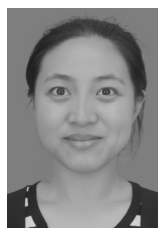


文章编号:1673-9981(2020)02-0155-04

# 人工骨材料相关专利申请的概况和发展前景

周丹<sup>1</sup>, 林怀俊<sup>2</sup>

1. 国家知识产权局专利局专利审查协作广东中心材料部, 广东 广州 510555; 2. 暨南大学先进耐磨蚀及功能材料研究院, 广东 广州 510632



**摘要:**随着材料学和生物化学的发展, 骨组织工程已取得了很大的进展, 构建组织工程化人工骨正逐步走向市场化. 综述并分析了骨组织工程领域中国发明专利的申请状况, 对具有较高潜在应用价值的专利进行重点剖析, 最后从专利申请的角度, 展望人工骨材料未来的研究方向.

**关键词:**人工骨; 生物材料; 组织工程; 专利分析

**中图分类号:**G306.7

**文献标识码:**A

上世纪八十年代, Langer 教授<sup>[1]</sup>提出了“组织工程学”概念, 这是应用生命科学和工程学的原理与技术, 设计、构建、培育和保养活组织, 研制生物替代物, 以修复或重建组织器官的结构, 维持或改善组织器官功能的一门新兴学科. 组织工程产品的构建涉及到细胞、材料, 体内植入又涉及到免疫、新陈代谢、血液供应、神经支配、功能调节、生长发育及老化等问题<sup>[2-3]</sup>. 近几年来, 随着材料学和生物化学的发展, 骨组织工程已取得了很大的进展, 构建组织工程化人工骨正逐步走向市场化, 被骨科医生所了解、接受<sup>[4]</sup>. 截止 2019 年 3 月, 在骨组织工程领域中国发明专利的申请状况进行了概述, 并对具有较高潜在应用价值的专利进行剖析, 最后从专利申请的角度, 展望人工骨材料未来的研究方向.

## 1 申请人类型统计分析

截止到 2019 年 3 月, 骨组织工程领域总计有 1228 件中国发明专利, 对专利申请的申请人类型进行了排名, 表 1 统计了在骨组织工程领域申请的中国发明专利前 10 名的申请人及所申请的专利分类

(<http://epub.sipo.gov.cn/gjcx.jsp>). 由表 1 可知, 排名前 10 的申请人全部为大学. 其中四川大学以 46 件排名第一, 占总申请量的 3.75%; 浙江大学 27 件, 占总申请量的 2.19%; 华南理工大学和昆明理工大学分别 21 件, 占总申请量的 1.71%; 天津大学和清华大学分别 20 件, 占总申请量的 1.63%; 上海交通大学和山东大学分别 18 件, 占总申请量的 1.47%; 暨南大学 15 件, 占总申请量的 1.22%; 华东理工大学 14 件, 占总申请量的 1.14%. 前十位申请人的专利申请约占申请总量的 18%, 说明在骨组织工程领域, 行业集中度并不高.

## 2 人工骨专利技术分布和研发现状

### 2.1 生物类材料

生物类材料包括直接取自生物体的天然材料. 传统较多采用同种异体骨和异体异种骨材料, 其中异种骨来源丰富、价格低廉, 可降低抗原性, 具有一定的开发应用前景<sup>[5]</sup>. 异种骨主要成分为羟基磷灰石, 是人骨的天然成分, 植入体内后易被宿主组织细胞接近而爬行替代, 具有良好的生物降解性.

收稿日期: 2020-03-16

作者简介: 周丹(1988-), 女, 安徽马鞍山人, 工学硕士, 专利审查员, 助理研究员, 主要从事专利审查、分析和导航工作.

