



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109908399 A

(43)申请公布日 2019.06.21

(21)申请号 201910172292.X

(22)申请日 2019.03.07

(71)申请人 中山职业技术学院

地址 528400 广东省中山市博爱七路25号

(72)发明人 聂建华 王俊 李吉昌 李金盛

江常胜 余明君

(74)专利代理机构 中山市科创专利代理有限公司

司 44211

代理人 谢自成 毛海娟

(51) Int. Cl.

A61L 27/02(2006.01)

A61L 27/12(2006.01)

A61L 27/50(2006.01)

A61L 27/56(2006.01)

B33Y 70/00(2015.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其采用稀土物质、硅溶胶、可溶性镁盐等为原料,通过高温水热反应制得正电荷硅酸镁铝助剂,并将其参与钙源和磷源的高温固相反应,从而制得纯净度高的磷酸四钙纳米粉体材料;将其通过3D打印方式可制得力学机械性能优异、孔隙结构丰富的骨材料实体成品,工业应用前景极为光明。

1. 一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于采用正电荷硅酸镁铝助剂参与反应,所述正电荷硅酸镁铝助剂的制备方法为:

a、将1~5份稀土物质、50~80份可溶性镁盐加到500份纯水中并充分搅拌均匀,然后缓慢加入稀碱溶液直至体系 $\text{pH} \geq 10$,再加入30~60份硅溶胶并缓慢加入稀酸溶液直至体系 $\text{pH} \leq 7$;

b、升温至160~200℃并保温反应2~4h,停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在80~95℃下充分干燥,即得正电荷硅酸镁铝助剂。

2. 根据权利要求1所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的稀土物质为 $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CeCl_3 、 $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Dy}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 DyCl_3 、 $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ 、 SrSO_4 、 SrCl_2 中的一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的可溶性镁盐为氯化镁、硫酸镁、硝酸镁中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的稀碱溶液为浓度不高于 $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NaOH 水溶液、 KOH 水溶液、氨水溶液中的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的硅溶胶中 SiO_2 胶体浓度不低于20%。

6. 根据权利要求1所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的稀酸溶液为浓度不高于 $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的硫酸水溶液、盐酸水溶液、磷酸水溶液中的一种或几种。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

将含钙物质与含磷物质按照 $\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 摩尔比混合,再加入所述的正电荷硅酸镁铝助剂,研磨5~10h后,再于800~1000℃下焙烧3~5h,然后冷却至室温即得改性磷酸四钙。

8. 根据权利要求7所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的含钙物质为碳酸钙、氧化钙、氢氧化钙、二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙中的一种或几种。

9. 根据权利要求7所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于所述的含磷物质为二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙中的一种或几种。

10. 根据权利要求7所述的一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于正电荷硅酸镁铝助剂用量为含钙物质与含磷物质总质量的0.01~0.05%。

一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法

【技术领域】

[0001] 本发明涉及一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,属于3D打印材料技术领域。

【背景技术】

[0002] 人类长期遭受骨科疾病的折磨,每年都有大量病人患骨科类疾病。据统计,美国年骨折发生数约为100万例,我国年骨移植量约为20万例。为了治疗骨科疾病,医学上先后使用过多种材料;而对这些要植入人体的材料要求生物相容性好、机械性能好、能促进骨组织的再生等。人类先后使用天然材料(如石膏等)、人工材料(如金属合金、陶瓷、高分子材料等)作为骨移植材料,但各有较多难以克服的缺陷。

[0003] 上世纪90年代初人们开始将磷酸钙骨水泥(CPC)用于牙根管的填充。由于CPC具有生物相容性好、可任意塑形、便于手术操作、可降解等诸多优点而迅速成为研究热点。CPC通常是由一种或多种钙的磷酸盐为主体组成,同时也可添加少量其它的物质。通过3D打印方式制备的CPC骨材料实体成品现已在临床多个方面得到应用,如骨科、脑外科、胸外科、五官科、整形外科、牙科等涉及的骨缺损填充;其中,磷酸四钙(TTCP;分子式为 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)是最常用的CPC/3D打印材料之一。

