



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102119035 A

(43) 申请公布日 2011.07.06

(21) 申请号 200980102408.7 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2009.01.16 A61L 27/02(2006.01)
(30) 优先权数据 A61F 2/00(2006.01)
61/021709 2008.01.17 US A61L 29/00(2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日
2010.07.16
(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2009/000068 2009.01.16
(87) PCT申请的公布数据
W02009/092294 EN 2009.07.30
(71) 申请人 香港大学
地址 中国香港薄扶林道
(72) 发明人 叶永玉 袁智强
(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理
有限公司 11280
代理人 曹津燕

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 6 页

(54) 发明名称
用于组织工程的植入体

(57) 摘要
本发明涉及金属的或半金属的可再吸收医学植入体的应用,通过纤维化在体内生成软组织、膜组织、器官或部分器官。本发明还涉及当该植入体由特定的合金或金属(例如,镁及其合金)制成时的这样的应用。本发明还涉及当该植入体被表面改性时的这样的应用。本发明还涉及在将该植入体植入到目标位置之前将其预先植入到身体的其它部位的情况下的这样的应用。

1. 金属、半金属或其合金在制备生物可再吸收的植入体中的应用,所述植入体用于在患者体内整个或部分生成或再生软组织、膜组织或器官,其中所述植入体在患者体内诱导纤维化,并且其中所述纤维化对软组织、膜组织或内部器官的整个或部分生成或再生起作用。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中在植入到目标部位之前,先将所述植入体置于患者体内除生成或再生的目标部位之外的位置,然后将所述植入体取出并再植入到所述目标部位。

3. 根据权利要求1所述的应用,其中所述患者为人类。

4. 根据权利要求1所述的应用,其中所述植入体在植入过程中被弯曲。

5. 一种由金属、半金属或合金制成的生物可再吸收的医学植入体,其适用于哺乳动物的体内,使得所述生物可再吸收的医学植入体在体内自身诱导纤维化,并且利用由植入体诱导的纤维化整个或部分生成或再生软组织、膜组织或器官。

6. 根据权利要求5所述的医学植入体,其中所述植入体适用于疝气矫正的软组织生成或再生。

7. 根据权利要求5所述的医学植入体,其中所述植入体包含镁、镁合金、钨、钨合金、锌、锌合金、铝、铝合金、铁、铁合金、钢、锰、锰合金、钙、钙合金、锆、锆合金、硅或硅合金。

8. 根据权利要求5所述的医学植入体,其中所述植入体用金属材料、半金属材料、非金属材料、非金属形式或半金属形式的金属元素、金属形式或半金属形式的非金属元素、非金属形式或金属形式的半金属元素、无添加材料、或它们的组合来改性表面。

9. 根据权利要求8所述的医学植入体,其特征还在于,所述表面改性包括以下的一种或多种:氧化、氮化、溶液浸没、阳极化处理、沉积、电解沉积、沉淀、浸没到熔融金属中、浸没到熔融合金中、浸没到熔融半金属中、浸没到胶原中、浸没到有机材料中、等离子体浸没、等离子体沉积、等离子体喷涂、火焰喷涂、化学气相沉积、物理气相沉积、粉末沉积、粉末浸没、等离子体浸没、等离子体浸没离子注入、电弧沉积、刷涂、涂覆、热处理、冷处理、热机械加工、抛光、扩散合金化、熔融合合金化、在细胞培养条件下培养、或灭菌。

10. 根据权利要求9所述的医学植入体,其特征还在于,所述溶液浸没包括以下的一种或多种:碱处理、热碱处理、磷酸盐缓冲盐溶液浸没、细胞培养基浸没、体液浸没、模拟体液浸没、血清浸没、磷酸盐溶液浸没、酸处理、浸没到胶原溶液中、浸没到有机材料溶液中、浸没到生长因子溶液中、浸没到含抗生素的溶液中、浸没到合成生长因子溶液中、浸没到含合成抗生素的溶液中、浸没到细胞外基质溶液中、浸没到模拟细胞外基质溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的生长因子溶液中、浸没到含抗生素和哺乳动物细胞的溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的合成生长因子溶液中、浸没到含合成抗生素和细胞的溶液中、浸没到含细胞的细胞外基质溶液中、浸没到含细胞的模拟细胞外基质溶液中。

11. 根据权利要求5所述的医学植入体,其中所述植入体的形式为金属线、棒、弯曲金属线、弹簧、丝线、带、圆柱体、立方体、绳、网、支架、线圈、螺钉、螺旋体、螺旋线、双螺旋线、多螺旋线、板、待生成或再生的目标组织的部分或整个形状、不规则形状、上述形状中的一个或多个的部分、上述形状中的一个或多个的变形、具有一个或多个孔的上述形状中的一个或多个、具有一个或多个环的上述形状中的一个或多个、具有一个或多个钩的上述形状中的一个或多个、或者它们的组合。

12. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其适用于整个或部分生成或再生内部器官。
13. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其中所述软组织或膜组织不是心血管组织或内部器官。
14. 根据权利要求 13 所述的医学植入体,其适用于疝气修复。
15. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其适用于生成或再生心血管组织。
16. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其生成或再生适用于皮肤。
17. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其适用于生成或再生韧带、腱或牙周纤维。
18. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其中通过压铸、熔模铸造、溶剂浇注、注射成型、压力成型、吹塑、挤出、侵入、层压、烧结、锻造、冲压、焊接、车床加工、模具加工、机械加工、以及它们的组合来制造所述植入体。
19. 根据权利要求 5 所述的医学植入体,其中所述植入体包括非金属固体。
20. 根据权利要求 19 所述的医学植入体,其中所述非金属固体为碳、碳酸盐化合物、磷酸盐化合物、金属元素的非金属化合物、半金属元素的非金属化合物、聚合物、抗凝剂或它们的组合。
21. 根据权利要求 19 所述的医学植入体,其中所述非金属固体的形式为粉末、纤维、膜、晶体、纳米晶体、纳米颗粒、纳米膜或纳米纤维。

用于组织工程的植入体

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2008 年 1 月 17 日提交的第 61/021,709 号美国临时专利申请的权益,在此将其全文引入作为参考。

发明领域

[0003] 本发明一般地涉及可再吸收金属医学植入体在软组织、膜组织或器官的生成和 / 或再生中的应用。该植入体可以是表面改性的和 / 或在植入到目标位置之前预先植入到身体的其它部位的。

