



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102596274 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080032359. 7

A61L 27/34(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 14

A61L 27/60(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/225279 2009. 07. 14 US

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 01. 13

CN 101032632 A, 2007. 09. 12, 说明书第 1 页第 3 段, 第 2 页第 2 段和第 8 段, 第 3 页第 4 段以及第 4 页第 2 段.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2010/001053 2010. 07. 14

CN 101337090 A, 2009. 01. 07, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/006354 EN 2011. 01. 20

CN 1633313 A, 2005. 06. 29, 说明书第 5 页第 6 段, 第 7 页第 3 段, 第 8 页第 2 段, 第 28 页第 2 段, 第 50 页实施例 1.

(73) 专利权人 港大科桥有限公司

地址 中国香港数码港

专利权人 香港城市大学

CN 1857742 A, 2006. 11. 08, 全文.

US 2008/0249638 A1, 2008. 10. 09, 说明书第 [0013] 段、第 [0016] 段、第 [0020] 段、第 [0054] 段、第 [0059] 段、第 [0067] 段、第 [0092] 段.

(72) 发明人 黄凯文 杨伟国 张文智 陆颢骥

林健安 朱剑豪

廖国成. 第五代材料-杂化材料. 《化学通报》. 1984, (第 12 期), 第 26-29 页.

刘云圻. 杂化材料. 《大学化学》. 1987, 第 2 卷 (第 6 期), 第 8-11 页.

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 李进 林毅斌

审查员 唐敏健

(51) Int. Cl.

A61L 27/36(2006. 01)

A61L 27/24(2006. 01)

A61L 27/20(2006. 01)

A61L 27/18(2006. 01)

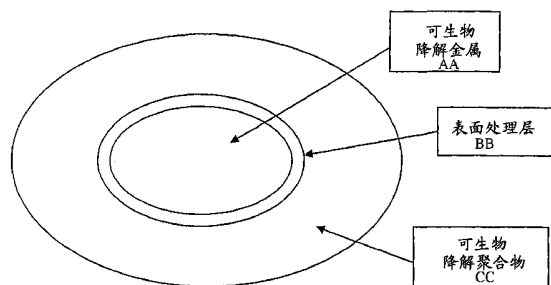
权利要求书3页 说明书13页 附图3页

(54) 发明名称

聚合物基和表面处理的金属杂化材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供新型杂化材料及其制作方法。新型杂化材料可包括可生物降解聚合物和可生物降解金属材料。杂化材料也可包括在可生物降解金属材料 and 可生物降解聚合物之间的偶联剂。制作杂化材料的方法可包括在可生物降解金属材料上实施表面处理过程, 并然后实施溶剂形成方法或热形成方法。



CN 102596274 B

1. 杂化材料,所述材料包含:
可生物降解聚合物;
表面处理的可生物降解金属材料;和
化学键合于表面处理的可生物降解金属材料和可生物降解聚合物的硅烷偶联剂;
其中金属材料均匀分散于聚合物中,且
其中表面处理为热处理、磁控溅射、等离子体浸没离子注入或等离子体浸没离子注入与沉积。
2. 权利要求 1 的杂化材料,其中可生物降解聚合物为聚己内酯,或 ϵ -己内酯(ϵ -CL)与 γ -丁内酯(γ -BL)、 δ -戊内酯(δ -VL)、 γ -戊内酯(γ -VL)、 γ -己内酯(γ -CL)或其任何组合的共聚物。
3. 权利要求 1-2 中任何一项的杂化材料,其中表面处理的可生物降解金属材料包含镁、镁合金或两者。
4. 权利要求 1 或 2 的杂化材料,其中表面处理的可生物降解金属材料包含大小为 100 nm-150 μ m 的镁珠。
5. 权利要求 1 或 2 的杂化材料,其中硅烷偶联剂为 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯或 3-氨基丙基三甲氧基硅烷。
6. 制作权利要求 1-5 中任一项所述的杂化材料的方法,其中所述方法包含:
在可生物降解金属材料上实施表面处理过程;
将可生物降解聚合物溶解于有机溶剂中形成溶液;
在已经实施表面处理过程之后向溶液中加入可生物降解金属材料;
对溶液进行超声处理;
干燥溶液以得到预杂化材料;和
对预杂化材料实施热处理过程。
7. 权利要求 6 的方法,其进一步包含在向溶液中加入可生物降解金属材料之前在可生物降解金属材料上实施偶联剂处理;其中实施偶联剂处理包含:
向第二溶剂中加入硅烷偶联剂和催化剂以形成偶联剂溶液;
向偶联剂溶液加入可生物降解金属材料以形成偶联剂溶液混合物;
在伴随氮气回流下加热偶联剂溶液混合物;和
在低真空烘箱中热处理可生物降解金属材料。
8. 权利要求 7 的方法,其中硅烷偶联剂为 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯或 3-氨基丙基三甲氧基硅烷。
9. 权利要求 7-8 中任何一项的方法,其中加热偶联剂溶液混合物包含从 80 $^{\circ}$ C 或 110 $^{\circ}$ C 的温度下加热偶联剂溶液混合物 3 小时的时间期间;和其中热处理可生物降解金属材料包含在 100 mBar 的压力下于 80 $^{\circ}$ C -100 $^{\circ}$ C 的温度下热处理可生物降解金属材料 5 小时 -8 小时的时间期间;和其中第二溶剂为环己烷或甲苯;和其中催化剂为丙胺或三乙胺。
10. 权利要求 6-8 中任何一项的方法,其中有机溶剂为二氯甲烷或三氯甲烷;和其中超声处理溶液包含超声处理溶液 30 分钟 -1 小时的时间期间;和其中干燥溶液包含干燥溶液 12 小时 -24 小时的时间期间;和其中在预杂化材料上实施热处理过程包含在 80 $^{\circ}$ C 的温度下在预杂化材料上实施热处理过程 30 分钟 -1 小时的时间期间。

11. 权利要求 6-8 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含以基础压力为 7.0×10^6 托、工作电压为 15 kV-40 kV、脉冲宽度为 30 μ s、注入时间为 3 小时-4 小时、频率为 200 Hz 和工作压力为 5.0×10^4 托- 6.4×10^4 托实施等离子体浸没离子注入过程。

