



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104023759 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201280054582. 0

(22) 申请日 2012. 11. 07

(30) 优先权数据

61/556563 2011. 11. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/063815 2012. 11. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/070669 EN 2013. 05. 16

(73) 专利权人 新特斯有限责任公司

地址 瑞士奥伯多夫

(72) 发明人 T. 伊姆温克里伊德 P. 库泽

S. 贝克 D. 巴纳杰 T. 施瓦兹

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 赵胜宝 梁谋

(51) Int. Cl.

A61L 31/02(2006. 01)

A61L 31/08(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

C25D 9/06(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2010/0131052 A1, 2010. 05. 27,

US 2006/016690 A1, 2006. 01. 26,

CN 1069083 A, 1993. 02. 17,

CN 101040066 A, 2007. 09. 19,

CN 101871119 A, 2010. 10. 27,

CN 1388272 A, 2003. 01. 01,

审查员 陈安玥

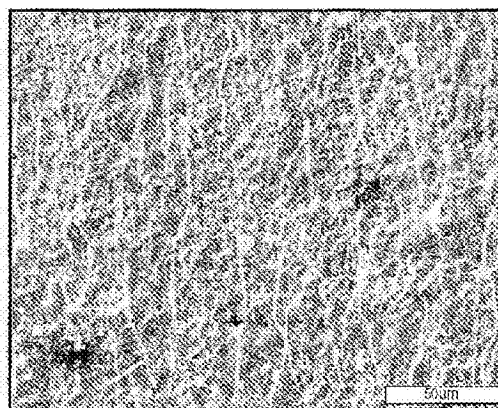
权利要求书2页 说明书16页 附图11页

(54) 发明名称

用于镁植入物材料上的生物相容性等离子体
电解涂层的贫电解质

(57) 摘要

本公开至少部分地涉及一种在镁及其合金上产生陶瓷层的方法,具有通过所述方法制备的陶瓷层的镁植入物,以及具有生物相容性陶瓷层的镁植入物,所述生物相容性陶瓷层基本上不含损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的材料。在一个示例性实施例中,在镁及其合金上产生陶瓷层的所述方法包括(a)将植入物和金属片浸入水性电解质浴,所述水性电解质浴包含:氨、磷酸氢二铵和尿素,并且其中所述植入物由镁或其合金制成;(b)通过在所述植入物、所述金属片之间并且透过所述水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中所述植入物连接到电流源的正极,并且所述金属片连接到所述电流源的负极;(c)施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。



1. 一种在镁及其合金上产生陶瓷层的方法,包括以下步骤:

将植入物和金属片浸入水性电解质浴,所述水性电解质浴基本上由以下物质组成:氨、磷酸氢二铵和尿素,并且其中所述植入物由镁或其合金制成;

通过在所述植入物、所述金属片之间并且透过所述水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中所述植入物连接到电流源的正极,并且所述金属片连接到所述电流源的负极;

施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在25体积%的所述氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L;所述磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L;以及所述尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述水性电解质浴具有范围为10.3至11.6的pH值以及范围为18°C至22°C的温度。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电流密度为至少1A/dm²。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电流密度的范围为1A/dm²至3A/dm²。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中通过电绝缘不待被涂布的表面区域将所述涂层选择性施加到所述植入物。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中电绝缘不待被涂布的区域通过在将所述植入物浸入所述水性电解质浴之前向不待被涂布的区域表面施加漆、膜或箔等来实现。

8. 一种涂布的骨植入物,所述涂布的骨植入物包含:

由镁合金形成的植入物主体;和

置于植入物主体的至少一部分外表面上的等离子体电解陶瓷涂层,该涂层具有最多50 μm的厚度;

其中所述等离子体电解陶瓷涂层包含MgO、Mg(OH)₂、Mg₃(PO₄)₂以及镁的合金元素的氧化物;且

其中所述植入物是生物相容且可生物降解的。

9. 根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中所述等离子体电解陶瓷涂层不含胺分解产物。

10. 根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中所述等离子体电解陶瓷涂层具有范围为2μm至20μm的厚度。

11. 根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中所述涂布的骨植入物具有骨固定板的形状。

12. 根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中所述涂布的骨植入物包含一个或多个内表面,所述内表面限定一个或多个用于接受固定元件的孔。

13. 根据权利要求12所述的涂布的骨植入物,其中所述涂布的骨植入物被成形为包括围绕一个或多个孔的埋头孔。

14. 根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中在未涂布的状态,在模拟的体液中,所述植入物主体在降解期间具有一定的氢释放速率;

其中在模拟的体液中,所述涂布的骨植入物在降解期间具有一定的氢释放速率;并且

其中经最多40天的时间,相对于未涂布状态的植入物主体,所述涂布的骨植入物的氢

释放速率降低10%-50%。

15.根据权利要求8所述的涂布的骨植入物,其中所述等离子体电解陶瓷涂层置于植入物主体的整个外表面上。

16.根据权利要求12所述的涂布的骨植入物,其中所述内表面不含等离子体电解陶瓷涂层。

17.根据权利要求13所述的涂布的骨植入物,其中围绕一个或多个孔的埋头孔不含等离子体电解陶瓷涂层。

18.权利要求8的涂布的骨植入物,其中所述等离子体电解陶瓷涂层包含孔。

用于镁植入物材料上的生物相容性等离子体电解涂层的贫电 解质

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2011年11月7日提交的美国临时专利申请61/556,563的权益,该临时专利申请全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开至少部分地涉及在镁及其合金上产生陶瓷层的方法,具有通过该方法制备的陶瓷层的镁植入物,以及具有生物相容性陶瓷层的镁植入物,该生物相容性陶瓷层基本上不合损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的材料。

背景技术

[0004] 传统骨缝合术和截骨术方法使用由钢或钛制成的永久金属植入物。然而,由于这些耐久性金属植入物代表外来物,因此接纳它们的病患可能处于较高的局部发炎的风险。此外,虽然这些植入物往往永久性地保护正在愈合的骨免受机械性暴露,但是此应力遮蔽效应实际上会阻碍需要机械负载以获得并维持骨组织刚性的骨组织稳定化。此问题的一种解决方案需要跟进手术以移除永久金属植入物。但这样的跟进手术增加了正在愈合的骨的再骨折风险,和/或造成病患承受不必要的不便,包括延迟康复和发生额外的支出。

[0005] 使用金属镁和某些镁合金的替代植入物已显示出可生物降解并且可能适于医疗应用。然而,由于镁的电化学活性,此类植入物的腐蚀速率高度取决于诸如植入物组成、环境类型或植入部位以及植入物的表面条件(经处理或未经处理)的因素。当暴露于空气时,未经处理的镁植入物的表面与氧反应,在表面上累积一层氢氧化镁,从而减缓进一步的化学反应。在盐水介质中,诸如在人类有机体的环境中,未经处理的镁植入物最初腐蚀极为迅速,从而产生大量的氢气和氢氧化镁。不受控制的镁植入物腐蚀可能由于应力腐蚀开裂和/或由于腐蚀疲劳而造成负载植入物的过早失效。此外,由于最初的高度气体释放,皮下气体空腔可能形成。因此,存在对具有改善的腐蚀性能的基于镁的植入物的需求。

[0006] 体内的最初高度气体释放和气泡形成可能通过在植入前对镁植入物的表面施加涂层而避免。该涂层将会延缓金属植入物的腐蚀速率,从而稳定由于植入物的腐蚀造成的气体释放的速率。已报道了改善镁腐蚀性能的多项尝试,包括通过在浓碱性氢氧化物溶液,或在氢氟酸或酸氟化物盐溶液中阳极化进行涂布。

[0007] 使用浓碱性氢氧化物的碱溶液将镁阳极化通常通过提供在50伏特至150伏特范围内的直流电而进行。通过在浴内形成火花而在镁上形成涂层。整个镁元素表面的火花轨迹缓慢地将涂层置于镁上。在整个工艺中使用火花导致相对高的电流使用以及浴本身大量的热吸收。因此,在阳极化工艺期间,可能有必要进行冷却以降低浴的温度。

[0008] 在镁的阳极化中使用氢氟酸或酸氟化物盐导致在镁表面上形成氟化镁保护层。该保护层不溶于水,并因此防止镁金属发生进一步的反应。

[0009] 镁或镁合金的阳极化的其他方法在镁表面上形成膜时将其他物质掺入膜中。一些

阳极化工艺使用硅酸盐,而其他阳极化工艺使用各种陶瓷材料。

[0010] 然而,许多已报道的镁涂层可能有毒。因此,存在对生物相容性涂料组合物的需求,并且涂布工艺将在无法完全防止降解过程的镁植入物的表面上产生可再吸收的生物材料,所以该植入物的性能可通过涂布植入物的方式和/或用于涂布该植入物的基材的腐蚀特性加以调节。

发明内容

[0011] 本公开的一个方面提供一种在镁及其合金上产生陶瓷层的方法。根据本发明的示例性方法包括以下步骤:(a)将植入物和金属片浸入水性电解质浴,所述水性电解质浴基本上由以下物质组成:氨(NH_3)、磷酸氢二铵($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)和尿素($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$),并且其中该植入物由镁或其合金制成;(b)通过在植入物、金属片之间并且透过水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中该植入物连接到电流源的正极,并且该金属片连接到电流源的负极;(c)施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L;磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L;以及尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。

[0012] 根据本发明的另一个示例性方法包括以下步骤:(a)将植入物和金属片浸入水性电解质浴,所述水性电解质浴由以下物质组成:氨、磷酸氢二铵和尿素,并且其中该植入物由镁或其合金制成;(b)通过在植入物、金属片之间并且透过水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中该植入物连接到电流源的正极,并且该金属片连接到电流源的负极;(c)施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L;磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L;以及尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。

[0013] 在一个实施例中,该水性电解质浴具有范围为10.3至11.6的pH值以及范围为18°C至22°C的温度。在另一个实施例中,该电流密度为至少1A/dm²。在另一个实施例中,该电流密度的范围为1A/dm²至3A/dm²。在另一个实施例中,通过电绝缘不待被涂布的表面区域将涂层选择性施加到植入物。在另一个实施例中,不待被涂布的区域电绝缘通过施加可在涂布工艺后除去(例如通过人工剥离)的漆、膜或箔等实现。

[0014] 本公开的另一方面提供了一种具有通过根据本发明的示例性方法制备的陶瓷层的镁植入物。在所述具有陶瓷层的镁植入物的一个示例性实施例中,所述层为氧化物、氢氧化物或磷酸盐陶瓷层或其组合,并具有最多50μm的厚度。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层具有范围为2μm至20μm的厚度。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层选自:MgO、Mg(OH)₂、Mg₃(PO₄)₂以及镁的合金元素的氧化物。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层与未涂布的镁植入物相比改善了骨组织粘附性,并且基本上不含损害生物相容性的物质。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述镁植入物基本上不含损害生物相容性的物质。在一个此类实施例中,所述物质包含胺分解产物。

[0015] 根据本发明的镁植入物的另一个示例性实施例,所述镁植入物具有生物相容性陶瓷层,该层基本上不含损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的材料,所述生物相容性陶瓷层具有最多50μm的厚度。在一个实施例中,所述生物相容性陶瓷层包含选自以下的组

分： MgO 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ 、镁的合金元素的氧化物以及它们的组合。在一个此类实施例中，损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的所述材料包含胺分解产物。

[0016] 在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中，所述植入物在浸入模拟体液中时，与没有所述生物相容性氧化物陶瓷层的镁植入物相比延缓并降低了氢释放。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中，经过最长40天的浸入周期，相对于镁的经腐蚀质量而言，与没有所述陶瓷层的镁植入物相比，所述氢释放降低了10%至50%。

附图说明

[0017] 当结合附图阅读时能够更好地理解本发明的上述发明内容以及下文的具体实施方式。为了示出本发明的目的，附图中示出的为目前优选的实施例。然而，应当理解本发明可以不同方式实施，因此不应理解为局限于本文所示的实施例。