[0004] 现有技术手段通常是将钙源和磷源按照磷酸四钙的化学计量比例($\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 摩尔比)混合后,再采用高温固相合成法制备磷酸四钙。但是,在实际制备条件下较难达到理论上的化学平衡,主要原因在于固相物质间发生的化学反应进行得比较缓慢。因此为了提高磷酸四钙纯度,现有技术工艺中的焙烧温度必须高达 1500°C ,且焙烧时间至少10h;但即便如此,磷酸四钙纯净度也一般低于90%,并且孔隙率和力学机械强度都不高,从根本上严重制约了磷酸四钙乃至CPC在临床医学的应用。因此,如何能够制备高纯净度、高力学机械强度、高骨诱导作用的磷酸四钙是当今国内行业迫切所要解决的技术难题。

【发明内容】

[0005] 本发明的目的是为了克服现有技术的缺陷,提供一种高纯净度、高力学机械强度、高骨诱导作用的改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,适用于生物医学的3D打印。

[0006] 本发明为实现上述目的,采用以下技术方案:

[0007] 一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于采用正电荷硅酸镁铝助剂参与反应,所述正电荷硅酸镁铝助剂的制备方法为:

[0008] a、将1~5份稀土物质、50~80份可溶性镁盐加到500份纯水中并充分搅拌均匀,然后缓慢加入稀碱溶液直至体系 $\text{pH}\geq 10$,再加入30~60份硅溶胶并缓慢加入稀酸溶液直至体系 $\text{pH}\leq 7$;

[0009] b、升温至 $160\sim 200^\circ\text{C}$ 并保温反应2~4h,停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在 $80\sim 95^\circ\text{C}$ 下充分干燥,即得正电荷硅酸镁铝助剂。

[0010] 本发明中的稀土物质为 $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CeCl_3 、 $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{Dy}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 DyCl_3 、 Sr

(NO₃)₂、SrSO₄、SrCl₂中的一种或几种。

[0011] 本发明中的可溶性镁盐为氯化镁、硫酸镁、硝酸镁中的一种或几种。

[0012] 本发明中的稀碱溶液为浓度不高于0.5mol·L⁻¹的NaOH水溶液、KOH水溶液、氨水溶液中的一种或几种

[0013] 本发明中的硅溶胶中SiO₂胶体浓度不低于20%。

[0014] 本发明中的稀酸溶液为浓度不高于0.5mol·L⁻¹的硫酸水溶液、盐酸水溶液、磷酸水溶液中的一种或几种。

[0015] 一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

[0016] 将含钙物质与含磷物质按照Ca:P=2:1摩尔比混合,再加入正电荷硅酸镁铝助剂,研磨5~10h后,再于800~1000℃下焙烧3~5h,然后冷却至室温即得改性磷酸四钙。

[0017] 本发明中的含钙物质优选为碳酸钙、氧化钙、氢氧化钙、二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙中的一种或几种;含磷物质为二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙中的一种或几种。

[0018] 优选地,本发明中正电荷硅酸镁铝助剂用量为含钙物质与含磷物质总质量的0.01~0.05%。

[0019] 本发明中,稀土物质和可溶性镁盐在稀碱作用下逐渐生成稀土离子/Mg(OH)₂凝胶结构;随后加入的硅溶胶在此凝胶结构上不断堆积形成SiO₂凝胶;之后在高温水热反应过程中逐渐转变成类似于硅酸镁铝(即蒙脱石)的层状结构。但是,该层状结构具备全新晶格结构:其由上下两层的稀土离子/Mg-O三八面体中间夹一层Si-O四面体;其中,稀土离子/Mg-O三八面体呈现正电荷,导致该层状结构呈现正电荷(为保持电荷平和,层间需吸附相应数量的Cl⁻、NO₃⁻、SO₄²⁻等负离子)。

[0020] 本发明相对于现有技术而言,有益效果如下:

[0021] (1) 本发明所制备的正电荷硅酸镁铝助剂在高温固相反应过程中会在热的作用下膨胀直至剥片,然后剥离状态的片晶有效引导催化化学反应不断朝着磷酸四钙进行,直至最终所有原料转变成磷酸四钙,从而可获得均一、纯净、稳定的磷酸四钙纳米粉体。正因其具备引导催化左作用,焙烧温度可低于1000℃,焙烧时间不多于5h(而在传统制备工艺中,焙烧温度必须高达1500℃,且焙烧时间至少10h),能耗显著降低,成本明显减少。