表 1 中国发明专利前 10 名的申请人及所申请的专利分类

Table 1 Top 10 applicants for Chinese invention patents and the categories of patents applied for

申请人	总量	复合类材料	生物陶瓷类	聚合物类材料	生物类材料	金属类材料	纳米仿生类材料
四川大学	46	28	8	4	0	4	2
浙江大学	27	16	3	5	1	1	1
华南理工大学	21	10	5	4	0	1	1
昆明理工大学	21	18	4	0	0	0	0
天津大学	20	15	3	1	0	1	0
清华大学	20	12	4	2	1	0	1
上海交通大学	18	7	3	1	0	6	1
山东大学	18	10	4	3	0	3	0
暨南大学	15	12	1	1	0	1	0
华东理工大学	14	8	5	0	0	0	1

目前专利申请中人工骨材料直接提取自天然生物体的较少,在对专利申请量排名前的申请人所申请的专利进行分析,CN105879120A(申请人为浙江大学)<sup>[6]</sup>公开了一种天然组织来源的肌腱联合骨脱细胞材料的制备方法,该发明将哺乳动物任意大小的跟腱联合骨组织经含蛋白酶抑制剂的生理盐水、含蛋白酶抑制剂的 PBS、含 TritonX 的 PBS 缓冲液、含 SDS 的 PBS 缓冲液、含 DNA 酶的 PBS 缓冲液处理,获得肌腱联合骨脱细胞材料. CN1943802A(申请人为清华大学)<sup>[7]</sup>公开了一种骨修复中用纯珍珠活性物质提取物代替骨生长因子的受控释放方法.

## 2.2 生物陶瓷类材料

生物陶瓷类材料很多,主要由钙、磷元素组成,它们是人类骨组织的主要无机成分<sup>[4]</sup>. 该类材料可加工成多孔结构,利于组织细胞长入和代谢及营养物质出入. 临床试验中显示出良好的生物相容性,植入骨断端易形成骨性结合,材料轻度溶解所形成的高钙离子层及微碱性环境,可有效促进成骨细胞的黏附、增殖及分泌基质,材料中微量氟元素能促进成骨细胞合成 DNA,并提高碱性磷酸酶活性. 深圳市伯克利医疗器械有限公司的人工骨材料骨易生™(纳米活性骨填充生物材料) Cem-Ostetic™人工骨浆和 Bi-Ostetic™人工骨粒“人工骨粉”就是属于生物陶瓷材料.

申请量排名前 10 的申请人,都有对生物陶瓷类材料进行一定研究,CN1903384A(申请人为四川

大学)<sup>[8]</sup>公开了制备多孔结构陶瓷人工骨的方法,其公开了采用过量过氧化氢微波加热预制气孔、搅拌调节气孔分布、控制搅拌终点控制多孔陶瓷人工骨的孔隙率、模具脱液固结气孔并定型坯体、高温烧结制备多孔陶瓷人工骨;CN101288780A(申请人浙江大学)公开了以大孔孔道和介孔孔道组成的生物玻璃多孔支架为基质,相邻大孔孔道相互贯通,在大孔和介孔孔道的内、外表面具有带正、负电荷生物分子交替层一层组装的凝胶层.

## 2.3 聚合物类材料

人工合成可降解聚合物主要有聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚原酸酯(POE)、聚乙内酯(PCL)、聚羟丁酯(PHB)及其共聚物等,以及组织工程常用的是聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)及其共聚物等<sup>[9]</sup>.

较多申请人采用聚合类材料进行软骨修复替代材料的研究,四川大学采用聚合物形成水凝胶进行关节软骨修复的替代材料,CN101480501A<sup>[10]</sup>公开了关节软骨修复的替代材料及制备方法,该材料体是由 PVA 与 PVP 类成分聚合所成具互穿网络结构. 浙江大学研究了纤维蛋白材料作为软骨下骨一体化修复,CN106039420A<sup>[11]</sup>公开了一种用于软骨与软骨下骨一体化修复的纤维蛋白材料及其制备方法,该纤维蛋白材料是凝血酶作用下凝胶化的纤维蛋白原支架,支架中含有相互连通的大孔结构. 华南理工大学研究了双相骨软骨修复支架,CN105749342A<sup>[12]</sup>公开了一种双相骨软骨修复支