[0018] 图1是根据本发明的一个实施例的具有粗孔的涂层的SEM图像；

[0019] 图2是根据本发明的另一个实施例的具有细孔的涂层的SEM图像；

[0020] 图3示出根据本发明的一个实施例的植入强度保持板在小型猪鼻骨上的位置；

[0021] 图4示出根据本发明的实施例的已降解矩形板的3点弯曲试验；

[0022] 图5示出浸入模拟体液(SBF)最长12周的根据本发明的某些实施例的涂布和未涂布矩形板的平均气体释放速率(每个数据点6次试验的平均值)；

[0023] 图6示出随着浸入SBF最长12周的根据本发明的某些实施例的涂布和未涂布矩形板的重量损失而变化的气体释放(每个数据点6次试验的平均值)；

[0024] 图7示出显示根据本发明的实施例的未涂布镁板植入小型猪1周后的X射线图像；

[0025] 图8示出根据本发明的实施例的涂布镁板植入小型猪在12周安乐死前的X射线图像；

[0026] 图9示出根据本发明的某些实施例的体外和体内已降解矩形板的屈服强度的降低；

[0027] 图10示出未涂布WE43镁合金试样以及根据本发明的某些实施例涂布的WE43镁合金试样在浸入模拟体液(SBF)期间的体外降解行为；

[0028] 图11示出经拉紧WE43镁合金试样(根据本发明的某些实施例进行处理)在浸入SBF期间的平均累积气体释放；

[0029] 图12示出经拉紧WE43镁合金试样(根据本发明的某些实施例进行处理)在浸入SBF期间的强度保留(残余弯曲力)测量值；

[0030] 图13示出随着在WE43镁合金试样上的根据本发明的某些实施例的涂层变型形式(每种变型形式6个标本)而变化的失效时间；

[0031] 图14A示出围绕16mm直径圆柱体塑性变形后的实例WE43镁合金试样(根据本发明的实施例进行处理)；

[0032] 图14B示出拉紧并置于试样夹持器后的实例WE43镁合金试样(根据本发明的实施例进行处理)；

[0033] 图15A示出以螺钉固定而置于夹持器中以便强度保留试验之用的实例WE43镁合金试样(根据本发明的实施例进行处理)；

[0034] 图15B示出在浸入SBF之前以螺钉固定于夹持器中以便强度保留试验之用的实例

WE43镁合金试样(根据本发明的实施例进行处理);

[0035] 图15C示出浸入SBF六周后的图15B的WE43镁合金试样;

[0036] 图15D示出从夹持器取下的图15C的WE43镁合金试样;

[0037] 图16A-16D示出根据本发明的一些实施例的实例骨板构造;并且

[0038] 图17A和17B示出根据本发明的另外的实施例的其他实例骨板构造。

具体实施方式

[0039] 本主题将参考代表性实施例示出的附图和实例在后文更完全说明。然而,本主题可以不同方式实施且不应理解为局限于本文所示的实施例。相反,提供这些实施例来描述和使本领域技术人员能够实施。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语的含义均与本主题所涉及领域的普通技术人员通常理解的相同。本文提到的所有出版物、专利申请、专利及其他参考文献均全文以引用方式并入。

[0040] 在金属镁植入物的降解期间,氢气和氢氧化镁通过腐蚀反应而形成。若释放的气体量超过周围组织的吸收和扩散容量,则气泡可能会形成,并通常可在X射线上观察到。裸金属表面造成刚植入之后的最初气体释放增加,但一旦金属表面覆盖上降解产物后,气体释放速率即稳定下来,并且可能低至足以允许充分的气体传送。涂层的施加可避免最初的高度气体释放和气泡的形成。另外,足够的涂层应有效避免由于应力腐蚀开裂和/或腐蚀疲劳造成负载植入物的过早失效。此外,涂层应当为生物相容性的并且不需要使用毒性或可能有害的物质即可获得。

[0041] 因此,本发明的一个方面提供在镁及其合金上产生陶瓷层的方法。在本发明的一些实施例中,该方法包括将镁或镁合金植入物暴露于水性电解质,该电解质包含以下成分、由以下成分组成,或基本上由以下成分组成:氨、磷酸氢二铵和尿素。在一个实施例中,该方法包括(a)将植入物和金属片浸入水性电解质浴中,所述水性电解质浴基本上由以下物质组成:氨、磷酸氢二铵和尿素,所述植入物由镁或其合金制成;(b)通过在所述植入物、所述金属片之间并且透过所述水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中所述植入物连接到电流源的正极,并且所述金属片连接到所述电流源的负极;(c)施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。出于本申请的目的,“基本上由...组成”应意指除了所列组分之外,该水性电解质浴还可以包含其他不会实质上影响镁植入物的陶瓷层的特性的组分。在一些实施例中,此类特性可包括各自与未涂布的镁植入物相比而言为植入物的骨组织粘附性、生物相容性、不存在胺分解产物以及氢气释出降低中的一者或多者。

[0042] 在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L。在另一个实施例中,磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L。在另一个实施例中,尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L并且磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L并且尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。在一个实施例中,磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L并且尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。

[0043] 在另一个示例性实施例中,本发明提供了一种在镁及其合金上产生陶瓷层的方

法,所述方法包括(a)将植入物和金属片浸入水性电解质浴中,所述水性电解质浴由以下物质组成:氨、磷酸氢二铵和尿素,所述植入物由镁或其合金制成;(b)通过在所述植入物、所述金属片之间并且透过所述水性电解质浴通电流进行阳极氧化,其中所述植入物连接到电流源的正极,并且所述金属片连接到所述电流源的负极;(c)施加经选择的电流密度以在所述植入物上形成火花,从而在所述植入物上形成陶瓷层。

[0044] 在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L。在另一个实施例中,磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L。在另一个实施例中,尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L并且磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L。在一个实施例中,在25体积%的氨浓度的范围为1.0mol/L至6.0mol/L并且尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。在一个实施例中,磷酸氢二铵浓度的范围为0.05mol/L至0.2mol/L并且尿素浓度的范围为0.01mol/L至1.0mol/L。

[0045] 在本方法的一些实施例中,在25体积%的氨浓度选自:1.0mol/L、1.1mol/L、1.2mol/L、1.3mol/L、1.4mol/L、1.5mol/L、1.6mol/L、1.7mol/L、1.8mol/L、1.9mol/L、2mol/L、2.1mol/L、2.2mol/L、2.3mol/L、2.4mol/L、2.5mol/L、2.6mol/L、2.7mol/L、2.8mol/L、2.9mol/L、3mol/L、3.1mol/L、3.2mol/L、3.3mol/L、3.4mol/L、3.5mol/L、3.6mol/L、3.7mol/L、3.8mol/L、3.9mol/L、4mol/L、4.1mol/L、4.2mol/L、4.3mol/L、4.4mol/L、4.5mol/L、4.6mol/L、4.7mol/L、4.8mol/L、4.9mol/L、5mol/L、5.1mol/L、5.2mol/L、5.3mol/L、5.4mol/L、5.5mol/L、5.6mol/L、5.7mol/L、5.8mol/L、5.9mol/L、6mol/L以及介于其间的值。在一些实施例中,在25体积%的氨浓度为至少1.0mol/L。在一些实施例中,在25体积%的氨浓度大于1.0mol/L。在一些实施例中,在25体积%的氨浓度小于6mol/L。在一些实施例中,在25体积%的氨浓度不大于6mol/L。

[0046] 在本方法的一些实施例中,磷酸氢二铵浓度选自:0.05mol/L、0.06mol/L、0.07mol/L、0.08mol/L、0.09mol/L、0.1mol/L、0.11mol/L、0.12mol/L、0.13mol/L、0.14mol/L、0.15mol/L、0.16mol/L、0.17mol/L、0.18mol/L、0.19mol/L、0.2mol/L以及介于其间的值。在一些实施例中,磷酸氢二铵浓度为至少0.05mol/L。在一些实施例中,磷酸氢二铵浓度大于0.05mol/L。在一些实施例中,磷酸氢二铵浓度小于0.2mol/L。在一些实施例中,磷酸氢二铵浓度不大于0.2mol/L。

[0047] 在本方法的一些实施例中,尿素浓度选自:0.01mol/L、0.02mol/L、0.03mol/L、0.04mol/L、0.05mol/L、0.06mol/L、0.07mol/L、0.08mol/L、0.09mol/L、0.1mol/L、0.11mol/L、0.12mol/L、0.13mol/L、0.14mol/L、0.15mol/L、0.16mol/L、0.17mol/L、0.18mol/L、0.19mol/L、0.2mol/L、0.21mol/L、0.22mol/L、0.23mol/L、0.24mol/L、0.25mol/L、0.26mol/L、0.27mol/L、0.28mol/L、0.29mol/L、0.3mol/L、0.31mol/L、0.32mol/L、0.33mol/L、0.34mol/L、0.35mol/L、0.36mol/L、0.37mol/L、0.38mol/L、0.39mol/L、0.4mol/L、0.41mol/L、0.42mol/L、0.43mol/L、0.44mol/L、0.45mol/L、0.46mol/L、0.47mol/L、0.48mol/L、0.49mol/L、0.5mol/L、0.51mol/L、0.52mol/L、0.53mol/L、0.54mol/L、0.55mol/L、0.56mol/L、0.57mol/L、0.58mol/L、0.59mol/L、0.6mol/L、0.61mol/L、0.62mol/L、0.63mol/L、0.64mol/L、0.65mol/L、0.66mol/L、0.67mol/L、0.68mol/L、0.69mol/L、0.7mol/L、0.71mol/L、0.72mol/L、0.73mol/L、0.74mol/L、0.75mol/L、0.76mol/L、0.77mol/L、0.78mol/L、

0.79mol/L、0.8mol/L、0.81mol/L、0.82mol/L、0.83mol/L、1.84mol/L、0.85mol/L、0.86mol/L、0.87mol/L、0.88mol/L、0.89mol/L、0.9mol/L、0.91mol/L、0.92mol/L、0.93mol/L、0.94mol/L、0.95mol/L、0.96mol/L、0.97mol/L、0.98mol/L、0.99mol/L、1mol/L以及介于其间的值。在一些实施例中，尿素浓度为至少0.01mol/L。在一些实施例中，尿素浓度大于0.01mol/L。在一些实施例中，尿素浓度小于1mol/L。在一些实施例中，尿素浓度不大于1mol/L。

[0048] 在一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为约6至约14、约6至约13、约6至约12、约6至约11、约6至约10、约6至约9、约6至约8或约6至约7的pH值。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为约7至约14、约7至约13、约7至约12、约7至约11、约7至约10、约7至约9或约7至约8的pH值。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为约8至约14、约8至约13、约8至约12、约8至约11、约8至约10或约8至约9的pH值。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为9至约14、约9至约13、约9至约12、约9至约11或约9至约10的pH值。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为10至约14、约10至约13、约10至约12或约10至约11的pH值。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为约11至约14、约11至约13或约11至约12的pH值。在一些实施例中，该水性电解质浴具有大于6的pH值。在一些实施例中，该水性电解质浴具有至少6、至少7、至少8、至少9、至少10或至少11的pH值。在一些实施例中，该水性电解质浴具有小于14、小于13或小于12的pH值。在一些实施例中，该水性电解质浴具有不大于14的pH值。在一些实施例中，该水性电解质浴具有范围为10.3至11.6的pH值。

