麻拴红 岳芹宇

(74)专利代理机构 兰州中科华西专利代理有限公司 62002

代理人 周瑞华

(51) Int. Cl.

A61L 31/04(2006.01)

A61L 31/14(2006.01)

C08F 251/00(2006.01)

C08F 230/02(2006.01)

C08F 220/34(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

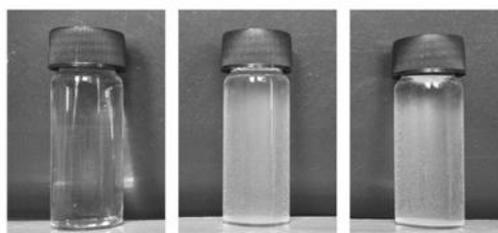
一种仿生关节润滑剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种仿生关节润滑剂。本发明选取与蛋白聚糖主链透明质酸结构非常类似的壳聚糖(Chitosan)作为合成“刷”型大分子的中心骨架,通过原位聚合在壳聚糖侧端接枝仿磷脂型聚离子型高分子刷嵌段,构筑“瓶刷”型大分子。本发明所述仿生关节润滑剂具有良好生物相容性,能够显著改善人工关节材料表面的润滑性能。

醋酸溶液 NaOH溶液 PBS缓冲液

壳聚糖



聚合物



1. 一种仿生关节润滑剂,其特征在於该润滑剂为壳聚糖接枝聚离子型高分子刷聚合物。
2. 如权利要求1所述的润滑剂,其特征在於所述壳聚糖的分子量为1万~80万。
3. 如权利要求1所述的润滑剂,其特征在於所述聚离子型高分子刷为聚2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱、聚甲基丙烯酸3-磺酸丙酯钾盐、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵、聚甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱或聚甲基丙烯酸酯羧基甜菜碱。
4. 如权利要求1所述的润滑剂,其特征在於所述壳聚糖与聚离子型高分子刷的接枝比例为1:0.5~1:30。
5. 如权利要求4所述的润滑剂,其特征在於所述润滑剂的使用浓度为0.001mg/mL~100mg/mL。
6. 如权利要求4所述的润滑剂,其特征在於所述壳聚糖与聚离子型高分子刷的接枝比例为1:5~1:20。
7. 如权利要求6所述的润滑剂,其特征在於所述润滑剂的使用浓度为1mg/mL~100mg/mL。
8. 如权利要求1至7中任一项所述仿生关节润滑剂的制备方法,其特征在於具体步骤为:以体积百分含量为1%的醋酸水溶液为溶剂,过硫酸铵为引发剂,壳聚糖与离子型单体化合物于45℃~80℃反应6~15小时,利用透析除去小分子物质,得到产物壳聚糖接枝聚离子型高分子刷聚合物。
9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在於所述壳聚糖与离子型单体化合物的摩尔比为1:1~1:20。
10. 如权利要求9所述的制备方法,其特征在於所述壳聚糖与离子型单体化合物的摩尔比为1:1~1:5。
11. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在於所述反应的条件为:温度50℃~70℃,时间8-10小时。

## 一种仿生关节润滑剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物润滑领域,涉及一种仿生关节润滑剂及其制备方法。本发明以壳聚糖为原料通过原位聚合对其侧端进行接枝改性,构筑了类似润滑素的“瓶刷”状生物大分子,有望作为人工关节润滑剂。

### 背景技术

[0002] 关节软骨表面出现损伤及病变前期,向关节处注入人工生物润滑剂能够有效减缓软骨的损伤,减轻病人的痛苦。在生物医学工程领域,透明质酸最早作为人工关节润滑剂被使用,呈现出良好的缓痛作用。然而,从动物组织中直接提取天然透明质酸分子提取率极低,仅1%左右,且分离过程复杂,致使透明质酸价格昂贵,高达5000美元/公斤,限制了在组织工程领域中的大量使用。针对这些问题,在过去的30年里,人工合成透明质酸工艺已经取得了重要突破。用人工合成法可大大降低透明质酸的制造成本,但合成分子结构较不精准,其无法达到天然透明质酸的润滑效果。此外,无论针对天然提取物还是人工合成物,透明质酸在使用过程都存在一个问题,即透明质酸在关节腔内降解及消耗速度过快,注射周期较短,注射次数较高,病人极其痛苦。专利CN 201410672546.9 报道将氧化石墨烯加入到透明质酸钠中制备得到复合生物润滑剂,该生物润滑剂具有很好的吸附及缓释效果。然而,使用氧化石墨烯作为添加剂,其降解周期较慢,但长期残留在体内的生物安全性并未得到临床验证。基于此,功能型人工关节生物润滑剂的合成迫在眉睫。