12. 权利要求 6-8 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含以 60°C-100°C 的温度、压力为 100 mBar、湿度为 10%-20% 和处理时间为 8 小时-24 小时在可生物降解金属材料上实施热处理过程。

13. 权利要求 6-8 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含采用以下条件实施等离子体浸没离子注入与沉积过程:

负高压电源, 具有电流为 1.0 mA, 电压为 15 kV 大小, 脉冲持续时间为 300 μ s 和频率为 10 Hz;

和脉冲过滤阴极电弧源, 具有电弧电流为 0.1 A, 电弧电压为 92 V 大小, 触发电压为 12.6 kV 大小, 线圈电流为 2.3 A, 脉冲持续时间为 250 μ s 和频率为 10 Hz。

14. 制作权利要求 1-5 中任一项所述的杂化材料的方法, 其中所述方法包含:

在可生物降解金属材料上实施表面处理过程;

经热过程熔化可生物降解聚合物以得到聚合物熔体;

向聚合物熔体加入可生物降解金属材料以形成预杂化材料;

在第一方向和第二方向剪切预杂化材料; 和

沿着第三方向压缩预杂化材料以得到杂化材料。

15. 权利要求 14 的方法, 其进一步包含在向溶液加入可生物降解金属材料之前在可生物降解金属材料上实施偶联剂处理; 其中实施偶联剂处理包含:

向第二溶剂中加入硅烷偶联剂和催化剂以形成偶联剂溶液;

向偶联剂溶液中加入可生物降解金属材料以形成偶联剂溶液混合物;

在伴随氮气回流下加热偶联剂溶液混合物; 和

在低真空烘箱中热处理可生物降解金属材料。

16. 权利要求 15 的方法, 其中硅烷偶联剂为 3-(三甲氧基甲硅烷基) 丙基甲基丙烯酸酯或 3-氨基丙基三甲氧基硅烷; 和其中加热偶联剂溶液混合物包含在从 80°C 或 110°C 的温度下加热偶联剂溶液混合物 3 小时的时间期间; 和其中热处理可生物降解金属材料包含在 100 mBar 的压力下于 80°C-100°C 的温度下热处理可生物降解金属材料 5 小时-8 小时的时间期间; 和其中第二溶剂为环己烷或甲苯; 和其中催化剂为丙胺或三乙胺。

17. 权利要求 14-16 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含采用以下条件实施等离子体浸没离子注入与沉积过程:

负高压电源, 具有电流为 1.0 mA, 电压为 15 kV 大小, 脉冲持续时间为 300 μ s 和频率为 10 Hz;

和脉冲过滤阴极电弧源, 具有电弧电流为 0.1 A, 电弧电压为 92 V 大小, 触发电压为 12.6 kV 大小, 线圈电流为 2.3 A, 脉冲持续时间为 250 μ s 和频率为 10 Hz。

18. 权利要求 14-16 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含以基础压力为 7.0×10^6 托、工作电压为 15 kV-40 kV、脉冲宽度为 30 μ s、注入时间为 3 小时-4 小时、频率为 200 Hz 和工作压力为 5.0×10^4 托- 6.4×10^4 托实施等离

子体浸没离子注入过程。

19. 权利要求 14-16 中任何一项的方法, 其中在可生物降解金属材料上实施表面处理过程包含以 60°C -100°C 的温度、压力为 100 mBar、湿度为 10%-20% 和处理时间为 8 小时 -24 小时在可生物降解金属材料上实施热处理过程。

聚合物基和表面处理的金属杂化材料及其制作方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 7 月 14 日递交的美国临时申请系列号 61/225279 的益处,其通过引用以其全部结合到本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 植入物非常频繁地用于外科手术、矫形外科、牙科及其它相关应用包括组织工程。对于植入物的一个重要问题是,由于生物力学和生理需要,植入材料应具有一定机械强度或弹性以结合到靶组织和解剖区域。而且,还期望降解性或者可能的甚至掺入药理学或治疗学活性剂。

[0005] 用于植入物的几种不同材料包括金属已经得到使用。金属植入材料在韧性、延性和抗疲劳性方面通常是有利的。另一方面,它们通常比自然骨更坚硬,导致应力遮蔽(stress shielding)。应力遮蔽现象基于植入材料如果比周围组织更坚硬则承受更多机械负荷的效应。这导致对自然骨组织“遮蔽”机械负荷,触发骨的再吸收过程。

[0006] 患有矫形外科骨折或畸形的患者有时用外科手术植入的金属材料治疗。用于骨折固定术或全关节装置的最常见金属材料为医疗级不可降解金属比如不锈钢、钛和钴-铬基合金。用于骨折固定术和全髋部置换术的现有永久性金属植入物由于这些金属植入物与自然骨之间的机械性能不匹配通常可引起应力遮蔽效应。也就是说,由于这些金属植入物与自然骨之间的机械性能不匹配,在使用这些不可降解的永久性金属植入物中的主要障碍是它们可引起应力遮蔽效应,从而导致植入物周围的骨损失。经历矫形外科程序比如骨折固定术的患者通常在进行治疗之后经历二次手术以避免该术后并发症。

[0007] 聚合物植入物有时用作金属植入物的替代物。然而,现有的聚合物植入物通常不具有合适的机械强度以经受承载条件。

[0008] 可生物降解的金属植入物比如镁合金已经不时得到使用。然而,除了机械性能不匹配和生物相容性不佳,镁合金呈现植入后的快速降解速率和氢气积聚的问题。快速腐蚀导致大量镁离子释放,以及大体积的氢气产生。如在以下反应(1)-(3)中所显示的那样,如果腐蚀速率增大导致镁离子增大。因此,形成氢氧化镁,并产生氢气。人体本身能够吸收少量的氢气。

[0009] 有时应用合金化改性方法以试图改善镁合金的抗腐蚀性。尽管合金化可改善镁合金的抗腐蚀性,该项技术由于使用稀土金属比如铈和钇可引入生物毒性。另外,与活细胞的相容性仍是问题。镁合金的机械性能比其它金属材料比如钛合金和不锈钢的那些机械性能更接近于人的自然骨。然而,在镁合金与自然骨之间从整体机械性能来说仍存在差异。

[0010] 反应(1): $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$

[0011] 反应(2): $2\text{Mg} \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2\text{e}^-$