[0049] 在一个实施例中，该水性电解质浴具有以下范围内的温度：约0℃至约5℃、约10℃至约15℃、约20℃至约25℃、约30℃至约35℃、约40℃至约45℃、约45℃至约50℃、约0℃至约5℃、约0℃至约10℃、约0℃至约15℃、约0℃至约20℃、约0℃至约25℃、约0℃至约30℃至约35℃、约0℃至约40℃、约0℃至约45℃、约0℃至约45℃、0℃至约50℃、约5℃至约10℃、约5℃至约15℃、约5℃至约20℃、约5℃至约25℃、约5℃至约30℃、约5℃至约35℃、约5℃至约40℃、约5℃至约45℃、5℃至约50℃、约10℃至约15℃、约10℃至约20℃、约10℃至约25℃、约10℃至约30℃、约10℃至约35℃、约10℃至约40℃、约10℃至约45℃、10℃至约50℃、约15℃至约20℃、约15℃至约25℃、约15℃至约30℃、约15℃至约35℃、约15℃至约40℃、约15℃至约45℃、15℃至约50℃、约20℃至约25℃、约20℃至约30℃、约20℃至约35℃、约20℃至约40℃、约20℃至约45℃、20℃至约50℃、约25℃至约30℃、约25℃至约35℃、约25℃至约40℃、约25℃至约45℃、25℃至约50℃、约30℃至约35℃、约30℃至约40℃、约30℃至约45℃、30℃至约50℃、约35℃至约40℃、约35℃至约45℃、约35℃至约45℃、35℃至约50℃、约40℃至约45℃、40℃至约50℃或45℃至约50℃。在另一个实施例中，该水性电解质浴具有范围为18℃至22℃的温度。

[0050] 在一个实施例中，该电流密度的范围为1A/dm²至1.2A/dm²、1A/dm²至1.3A/dm²、1A/dm²至1.4A/dm²、1A/dm²至1.5A/dm²、1A/dm²至1.6A/dm²、1A/dm²至1.7A/dm²、1A/dm²至1.8A/dm²、1A/dm²至1.9A/dm²、1A/dm²至2A/dm²、1A/dm²至2.1A/dm²、1A/dm²至2.2A/dm²、1A/dm²至2.3A/dm²、1A/dm²至2.4A/dm²、1A/dm²至2.5A/dm²、1A/dm²至2.6A/dm²、1A/dm²至2.7A/dm²、1A/dm²至2.8A/dm²、1A/dm²至2.9A/dm²或1A/dm²至3A/dm²。在另一个实施例中，该电流密度为至少1A/dm²。在一些实施例中，该电流密度大于1A/dm²。在一些实施例中，该电流密度小于3A/dm²。在一些实施例中，该电流密度不大于3A/dm²。

[0051] 在一个实施例中,本发明的方法提供在植入物表面区域的选定部分上形成陶瓷涂层。在一个实施例中,使植入物表面区域的选定部分电绝缘,以允许对未电绝缘的植入物表面区域进行选择阳极化。在一个实施例中,不待被涂布的区域电绝缘通过以下方式实现:将漆、膜或箔等施加到植入物的表面区域的所需区,并在涂布过程之后,移除施加的漆、膜或箔(例如通过人工剥离)。

[0052] 本领域的普通技术人员将理解的是,可设计多种不同的涂层图案并施加到植入物。本领域的普通技术人员还将知道,植入物表面区域的选定涂布区的位置和尺寸可以改变,以调节涂布植入物的腐蚀性能。例如,植入物的选定涂布区预计将以比非涂布区更慢的速率降解,这是因为反应物在到达植入物反应性表面的涂布表面之前必须先穿透涂层或侵蚀涂层。

[0053] 在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氧化物、氢氧化物、磷酸盐或其组合。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氧化物。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氢氧化物。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含磷酸盐。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氧化物和氢氧化物。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氧化物和磷酸盐。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层包含氢氧化物和磷酸盐。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层包含氧化物、氢氧化物和磷酸盐。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层选自: MgO 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ 以及镁的合金元素的氧化物。

[0054] 在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层具有最多 $50\mu\text{m}$ 的厚度。在具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,所述陶瓷层具有以下范围内的厚度:约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $30\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $40\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、约 $45\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、约 $1\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $5\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $20\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $25\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $25\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $25\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $25\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $30\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 、约 $30\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $30\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $35\mu\text{m}$ 至约 $40\mu\text{m}$ 、约 $35\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、约 $35\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $35\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $40\mu\text{m}$ 至约 $45\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 或 $45\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 。在具有陶瓷层的镁植入物的另一个实施例中,所述陶瓷层具有范围为 $2\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$ 的厚度。在一些实施例中,该陶瓷层的厚度为至少 $1\mu\text{m}$ 或大于 $1\mu\text{m}$ 、至少 $2\mu\text{m}$ 或大于 $2\mu\text{m}$ 、至少 $5\mu\text{m}$ 或大于 $5\mu\text{m}$ 、至少 $10\mu\text{m}$ 或大于 $10\mu\text{m}$ 、至少 $15\mu\text{m}$ 或大于 $15\mu\text{m}$ 、至少 $20\mu\text{m}$ 或大于 $20\mu\text{m}$ 、至少 $25\mu\text{m}$ 或大于 $25\mu\text{m}$ 、至少 $30\mu\text{m}$ 或大于 $30\mu\text{m}$ 、至少 $35\mu\text{m}$ 或大于 $35\mu\text{m}$ 、至少 $40\mu\text{m}$ 或大于 $40\mu\text{m}$ 、至少 $45\mu\text{m}$ 或大于 $45\mu\text{m}$ 或至少 $50\mu\text{m}$ 或大于 $50\mu\text{m}$ 。在一些实施例中,该陶瓷层的厚度不大于 $50\mu\text{m}$ 。

[0055] 具有通过本发明的方法制备的陶瓷层的镁植入物有利地具有如下陶瓷层:其不仅

改善了骨组织粘附性,而且还基本上不含损害生物相容性的物质。在一个实施例中,该生物相容性陶瓷层基本上不含损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的材料。在一个实施例中,所述生物相容性陶瓷层通常将具有最多50 μ m的厚度。在一个此类实施例中,损害所述生物相容性陶瓷层的生物相容性的所述材料包含胺分解产物。在另一个实施例中,生物相容性陶瓷层包含选自以下的组分:MgO、Mg(OH)₂、Mg₃(PO₄)₂、镁的合金元素的氧化物以及它们的组合。相较于没有所述生物相容性陶瓷层的镁植入物,具有通过本发明的方法制备的陶瓷层的镁植入物的另一个优点在于当浸入例如模拟体液中时,所述植入物延缓和/或减少氢释放。

[0056] 因此,在根据本发明的具有陶瓷层的镁植入物的一个实施例中,经过最长40天的浸入周期,相对于镁的经腐蚀质量而言,所述陶瓷层的氢释放与没有所述陶瓷层的镁植入物相比降低了10%至50%。在一个实施例中,经过5天至10天、5天至15天、5天至20天、5天至25天、5天至30天、5天至35天、5天至40天、10天至15天、10天至20天、10天至25天、10天至30天、10天至35天、10天至40天、15天至20天、15天至25天、15天至30天、15天至35天、15天至40天、20天至25天、20天至30天、20天至35天、20天至40天、25天至30天、25天至35天、25天至40天、30天至35天、30天至40天或35天至40天的浸入周期,相对于镁的经腐蚀质量而言,所述经陶瓷涂布的镁植入物的氢释放与没有所述陶瓷层的镁植入物相比降低了约10%至约15%、约10%至约20%、约10%至约25%、约10%至约30%、约10%至约35%、约10%至约40%、约10%至约45%、10%至约50%、约15%至约20%、约15%至约25%、约15%至约30%、约15%至约35%、约15%至约40%、约15%至约45%、15%至约50%、约20%至约25%、约20%至约30%、约20%至约35%、约20%至约40%、约20%至约45%、20%至约50%、约25%至约30%、约25%至约35%、约25%至约40%、约25%至约45%、25%至约50%、约30%至约35%、约30%至约40%、约30%至约45%、30%至约50%、约35%至约40%、约35%至约45%、约35%至约50%、约40%至约45%、40%至约50%或45%至约50%。

[0057] 根据本发明的实施例的材料和植入物可被构造成用作本领域已知的任何由镁或其合金构造而成的医疗植入物。在一些实施例中,本发明的植入物可用作骨植入物、固定装置和/或用于骨缝合术。在一些实施例中,本发明的植入物被构造成可生物降解的。在一些实施例中,本发明包括由本文所公开的材料制成的骨板。在一些实施例中,本发明的骨板由镁或其合金构造而成。在一些实施例中,该骨板完全或至少部分地涂有如本文所述的涂层或陶瓷层。在一些实施例中,该骨板仅部分地被涂布。根据本发明的一些实施例的骨板被构造成连接到一块或多块骨骼或骨片,并可具有本领域已知的适于骨固定、骨缝合术、压缩和/或骨融合的任何一般形状。在一些实施例中,该骨板包括一个或多个用于接纳骨螺钉、骨图钉、骨穿钉或其他固定装置的固定孔,以供连接到骨。在一些实施例中,该骨板可具有基本上线性或纵向的构造。在一些实施例中,例如,该骨板可具有多个固定孔,它们基本上呈线性或单排排列。在其他实施例中,该骨板可包括多个固定孔,它们呈多排的排列,例如呈二维阵列。

[0058] 图16A-16D示出根据本发明的实施例的实例骨板100、110、120和130,显示了不同的可能构造。骨板100、110、120和130可包括一个或多个用于接纳例如骨螺钉102、112、122和132的固定装置的孔。在一些实施例中,骨板100、110、120和130由镁或生物相容性镁合金

制成,并可完全或至少部分地涂有如本文所述的陶瓷涂层或层。在一些实施例中,骨板100、110、120和130仅部分地被涂布。在一些实施例中,骨螺钉102、112、122和132由分别与骨板100、110、120和130相同的材料制成。在一些实施例中,骨螺钉102、112、122和132由镁或生物相容性镁合金制成,并可完全或至少部分地涂有如本文所述的陶瓷涂层或层。在一些实施例中,骨板100、110、120和130和/或骨螺钉102、112、122和132待涂布的部分通过暴露于水性电解质浴进行涂布,如本文所述,该水性电解质浴含有以下成分、由以下成分组成或基本上由以下成分组成:氨、磷酸氢二铵和尿素。

[0059] 图17A和17B示出根据本发明的实施例的另外的示例骨板140和150。在一些实施例中,骨板140和150分别包括用于接纳例如骨螺钉、骨穿钉或骨图钉的固定装置(未示出)的孔142和152。在一些实施例中,骨板140和150还可以包括围绕孔142和152的埋头孔144和154。在一些实施例中,骨板140和150可由镁或生物相容性镁合金构造而成。在一些实施例中,骨板140和150完全或至少部分地涂有如本文所述的陶瓷涂层或层。在一些实施例中,骨板140和150仅部分地被涂布。例如,在一些实施例中,孔142和152的内表面保持未涂布。在一些实施例中,埋头孔144和154保持未涂布。在一些实施例中,骨板140和150待涂布的部分通过暴露于水性电解质浴进行涂布,如本文所述,该水性电解质浴含有以下成分、由以下成分组成或基本上由以下成分组成:氨、磷酸氢二铵和尿素。

[0060] 可根据本发明的一些实施例使用的其他实例骨板构造可见于美国专利公开US2003/0004515A1和US2008/0009872A1,它们各自全文以引用方式并入本文。

[0061] 本发明的这些和其他方面在考虑以下实例后将会进一步理解,这些实例旨在示出本发明的某些具体实施例,并不旨在限制如权利要求所限定的本发明的范围。

[0062] 实例1:贫电解质组合物

[0063] 使用0.16A的直流电、400V的最大张力和10分钟的涂布时间,在浸入选定电解质组合物中的表面积为10cm²的矩形镁板上制备涂层。所用的电解质组合物如下:

[0064] 电解质A的组成:0.13mol/L的磷酸氢二铵、1.07mol/L的氨(25%)以及0.50mol/L的尿素。

[0065] 电解质B的组成:0.05mol/L的磷酸氢二铵、5.36mol/L的氨(25%)以及0.50mol/L的尿素。

[0066] 图1示出使用电解质A在镁板上产生的具有粗孔的涂层在塑性变形后的SEM图像。图2示出使用电解质B在镁板上产生的具有细孔的涂层在塑性变形后的SEM图像。电解质的组成是孔尺寸的主要参数,因为在两个试样之间所有其他参数均相同。