[0003] 通过对关节软骨表面糖基生物大分子的结构仿生,科学家尝试合成与天然润滑素结构相似的“瓶刷”状生物大分子润滑剂。例如,专利CN 201380065766.1 报道了一种人工合成的刷状高分子关节润滑剂,该润滑剂为聚乙二醇改性的聚丙烯酸高分子聚合物(PAA-g-PEG)。同空白的PBS(磷酸缓冲盐溶液)缓冲液相比,PAA-g-PEG聚合物在牛的软骨外植体表面呈现出相对较低的摩擦系数。然而,其摩擦系数仅为 $\sim 0.3$ ,不能称之为优良的生物润滑剂。此外,聚丙烯酸在生物体内降解产物为小分子酸类,对组织细胞具有刺激性,其临床安全性有待验证。因此,单纯化学合成的刷型共聚物不是针对关节的优良润滑剂,其润滑性能达不到理想的要求。主要是因为这些人工合成的刷状共聚物有些粘弹性差或水化程度不高以及分子量较小等局限性。天然糖基生物大分子润滑剂粘弹性较好、分子量大,大量极性电荷位点保证其高度水化。基于此,选用天然生物大分子作为基本骨架,侧链接枝刷型聚电解质是合成人工关节润滑剂的必要策略。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种仿生关节润滑剂及其制备方法。

[0005] 本发明选取与蛋白聚糖主链透明质酸结构非常类似的壳聚糖(Chitosan)作为合成“刷”型大分子的中心骨架,通过原位聚合在壳聚糖侧端接枝仿磷脂型聚离子型高分子刷嵌段,构筑“瓶刷”型大分子。

[0006] 一种仿生关节润滑剂,其特征在于该润滑剂为壳聚糖接枝聚离子型高分子刷聚合

物。

[0007] 所述壳聚糖的分子量为1万~80万。

[0008] 所述聚离子型高分子刷为聚2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(PMPC)、聚甲基丙烯酸3-磺酸丙酯钾盐(PSPMA)、聚丙烯酸(PAA)、聚甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵(PMETAC)、聚甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱(PSBMA)或聚甲基丙烯酸酯羧基甜菜碱(PCBMA)。

[0009] 所述润滑剂的使用浓度为0.001mg/mL~100mg/mL,壳聚糖与聚离子型高分子刷的接枝比例为1:0.5~1:30;优选1mg/mL~100mg/mL,1:5~1:20。

[0010] 如上所述仿生关节润滑剂的制备方法,其特征在于具体步骤为:以1%(体积百分含量)的醋酸水溶液为溶剂,过硫酸铵为引发剂,壳聚糖与离子型单体化合物于45℃~80℃反应6~15小时,利用透析除去小分子物质,得到产物壳聚糖接枝聚离子型高分子刷聚合物。

[0011] 所述壳聚糖与离子型单体化合物的摩尔比为1:1~1:20。

[0012] 所述壳聚糖与离子型单体化合物的摩尔比为1:1~1:5。

[0013] 所述反应的条件为:温度50℃~70℃,时间8~10小时。

[0014] 仿生关节润滑剂的配置:将制备得到的产物以0.001 mg/mL~100 mg/mL的质量浓度溶解在纯水、PBS缓冲溶液和模拟体液中,发现产物均具有较好的溶解性。

[0015] 仿生关节润滑剂的摩擦性能:测得润滑性能较佳产物使用浓度为0.001mg/mL~100mg/mL,壳聚糖与聚离子型高分子刷的接枝比例为1:0.5~1:30;优选浓度为1mg/mL~100mg/mL,接枝比例为1:5~1:20。在壳聚糖与聚离子型高分子刷的接枝比例为1:5、浓度为1mg/mL时即可得到低至0.008的摩擦系数。

[0016] 仿生关节润滑剂的生物相容性评价:以成骨细胞为考察对象,选择0.01 mg/mL~10 mg/mL浓度的仿生关节润滑剂与细胞液进行共培养,发现润滑剂具有较好的生物相容性。