[0004] 发明背景

[0005] 到目前为止,可再吸收(或者称为可吸收的、可降解的、生物可吸收的、生物-吸收性的、生物可再吸收的、生物-再吸收性的、生物可降解的、生物-降解性的、可生物腐蚀的或者生物-腐蚀性的)植入体一般已经由聚合物制成。不幸的是,在植入体中使用聚合物具有两个严重的缺点。首先,对身体有害的增塑剂会从植入体中释放出来。此外,聚合物的机械性能常常不令人满意。

[0006] 从 20 世纪初开始就已经知道由镁及其合金制成的植入体容易被吸收并且具有生物相容性。在体内的吸收能力是基于镁在盐浸液中的腐蚀。其对身体机能的固有特性和通过尿道排出过剩的量使镁能够用作具有物理的和化学的生物相容性高水平的基本植入体物质。

[0007] 镁在身体中的质量平均分布为 470mg/kg,推荐的每日剂量为 200-300mg/dMgSO₄。镁还具有抗心律失常的作用并降低血压和对疼痛的敏感度。在体重 75kg 的人体内短期摄入的镁的最大剂量为 57.6mg 纯镁。例如,血浆含有 107mMol/l 的氯化镁离子,而胃液含有 160mval/l 的氯化镁离子。

[0008] 在二战前的第一镁时代的发展(Verbrugge 1933,McBride 1938,Lambotte 1932)并没有产生腐蚀足够缓慢的合金。在冷战期间的第二镁时代的发展(Stroganov, DE-OS 1953 241)提供了具有更强耐腐蚀性的合金,该合金的镉添加剂会加速骨融合,但是它的毒性基本上限制了其应用。

[0009] 其它较近期的镁合金含有稀土金属,优选地除锂以外还含有稀土金属。使用这些合金,显著地延缓了植入体的吸收性,但是使用这些材料仍会明显地在组织中生成氢和气泡。由于在愈合或组织形成过程中与吸收相关的稳定性损耗发生地太早,对于许多应用而言,含有稀土金属的合金的腐蚀速率仍然太高。

[0010] US 2005079088 中提到了在这样的可再吸收金属植入体上进行表面改性的应用,目的是利用表面改性来提高机械性能和腐蚀性能。

[0011] 在生理相关的环境下难以在可再吸收的金属材料上培养细胞,因为释放的离子和 / 或 pH 的变化可能伤害细胞。例如,已经得知通过腐蚀镁来产生的碱性环境可以杀死细胞。

[0012] 然而,即使改性被认为是成功的,其应用仍仅限于硬组织。由于镁或其它金属材料的可感知的刚性,不管是否考虑可再吸收性,也不适合应用于软组织、膜组织、器官或部分

器官。

[0013] 因此,将可再吸收金属材料用于软组织、膜组织或器官(特别是用于这些组织的生成或再生)的应用是基本上未开发的领域。利用工程技术进行这样的组织的生成或再生又被称作“组织工程”。

[0014] 通过本小组的实验,在对小鼠皮下植入的镁片上形成了坚固、致密的软组织层。根据文献(Witte F,Ulrich H et.al.(2007)J Biomed Mater Res 8 IA:748-756),该层应当为由“异物响应”以在生物材料上纤维化的形式生成的细胞渗入的胶原。

[0015] 尽管并不普及,但实际上早在二十世纪八十年代就已经使用纤维化诱导(fibrosis induction)的原理(Mendes DQ Soudry M,et.al.(1988)ClinicalOrthopaedics and Related Research 234:291-295)进行韧带再生,并且所使用的生物材料为碳纤维。碳纤维太硬,且不具有所需要的生物活性。这些因素中的任何一个都足以导致这样的现有技术不普及。

[0016] 一些研究者还使用血管内纤维化诱导剂通过纤维化来生成生物组织以实现有助于细胞锚定的目的。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明提供了将金属和半金属植入体用于软组织和/或膜组织和/或器官的生成和/或再生的新应用。根据本发明,使用通过纤维化(在可以被身体吸收的一片金属或半金属植入体上)来自诱导胶原生成的效应以诱导身体中的这样的组织的天然自产生。

[0019] 可以施用本发明材料和方法的组织包括,但不限于:韧带、腱、牙周纤维、皮肤、内部器官、肌肉和血管,但是不包括骨和软骨。

[0020] 一方面,本发明涉及金属或半金属材料在用于软组织(例如韧带、腱和牙周纤维)的可再吸收医学植入体中的应用。

[0021] 另一方面,本发明涉及金属或半金属材料在可再吸收医学植入体中的应用,用于器官和膜组织的生成和/或再生,但不包括骨。

[0022] 在具体的实施方案中,本发明涉及金属或半金属材料在可再吸收医学植入体中的应用,用于疝气矫正软组织的生成和/或再生。

[0023] 可以使用以下一种或多种特征来描述本发明:所述植入体为,或者包含,镁;所述植入体为,或者包含,镁合金;所述植入体为,或者包含,钨;所述植入体为,或者包含,钨合金;所述植入体为,或者包含,锌;所述植入体为,或者包含,锌合金;所述植入体为,或者包含,铝;所述植入体为,或者包含,铝合金;所述植入体为,或者包含,铁;所述植入体为,或者包含,铁合金;所述植入体为,或者包含,钢;所述植入体为,或者包含,锰;所述植入体为,或者包含,锰合金;所述植入体为,或者包含,钙;所述植入体为,或者包含,钙合金;所述植入体为,或者包含,锆;所述植入体为,或者包含,锆合金;所述植入体为,或者包含,硅;所述植入体为,或者包含,硅合金。

[0024] 另一方面,所述植入体可以包含非金属固体。该非金属固体可以为以下的一种或多种形式:粉末、纤维、膜、晶体、纳米晶体、纳米颗粒、纳米膜或纳米纤维。可以存在多于一种非金属固体的化学组合物。所述非金属固体可以为以下的元素或化合物中的一种或多种:碳、碳酸盐(酯)化合物、磷酸盐(酯)化合物、金属元素的非金属化合物、半金属元素的非金属化合物、聚合物、抗凝剂或它们的组合。