[0067] 孔的尺寸和分布对于植入物的失效行为可能是重要的。在塑性变形和弹性拉紧后,具有粗孔的试样(图1)示出比具有细孔的试样(图2)更宽的开裂,其中具有细孔的试样的开裂更细并且分布更均匀。据推测,腐蚀作用可能更局限于较粗的孔,这些孔也可能充当应力集中源(stress riser)。

[0068] 实例2:体内降解

[0069] 实验:

[0070] 所有动物实验均依照瑞士动物保护法进行。在该初步研究中,使用十四只年龄各为30至36个月且平均体重为53±7kg的骨骼成熟小型猪。

[0071] 通过T型切口接近小型猪的面中部,其中11-12cm长度的中线切割在下眼眶下方约

2cm开始。在暴露出额骨后,用锉刀建立软组织袋,足够大以容纳两个矩形板,并且足够深以有利于鼻骨的直部。因而可避免板的预先弯曲。图3示出根据该实例的植入板10a和10b在猪颅骨12上的定位。每只小型猪接纳两个经涂布的或两个未涂布的镁板。经涂布的板根据下文的实例3进行涂布。

[0072] 除了术后头部X射线之外,在1、4、8和12周时拍取中期射线照片(Philips BVPulsera)。图7示出未涂布的镁板植入小型猪1周后的X射线图像。图8示出经涂布的镁板植入小型猪在12周安乐死前的X射线图像。将动物在12和24周后处死。安乐死后,进行计算机X射线断层扫描(CT)。沿着鼻部的纵向轴线切出约10cm长的内侧切口,将植入物取出。使用pH试纸(Merck1.09557.0003,pH范围6.4-8.0)测定植入物床的pH,试纸在使用前用蒸馏水润湿。将取出的板储存在紧密封的玻璃瓶中的70%乙醇中。在运至机械试验处后,将镁板从玻璃瓶中取出,用纸巾轻擦并风干。

[0073] 在使用THERMO Scientific超干EDX检测器的Zeiss EV060扫描电子显微镜(SEM)中进行能量色散X射线光谱(EDX)测量。对测得的光谱分析元素C、O、Mg、P、Ca、Y、Zr、Nd、Gd、Dy、Er、Yb、Na和K。由于氯(Cl)无法在任何光谱上检测出,因此将氯排除在分析之外。在每个试样上测量三个约 $100\mu\text{m}\times 100\mu\text{m}$ 的区域,以测定EDX光谱。用指甲刷刷除降解产物后,测定重量损失。此外,如A.Krause等人所述,将板浸入40%的氢氟酸中至少5分钟(“Degradation behavior and mechanical properties of magnesium implants in rabbit tibiae” Journal of Materials Science 2010, 45, 624-632(“镁植入物在兔胫骨中的降解行为和机械性质”,《材料科学杂志》,2010年,第45期,第624-632页),全文以引用方式并入本文),在蒸馏水和乙醇中清洗,并用吹风机干燥。

[0074] 结果:

[0075] 气泡的出现可视为体内降解的指标。由于镁板的暴露表面极大($2\times 9\text{cm}^2$),当使用 $0.3\text{ml}/\text{cm}^2/\text{天}$ 的体外气体释放速率时,可预计每天释放约5ml。如果此气体量无法被运走,则在板顶部上的厚软组织中就会形成气泡。使用中期X射线来检查气泡的出现和矩形板的完整性。对于未涂布的板,可在1周后在大部分动物中观察到气泡。有一只动物观察到的大气泡到第4周时消失。对于经涂布的板,气泡的出现被延迟。最先的气囊迹象通常发生在螺孔附近,并到第4周时开始出现。在钛对照板附近未能观察到松散组织的迹象。另外的CT图像示出安乐死后以及移出板前的情形。在移出时,该板似乎未受到大幅腐蚀。在24周时移出的板示出大于12周时的板的具有白色腐蚀产物的区域。板的两个侧面的腐蚀程度不等;接触软组织的顶侧受到的腐蚀似乎多于接触额骨的底侧。该板似乎与周围组织良好整合,因为侧阶(lateral step)似乎已在骨中形成。对每个24周组的一只动物,在移出板后测定植入物床的pH。相较于钛参考,经涂布的组与未涂布组未能发现pH值的差异。通常测得的pH值为7.0-7.2。与体外情形相比,白色、釉质样降解产物似乎更致密并且更为贴附。因此,降解产物的刷除不充分,并在氢氟酸中另外进行浸浴以测定总重量损失。对于两种板,12周后的平均重量损失为约5-6%,并在24周后增加到13-14%。体内降解产物在刷除前的EDX分析结果表明对于每毫克经腐蚀的金属而言经涂布的镁板的钙和磷含量更高,并总结于下表I中。

[0076] 表I:已降解的植入物表面在刷除降解产物之前的EDX分析。

[0077]

化学元素[重量%]	未涂布 12 周	未涂布 24 周	经涂布 12 周	经涂布 24 周
碳	11 ± 6	16 ± 14	26 ± 11	18 ± 8
氧	42 ± 5	42 ± 9	31 ± 5	33 ± 3
镁	13 ± 2	13 ± 5	3.3 ± 1.3	4.2 ± 1.4
钙	2.5 ± 0.7	2.6 ± 2.2	14 ± 6	12 ± 7
磷	3.8 ± 1.4	4.4 ± 4.1	12 ± 3	10 ± 4
钇、锆和稀土	28 ± 2	22 ± 2	13 ± 7	23 ± 16

[0078] 实例3:合金和涂层

[0079] 基于镁合金WE43的组成(化学组成:Mg-Y-Nd重稀土),开发了一种新合金。所有实验均使用来自相同批次的植入物(批号MI0018B,T5热处理,6.4×19mm挤压型材)。将60mm×6.0mm×1.50mm的矩形板使用硬金属工具进行干式机械加工(无润滑剂)。将所有边缘以0.5mm的半径倒圆。总共测试了36块板,一半的板无涂层,而另一半具有得自德国凯尔彭AHC公司(AHC(Kerpen,Germany))的等离子体电解涂层。使用标准MAGOXID™电解质,并施加1.4A/dm²最高400V的直流电,以产生涂层。未涂布的板最初重940±5mg。MAGOXID™涂层具有10μm的典型厚度,并占15mg的额外质量。板的总表面为9cm²。将板在超声波辅助下在90-100%乙醇中清洗,在空气中干燥,两个成对包装在双层真空袋中并用25-30kGy的剂量进行γ射线灭菌。

[0080] 实例4:体外浸入试验

[0081] 实验:

[0082] 将经涂布和未涂布试样各自在含有250ml的模拟体液(SBF)的单独浸入单元内测试。根据上文实例3制备经涂布的试样。浸入单元由内径为25mm并且长度为240mm的刻度玻璃量筒以及250ml的塑料瓶组成。将各个镁试样放入随后填充有SBF的玻璃量筒内。将塑料瓶倒置盖在玻璃量筒上。将量筒/瓶组合件迅速倾斜以避免液体流出,并将剩余的SBF倒入瓶子与玻璃量筒之间的间隙中。最后,将具有33mm孔的瓶盖滑过玻璃量筒以固定该组合件。将瓶子放入37℃下的温水浴中。

[0083] 模拟体液通过如L. Müller和F.A.Müller所述的储液[“Preparation of SBF with different HCO₃-content and its influence on the composition of biomimetic apatites”Acta Biomaterialia(2006)181-9(“具有不同HCO₃-含量的SBF的配制及其对生物模拟磷灰石的组成的影响”,《(生物材料学报》,第2期,2006年,第181-189页),全文以引用方式并入本文]与TRIS缓冲液和HCO₃-含量为27mmol/L的配方进行配制。由于未观察到细菌生长并且因为可以避免N₂释放到介质中,因而省去NaN₃的添加。介质每周更换一次。针对体外和体内降解试验,使用相同的材料批次、涂层和几何形状。将试样浸入4、8和12周。定期肉眼检查刻度玻璃量筒以确定气体释放,精确度为约±1ml。在浸入周期结束时通过普通指甲刷刷除腐蚀产物来测定平均质量损失。

[0084] 结果:

[0085] 在浸入SBF期间的平均气体释放可参见图5,其显示了示出浸入SBF最长12周的涂

布和未涂布矩形板的平均气体释放速率的曲线图(每个数据点6次试验的平均值)。未涂布试样在浸入后不久即开始释放气体。最初气体释放速率在前两天最高($>1\text{ml}/\text{cm}^2/\text{天}$),然后稳定在约 $0.3\text{ml}/\text{cm}^2/\text{天}$ 。另一方面,经涂布的试样显示出在前二周中几乎无气体释放。随后气体释放速率开始增加并稳定在约 $0.2\text{ml}/\text{cm}^2/\text{天}$ 。未涂布的镁试样的降解在整个浸入时间内一致。经涂布的镁试样在12周时似乎发生一些局部腐蚀,其可能与大约第65天(9-10周)时气体释放速率的略微增加有关。试样的质量损失(通过刷除粉状白色腐蚀产物而测定)可与观察到的气体释放建立相关性,如图6所示,其为曲线图,示出了随着浸入SBF最长12周的经涂布和未涂布板的重量损失而变化的气体释放(每个数据点6次试验的平均值)。对于未涂布的试样,通过总体腐蚀反应在理论上预计,对应 1mg 腐蚀的镁,释放出约 1ml 的气体。然而,对于经涂布的镁,释放的气体比预期的少;仅能收集到大约 0.6ml 的气体。

[0086] 实例5:机械试验

[0087] 实验:

[0088] 使用具有根据ISO EN178的试验装置的小型Zwick/Roell通用试验机(BZ2.5/TN1S型),对得自实例2和4的体内和体外降解试样进行3点弯曲试验。图4示出3点弯曲试验的示意图,显示了定位在两个支撑托架22a和22b上的试样20通过向下移动的柱塞24而弯曲。所有板均使用 40mm 的跨距。支撑托架具有 2mm 的半径。柱塞的直径为 4mm ,并以 $1\text{mm}/\text{min}$ 的速率向下移动。试验在 10mm 的位移后停止。以 $\pm 0.5\%$ 的精确度记录力(2kN 测力仪)。

[0089] 结果:

[0090] 未涂布的植入物测得的最大弯曲力、弯曲应力、屈服强度和挠曲模量在下表II中给出,经涂布的植入物则在下表III中给出。各数值为6个试样的平均值,这些试样来自体外案例的各个瓶子以及来自体内案例的3只不同的动物(两个成对)。图9是进一步示出了体外和体内降解的涂布和未涂布矩形板的屈服强度随时间的降低的曲线图。

[0091] 表II:未涂布的矩形镁板在体外和体内降解后的强度保留。

[0092]

机械性质 时间点	最大弯曲力 [N]	最大挠曲强度 [MPa]	挠曲模量 [GPa]	屈服强度 [MPa]
钛	213	972	100	805
未降解	91.6 ± 1.2	402 ± 5	41.5 ± 0.5	336 ± 2
体外 4 周	82.9 ± 3.1	361 ± 16	32.0 ± 2.0	285 ± 12

[0093]

体外 8 周	61.3 ± 9.0	279 ± 38	24.4 ± 3.7	224 ± 30
体外 12 周	48.9 ± 8.7	241 ± 30	18.7 ± 3.8	192 ± 24
体内 12 周	86.7 ± 4.6	367 ± 20	29.5 ± 2.4	270 ± 13
体内 24 周	80.0 ± 6.4	346 ± 33	28.0 ± 4.8	264 ± 26

[0094] 表III:经涂布的矩形镁板在体外和体内降解后的强度保留。

[0095]

机械性质 时间点	最大弯曲力 [N]	最大挠曲强度 [MPa]	挠曲模量 [GPa]	屈服强度 [MPa]
未降解	91.5 ± 2.0	393 ± 7	39.2 ± 0.6	316 ± 4
体外 4 周	102.4 ± 5.6	437 ± 24	35.5 ± 0.8	308 ± 3
体外 8 周	73.6 ± 3.5	332 ± 15	28.6 ± 1.9	252 ± 12
体外 12 周	60.2 ± 20.8	280 ± 92	24.7 ± 3.6	213 ± 57
体内 12 周	92.7 ± 3.9	394 ± 16	33.3 ± 1.8	290 ± 12
体内 24 周	83.9 ± 3.9	363 ± 21	27.9 ± 3.9	268 ± 12