[0012] 反应(3): $\text{Mg} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{H}_2$

[0013] 用于矫形外科植入物的现有材料的每一种均呈现潜在有害的问题。因此,本领域存在对改进材料的需要,该材料可用作矫形外科及其它医学应用中的植入物以及用于其中需要传统金属或塑料的耐用替代物的其它非医学应用中。

[0014] 发明简述

[0015] 本发明涉及基于可生物降解聚合物和表面处理的生物降解金属材料的新杂化材料及其制作方法。这些新型杂化材料能够处理常规生物降解材料（包括镁基材料）在矫形外科应用中的并发症，比如整体机械性能不匹配、生物相容性不佳、快速降解和降解时的氢气释放。除了提高生物相容性，对于题述发明的材料，降解过程可通过控制聚合物材料的化学和金属材料的表面处理及它们在形成杂化材料时的比率而得到操控。题述发明的新型材料和方法具有几种应用，包括（但不限于）矫形外科植入。

[0016] 在一个实施方案中，杂化材料可包含：可生物降解聚合物；表面处理的生物降解金属材料；和化学键合于表面处理的生物降解金属材料和可生物降解聚合物的硅烷偶联剂。

[0017] 在另一个实施方案中，制作包含可生物降解聚合物和生物降解金属材料的杂化材料的方法可包含：在生物降解金属材料上实施表面处理过程；将生物降解聚合物溶解于有机溶剂中形成溶液；在已经实施表面处理过程之后向溶液中加入生物降解金属材料；对溶液进行超声处理；干燥溶液以得到预杂化材料；和对预杂化材料实施热处理过程。

[0018] 又一个实施方案为制作包含可生物降解聚合物和生物降解金属材料的杂化材料的方法，其中方法可包含：在生物降解金属材料上实施表面处理过程；通过热处理熔化和生物降解聚合物以得到聚合物熔体；向聚合物熔体加入生物降解金属材料以形成预杂化材料；在第一方向和第二方向剪切预杂化材料；和沿着第三方向压缩预杂化材料以得到杂化材料。

[0019] 附图简述

[0020] 图 1 显示题述发明一个实施方案的杂化材料单元的示意图。

[0021] 图 2 显示可用于题述发明一个实施方案的制作方法的热-机械混合机。

[0022] 图 3 显示作为题述发明一个实施方案的杂化材料中镁量的函数的压缩模量。

[0023] 图 4 显示作为题述发明一个实施方案的杂化材料中镁量的函数的压缩模量。

[0024] 图 5 和 6 显示使用增强型绿色荧光蛋白成骨细胞 (eGFPOB) 培养物的荧光照片。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明涉及包含可生物降解聚合物和表面处理的生物降解金属材料的新杂化材料及其制作方法。这些新型杂化材料能够克服常规生物降解材料（包括镁基材料）的并发症，比如在矫形外科应用中的整体机械性能不匹配、生物相容性不佳、快速降解和降解时的氢气释放。除了提高生物相容性，对于题述发明的材料，降解过程可通过控制聚合物材料的化学和金属材料的表面处理及它们在形成杂化材料时的比率而得到操控。题述发明的新型材料和方法具有几种应用，包括（但不限于）矫形外科植入。例如，题述发明的新型材料可用于其它医学应用以及用于非医学应用比如作为消费品中的金属和 / 或塑料的替代物。

[0027] 可用作生物降解植入物的题述发明杂化材料可包含聚合物和金属材料。参照图 1，杂化材料可包含具有表面处理的生物降解金属和生物降解聚合物。

[0028] 生物降解金属植入物可具有超过生物降解聚合物植入物的优势，因为金属具有比聚合物更好的机械性能；这在其中植入物用于高承载情况的情况中可以是特别有利的。生物降解金属材料比如镁合金能够承受比生物降解聚合材料更高的机械载荷。在

本发明的一个实施方案中,可生物降解金属材料可包括镁和 / 或镁合金。在另一个实施方案中,可生物降解金属材料可包括铁和 / 或铁合金。在题述发明的某些实施方案中,可生物降解金属材料可为珠、棒、管或其任何组合。

[0029] 对于题述发明的杂化材料,可改变材料的机械性能以致于得到自然骨的近似机械性能而不引起生物毒性。

[0030] 另外,题述发明提供制作加入可生物降解聚合物和表面处理的可生物降解金属材料的杂化材料的新方法。题述发明的杂化材料可实现可控降解、与人骨相似的可控整体机械性能和对细胞的优良生物相容性。

[0031] 题述发明的杂化材料可赋予许多有利的益处,包括用于经历矫形外科程序的患者。题述发明可帮助消除金属植入物留在体内的风险以及对用于植入物去除的额外外科手术的需要。

[0032] 题述发明的可生物降解杂化材料具有许多应用,包括(但不限于)用于骨折固定术的矫形外科植入物。例如,杂化材料可用作不同的矫形外科植入物包括骨钉和骨板。杂化材料也可用于心血管、牙科和 / 或肾脏的程序中以及其中需要金属或塑料的耐用替代物的无数非医学应用中。

[0033] 题述发明涉及用于广泛范围应用包括矫形外科、牙科和心血管程序的新的杂化材料及其制作方法。新型制作方法可帮助控制材料降解过程和提供与自然骨类似的整体机械性能。另外,这些新材料可与细胞高度相容,而相关技术的可降解金属材料则不能。

[0034] 新型杂化材料可由可生物降解聚合物与表面处理的可生物降解金属材料形成。在一个特别的实施方案中,可生物降解金属材料可包括镁和 / 或镁合金。在一个实施方案中,可生物降解聚合物可衍生于单独使用或与其它内酯单体联合的 ϵ -己内酯。其它内酯单体可包括例如 γ -丁内酯(γ -BL)、 δ -戊内酯(δ -VL)、 γ -戊内酯(γ -VL)和 γ -己内酯(γ -CL)。在另一个实施方案中,可使用其它单体,例如木糖醇可用于形成可生物降解的基于木糖醇的聚合物。

[0035] 可生物降解金属材料可被表面处理。在某些实施方案中,在与聚合物组分混合之前,可生物降解金属材料可经热处理、磁控溅射、等离子体浸没离子注入或等离子体浸没离子注入与沉积而得到表面处理。