[0025] 可以按照以下的一种或多种方法对所述植入体进行表面改性：氧化、氮化、溶液浸没、阳极化处理、沉积、电解沉积、沉淀、浸没到熔融金属中、浸没到熔融合金中、浸没到熔融半金属中、浸没到胶原中、浸没到有机材料中、等离子体浸没、等离子体沉积、等离子体喷射、火焰喷射、化学气相沉积、物理气相沉积、粉末沉积、粉末浸没、等离子体浸没、等离子体浸没离子植入、电弧沉积、刷涂、涂覆、热处理、冷处理、热机械加工、抛光、扩散合金化、熔融合合金化、在细胞培养条件下快速原型技术培养、选择性激光烧结、溶液喷射、颗粒沥滤、蚀刻、汽化、升华或灭菌；并且所述表面改性可以覆盖整个表面或仅覆盖表面的一部分。

[0026] 又一方面，所述溶液浸没的特征还在于其包括以下的一种或多种：碱处理、热碱处理、磷酸盐缓冲液浸没、细胞培养介质浸没、体液浸没、模拟体液浸没、血清浸没、磷酸盐溶液浸没、酸处理、浸没到胶原溶液中、浸没到有机材料溶液中、浸没到生长因子溶液中、浸没到含抗生素的溶液中、浸没到合成生长因子溶液中、浸没到含合成抗生素的溶液中、浸没到细胞外基质溶液中、浸没到模拟细胞外基质溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的生长因子溶液中、浸没到含有抗生素和哺乳动物细胞的溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的合成生长因子溶液中、浸没到含有合成抗生素和细胞的溶液中、浸没到含有细胞的细胞外基质溶液中、浸没到含有细胞的模拟细胞外基质溶液中。

[0027] 本发明的再一方面，所述植入体可以被植入到除最终目标部位之外的身体部位，然后取出并放置在生成/再生的目标部位。

[0028] 附图的简要说明

[0029] 图 1A-C：将 AM60B 棒对小鼠进行皮下植入后由纤维化形成的结构良好、坚硬、致密的软组织层；植入后 1 个月取出。（轻微刮擦；在 Stereoscan440 SEM 下拍取电子显微照片）。倍率：100x、200x、500x。

[0030] 图 2：植入 3 个月后，直径为 2mm 的 AM50A 植入体周围的组织的 Giemsa-Eosin 染色切片，物镜：20x。

[0031] 图 3：表明植入 6 个月时周围具有膜组织的 AM50A 植入体的表面特征的照片（注意气泡）。

[0032] 图 4：表明植入 6 个月时周围具有膜组织的 99.95% 镁植入体的表面特征的照片（注意气泡）。

[0033] 图 5：表明植入 6 个月时周围具有膜组织的 AZ91D 植入体的表面特征的照片（注意气泡）。

[0034] 图 6：植入 6 个月后 AZ91D 上的纤维组织。注意由于 Stereoscan 440SEM 内的真空环境而产生的大气泡，以及微米级的小泡。用戊二醛处理，溅涂。

[0035] 图 7：在将植入体移到生成或再生的目标部位前的皮下预植入。

[0036] 图 8：疝气矫正应用的实例。

[0037] 图 9：根据本发明的植入体的特定形状的实例。

[0038] 发明详述

[0039] 根据本发明，通过纤维化的方法产生的组织可以用于体内软组织、膜组织或器官的生成和/或再生。有利地，本发明提供了使用生物材料生成或再生这样的组织的材料和方法，该生物材料具有很高生物活性和低毒性，同时具有良好的机械强度和有利的降解特性。

[0040] 本发明的材料和方法可以用于各种组织的组织再生,所述组织包括但不限于:韧带和腱,它们目前依赖昂贵且不可靠的基于细胞的治疗,或者将取自身体的其它部位的这样的组织移植。

[0041] 本发明利用纤维化的现象来在体内生成或再生软组织、膜组织、器官或部分器官。但是,有两个方面的应用,即软骨和骨的生成和再生,是有意要贡献给公众的。

[0042] “纤维化”、“瘢痕化”或“纤维化响应”是指在对损伤或医疗干预(包括生物材料的植入)的响应中,在有或没有细胞渗入的情况下,形成纤维组织或者任意过量的生成、积聚或沉积细胞外基质组分(包括胶原和其它生物分子),并且以下将称之为“纤维化”。可以被称作“纤维化诱导试剂”、“瘢痕化试剂”、“粘附诱导试剂”、“纤维化试剂”等的促进纤维化的治疗试剂通过以下的一种或多种机制促进纤维化,包括:诱导或促进血管生成、刺激软组织或结缔组织细胞(例如成纤维细胞、平滑肌细胞和血管平滑肌细胞)的迁移或增生、诱导ECM产生和/或促进组织重塑。本文所使用的其它术语的定义如下:

[0043] “异物响应”定义为生物组织对组织中的任何外来物质的反应。“纤维化”是一种异物响应。纤维化形式的“异物响应”传统上被视为不希望的“副反应”,因为它是由炎症响应引发的。因此,先前的研究者没有认识到由纤维化引起的细胞渗入胶原的任何积极方面。

[0044] “软组织”是指连接、支撑或包围身体其它结构和器官的组织。软组织包括肌肉、腱(将肌肉连接至骨的纤维带)、纤维组织、脂肪、血管、神经、基质、韧带和除韧带外的滑液组织。特别地,本文所指的软组织不包括软骨或皮肤。

[0045] 本文所使用的名词“植入体”是广义的,包括通过除摄取和吸入外的任何方法放置于身体内或者置于打开伤口的表面的任何材料。本文的动词“植入”是指通过除摄取和吸入外的任何方法将材料放置到身体内的过程。

[0046] 本文所使用的“膜组织”是指形成膜或鞘的任何的动物组织;膜组织通常包围或界定一个组织,或者将一个器官分割成单独的间隔。

[0047] “心血管组织”是指心血管系统的任何组织,例如可以包括血管、毛细血管、心脏、血管瓣膜以及心血管系统的任何膜或非膜组织。

[0048] “生长因子”是指促进细胞生长的物质,如果不是作为辅助剂加入到培养介质中,则生长因子不是基础介质的组分。换句话说,生长因子不是被培养的细胞(包括所有饲养细胞,如果存在的话)所分泌的分子,如果是由被培养的细胞所分泌,则分泌的量不足以实现通过外加生长因子所获得的结果。生长因子包括但不限于:碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)、表皮生长因子(EGF)、类胰岛素生长因子-I(IGF-I)、类胰岛素生长因子-II(IGF-II)、血小板生长因子-AB(PDGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、活化素A、骨形态发生蛋白(BMPs)、胰岛素、细胞因子、趋化因子、形态发生素、中和抗体、其它蛋白质和小分子。