[0096] 所有体内降解板均可变形至最终弯曲位置而不断裂。除了对体内和体外降解板的3点弯曲试验之外,通过一系列矩形板确认恒定跨距为40mm的所选3点弯曲装置,以检查降解板的尺寸变化是否会得到正确的强度测量。均一降解通过以0.2mm的步长将板厚度和宽度降至0.5mm的厚度和5.0mm的宽度来模拟。根据理论,预期弯曲力F如下取决于厚度d和宽度b:

[0097]
$$F = \frac{2}{3} \frac{\sigma_b}{L} b d^2$$
 其中跨距为L和弯曲应力为 σ_b

[0098] 当假设恒定弯曲应力 σ_b =MPa时,可获得测得的最大力(结果未示出)与理论值之间的极佳拟合($\Delta F \leq 2N$)。此关系可用于计算降解板的核心厚度以及评估降解均一性。

[0099] 实例6:阳极氧化

[0100] 实验:

[0101] 用于本实验中的WE43合金的镁植入物具有0.1dm²的表面。将其脱脂、盐渍并用无菌水冲洗。将WE43合金通过由以下物质组成的水性电解质浴处理:

[0102] 1.07mol/L 氨(25%)(80ml/L);

[0103] 0.13mol/L 磷酸氢二铵;和

[0104] 0.5mol/L 尿素。

[0105] 将镁植入物悬于水性电解质浴中,并将正极连接到直流电流源。将不锈钢片也放入水性电解质浴中,并连接到直流电流源的负极。将电流密度设为1.4A/dm²。镁植入物的“陶瓷化”进行8分钟。将最终电压设为360V。

[0106] 结果:

[0107] 所得的陶瓷层具有11μm的厚度。将“陶瓷化的”镁植入物从电解质浴中取出,并用无菌去离子水充分冲洗,随后进行干燥。在WE43-镁植入物上产生的陶瓷层的化学分析显示出MgO、Mg(OH)₂和少量Mg₃(PO₄)₂、氧化钇(III)以及稀土元素氧化物。

[0108] 其他镁锻造合金(诸如WE54、ZK40、ZK60、AZ31)以及镁铸造合金(诸如AZ91、AM50、AS41)可通过实例6的程序类似地陶瓷化(例如以不锈钢和铂作为阴极材料)。

[0109] 实例7:WE43试样的体外降解行为

[0110] 实验:

[0111] 未涂布和经涂布的WE43镁合金试样在浸入模拟体液(SBF)期间的体外降解行为在图10中示出。具有得自三种不同电解质的涂层的镁WE43试样与未涂布的WE43合金试样相比表现出明显降低的氢释放。三种电解质含有以下成分:

[0112] 电解质1:磷酸氢二铵和氨。

[0113] 电解质2:磷酸氢二铵、氨和尿素。

[0114] 电解质3:柠檬酸、硼酸、磷酸和氨。

[0115] 实例8:浸入SBF的拉紧WE43试样的气体释放和强度保留

[0116] 实验:

[0117] 将WE43合金的矩形试样(60mm×8.0mm×0.50mm)用硬金属工具进行干式机械加工(无润滑剂)。将试样的一部分用得自AHC(Kerpen, Germany)的等离子体电解涂层进行涂布。用于等离子体电解涂层的电解质组合物为标准MAGOXID™电解质的变型。施加1.4A/dm²最高400V的直流,以产生涂层。将其他试样批次用包含不同百分比的磷酸氢二铵、氨(25体积%浓度)和尿素的不同贫电解质涂布,这些成分的比率在下表IV中示出。

[0118] 将矩形试样通过围绕直径16mm的圆柱体使末端弯曲而手动变形。弯曲量通过矩形试样在松弛状态下的两个末端的跨距来限定。对试样施加约42mm的跨距,如图14A所示,其示出了手动变形试样30的实例。然后通过将试样的各末端插入UHMWPE试样夹持器间隔约12mm远的狭槽而将已弯曲的试样维持在张力下。图14B显示了在试样末端已插入试样夹持器32的狭槽34a和34b之后处于张力下的实例试样30。

[0119] 以类似于实例4中所述的过程的方式,通过将拉紧试样置入含有250ml SBF的单独浸入单元内总计六周而执行拉紧试样的浸入试验。250ml的SBF每周更换一次。在工作日记录两次气体水平,并以肉眼检查试样的失效发生。

[0120] 还对使用以螺钉固定的试样夹持器的浸入试样进行了强度保留试验(图15A-15D)。在每周SBF变化期间,将夹持器的螺钉松开,并通过按销(如图15A中以箭头指示)测量夹持器上方的弹簧力。在此程序期间,试样不需要从夹持器取下。不论最终试样是否失效(断裂),均将试样留在SBF中6周(例如图15C和15D中所示)。

[0121] 结果:

[0122] 在将较大的塑性变形施加到试样的过程中,所有测试的涂层与基材均有优异的贴附,并且未剥离。塑性变形确实将微裂缝引到了涂层中,这些微裂缝在另外的拉紧中变宽并允许腐蚀性SBF介质有更多的接触。虽然试验条件苛刻,但是据发现经贫电解质涂布的试样的气体释放速率介于约0.2ml/cm²/天与约0.4ml/cm²/天之间,并且通常低于未涂布的基材的值,后者的范围为约0.4ml/cm²/天至约0.6ml/cm²/天。处于张力下并浸入SBF中的经贫电解质涂布的矩形试样随时间推移的平均累积气体释放在图11的曲线图中示出。经贫电解质涂布的试样的强度保留测量值在图12中示出,该图是示出了随浸入时间而变化的残余弯曲力的曲线图。

[0123] 在浸入SBF期间拉紧矩形试样的失效时间在图13的箱形图中示出,该图示出了各种涂层之间的差异。在五个未涂布的试样中,有四个在浸入32天后失效。经贫电解质涂布的试样显示出较大程度的差异,一些试样经受42天的浸入而不失效,但其他的则在未涂布的试样之前失效。仅用于涂布试样的强度保留(残余弯曲力)试验可能与未涂布试样相比加速了涂布试样的失效。此外,施加弯曲并拉紧试样的手动力的变化可能造成了结果散布较宽。经贫电解质涂布的试样的另外失效时间和气体释放速率数据提供在下表IV中。

[0124] 表IV:

[0125]

电解质块	磷酸氢二铵 [%]	氮 [%]	尿素 [%]	失效时间 [天]	气体释放线性回归	氮释放速率 [mg/cm ² 天]	平均失效时间 [天]
4.1	48.15	14.81	37.04	16.9	1.67	0.22	21.6
	48.15	14.81	37.04	5.8	2.65		
	48.15	14.81	37.04	42.0	2.13		
5.1	38.61	35.91	25.48	6.7	2.29	0.23	10.7
	38.61	35.91	25.48	19.7	2.20		
	38.61	35.91	25.48	5.8	2.26		
6.1	20.00	80.00	0.00	29.2	3.36	0.29	37.1
	20.00	80.00	0.00	42.00	2.43		
	20.00	80.00	0.00	40.00	2.89		
7.1	83.33	16.67	0.00	42.0	2.06	0.22	32.2
	83.33	16.67	0.00	12.7	2.19		
	83.33	16.67	0.00	42.0	2.26		
8.1	17.24	13.79	68.97	42.0	1.06	0.23	41.3
	17.24	13.79	68.97	42.0	2.54		
	17.24	13.79	68.97	40.0	3.26		
9.1	18.52	44.44	37.04	42.0	2.50	0.29	30.3
	18.52	44.44	37.04	42.0	3.48		
	18.52	44.44	37.04	7.0	2.66		
10.1	52.00	48.00	0.00	2.0	1.19	0.18	19.9
	52.00	48.00	0.00	15.8	2.52		
	52.00	48.00	0.00	42.0	1.64		
4.2	48.15	14.81	37.04	42.0	2.44	0.26	42.0
	48.15	14.81	37.04	42.0	2.87		
	48.15	14.81	37.04	42.0	2.36		
10.2	52.00	48.00	0.00	42.0	2.41	0.28	39.6
	52.00	48.00	0.00	34.7	3.00		
	52.00	48.00	0.00	42.0	2.99		
8.2	17.24	13.79	68.97	24.7	3.35	0.32	31.1
	17.24	13.79	68.97	26.7	3.74		
	17.24	13.79	68.97	42.0	2.57		
5.2	38.61	35.91	25.48	42.0	2.80	0.28	42.0
	38.61	35.91	25.48	42.0	2.71		
	38.61	35.91	25.48	42.0	2.79		
9.2	18.52	44.44	37.04	37.0	4.15	0.36	39.7
	18.52	44.44	37.04	41.0	3.18		

[0126]

	18.52	44.44	37.04	41.0	3.53		
6.1	20.00	80.00	0.00	42.0	3.46	0.33	38.9
	20.00	80.00	0.00	34.1	3.48		
	20.00	80.00	0.00	40.7	2.81		
	20.00	80.00	0.00	40.7	2.81		
7.2	83.33	16.67	0.00	42.0	2.55	0.26	37.3
	83.33	16.67	0.00	27.8	2.93		
	83.33	16.67	0.00	42.0	2.28		
	83.33	16.67	0.00	42.0	2.28		

[0127] 应当理解在不脱离如随附权利要求书所限定的本发明实质和范围的条件下,对本文可作出各种改变、替代和变更。显然,文中指出的属于特定实施例的各元件可包括在本发明其他实施例中。此外,本申请的范围并非旨在仅限于说明中所述的工艺、机器、制造、物质组合物、装置、方法和步骤的具体实施例。由于本领域技术人员根据本发明的公开内容将容易地理解,可根据本发明采用与本文所述的相应实施例执行基本上相同的功能或实现基本上相同结果的现有或以后将开发出的工艺、机器、制造、物质组合物、装置、方法、或步骤。