[0017] 本发明从壳聚糖出发,通过原位聚合一步法制备侧链为聚离子型高分子刷的生物润滑剂,实现对天然聚多糖大分子“刷”型结构和化学成分的仿生。本发明所述制备方法简单,制备过程较少使用有毒的溶剂和催化剂,侧链引入的亲水性大分子刷为生物体内含有的分子或官能团,能够保持壳聚糖良好的生物相容性,同时主链多糖与侧链聚电解质刷之间的协同润滑作用可以赋予合成生物润滑剂优异的界面润滑性能。通过系列摩擦性能和生物相容性的综合考察,得到综合性能优良的仿生润滑剂,有望应用于人工关节及生物医疗器械,在仿生润滑领域具有重要的应用前景。

## 附图说明

[0018] 图1为本发明制备的壳聚糖接枝聚2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(Chitosan-g-PMPC)高分子刷产物在醋酸、NaOH及PBS缓冲液中的溶解性照片图。

[0019] 图2为本发明制备的壳聚糖接枝聚2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(Chitosan-g-PMPC)高分子刷产物的细胞毒性测试图。

## 具体实施方式

[0020] 下面通过具体方法对本发明壳聚糖接枝聚离子型高分子刷聚合物的合成、表征以及在仿生润滑领域的应用做进一步说明。

[0021] 一、仿生关节润滑剂的合成。

[0022] 1、制备壳聚糖接枝聚2-甲基丙烯酸酞氧乙基磷酸胆碱(Chitosan-g-PMPC)高分子刷聚合物。称取0.099g壳聚糖(分子量为10万),0.120g 2-甲基丙烯酸酞氧乙基磷酸胆碱,0.096g过硫酸铵,加入到1%(体积百分含量)的醋酸水溶液,于60 °C下反应10小时,利用透析除去小分子物质,得到产物。

[0023] 2、制备壳聚糖接枝聚甲基丙烯酸酞氧乙基三甲基氯化铵(Chitosan-g-PMETAC)高分子刷聚合物。称取0.099g壳聚糖(分子量为8万),0.078g 甲基丙烯酸酞氧乙基三甲基氯化铵,0.096g过硫酸铵,加入到1%(体积百分含量)的醋酸水溶液,于40 °C下反应8小时,利用透析除去小分子物质,得到产物。

[0024] 3、制备壳聚糖接枝聚甲基丙烯酸3-磺酸丙酯钾盐(Chitosan-g-PSPMA)高分子刷聚合物。称取0.099g壳聚糖(分子量为10万),0.100g 甲基丙烯酸3-磺酸丙酯钾盐,0.096g过硫酸铵,加入到1%(体积百分含量)的醋酸水溶液,于60 °C下反应15小时,利用透析除去小分子物质,得到产物。

[0025] 二、仿生关节润滑剂的溶解性能评价。

[0026] 称取0.05g Chitosan-g-PMPC和0.05g Chitosan分别溶解于5 mL 1%(体积百分含量)的醋酸溶液、1%(体积百分含量)的NaOH溶液和PBS缓冲溶液中,观察其溶解性能。如图1所示,Chitosan-g-PMPC能够在三种溶液中均匀溶解;相比之下,Chitosan只能在1%(体积百分含量)的醋酸溶液溶解,而在1%(体积百分含量)的NaOH溶液和PBS缓冲溶液中均不溶解。

[0027] 三、仿生关节润滑剂的生物相容性评价。

[0028] 仿生关节润滑剂的生物相容性评价。以成骨细胞为考察对象,选择0.1 mg/mL~10mg/mL浓度的Chitosan-g-PMPC与细胞液进行共培养,发现Chitosan-g-PMPC仿生关节润滑剂具有较好的生物相容性(图2)。

[0029] 四、仿生关节润滑剂的摩擦学性能评价。

[0030] 摩擦测试条件:载荷 0.5 N,温度 25 °C,频率 1 Hz,振幅 10 mm,测试时间 3 h,摩擦对偶为半径6 mm 的PDMS球,下试样为TC4钛合金板。

[0031] 表1:不同浓度的Chitosan-g-PMPC摩擦系数(接枝比1:5)

聚合物浓度	水	0.1mg/ml	1mg/ml	2mg/ml	10mg/ml
平均摩擦系数	0.464	0.029	0.008	0.013	0.055

表2:不同接枝比例的Chitosan-g-PMPC摩擦系数(浓度为0.001mg/mL)

聚合物接枝比 (Chitosan: MPC)	壳聚糖	1:5	1:10	1:20
平均摩擦系数	0.464	0.232	0.060	0.027

表3:不同浓度的Chitosan-g-PSPMA的摩擦系数 (接枝比1:5)