[0049] 本文使用的“组织或器官”是指所有天然的或工程的生物组织或器官,包括但不限于:血管组织和无血管组织,包括肌肉骨骼组织,如软骨、半月板、肌肉、韧带和腱、皮肤、心血管组织,如心瓣膜和心肌、神经组织、牙周组织、腺组织、器官组织、郎格罕氏岛(islets of Langerhans)、角膜、输尿管、尿道、乳腺组织、和诸如胰脏、膀胱、肾、乳房、肝、肠、心脏之类的器官以及它们的部分或切片。

[0050] 本文的“内部器官”是指上面定义的所有器官,但不包括皮肤。

[0051] 术语“可再吸收”是指材料经普通化学、生物化学和 / 或物理过程被降解和 / 或吸收的能力,所述过程例如侵蚀、溶解、腐蚀、降解、水解、磨蚀、疲劳等以及它们的组合。

[0052] 本文使用的术语“胶原”指胶原的所有形式,包括天然胶原和前胶原,或者被重组生产、萃取、加工或其它改性的胶原。优选的胶原可以为免疫原的或非免疫原的、可溶的或不溶的,并且可以是纤维状的或非纤维状的。

[0053] 一方面,本发明涉及金属或非金属材料作为用于软组织(例如韧带、腱和牙周纤维)的可再吸收医学植入体的应用。本文具体举例说明了在韧带或腱再生中的应用。

[0054] 另一方面,本发明涉及金属或非金属材料作为用于器官和膜组织(但不包括软骨、骨和皮肤)生长和 / 或再生的可再吸收医学植入体的应用。本文具体举例说明了在器官壁和膜组织中的应用。

[0055] “疝气”是器官或部分器官(例如,肠)突破正常情况下包裹它们的连接组织或腔壁(例如,腹部的腔壁)(Merriam-Webster Dictionary)。另一方面,本发明涉及金属或非金属材料作为用于疝气矫正软组织的生长和再生的可再吸收医学植入体的应用。本文具体举例说明了在腹部疝气中的应用。

[0056] 另一方面,本发明涉及金属或非金属材料作为施用于表面的可再吸收医学植入体在皮肤的生长和 / 或再生中的应用。

[0057] 以下的特征中的一个或多个可以进一步限定本发明:所述植入体为,或者包含,镁;所述植入体为,或者包含,镁合金;所述植入体为,或者包含,钨;所述植入体为,或者包含,钨合金;所述植入体为,或者包含,锌;所述植入体为,或者包含,锌合金;所述植入体为,或者包含,铝;所述植入体为,或者包含,铝合金;所述植入体为,或者包含,铁;所述植入体为,或者包含,铁合金;所述植入体为,或者包含,钢;所述植入体为,或者包含,锰;所述植入体为,或者包含,锰合金;所述植入体为,或者包含,钙;所述植入体为,或者包含,钙合金;所述植入体为,或者包含,锆;所述植入体为,或者包含,锆合金;所述植入体为,或者包含,硅;所述植入体为,或者包含,硅合金。

[0058] 优选的实施方案包括纯度为 99.95% 至 99.9999% 的纯镁,或者含有 0-16 重量% 铝、0-5 重量% 钙、0-8 重量% 稀土金属、0-5 重量% 锂和 0-5 重量% 锰的镁合金。优选地,本发明的植入体不是颗粒或粉末形式。

[0059] 在某些特定的实施方案中,所述植入体的金属、非金属或合金部分通过以下方法制造:浇铸、熔模铸造、溶剂浇注、注射成型、压力成型、吹塑、挤出、侵入、层压、烧结、锻造、冲压、焊接、车床加工、模具加工、机械加工、以及它们的组合。

[0060] 用于制造所述植入体的金属、非金属或合金部分的原材料可以为金属。用于制造所述植入体的金属、非金属或合金部分的原材料也可以为金属的非金属化合物、半金属或合金。

[0061] 在某些实施方案中,所述植入体的金属、非金属或合金部分含有不高于 40% 的非金属固体,或者不高于 10% 的非金属固体,或者不高于 3% 的非金属固体。

[0062] 所述植入体的金属、非金属或合金部分中的非金属固体可以为粉末、纤维、晶体、纳米晶体、纳米颗粒或纳米纤维、或者它们的组合的形式。可以存在多于一种的非金属固体的化学组合物。

[0063] 所述非金属固体可以为以下元素或化合物中的一种或多种:碳、碳酸盐(酯)化合

物、磷酸盐（酯）化合物、金属元素的非金属化合物、半金属元素的非金属化合物、聚合物、抗凝剂或它们的组合。对于优选的实施方案而言，所述非金属固体的质量小于植入体总质量的 20%。

[0064] 所述植入体可以被表面改性，例如使用以下的一种或多种方法：氧化、氮化、溶液浸没、阳极化处理、沉积、电解沉积、沉淀、浸没到熔融金属中、浸没到熔融合金中、浸没到熔融半金属中、浸没到胶原中、浸没到有机材料中、等离子体浸没、等离子体沉积、等离子体喷射、火焰喷射、化学气相沉积、物理气相沉积、粉末沉积、粉末浸没、等离子体浸没、等离子体浸没离子植入、电弧沉积、刷涂、涂覆、热处理、冷处理、热机械加工、抛光、扩散合金化、熔融合金化、在细胞培养条件下培养、快速原型技术培养、选择性激光烧结、溶液喷射、颗粒沥滤、蚀刻、汽化、升华或灭菌。

[0065] 另一方面，所述溶液浸没的特征还在于包括以下的一种或多种：碱处理、热碱处理、磷酸盐缓冲液浸没、细胞培养介质浸没、体液浸没、模拟体液浸没、血清浸没、磷酸盐溶液浸没、酸处理、浸没到胶原溶液中、浸没到有机材料溶液中、浸没到生长因子溶液中、浸没到含抗生素的溶液中、浸没到合成生长因子溶液中、浸没到含合成抗生素的溶液中、浸没到细胞外基质溶液中、浸没到模拟细胞外基质溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的生长因子溶液中、浸没到含有抗生素和哺乳动物细胞的溶液中、浸没到含哺乳动物细胞的合成生长因子溶液中、浸没到含有合成抗生素和细胞的溶液中、浸没到含有细胞的细胞外基质溶液中、浸没到含有细胞的模拟细胞外基质溶液中。