架及其制备方法,其采用的原料为壳聚糖和透明质酸。

## 2.4 复合类材料

将碱性无机陶瓷类物质,如碳酸钙、碳酸氢钠、钙羟基磷灰石引入到人工合成聚合物中,可代偿聚合物降解引起的pH值不降,有助于防止无菌性炎症的发生,同时合成聚合物,如PLA有助于改善陶瓷类材料的脆性<sup>[13]</sup>。在专利申请方面,通过对专利申请排名前十的申请人所申请的专利进行分析发现,复合类材料占据人工骨专利申请的主要部分,如四川大学60.87%、浙江大学59.26%、昆明理工大学85.71%、山东大学55.56%、暨南大学80%,说明对于复合类材料的研究非常活跃。

CN105597147A<sup>[14]</sup>(申请人为四川大学)公开了一种生物玻璃/氨基酸聚合物的复合材料及其应用,它是由生物玻璃和氨基酸聚合物混合而成,其中生物玻璃的重量百分比为17%~55%。CN101791438A<sup>[15]</sup>(申请人为浙江大学)公开了骨修复用生物活性聚(乳酸-羟基乙酸)/胶原/羟基磷灰石复合纤维膜的制备方法。CN102406963A<sup>[16]</sup>(申请人为天津大学)公开了多组分骨组织工程支架材料及其制备方法,所述的多组分骨组织工程支架材料由壳聚糖、明胶、果胶和纳米羟基磷灰石按质量百分比组成。CN1593670A<sup>[17]</sup>(申请人为上海交通大学)公开了聚醚醚酮全髌股骨头假体材料及其制备方法,是用碳纤维增强聚醚醚酮复合材料形成的。

## 2.5 纳米仿生骨支架

随着材料学的发展,已经制备出具有纳米结构的新型骨支架材料,该材料具有多孔、大的孔隙中具有纳米级的微孔以及较大的比表面积,体外试验发现具有明显的吸附组织液中的钙磷离子,在模拟生理溶液中于37℃恒温浸泡数小时后可形成类似天然骨中无机矿物的碳酸羟基磷灰石层<sup>[18]</sup>。

就我国专利申请上看,CN102512709A<sup>[19]</sup>(申请人为四川大学)公开了磷酸钙-胶原纳米纤维复合纳米人工骨及其制备方法,该复合纳米人工骨以磷酸钙纳米纤维膜为纳米结构单元和胶原复合组成,或以胶原纳米纤维膜为纳米结构单元和磷酸钙复合组成。CN1338315A<sup>[20]</sup>(申请人为清华大学)公开了用于骨修复的纳米晶磷酸钙胶原基复合材料的制备方法,制备的钙磷盐晶体尺寸在纳米量级。

CN101239202A<sup>[21]</sup>(申请人为天津大学)公开了纳米片状羟基磷灰石与明胶复合材料和制备方法,使得羟基磷灰石和明胶二者达到纳米尺度上的复合。

## 3 结 语

从专利分析角度,随着组织工程学的发展,人们对人工骨的研制将解决以下四个主要问题:生物活性物质的来源,以及其快速稳定的体外培养增殖;基质材料的生物力学强度,降解率及其与生物活性物质的亲和力;通过生物工程研究者和统计学家的共同努力,在人工骨材料中选择出一种最佳组合;将控释系统引入基质材料,使基质材料负载的各种生长因子向生物活性细胞定量,持续释放,利于细胞的生长和分化。