聚合物浓度	20mg/ml	40mg/ml	60mg/ml	80mg/ml	100mg/ml
平均摩擦系数	0.205	0.122	0.085	0.029	0.019

表4:不同浓度的Chitosan-g-PMETAC的摩擦系数 (接枝比1:5)

聚合物浓度	0.01mg/ml	0.1mg/ml	1mg/ml	10mg/ml	100mg/ml
平均摩擦系数	0.562	0.431	0.349	0.352	0.166

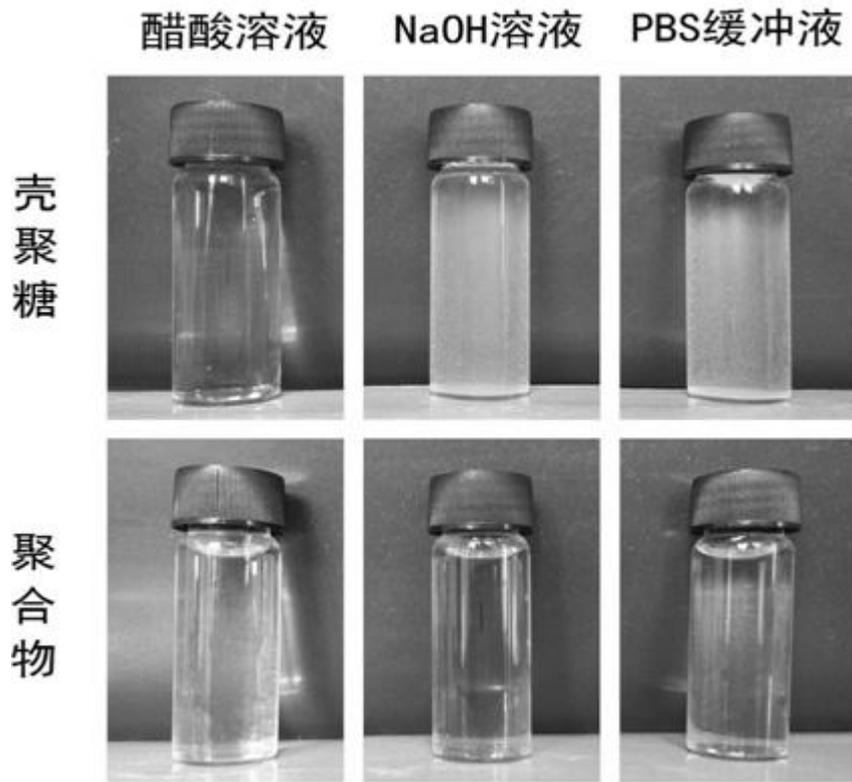


图1

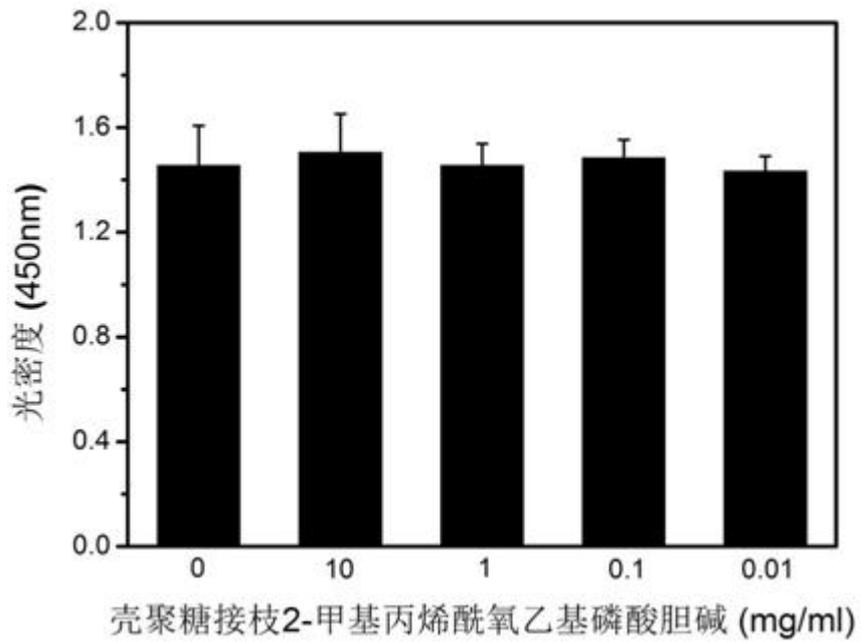


图2