[0066] 所述植入体的形式可以为金属线、棒、弯曲金属线、弹簧、丝线、带、圆柱体、立方体、绳、网、支架、线圈、螺钉、螺旋体、螺旋线、双螺旋线、多螺旋线、板、待生成或再生的目标组织的部分或整个形状、不规则形状、上述形状中的一个或多个的部分、上述形状中的一个或多个的变形、具有一个或多个孔的上述形状中的一个或多个、具有一个或多个环的上述形状中的一个或多个、具有一个或多个钩的上述形状中的一个或多个、或者它们的组合。

[0067] 在一种实施方案中，在植入时，所述植入体的一部分在体内弯曲。

[0068] 在本发明的另一方面，可以先将所述植入体植入到处了最终目标部位之外的身体部位，再取出并放入生长/再生的目标部位。例如，可以将材料皮下预植入以生成纤维组织的初始层，再将其植入到目标部位（例如，韧带）。在非目标部位的初始植入与取出和在目标部位的再植入之间的时间间隔可以为，例如，3 分钟到 3 年，或者优选为 15 分钟到 1 年、1 小时到 6 个月、或 1 天到 2 个月。

[0069] 另一方面，可以对所述植入体的整个表面进行表面改性，或者仅对植入表面的一部分进行改性。

[0070] 本发明的方面和/或实施方案可以具有以下的一个或多个优点。使用或不使用人工加入的细胞进行纤维化诱导补充了细胞和胶原的形成，大大地降低了软组织生成或再生的时间和费用。表面改性和/或非金属固体的掺入通过根据特定的应用提高或降低耐腐蚀性来改进腐蚀性能。表面改性和/或非金属固体的掺入由于植入体的腐蚀而提高或降低了产生气体的速率，和/或根据特定的应用提高或降低了气体吸收的速率。根据特定的应用，植入体的形状有助于进行植入和/或改进植入体的机械性能，和/或改进植入体的腐蚀性能。

[0071] 目前，软组织的替代是通过具有或不具有细胞或生长因子的合成材料、同种异体

移植物替代、或自体移植物替代来实现。与现有的标准合成材料（即：具有或不具有细胞或生长因子的聚合物）和用于软组织再生的同种异体移植物相比，根据本发明所使用的材料具有更好的机械性能、更低的成本、更低的感染机率、更短的制备时间，并且其供应基本上是无量化的。与自体移植物相比，其供应基本上是无量化的，并且不会引起供体部位发病，或者活动度的降低以及弱化。

[0072] 本发明的原理很简单，但并不是常规的，是两个完全不同的原理（可再吸收金属植入体，和利用异物身体响应再生软组织）的独特组合。

[0073] 有利地，已经确定少量 Mg 和 Mg 合金在小鼠体内的腐蚀和吸收不会引起显著的身体组织毒理学反应。并且，预计对人类也不存在毒理学反应。参见 Advance Materials Research 第 47-50 卷，第 604-607 页 (2008)，在此将其全文引入作为参考。

[0074] 下面是说明实施本发明的过程的实施例。这些实施例不能被理解为限定。除非另作说明，所有的百分数均是重量百分数，所有溶剂混合百分数均是体积百分数。AM60B 和 AM50A 是标准镁合金，其组成按照由 ASTM International 制定的 ASTM Standard B94 (2007) 中的规定。

[0075] 实施例 1

[0076] 车床加工的 AM60B 镁合金线，直径为 0.5mm，长度为 30mm，抛光后在 12M 的氢氧化钠溶液中浸泡 10 分钟，再在无菌 DMEM 中浸泡 1 小时。然后将该材料皮下植入 30 天，取出，并且植入到韧带缺损部位用来替代或强化损坏的韧带。

[0077] 实施例 2

[0078] 挤出成型的 AM50A 镁合金线，直径为 0.3mm，长度为 100mm，在中点对折，然后再在新的中点对折得到新长度 50mm，抛光后在 12M 的氢氧化钠溶液中浸泡 10 分钟，再在无菌 DMEM 中浸泡 1 小时。然后将材料皮下植入 30 天，取出，并且植入到韧带缺损部位用来替代或强化损坏的韧带。

[0079] 实施例 3

[0080] 将尺寸为 80mm×80mm 的 99.99% 的纯镁网在 12M 的氢氧化钠溶液中浸泡 1 分钟，再在无菌磷酸盐缓冲液中浸泡 1 小时。然后将该材料植入到体内用于封闭由腹部的器官突起而引起的体壁缺陷。

[0081] 实施例 4

[0082] 厚度为 0.3mm、宽度为 3mm、长度为 20mm 的 AZ31hp 镁合金板，具有圆角，具有以距端点 2mm 和 5mm 为中心的直径为 0.7mm 的钻孔，抛光后在 12M 的氢氧化钾溶液中浸泡 5 分钟。再用流动的无菌蒸馏水将该材料冲洗 5 分钟。然后将该材料皮下植入 60 天。然后将该材料取出并再次植入到一个小韧带缺损部位用来替代损坏的韧带，使用 4 个 AZ31hp 螺钉在相邻的骨上锚定。