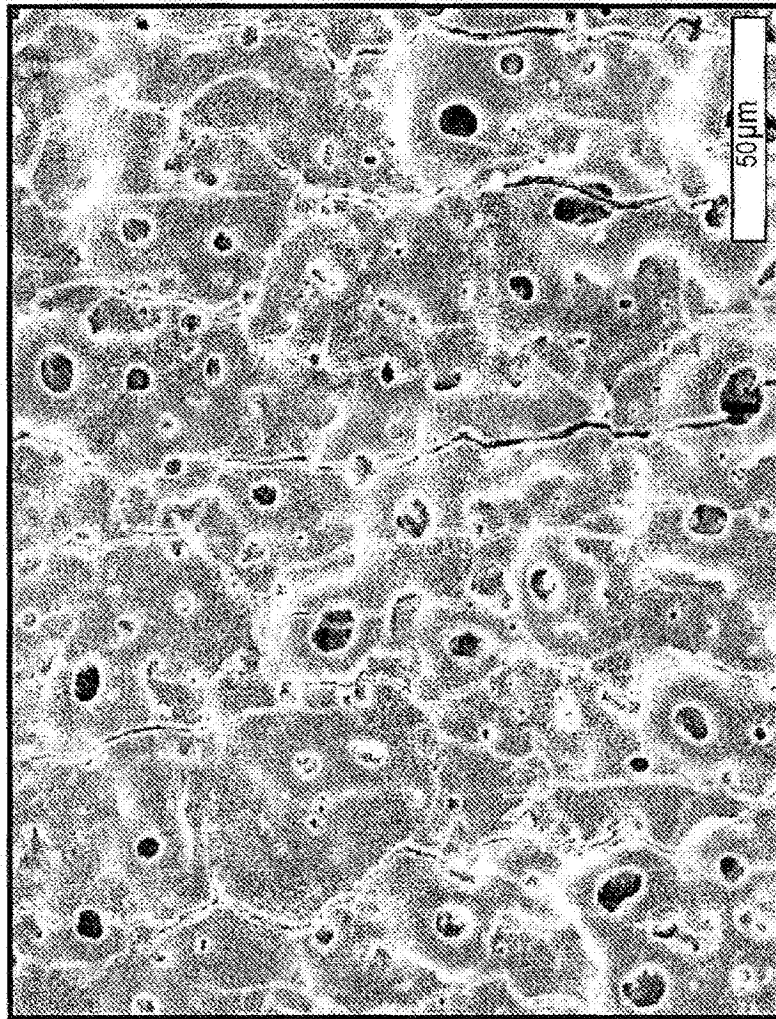


图1

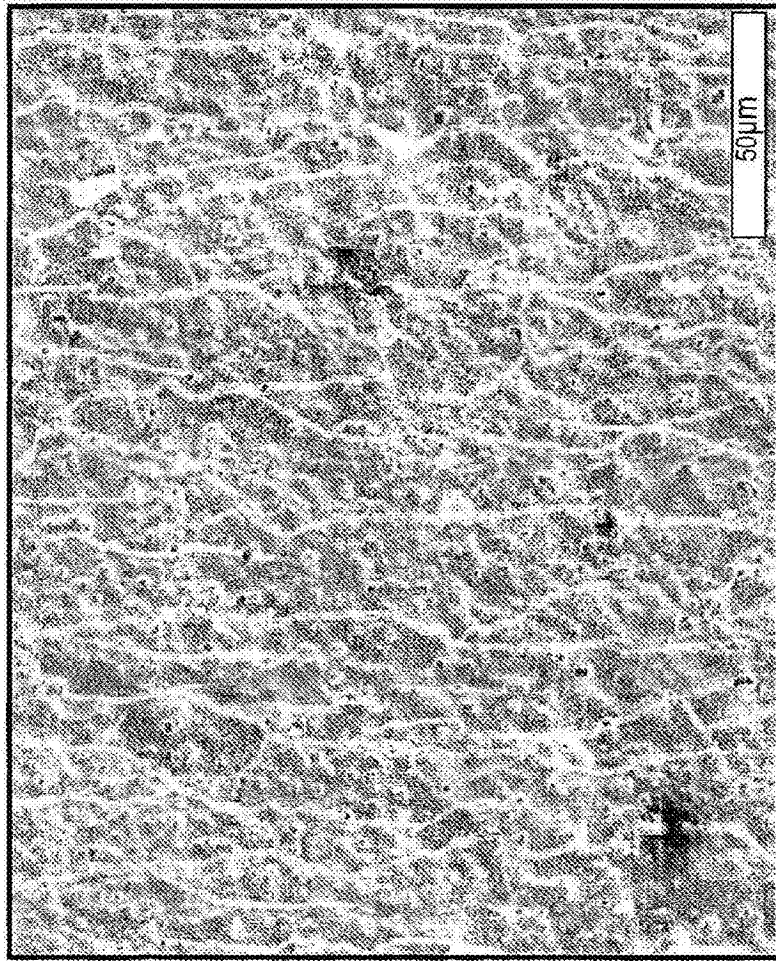


图2

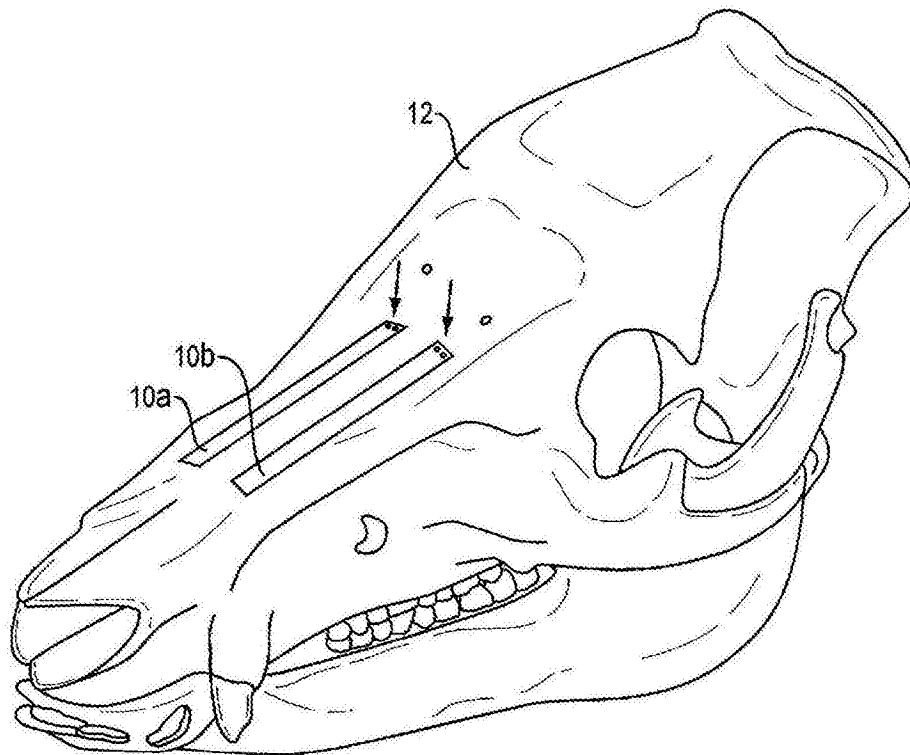


图3

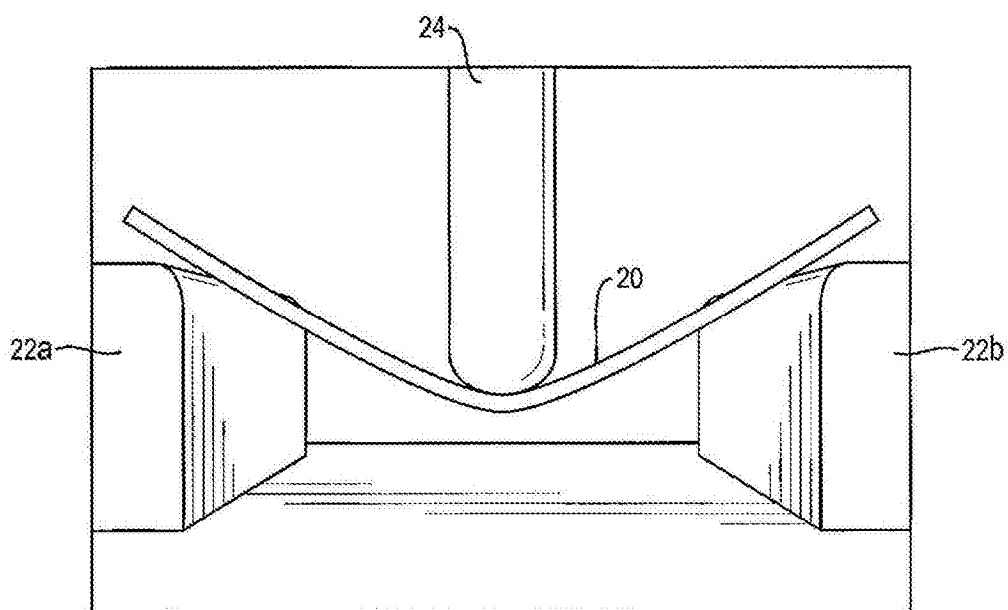


图4

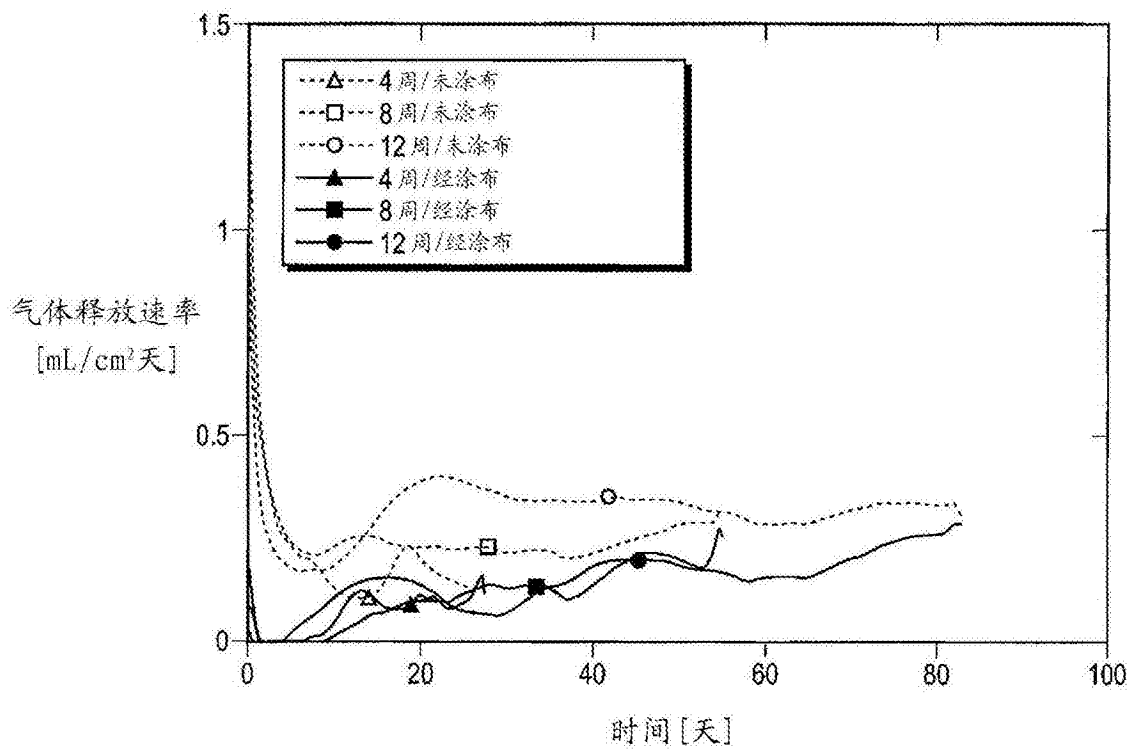


图5

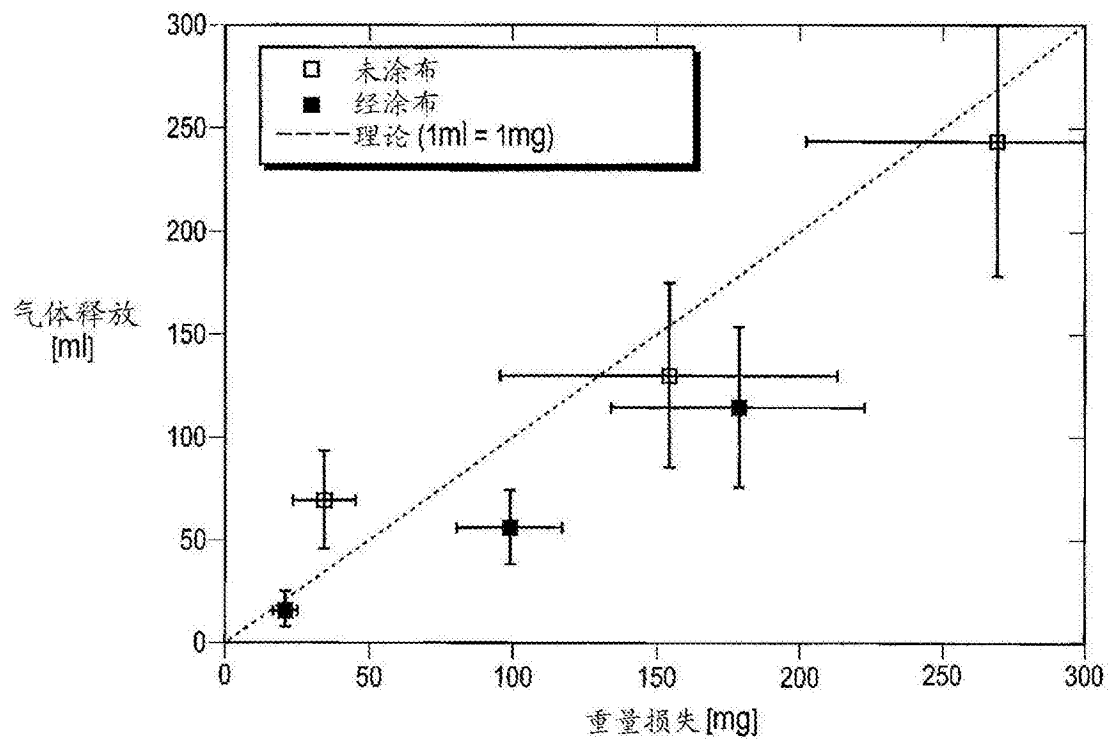


图6



图7



图8

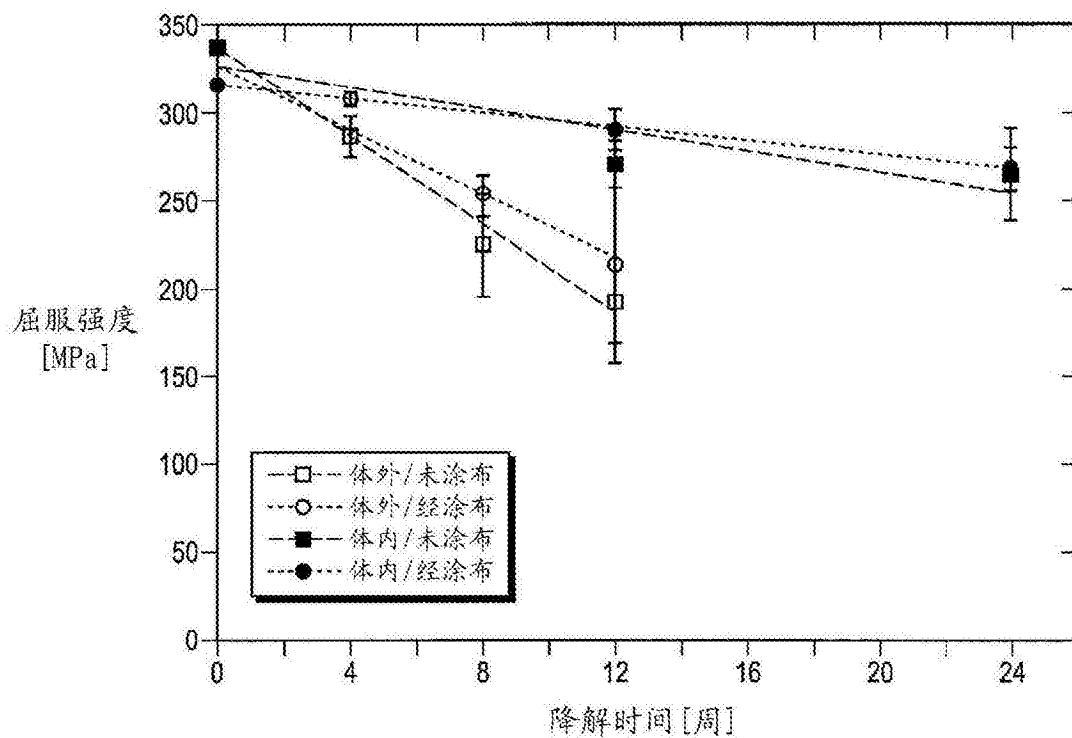


图9

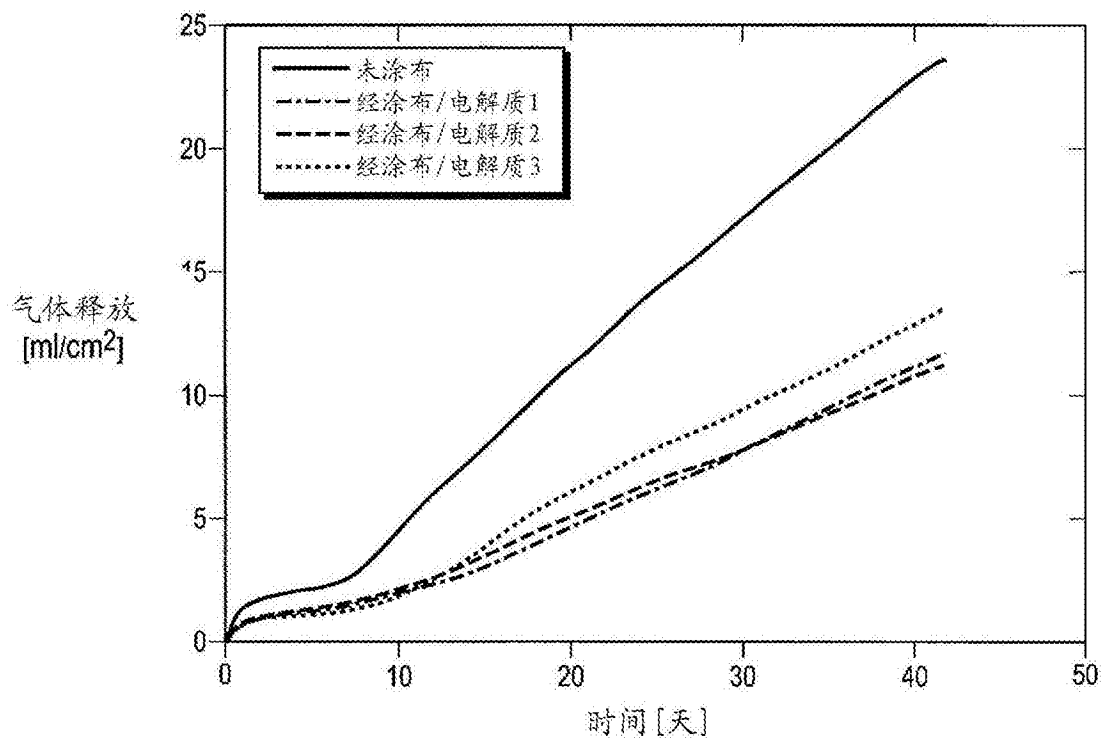