### 参考文献:

- [1] LANZA R, LANGER R, VACANTI J P, et al. Principles of tissue engineering [M]. Salt lake city: Academic press, 2020.
- [2] 汤显能,陈跃平,章晓云.骨与软骨组织工程中骨形态发生蛋白的特征与临床应用[J].中国组织工程研究,2019,23:591.
- [3] 屈华伟,韩振宇,卓越,等.骨组织工程多孔生物支架设计研究进展[J].机械工程学报,2019,55:71.
- [4] 卢陈佩,王旭东,沈国芳.生物陶瓷在骨组织工程中的应用进展[J].中国组织工程研究,2017,21:3576.
- [5] 刘彬,林月秋,汤逊.异种骨移植及骨诱导研究现状及进展[J].中国矫形外科杂志,2005,13:929.
- [6] 林贤丰,王晟毓,宋立阳,等.一种天然组织来源的肌腱联合骨脱细胞材料的制备方法:中国,CN105879120A [P].2016-06-08.
- [7] 朱静,申玉田,凌涛,等.骨修复中用珍珠活性物质代替骨生长因子的受控释放方法:中国,CN1943802A [P].2006-11-09.
- [8] 赵汇川,范红松,蒋波,等.制备多孔结构陶瓷人工骨的方法:中国,CN1903384A [P].2006-06-21.
- [9] 洪雅真,杨丁柱.聚乳酸纳米纤维支架的生物相容性及促细胞成软骨分化[J].材料导报,2018,32:3239.
- [10] 左奕,李玉宝,龚梅.关节软骨修复的替代材料及制备方法:中国,CN101480501A [P].2009-01-07.
- [11] 高长有,代元坤.用于软骨与软骨下骨一体化修复的纤维蛋白材料及其制备方法:中国,CN106039420A [P].2016-05-30.
- [12] 曹晓东,游柏浩,董华,等.一种双相骨软骨修复支架

- 及其制备方法: 中国, CN105749342A [P]. 2016-04-29.
- [13] 梁卫东, 王宏伟, 王志强. 不同骨组织工程支架材料的生物安全性及性能[J]. 中国组织工程研究, 2010, 14:6385.
- [14] 李鸿, 郑衡, 严永刚, 等. 一种生物玻璃/氨基酸聚合物复合材料的制备方法: 中国, CN105597147A [P]. 2015-12-31.
- [15] 高长有, 劳丽红, 朱咏, 等. 骨修复用生物活性聚(乳酸-羟基乙酸)/胶原/羟基磷灰石复合纤维膜的制备方法: 中国, CN101791438A [P]. 2010-03-16.
- [16] 姚芳莲, 李俊杰, 尹建伟, 等. 多组分骨组织工程支架材料及其制备方法, 中国, CN102406963A [P]. 2011-11-02.
- [17] 孙康, 乔秀颖, 方嘉, 等. 聚醚醚酮全髌股骨头假体材料及其制备方法: 中国, CN1593670A [P]. 2004-06-24.
- [18] 王迎军, 陈晓峰, 赵娜如, 等. 纳米仿生骨组织材料的生理响应及生物矿化, 华南理工大学学报 [J], 2002, 11.
- [19] 洪友良, 王哲, 张兴栋. 磷酸钙-胶原纳米纤维复合纳米人工骨及其制备方法: 中国, CN102512709A [P]. 2011-12-26.
- [20] 崔福斋, 张伟, 冯庆玲, 等. 用于骨修复的纳米晶磷酸钙胶原基复合材料的制备方法: 中国, CN1338315A [P]. 2001-10-12.
- [21] 万怡灶, 左桂福, 刘超, 等. 纳米片状羟基磷灰石与明胶复合材料和制备方法: 中国, CN101239202A [P]. 2008-03-12.

## Overview and development prospects of patents applications related to artificial bone materials

ZHOU Dan<sup>1</sup>, LIN Huaijun<sup>2</sup>

1. Patent Examination Cooperation Guangdong Center of the Patent Office, CNIPA, Guangzhou 510555, China;
2. Institute of Advanced Wear & Corrosion Resistance and Functional Materials, Jinan University, Guangzhou 510632, China

**Abstract:** With the development of materials science and biochemistry, bone tissue engineering has made great progress, and the construction of tissue-engineered artificial bone is gradually moving towards the market. This article reviews the application status of Chinese invention patents in the field of bone tissue engineering, analyzes the patents with high potential application value. Finally, the future research directions of artificial bone materials from the perspective of patent applications have been prospected.

**Key words:** artificial bone; tissue engineering; biomaterials; patent analysis