[0083] 应该理解的是，本文描述的实施例和实施方案仅是以说明为目的，并且对本领域技术人员教导了在其启发下的各种修改和变化也包括在本申请的精神和范围之内。

[0084] 在不违背本说明书的明确教导的范围内，本文提及的或引用的所有专利、专利申请、临时申请和出版物（包括所有附图和表格）均全部引入作为参考。

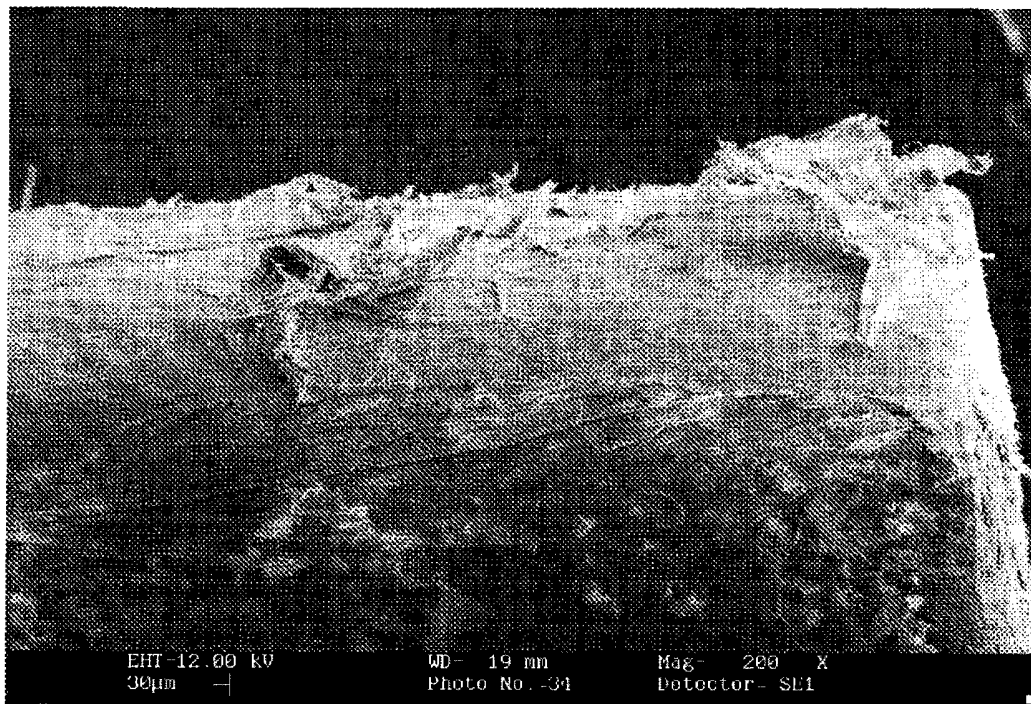


图 1A