图10

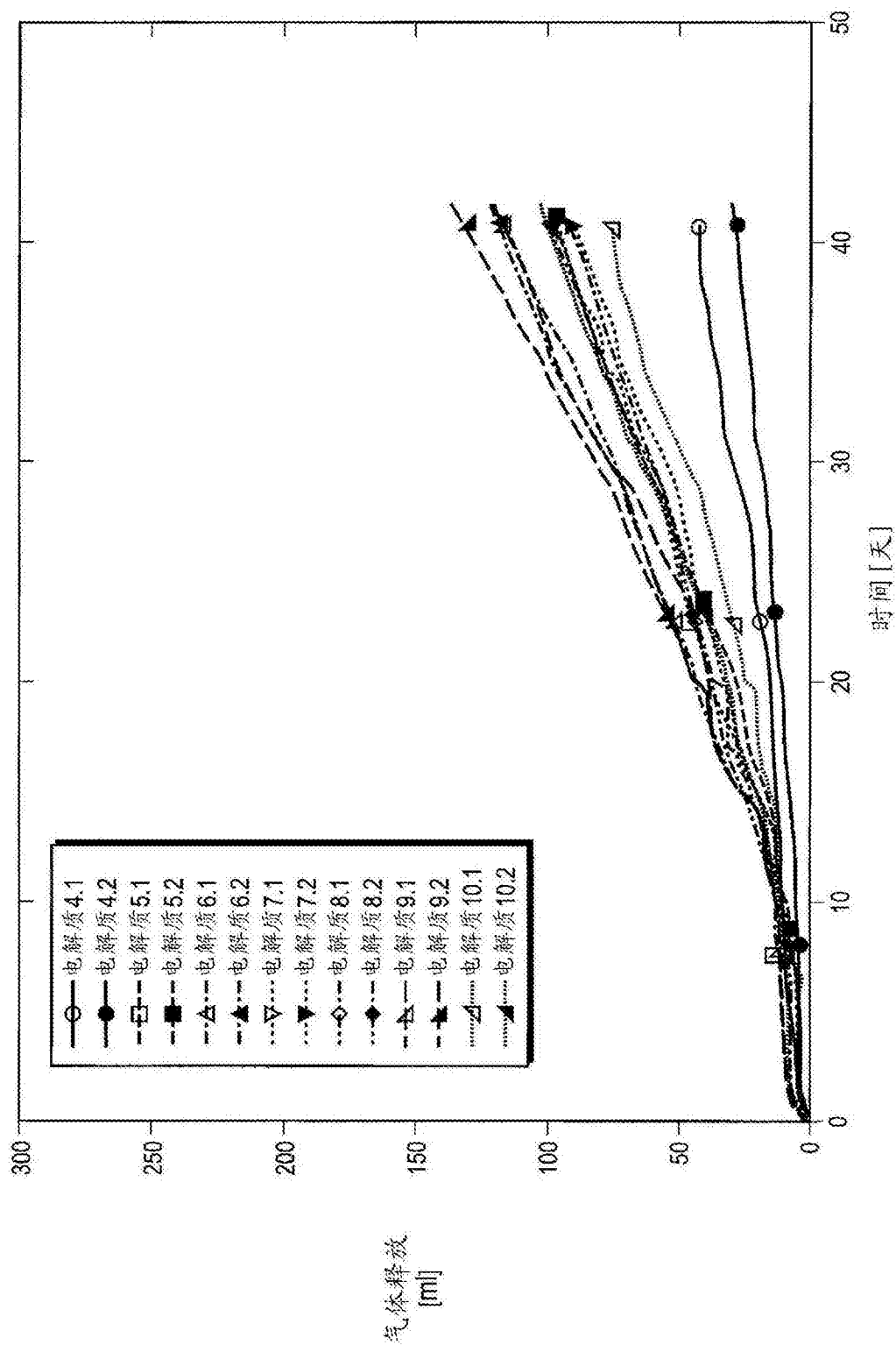


图11

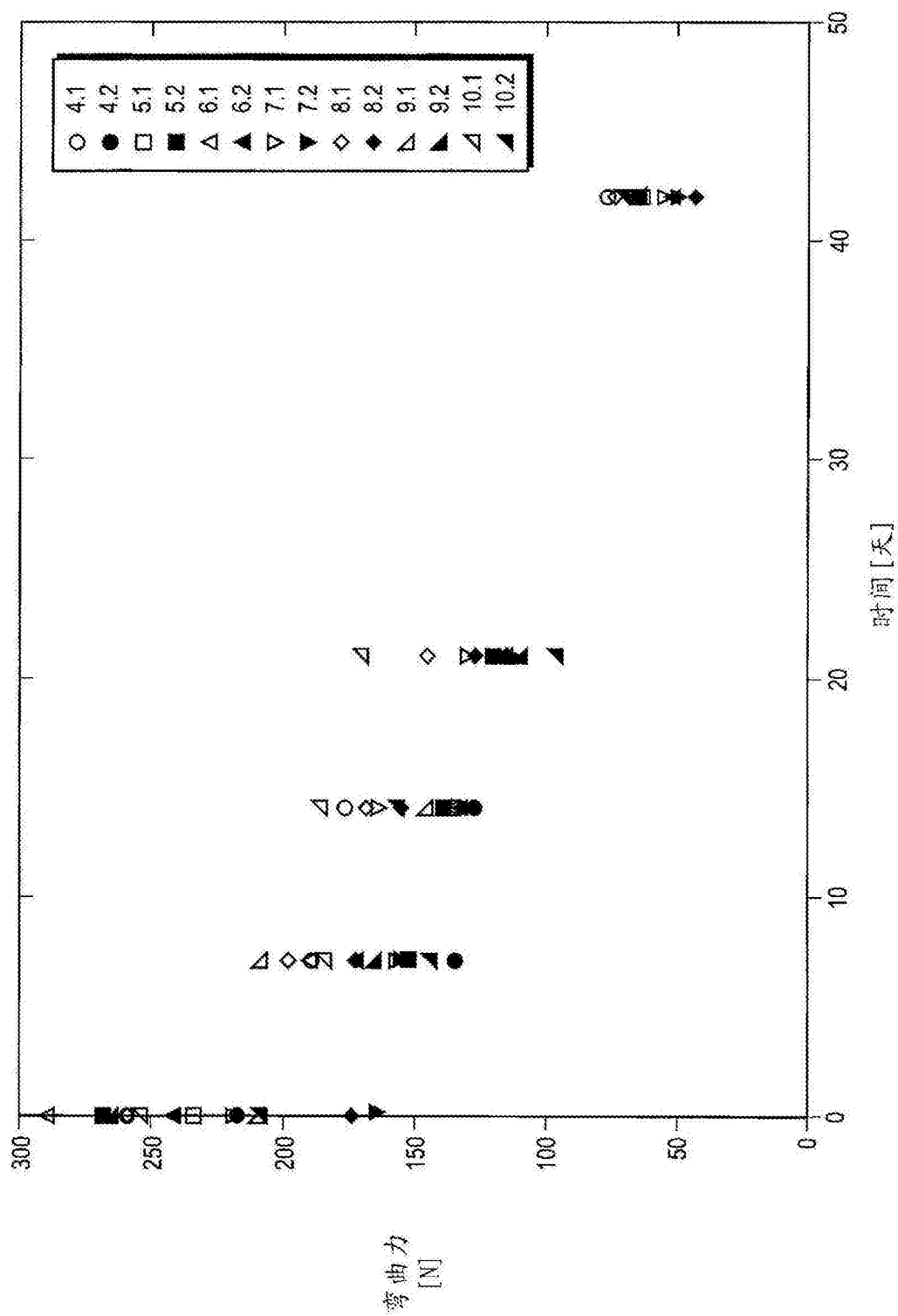


图12

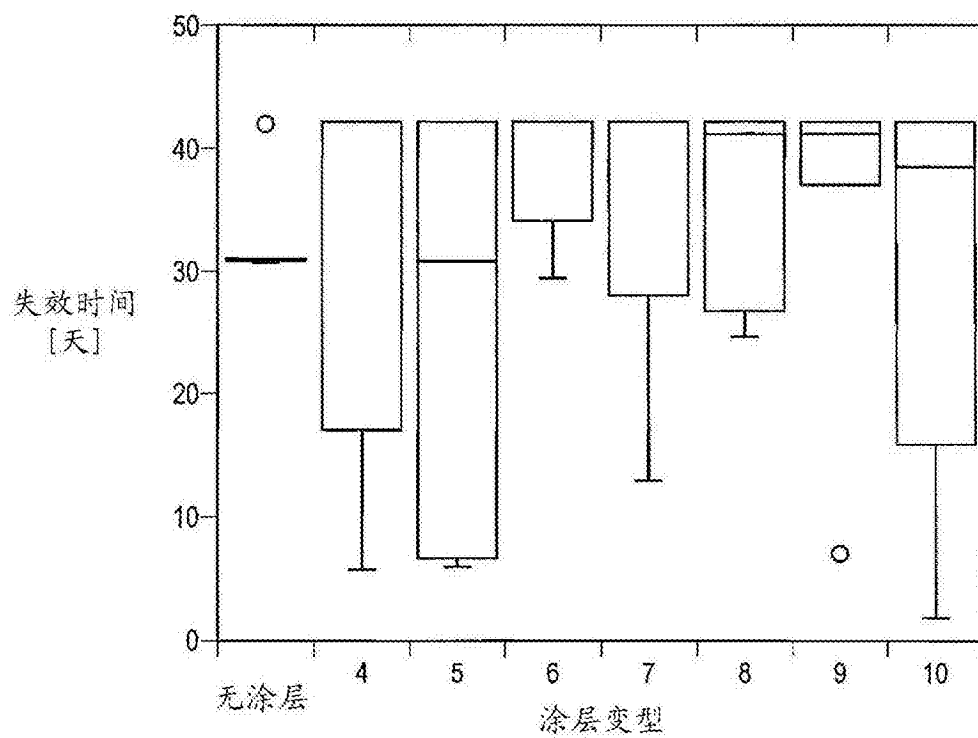


图13

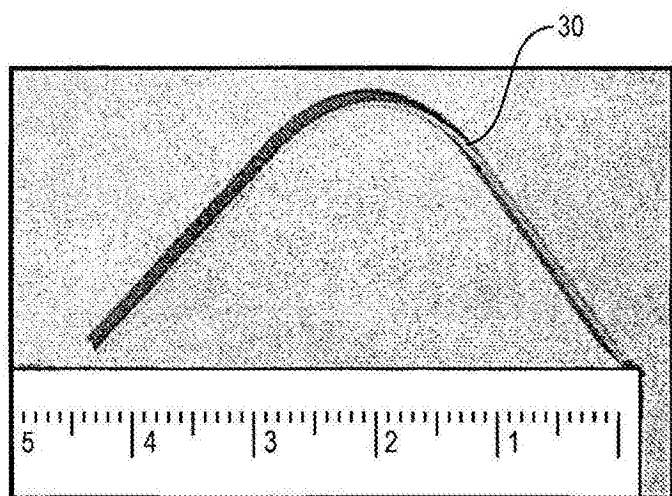


图14A

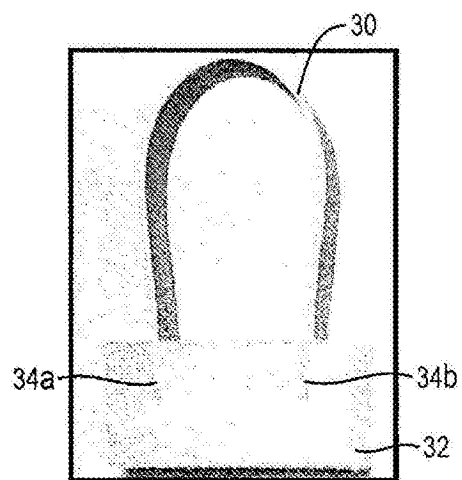


图14B

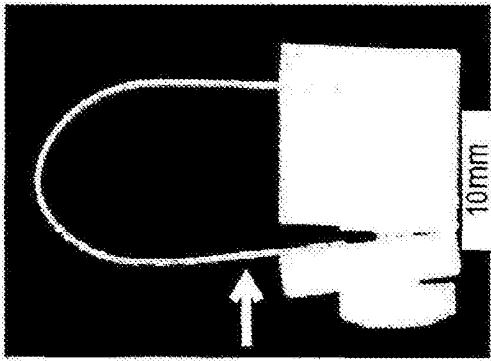


图15A

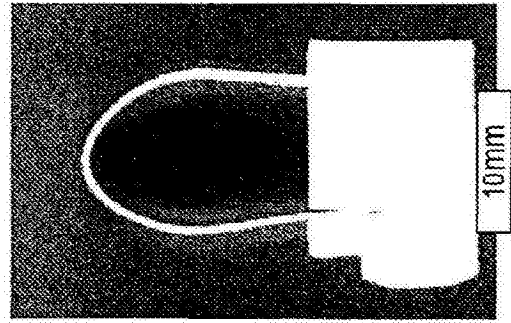


图15B