[0036] 在本发明的实施方案中,新型杂化材料的可生物降解聚合物可为衍生于 ϵ -己内酯的聚合物或共聚物。单独衍生于 ϵ -己内酯(ϵ -CL)的聚合物形成称为聚己内酯(PCL)的可生物降解聚合物材料。其它可生物降解聚合物可通过共聚过程使用其它内酯单体比如 γ -丁内酯(γ -BL)、 δ -戊内酯(δ -VL)、 γ -戊内酯(γ -VL)和 γ -己内酯(γ -CL)形成。可生物降解聚合物可为这些单体中任何一种或其任何组合的聚合物或共聚物。聚合物的形成过程可为存在或不存在催化剂。在替代性实施方案中,代替自单体化学合成聚合物,聚合物可通过购买市售可得到的样品而获得。例如,具有不同分子量(例如 80000g/摩尔)的 PCL 颗粒为市售可得到的。

[0037] 在另一个示例性的实施方案中,木糖醇可用于形成可生物降解的基于木糖醇的聚合物。例如,可生物降解的基于木糖醇的聚合物可通过木糖醇与水溶性柠檬酸的缩聚反应形成。在又一个实施方案中,其它单体可用于形成可生物降解聚合物。

[0038] 在某些实施方案中,所使用的聚合物可为 PCL、可生物降解的基于木糖醇的聚合

物,或者 γ -BL、 δ -VL、 γ -VL 和 γ -CL 中的一种或更多种与 ϵ -CL 的共聚物。

[0039] 在制作方法的实施方案中,在制备可生物降解聚合物之后,可生物降解的金属材料可得到表面处理。可存在多于一种可生物降解的金属材料,并且这些材料可以不同形式存在。使可生物降解的金属材料(一或多种)经受表面改性过程以改变表面化学用于杂化材料形成。改性方法可为例如等离子体浸没离子注入或热处理。

[0040] 在某些实施方案中,改性方法可为具有不同来源比如铝、铁、硅、锆、钙、锆、碳、氮、氨和 / 或氧的等离子体浸没离子注入。在另外的实施方案中,改性方法可为热处理。依所使用的可生物降解金属材料而定,热处理可使得金属表面能够形成氧化物层。在又一个实施方案中,可实施等离子体浸没离子注入和热处理两者。表面化学的变化可增强在可生物降解金属材料与可生物降解聚合物基质之间的结合或粘附。

[0041] 在一个实施方案中,可应用偶联剂以帮助在聚合物与金属之间形成化学键。偶联剂可化学键合于杂化材料的聚合物和金属材料。偶联剂可为例如硅烷偶联剂。在某些实施方案中,偶联剂可为 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯或 3-氨基丙基三甲氧基硅烷。偶联剂处理可得到实施,任选地包括溶剂和催化剂。催化剂可为例如丙胺或三乙胺;并且溶剂可为例如环己烷或甲苯。

[0042] 在使用偶联剂的情况中,将表面处理的可生物降解金属材料加入到偶联剂溶液中,并且然后在伴随氮气回流下,例如在约 80°C 或约 110°C 的温度下加热偶联剂溶液混合物约 3 小时的时间期间。偶联剂处理的可生物降解金属材料可在低真空烘箱中经受热处理。例如,偶联剂处理的可生物降解金属材料可在约 100mBar 的压力下于约 80°C - 约 100°C 的温度下受到热处理约 5 小时 - 约 5 小时的时间期间。

[0043] 可实施溶剂形成和 / 或热形成以制作杂化材料。在溶剂形成的实施方案中,可使聚合物溶解于溶剂中。溶剂可为例如有机溶剂比如其中 PCL 的重量 / 二氯甲烷 (DCM) 的体积的比率为约 1g/ml 的溶剂、其中 PCL 的重量 / 氯仿的体积的比率为约 1g/ml 的溶剂,或其组合。请注意,即使 1g/ml DCM 和 1g/ml 氯仿已经通过实例方式得到列举,题述发明的实施方案不限于此。可使用任何适当浓度的有机溶剂。例如,其中聚合物重量 / 溶剂体积的比率可为约 0.05g/ml - 约 2.0g/ml 或者甚至更大的有机溶剂,仅受到所选择聚合物在所选择溶剂中的溶解性限制,如同本领域普通技术人员易于认识到的那样。

[0044] 在一个实施方案中,可生物降解的金属材料可被热处理。依材料而定,热处理可帮助在金属表面建立氧化层。改变要与聚合物溶液混合的热处理的金属材料的比例可导致不同浓度的杂化材料。金属材料更优选的为纳米大小或微米大小的单元比如珠、锥、棒等。溶液混合物然后可进行超声处理,以使金属材料可在聚合物基质中均匀地排列或分散。超声处理可实施约 30 分钟 - 约 1 小时的时间期间。然后,混合物可经受干燥过程。干燥过程可实施约 12 小时 - 约 24 小时的时间期间。在某些实施方案中,可对杂化材料实施第二热处理过程以提高材料的机械性能。该第二热处理过程可在约 80°C 的温度下实施约 30 分钟 - 约 1 小时的时间期间。

[0045] 在某些实施方案中,可生物降解的金属材料可为镁珠。这些珠可具有约 100nm - 约 150 μ m 例如约 100nm、约 45 μ m 或约 150 μ m 的大小,并且可热处理以帮助在表面建立氧化层。在一个具体实施方案中,热处理可在约 100°C 的温度下实施约 60 分钟的时间期间。改变要与聚合物溶液混合的热处理的镁珠的比例可导致不同浓度的杂化材料。溶液混合物

然后可进行超声处理,以使珠粒可在聚合物基质中均匀地排列或分散。超声处理可实施约 30 分钟 - 约 1 小时的时间期间。然后,混合物可经受干燥过程。干燥过程可实施约 12 小时 - 约 24 小时的时间期间。在某些实施方案中,可对杂化材料实施第二热处理过程以提高材料的机械性能。该第二热处理过程可在约 80°C 的温度下实施约 30 分钟 - 约 1 小时的时间期间。