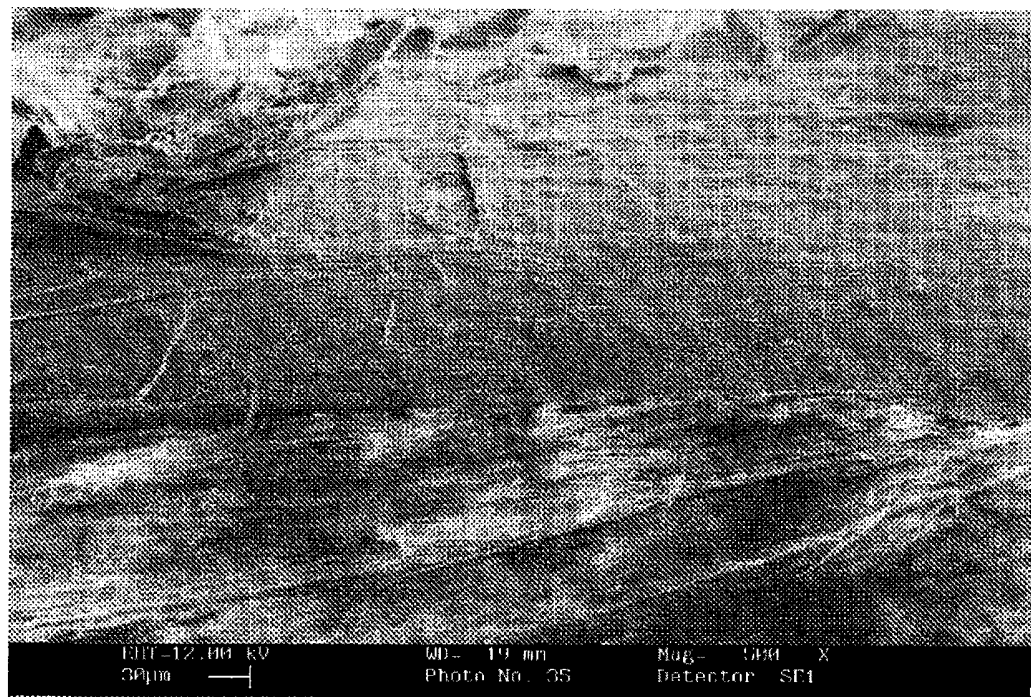


图 1B

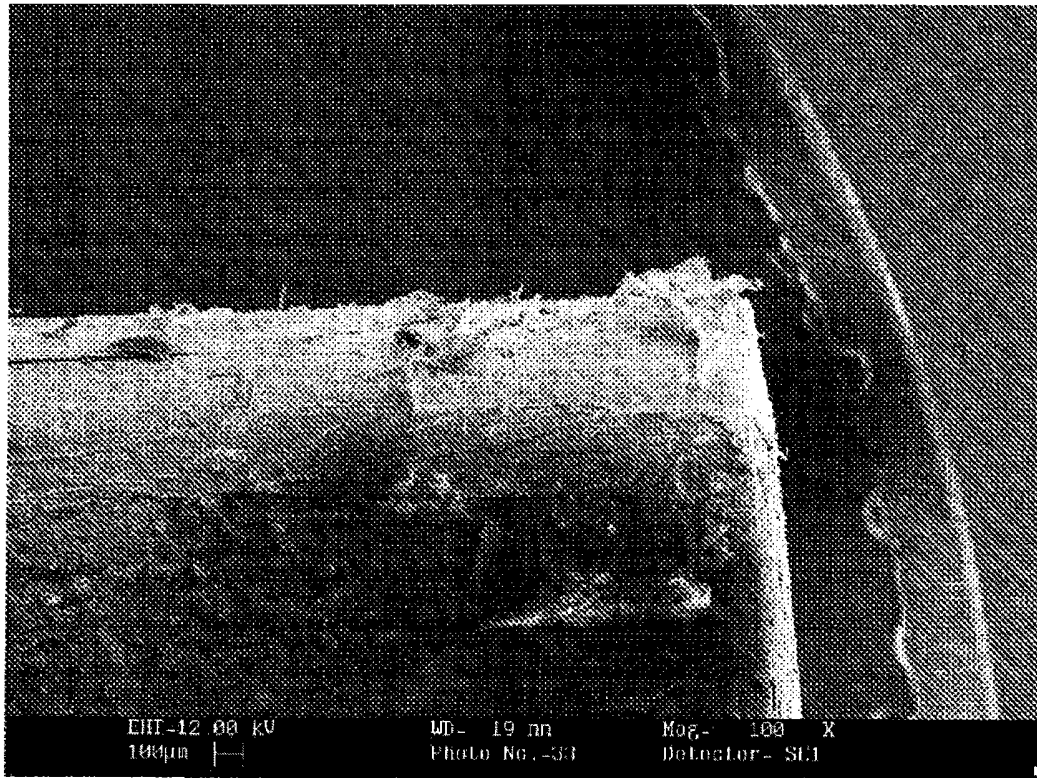


图 1C

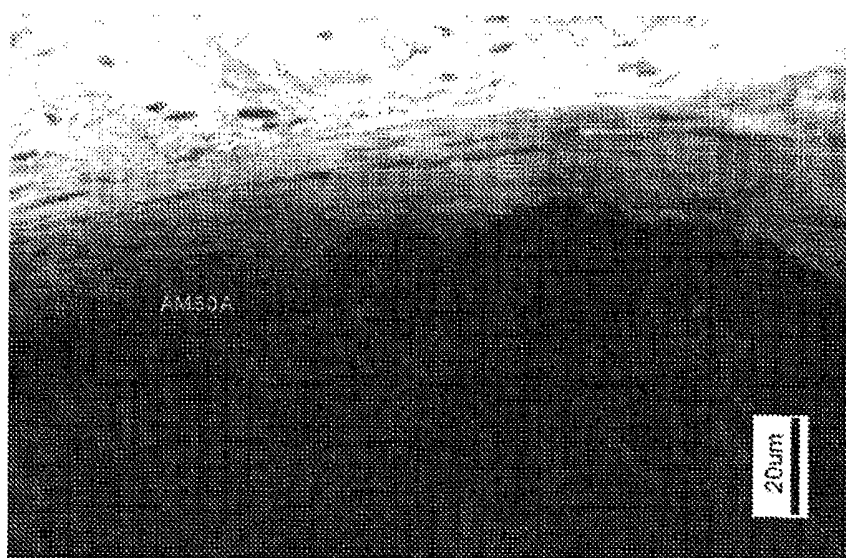


图 2

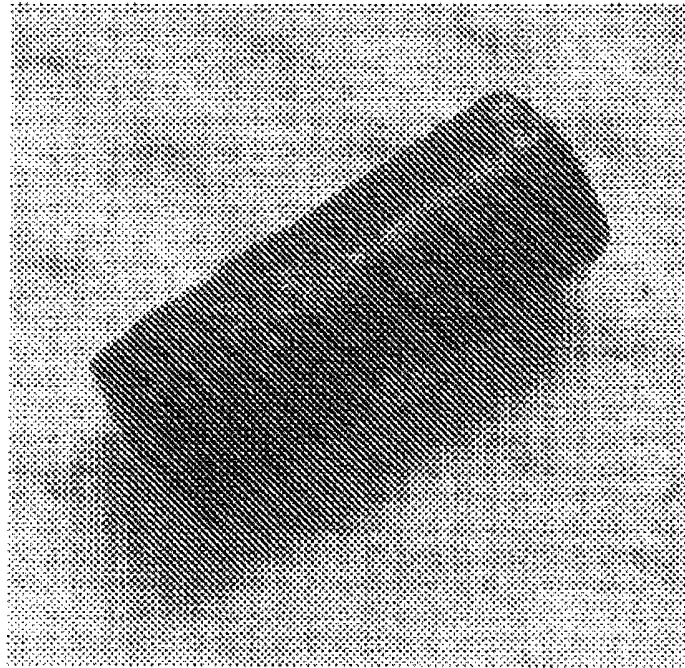


图 3

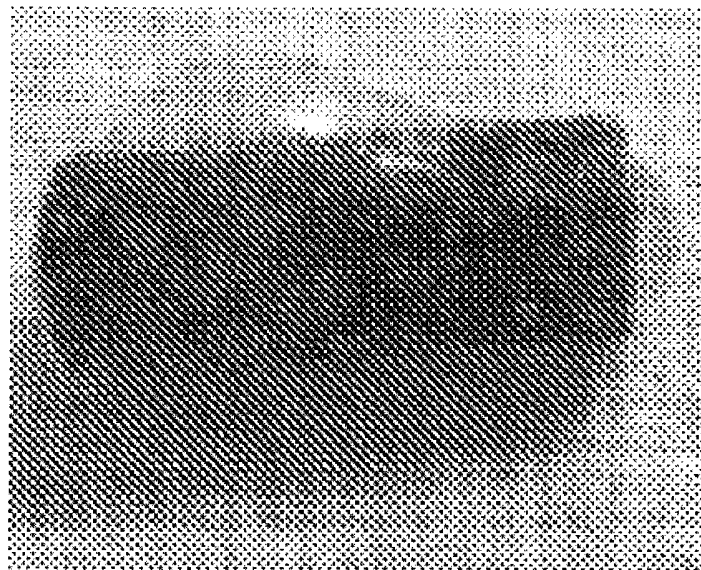