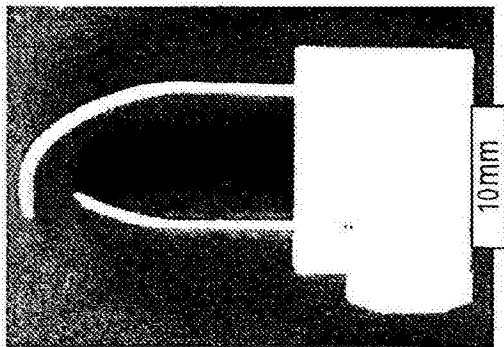


图15C

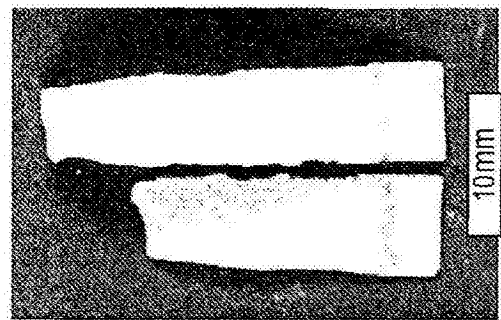


图15D

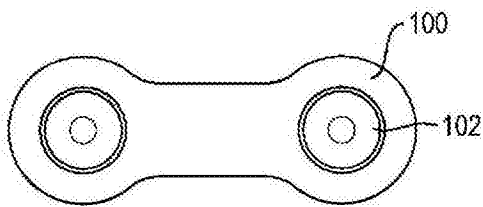


图16A

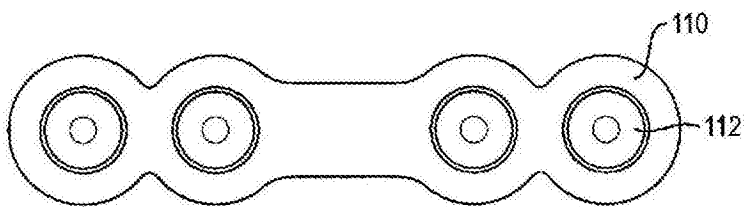


图16B

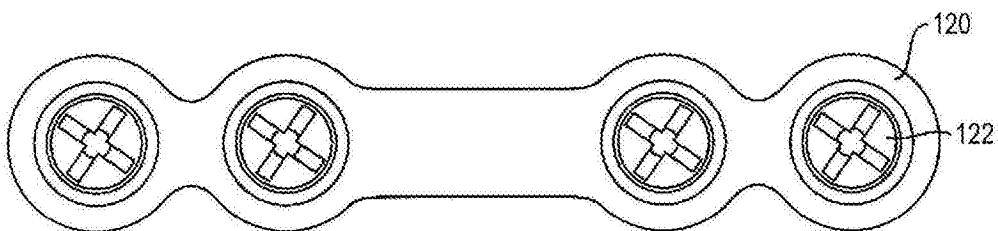


图16C

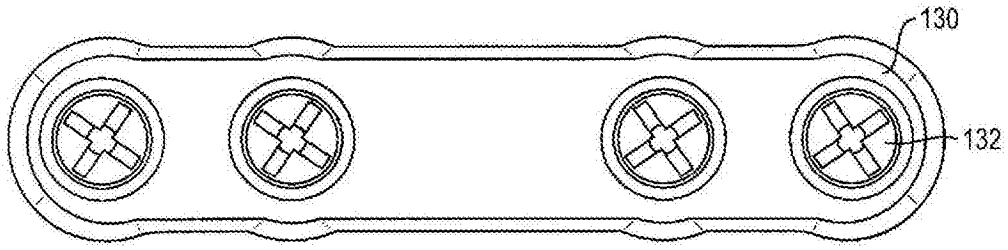


图16D

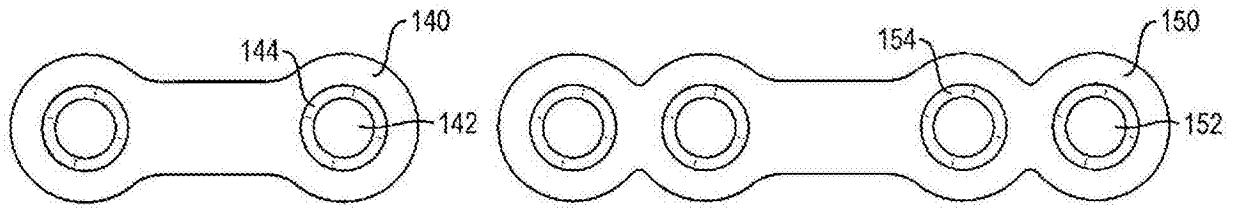


图17A

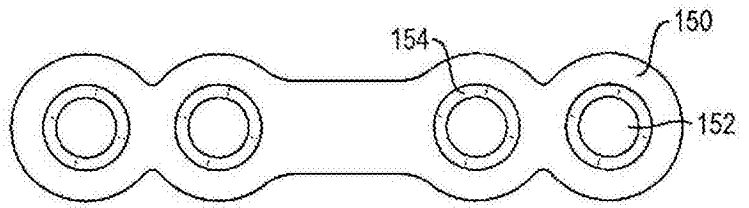


图17B