[0022] (2) 由于正电荷硅酸镁铝助剂的剥离状态片晶在高温固相反应阶段对磷酸四钙晶体可起到包裹作用,从而使得磷酸四钙的孔隙结构更加发达丰富,极大地有利于骨组织的再生,即其骨诱导作用优异。

[0023] (3) 本发明技术所制备的磷酸四钙通过3D打印技术所制备的骨材料成品的力学机械性能优异,明显高于现有技术制备的磷酸四钙。

【具体实施方式】

[0024] 一种高性能生物医学用改性磷酸四钙3D打印材料的制备方法,先采用稀土物质、硅溶胶、可溶性镁盐等为原料,通过高温水热反应制得正电荷硅酸镁铝助剂;然后将其参与含钙物质和含磷物质的高温固相反应,从而制得高纯净度磷酸四钙纳米粉体材料。

[0025] 本发明改性磷酸四钙的具体制备步骤如下:

[0026] (1) 将1~5份稀土物质、50~80份可溶性镁盐加到500份纯水中并充分搅拌均匀,然后缓慢加入稀碱溶液直至体系 $\text{pH} \geq 10$,再加入30~60份硅溶胶并缓慢加入稀酸溶液直至体系 $\text{pH} \leq 7$,升温至160~200℃并保温反应2~4h;之后停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在80~95℃下充分干燥,即制得正电荷硅酸镁铝助剂;

[0027] (2) 其次将含钙物质与含磷物质按照 $\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 摩尔比混合,再加入步骤a所制备的正电荷硅酸镁铝助剂,研磨5~10h,再于800~1000℃下焙烧3~5h,然后冷却至室温即制得改性磷酸四钙。

[0028] 将其通过3D打印方式可制得力学机械性能优异、孔隙结构丰富的骨材料实体成品,工业应用前景极为光明。

[0029] 下面结合具体实施例对本发明作进一步详细介绍,实施例中的份数均为质量份。

[0030] 实施例1:

[0031] 制备改性磷酸四钙3D打印材料,步骤为:

[0032] (1) 首先将1份 $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ 、50份氯化镁加到500份纯水中并充分搅拌均匀;然后缓慢加入 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH溶液直至体系 $\text{pH} \geq 10$,再加入30份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为20%)并缓慢加入 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 稀硫酸溶液直至体系 $\text{pH} \leq 7$;之后升温至160℃并保温反应2h;之后停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在80℃下充分干燥,即制得正电荷硅酸镁铝助剂;

[0033] (2) 其次将碳酸钙与二水磷酸氢钙按照 $\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 摩尔比混合,再加入步骤(1)所制备的正电荷硅酸镁铝助剂(用量为碳酸钙与二水磷酸氢钙总质量的0.01%),先研磨5h,再于800℃下焙烧3h,然后冷却至室温即制得改性磷酸四钙纳米粉体A。

[0034] 实施例2:

[0035] 制备改性磷酸四钙3D打印材料,步骤为:

[0036] (1) 首先将2份 $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ 、3份 $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 、40份硫酸镁、40份硝酸镁加到500份纯水中并充分搅拌均匀;然后缓慢加入 $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KOH+ $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH混合稀碱溶液直至体系 $\text{pH} \geq 10$,再加入30份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为20%)和30份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为30%),并缓慢加入 $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫酸+ $0.5\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸混合稀酸溶液直至体系 $\text{pH} \leq 7$;之后升温至200℃并保温反应4h;之后停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在95℃下充分干燥,即制得正电荷硅酸镁铝助剂;

[0037] (2) 其次将氧化钙、氢氧化钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙按照 $\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 摩尔比混合,再加入步骤(1)所制备的正电荷硅酸镁铝助剂(用量为碳酸钙与二水磷酸氢钙总质量的0.05%),先研磨10h,再于1000℃下焙烧5h,然后冷却至室温即得改性磷酸四钙纳米粉体B。

[0038] 实施例3:

[0039] 制备改性磷酸四钙3D打印材料,步骤为:

[0040] (1) 首先将1份 CeCl_3 、1份 $\text{Dy}_2(\text{SO}_4)_3$ 、1份 $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ 、20份氯化镁、15份硫酸镁、30份硝酸镁加到500份纯水中并充分搅拌均匀;然后缓慢加入 $0.2\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KOH+ $0.3\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH+ $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氨水混合稀碱溶液直至体系 $\text{pH} \geq 10$,再加入10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为20%)、10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为23%)、10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为25%),并缓慢加入 $0.2\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫酸+ $0.3\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸+ $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸混合稀酸溶液直至体系 $\text{pH} \leq 7$;之后升温至170℃并保温反应3h;之后停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在85℃

下充分干燥,即制得正电荷硅酸镁铝助剂;

[0041] (2) 其次将二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙按照Ca:P=2:1摩尔比混合,再加入步骤(1)所制备的正电荷硅酸镁铝助剂(用量为碳酸钙与二水磷酸氢钙总质量的0.02%),先研磨7h,再于850℃下焙烧4h,然后冷却至室温即得改性磷酸四钙纳米粉体C。

[0042] 实施例4:

[0043] 制备改性磷酸四钙3D打印材料,步骤为:

[0044] (1) 首先将1份 $Ce_2(SO_4)_3$ 、0.5份 $SrSO_4$ 、1.5份 $DyCl_3$ 、0.8份 $SrCl_2$ 、20份氯化镁、20份硫酸镁、30份硝酸镁加到500份纯水中并充分搅拌均匀;然后缓慢加入 $0.3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{KOH}+0.4\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaOH}+0.2\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氨水混合稀碱溶液直至体系 $\text{pH}\geq 10$,再加入10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为20%)、10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为23%)、10份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为24%)、20份硅溶胶(SiO_2 胶体浓度为25%),并缓慢加入 $0.4\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硫酸+ $0.4\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸+ $0.3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸混合稀酸溶液直至体系 $\text{pH}\leq 7$;之后升温至190℃并保温反应3.5h;之后停止反应出料,将反应液过滤并充分洗涤,再将滤饼在90℃下充分干燥,即制得正电荷硅酸镁铝助剂;

[0045] (2) 其次将碳酸钙、氧化钙、氢氧化钙、二水磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸三钙按照Ca:P=2:1摩尔比混合,再加入步骤(1)所制备的正电荷硅酸镁铝助剂(用量为碳酸钙与二水磷酸氢钙总质量的0.04%),先研磨9h,再于950℃下焙烧4.5h,然后冷却至室温即得改性磷酸四钙纳米粉体D。

[0046] 将实施例1-4制备的改性磷酸四钙纳米粉体A~D、进口磷酸四钙(型号:Objet-TP,美国3D system公司生产)作为粉末材料分别与 $0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 柠檬酸稀溶液(粘结溶液)通过3D打印制备10mm×10mm×10mm的实体成品1#~5#,再进行相关测试,3D打印实验条件:Z 310型3D打印机(美国Z Corporation公司)、压电间歇式打印喷头共128个孔(直径约为0.05mm)、层厚设为0.175mm、饱和度设为0.7。测试结果如表1所示。

[0047] 表1:3D打印实体成品的测试结果

[0048]

测试指标	改性磷酸四钙 A	改性磷酸四钙 B	改性磷酸四钙 C	改性磷酸四钙 D	进口磷酸四钙
	实体成品 1#	实体成品 2#	实体成品 3#	实体成品 4#	实体成品 5#
纯净度 (%)	95	94	93	92	87
孔隙率 (%)	11.4	10.9	11.2	10.7	6.3
弯曲强度 (MPa)	2.4	2.4	2.3	2.2	2.1
抗压强度 (PMa)	9.5	9.3	9.6	9.3	7.5

[0049] 由表1对比测试数据可知,采取本发明技术方案制备的改性磷酸四钙纯净度不低于90%(进口磷酸四钙纯度仅有87%),稳定性好,由此为粉末材料所获得的3D打印成品的孔隙率高于10%(进口磷酸四钙仅为6.3%),表明骨诱导作用好;而且其比进口磷酸四钙具有更优良力学机械性能优良,可在众多医学领域(如颅颌骨缺损的修补、骨瘤刮除后骨缺损的填充、骨折的内固定和椎骨塑形等)获得应用,因此应用前景十分广阔。

[0050] 以上所述,仅为本发明的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何属于本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。