图 4



图 5

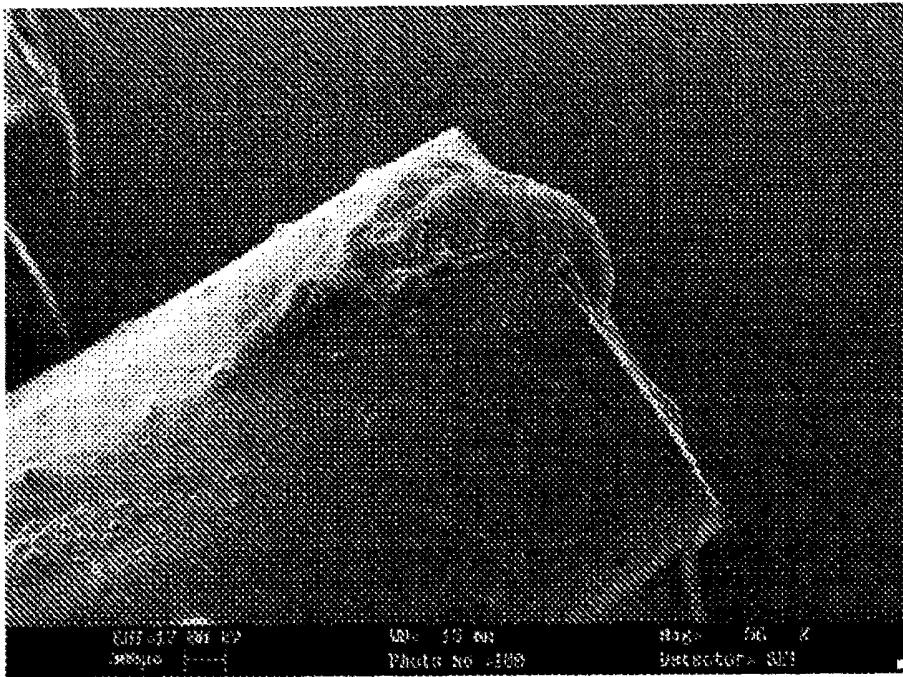


图 6

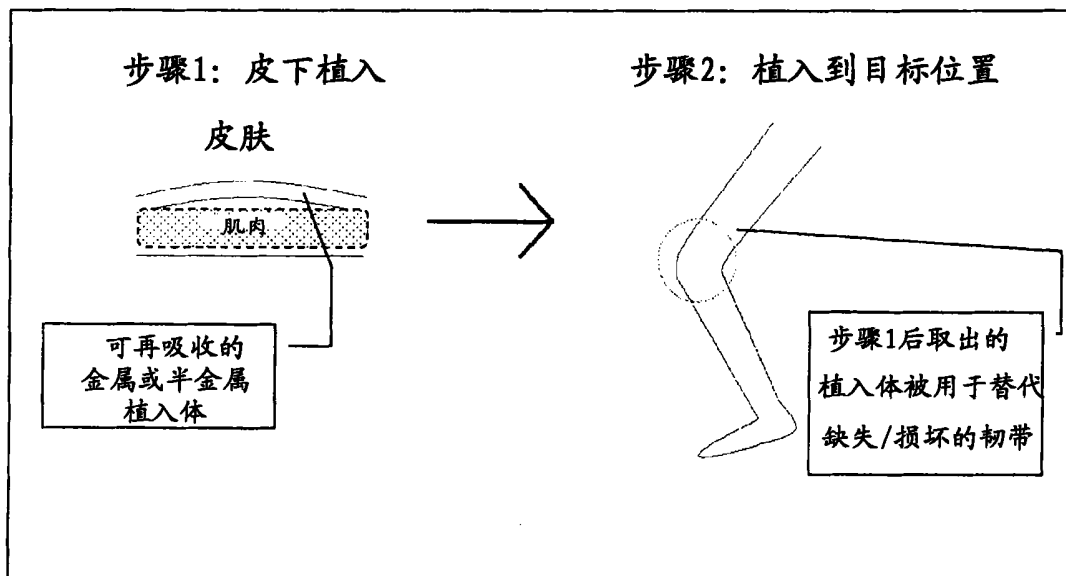


图 7

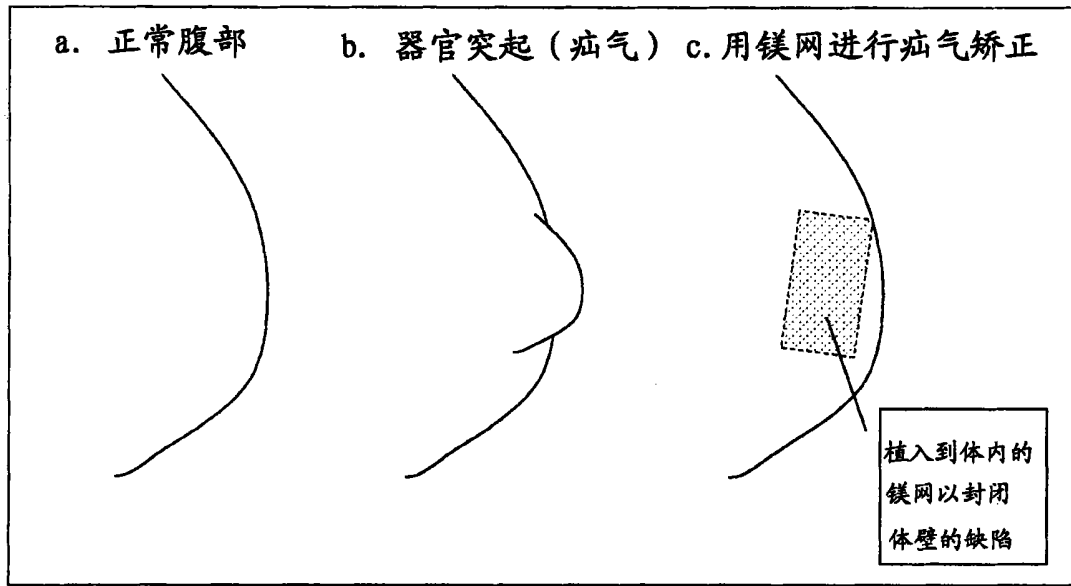


图 8

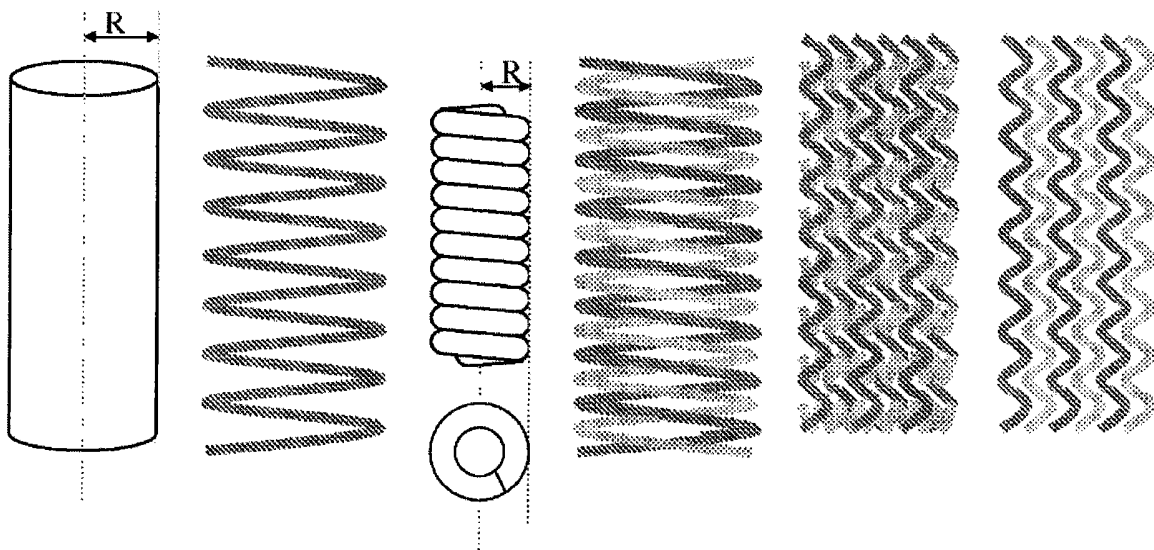


图 9