[0046] 题述发明杂化材料的降解速率和机械性能可由本发明制作方法期间的浓度和反应参数确定。

[0047] 因为聚合物和金属材料近似均匀地分布,题述发明的新型杂化材料对于整体材料提供稳定的降解速率。另外,可在金属材料与聚合物之间形成强的结合(例如化学键)。例如,可用偶联剂将金属材料改性,以便可与聚合物形成化学键,从而促进杂化材料的机械性能。

实施例

[0048] 实施例 1:等离子体浸没离子注入 (PIII)

[0049] 表面改性方法中的一种可为 PIII,并且可使用的注入源包括氮气 (N_2)、氧气 (O_2)、碳 (C)、氨 (NH_3)、铝 (Al)、锆 (Zr)、铁 (Fe)、硅 (Si)、锶 (Sr)、钙 (Ca) 和水。表 1 显示用于氮气、水和锶注入源的注入条件。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0050] 表 1:对于所选择的注入源的 PIII 注入条件

[0051]

源	氮气(N_2)	水(H_2O)	锶(Sr)
---	-------------	-------------	-------

[0052]

参数	氮气(N_2)	水(H_2O)	锶(Sr)
基础压力	7.0×10^{-6} 托	7.0×10^{-6} 托	7.0×10^{-6} 托
工作电压	40 kV	40 kV	15 kV
脉冲宽度	30 μ s	30 μ s	30 μ s
注入时间	4 小时	4 小时	3 小时
频率	200 Hz	200 Hz	200 Hz
工作压力	5.0×10^{-4} 托	6.0×10^{-4} 托	6.4×10^{-4} 托

[0053] 实施例 2:等离子体浸没离子注入与沉积 (PIII & D)

[0054] 除了 PIII 以外,PIII 与沉积一起可用作另一种表面处理技术。与 PIII 类似,不同的源比如氮气 (N_2)、氧气 (O_2)、碳 (C)、氨 (NH_3)、铝 (Al)、锆 (Zr)、铁 (Fe)、硅 (Si)、锶 (Sr)、钙 (Ca) 和 / 或水可用于 PIII & D。表 2 显示用于同时注入和沉积 Al 与 O_2 的工作参数。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0055] 表 2 用于注入和沉积 Al 与 O_2 以形成 Al_2O_3 的注入与沉积条件

[0056]

负高压电源	
NH 电流	1.0 mA
NH 电压	15 kV
脉冲持续时间	300 μ s
频率	10 Hz

脉冲过滤阴极电弧源	
电弧电流	0.1 A
电弧电压	92 V
触发电压	12.6 kV
线圈电流	2.3 A
脉冲持续时间	250 μ s
频率	10 Hz
氧气流量	10 sccm

[0057] 实施例 3 :磁控溅射

[0058] 磁控溅射可用于题述发明一个实施方案的表面处理过程。溅射源可为例如氧化铝 (Al_2O_3)。表 3 显示在磁控溅射过程期间的工艺条件。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0059] 表 3 :磁控溅射的工艺条件

[0060]

频率	40kHz-60kHz
电压	100-1000V
电流	0.1-1A

[0061] 实施例 4 :热处理

[0062] 热处理可用于表面改性方法以引起氧化层形成。表 4 显示在热处理期间的工艺条件的实例。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0063] 表 4 :热处理工艺条件

[0064]

温度	60 $^{\circ}$ C -100 $^{\circ}$ C
压力	100mBar
湿度	10% -20%

处理时间	8-24 小时
------	---------

[0065] 实施例 5 :偶联剂处理

[0066] 偶联剂处理可直接应用于可生物降解的金属材料,或在表面处理比如在实施例 1-3 中的任何一个中讨论和举例说明的表面处理之后应用。偶联剂可为硅烷偶联剂比如 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯和 3-氨基丙基三甲氧基硅烷 (“ASCA”)。偶联剂可将可生物降解金属材料的表面改性。偶联剂可与催化剂一起加入到溶剂中。经处理或未处理的可生物降解金属材料可加入到溶液混合物中,然后于给定温度在伴随氮气回流下加热一段时间。在硅烷处理之后,金属材料可在低真空烘箱中于给定温度下再次热处理。表 5 和 6 分别显示使用 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯和 3-氨基丙基三甲氧基硅烷作为偶联剂的偶联剂处理工艺条件的实例。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0067] 表 5 :对于 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯的工艺条件

[0068]

硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯 (Mg 的重量/ASCA 的体积: 1 g/ml-20 g/ml)
溶剂	环己烷
催化剂	丙胺
处理温度	60°C-80°C
处理时间	1-5 小时
后热处理	
温度	80°C-100°C
持续时间	5-8 小时
压力	100 mBar

[0069] 表 6 :对于 3-氨基丙基三甲氧基硅烷的工艺条件

[0070]

硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-氨基丙基三甲基硅烷(Mg 的重量/ASCA 的体积: 1 g/ml-20 g/ml)
溶剂	环己烷/甲苯
催化剂	三乙胺
处理温度	60°C-80°C/80°C-110°C
处理时间	1-5 小时
后热处理	
温度	80°C-100°C
持续时间	5-8 小时
压力	100 mBar

[0071] 实施例 6 :溶剂形成方法

[0072] 在可生物降解金属材料的表面处理之后,杂化材料可通过例如溶剂形成方法制作。溶剂例如有机溶剂比如 DCM 或三氯甲烷 (TCM ;也称为氯仿) 用于溶解有机聚合物 (例如 PCL)。当聚合物溶解时,随后将表面处理的可生物降解金属材料 (例如镁珠) 加入到聚合物溶液中。然后将混合物超声处理以使金属材料均匀地排列或分布于聚合物基质内的溶液中。在超声处理过程之后,然后将混合物干燥。最后实施热处理过程以增强在可生物降解金属材料与可生物降解聚合物之间的结合和粘附。聚合物与金属材料的比率可改变。例如,可使用 50% -99.9% 聚合物,和可使用 50% -0.1% 金属材料。表 7 显示使用 PCL 和镁珠用于溶剂形成的工艺条件的实例。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。

[0073] 表 7 :用于溶剂形成的工艺条件

[0074]

所使用的溶剂	二氯甲烷(PCL 的重量/DCM 的体积: 0.05 g/ml-1 g/ml)/三氯甲烷(PCL 的重量/TCM 的体积: 0.05 g/ml-1 g/ml)
所加入的聚合物	1 g PCL
所加入的金属材料	0.1 g-1 g 镁珠
超声处理时间	30 分钟-1 小时
干燥持续时间	12-24 小时
热处理温度	60°C-80°C
热处理时间	30 分钟-3 小时

[0075] 注:聚合物与金属材料的比率可改变 (例如 99.9% PCL/0.1% Mg-50% PCL/50% Mg)。

[0076] 实施例 7 :热形成方法

[0077] 可生物降解聚合物与表面处理的可生物降解金属材料一起可在热-机械混合机中经受表面处理,如图2中所见。可生物降解聚合物与表面处理的可生物降解金属材料通过热-机械过程混合。热-机械过程包括5个主要步骤:经热过程熔化聚合物;向熔体聚合物中加入金属粉末以形成预杂化材料;在x和y轴剪切预杂化材料;沿着z轴方向压缩预杂化材料;和重复剪切与压缩步骤直到达到具有均匀分布组分的杂化材料。已设计图2的热-机械混合装置来实施热-机械过程。通过调节参数组,混合装置可程序化以得到用于制作不同杂化组成的特殊环境。

[0078] 参数组包括:温度、所施加的机械力大小、所施加机械力的方向、原料进料的顺序、原料进料的时间选择及每一个动作的持续时间。图2的混合装置的部件如下:a)原料托盘;b)原料输送管道;c)阀门;d)垂直压缩机;e)混合室;f)加热元件;g)支撑滚轮;h)水平轧板;i)用户输入界面;j)控制器;和k)最外层壳。原料贮存于原料托盘(a)中并准备供至混合室(e)中。原料托盘(a)经原料输送管道(b)连接于混合室(e)。要供给的原料量由位于原料输送管道(b)室侧端的阀门(c)控制。与原料/杂化材料接触的所有表面(除了轧板的表面)涂覆有聚四氟乙烯(TEFLON),其用以避免粘性杂化材料阻塞管道、托盘和室。水平轧板(h)的表面涂覆有钢化玻璃,其在辊轧期间提供足够的摩擦力以剪切杂化材料。混合室的温度通过混合室外壁的加热系统得到控制。控制器(j)根据用户预设程序控制所有动作。

[0079] 实施例8:150 μm 镁珠

[0080] 将具有约150 μm 大小的镁珠用于制作题述发明杂化材料的一个实施方案。所使用的聚合物为PCL。表8和9显示所使用的工艺条件。表8为没有预热处理,和表9为具有预热处理。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。另外,图3显示所生成杂化材料的压缩模量(“_ASCA”表示没有预热处理,和“_pre&ASCA”表示预热处理;Mg的量以克计)。图5显示通过作为实例加入0.1g ASCA处理的150 μm 镁珠使用增强型绿色荧光蛋白成骨细胞(eGFPOB)培养物在1天之后和在3天之后的荧光照片。照片提示题述发明的杂化材料可与成骨细胞的生长相容。

[0081] 表8:没有预热处理的150 μm 镁珠

[0082]

金属材料	150 μm 镁珠(5 g)
硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-氨基丙基三甲基硅烷 (Mg 的重量/ASCA 的体积: 2 g/ml)
溶剂	环己烷(250 ml)
催化剂	三乙胺(0.75 ml)
处理温度	80 $^{\circ}\text{C}$
处理时间	3 小时
后热处理	
温度	80 $^{\circ}\text{C}$
持续时间	5 小时
压力	100 mBar
杂化材料制作	
所加入镁珠的量	0.1 g; 0.4 g; 0.6 g; 0.8 g
所加入 PCL 的量	1 g
制作方法	热形成方法

[0083] 表 9 :具有预热处理的 150 μm 镁珠

[0084]

金属材料	150 μm 镁珠(5 g)
预处理	
温度	80 $^{\circ}\text{C}$
持续时间	24 小时
硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-氨基丙基三甲基硅烷 (Mg 的重量/ASCA 的体积: 2 g/ml)
溶剂	环己烷(250 ml)
催化剂	三乙胺(0.75 ml)
处理温度	80 $^{\circ}\text{C}$

[0085]

处理时间	3 小时
后热处理	
温度	80°C
持续时间	5 小时
压力	100 mBar
杂化材料制作	
所加入镁珠的量	0.1 g; 0.4 g; 0.6 g; 0.8 g
所加入 PCL 的量	1 g
制作方法	热形成方法

[0086] 实施例 9 :45 μm 镁珠

[0087] 将具有约 45 μm 大小的镁珠用于制作题述发明杂化材料的另一个实施方案。所使用的聚合物为 PCL。表 10 和 11 显示所使用的工艺条件。表 10 为没有预热处理,和表 11 为具有预热处理。所列出的所有数值将伴随轻微变化进行工作,以致于每一个数值应解释为在其前面具有单词“约”。另外,图 4 显示所生成杂化材料的压缩模量 (“_ASCA”表示没有预热处理,和“_pre&ASCA”表示预热处理 ;Mg 的量以克计)。图 6 显示通过作为实例加入 0.1g ASCA 处理的 45 μm 镁珠使用增强型 eGFPOB 培养物在 1 天之后和在 3 天之后的荧光照片。照片提示题述发明的杂化材料可与成骨细胞的生长相容。

[0088] 表 10 :没有预热处理的 45 μm 镁珠

[0089]

金属材料	45 μm 镁珠(5 g)
硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-氨基丙基三甲基硅烷 (Mg 的重量/ASCA 的体积: 2 g/ml)
溶剂	环己烷(250 ml)
催化剂	三乙胺(0.75 ml)
处理温度	80°C
处理时间	3 小时
后热处理	
温度	80°C

[0090]

持续时间	5 小时
压力	100 mBar
杂化材料制作	
所加入镁珠的量	0.1 g; 0.4 g; 0.6 g; 0.8 g
所加入 PCL 的量	1 g
制作方法	热形成方法

[0091] 在图 3 和 4 中,当镁珠的量增大时,150 μm 和 45 μm 镁珠两者的压缩模量增大。结果提示,对于不同的镁珠 /PCL 比率,机械性能将得到改变。另外,不同大小的镁珠也改变机械性能。因此,通过选择合适的粒度和比率,可制作具有不同机械性能的杂化材料。另外,因为镁珠和 PCL 具有不同的降解速率,通过改变比率,可得到不同的机械性能和降解速率。因此,杂化材料的性能可根据不同的应用而特制。除了金属材料 / 聚合物比率以外,杂化材料的机械性能和降解速率可随着不同类型的材料使用而变化,而降解速率甚至可通过对金属材料应用不同类型的表面处理而得到控制。总而言之,用不同金属材料与具有不同性能的聚合物的组合,可制作不同性能的杂化材料。因此,杂化材料能够特制和适合于不同的应用。

[0092] 表 11 :具有预热处理的 45 μm 镁珠

[0093]

金属材料	45 μm 镁珠(5 g)
预处理	
温度	80°C
持续时间	24 小时
硅烷处理	
硅烷偶联剂	3-氨基丙基三甲基硅烷 (Mg 的重量/ASCA 的体积: 2 g/ml)
溶剂	环己烷(250 ml)
催化剂	三乙胺(0.75 ml)
处理温度	80°C
处理时间	3 小时
后热处理	

[0094]

温度	80°C
持续时间	5 小时
压力	100 mBar
杂化材料制作	
所加入镁珠的量	0.1 g; 0.4 g; 0.6 g; 0.8 g
所加入 PCL 的量	1 g
制作方法	热形成方法

[0095] 本文、上文或下文指涉或引用的所有专利、专利申请、临时申请和出版物通过引用以其全部（包括所有图和表）结合到本文中，到其与本说明书的明确教导没有不一致的程度。

[0096] 应该理解本文所描述的实施例和实施方案仅用于例证性的目的，并将对本领域技术人员提示根据其的各种修饰或变化，且这些修饰或变化包括在本申请的精神和范围内。

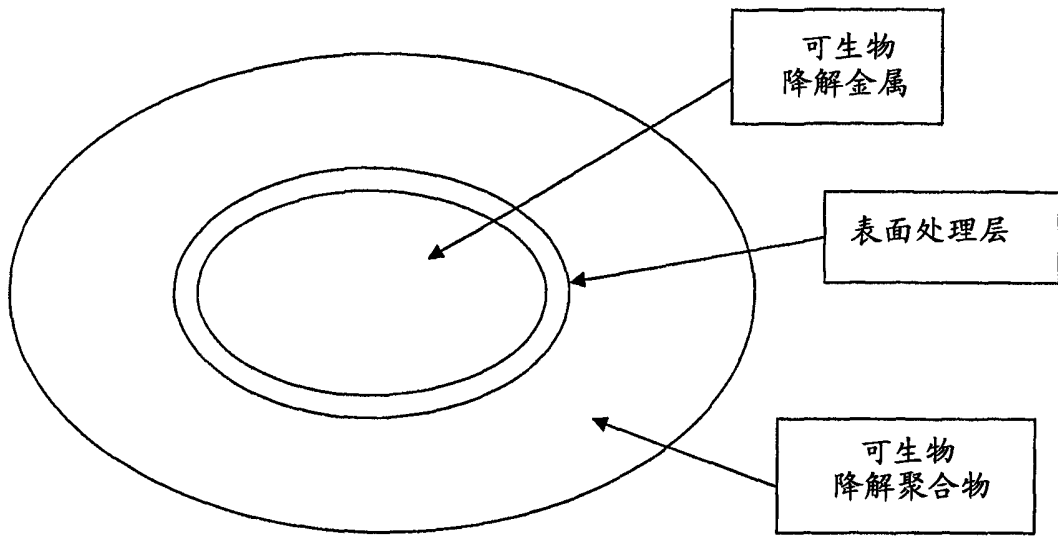


图 1

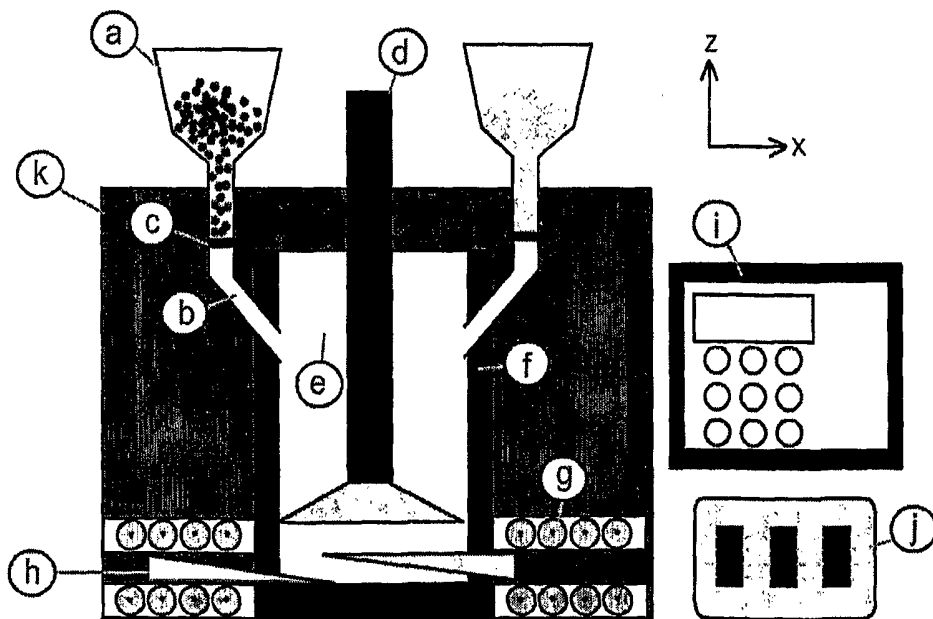


图 2

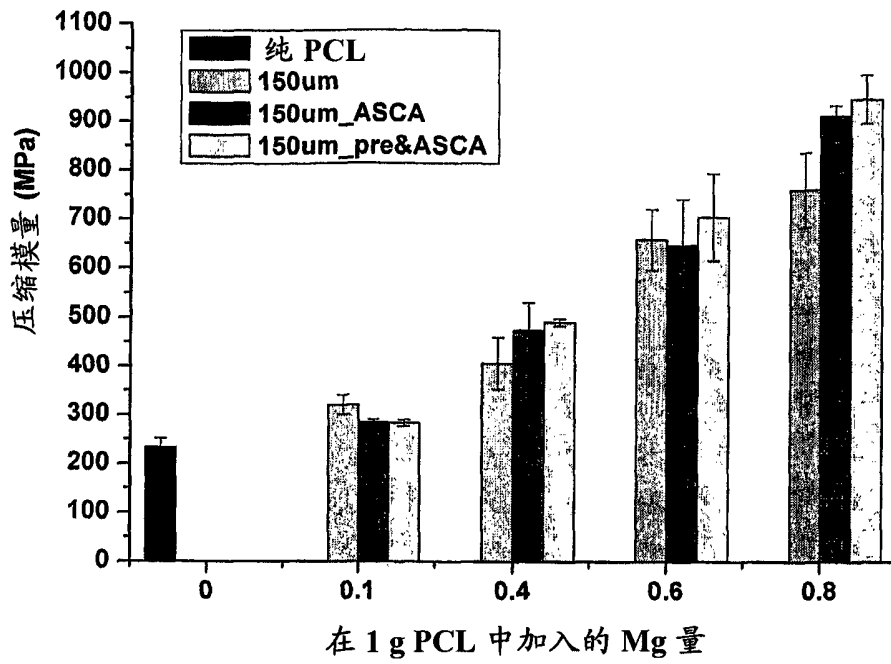


图 3

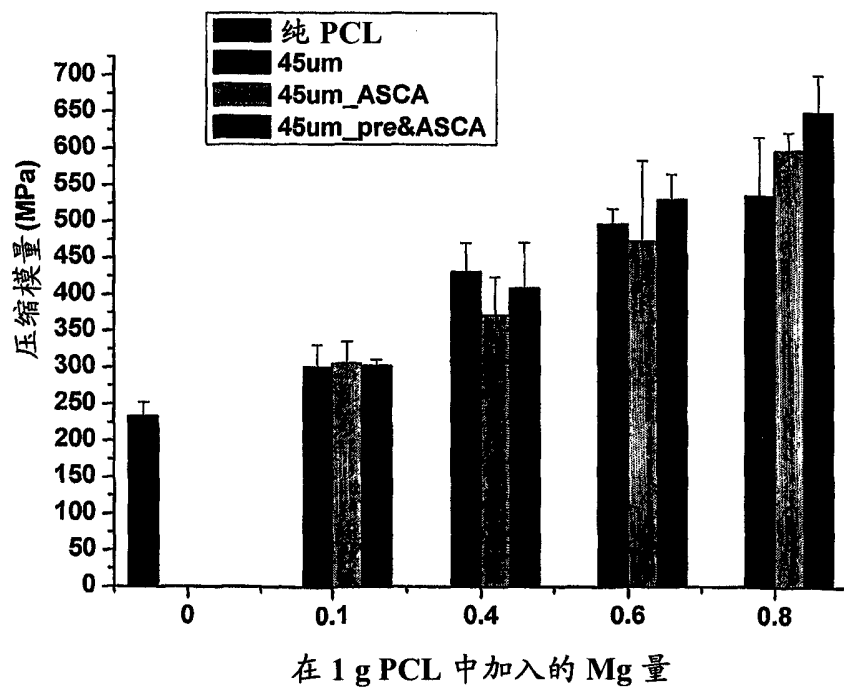


图 4

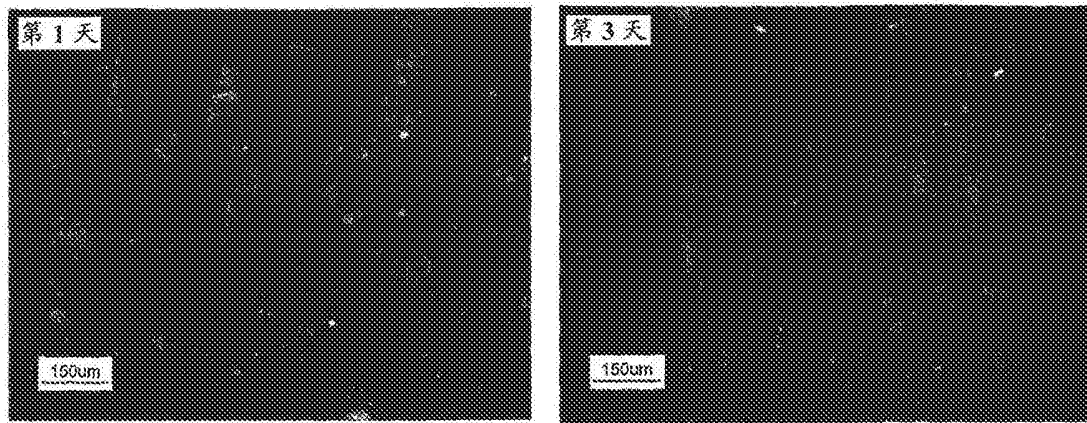


图 5

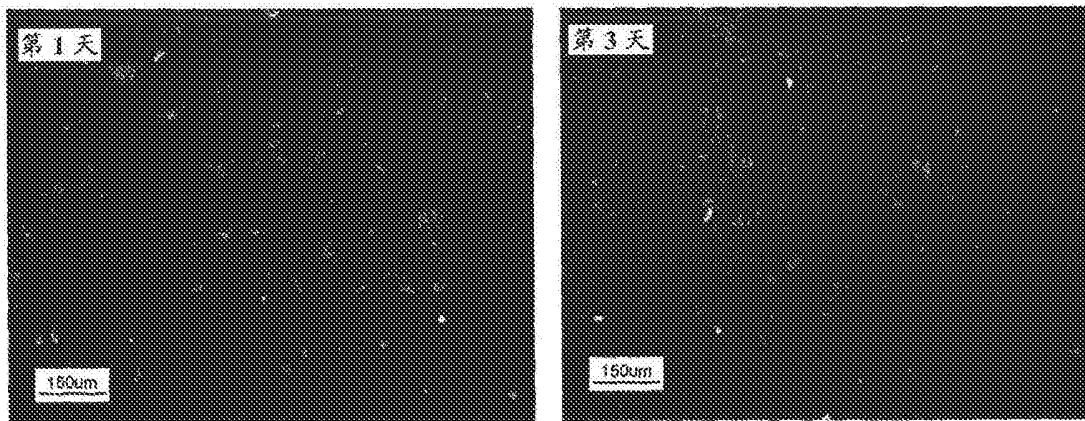


图 6