



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105143483 B

(45)授权公告日 2017. 11. 10

(21)申请号 201480015273.1

(22)申请日 2014.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105143483 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/783554 2013.03.14 US

61/909100 2013.11.26 US

61/942951 2014.02.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/023047 2014.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/159328 EN 2014.10.02

(73)专利权人 德普伊新特斯产品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 T.英温克尔里德 S.贝克

P.乌戈维特泽 J.勒夫勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 罗文锋 彭昶

(51)Int.Cl.

G22C 21/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 10428992 A, 2015.01.14,

P.Gunde et al..High-strength magnesium alloys for degradable implant applications.《Materials Science and Engineering A》.2011,第528卷第1047-1054页.

J.C.Oh, et al..TEM and 3DAP

characterization of an age-hardened Mg-Ca-Zn Alloy.《Scripta Materialia》.2005,第53卷第675-679页.

Wen Li et al..Preparation and in vitro degradation of the composite coating with high adhesion strength on biodegradable Mg-Zn-Ca alloy.《Materials Characterization》.2011,第62卷第1158-1165页.

审查员 连速

权利要求书2页 说明书11页 附图7页

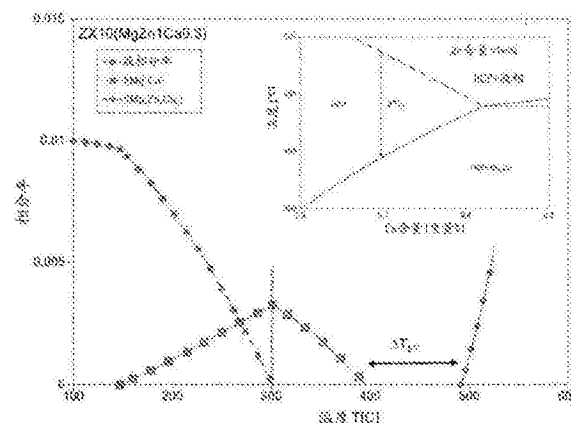
(54)发明名称

具有可调节降解率的镁合金

(57)摘要

本文公开了一种合金和一种具有基于此类合金的三维结构的植入物。该合金包括MgZnCa合金,该MgZnCa合金包含惰性比Mg基质合金的惰性小的纳米沉淀物,并具有在0.1重量%的Zn至2重量%的Zn的范围内的Zn含量以及在0.2重量%至0.5重量%的范围内的钙含量,并具有一种或多种其它元素,其中其余部分为镁。在凝固过程期间生成的任何次生相可通过固溶热处理来完全溶解。随后可通过后续的时效热处理步骤来生成精细分散的纳米沉淀物。这些沉淀物用于“钉扎”晶界,并且防止晶粒结构在进一步处理期间粗

化,从而实现小于5 μm 的晶粒尺寸。



1. 一种组合物, 包含:

MgZnCa 合金, 其含有纳米沉淀物并具有在 0.1 重量%的 Zn 至 2.0 重量%的 Zn 的范围内的 Zn 含量; 在 0.2 重量%的 Ca 至 0.5 重量%的 Ca 的范围内的 Ca 含量; 低于 0.1 重量%的一种或多种其它元素; 并且其中合金的其余部分为镁;

其中所述纳米沉淀物的惰性比所述其余的镁的惰性小, 并且包含 $(\text{Mg}, \text{Zn})_2\text{Ca}$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其中所述一种或多种其它元素中的一部分位于次生相中。

3. 根据权利要求 2 所述的组合物, 其中位于次生相中的所述一种或多种其它元素小于所述组合物的 0.04 重量%。

4. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金组合物包含少于 400ppm 的全部其它元素。

5. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述其它元素包括以下元素中的一种或多种: Fe、Cu、Ni、Co、Si、Mn、Al、Zr 和 P。

6. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金基本上不含微流电元素。

7. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其进一步包含惰性比所述其余的镁的惰性大的沉淀物, 其中所述沉淀物包含 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 。

8. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金具有小于 $5\mu\text{m}$ 的晶粒尺寸。

9. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金具有至少 180MPa 的屈服强度。

10. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金具有至少 240MPa 的极限抗拉强度。

11. 根据前述权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 其中所述合金具有至少 10% 的断裂伸长率。

12. 一种包含根据前述权利要求 1-11 中任一项所述的合金的植入物。

13. 根据权利要求 12 所述的植入物, 其中所述植入物具有如在模拟体液中测量的的小于 0.5 毫克/平方厘米/天的体外降解率。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述的植入物, 其中所述植入物为矫形植入物。

15. 根据权利要求 14 所述的植入物, 其中所述矫形植入物包括以下中的一种或多种: 螺丝、缝钉 (staple)、杆、大头钉、锁定螺栓和 IM 钉、锚定件、棒钉、塞、套筒、网片 (mesh)、横向连接器、螺母、成形体、脊保持架、K 线材、织造结构、夹钳、夹板、支架和蜂窝结构。

16. 根据权利要求 14 所述的植入物, 其中所述矫形植入物包括以下中的一种或多种: 钉、板、螺栓、线材和泡沫。

17. 根据权利要求 14 所述的植入物, 其中所述矫形植入物包括栓。

18. 根据权利要求 12 或 13 所述的植入物, 其中所述植入物为非矫形植入物。

19. 根据权利要求 18 所述的植入物, 其中所述非矫形植入物包括心血管支架、神经支架和椎体成形术支架。

20. 根据权利要求 12 至 13 中任一项所述的植入物, 其中与由包含微流电元素的镁合金制成的植入物相比, 所述植入物具有较低的降解率。

21. 一种制备根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合物的方法, 包括以下步骤:

(a) 浇铸混合物以形成浇铸合金,所述混合物包含(i)具有至少99.96重量%的纯度的镁;(ii) 0.1重量%至2.0重量%的具有至少99.9重量%的纯度的锌;以及(iii) 0.2重量%至0.5重量%的具有至少99.9重量%的纯度的钙;

(b) 在两个不同的温度下固溶热处理所述浇铸合金,其中第一温度低于Mg-Zn的低共熔温度,并且第二温度高于三元Mg-Zn-Ca系的低共熔温度,从而形成MgZnCa合金,所述MgZnCa合金包含0.1重量%的Zn至2重量%的Zn以及在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量,并且具有低于0.1重量%的一种或多种其它元素,其中所述其余部分为Mg;

(c) 在100℃和300℃之间进行时效热处理,以形成分散的纳米沉淀物;和

(d) 将所述合金挤成期望的形状以形成成型合金。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述第一温度为330℃至370℃。

23. 根据权利要求21或22所述的方法,其中所述第二温度为400℃至460℃。

24. 根据权利要求21至22中任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它元素中的至少一些位于次生相中。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中位于次生相中的所述一种或多种其它元素小于所述组合物的0.04重量%。

26. 根据权利要求21至22中任一项所述的方法,其中所述合金组合物包含少于400ppm的全部其它元素。

27. 根据权利要求21至22中任一项所述的方法,其中所述其它元素包括以下元素中的一种或多种:Fe、Cu、Ni、Co、Si、Mn、Al、Zr和P。

28. 根据权利要求21至22中任一项所述的方法,还包括第二次时效热处理所述成型合金用以改善强度或延展性的步骤。

29. 根据权利要求21至22中任一项所述的方法,还包括在150℃至250℃下对所述成型合金进行低温退火的步骤。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述低温退火在200℃下执行。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述低温退火执行1小时至100小时。

具有可调节降解率的镁合金

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2013年3月14日的美国临时申请61/783,554、提交于2013年11月26日的美国临时申请61/909,100和提交于2014年2月21日的美国临时申请61/942,951的优先权,这些临时申请的公开内容据此全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 追溯至20世纪30年代,不少外科医生已在临床上使用镁植入物来治疗骨折。举例来说,J.Verbrugge (1934年)向21名骨折病人体内植入了纯镁植入物和含有8%铝的镁合金植入物。然而,在第二次世界大战之后,人们逐渐不再使用镁作为可吸收植入材料。近几年来研究人员重新对可吸收镁植入物产生了兴趣。镁研究工作主要集中在开发合金和涂料,主要目标是控制降解率、避免在降解期间形成气泡并避免产生潜在有害的合金元素。因此需要具有均匀降解行为的镁合金,其降解率可根据需要进行控制和/或调整。

[0004] 商业级纯镁(3N-Mg)与AZ91或WE43这样的合金相比机械性能较差。使纯镁变硬很不容易实现。可利用塑性变形诱导动态重结晶,精制出晶粒微结构(例如通过挤出),由此实现这种硬化。精细的晶粒微结构不仅是合金达到更高强度等级所必需的,也是避免呈现机械性能各向异性(拉伸和压缩的强度差异)所需要的。但这种微结构可能不稳定。

[0005] 本发明的实施例解决了上述一个或多个难题。

发明内容

[0006] 本公开提供了本发明的若干示例性实施例,这些实施例中的一些在下文论述。

[0007] 在一个方面,本发明提供了MgZnCa合金组合物和具有基于此类合金组合物的三维结构的植入物。

[0008] 在一个实施例中,该MgZnCa合金组合物包含镁基质,并任选地包含纳米沉淀物;其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的Zn含量;在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量;一定量的一种或多种其它元素;以及其余含量为镁;其中该纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或者大。在另一个实施例中,该MgZnCa合金组合物基本上由以下物质组成:镁基质,以及任选地纳米沉淀物;其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量;在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量;一定量的一种或多种其它元素;以及其余含量为镁;其中该纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或者大。在另一个实施例中,该MgZnCa合金组合物由以下物质组成:镁基质,以及任选地纳米沉淀物;其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量;在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量;一定量的一种或多种其它元素;以及其余含量为镁;其中该纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或者大。

[0009] 在一些此类实施例中,该合金组合物基本上不含微电流元素。在其他此类实施例中,此合金组合物是单相的。在其他此类实施例中,全部其它元素小于组合物的约0.1重

量%。在其他此类实施例中,一种或多种其它元素位于次生相中。在其他此类实施例中,纳米沉淀物的惰性比镁基质小,并且包含 $(\text{Mg}, \text{Zn})_2\text{Ca}$ 。在其他此类实施例中,纳米沉淀物的惰性比镁基质大,并且包含 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 。在一些此类实施例中,该合金既包含惰性比镁基质小的纳米沉淀物并且包含惰性比镁基质大的纳米沉淀物。

[0010] 在根据本发明的合金的一些实施例中,合金的晶粒尺寸小于 $10\mu\text{m}$ 、小于 $5\mu\text{m}$ 或小于 $2\mu\text{m}$ 。在本发明的合金的一些实施例中,合金的屈服强度为至少 180MPa 。在一个实施例中,合金的极限抗拉强度为至少 240MPa 。在另一个实施例中,合金的断裂伸长率为至少 10% 。在又一个实施例中,合金具有如在模拟体液中测量的小于 0.5 毫克/平方厘米/天的体外降解率。

[0011] 在其他实施例中,植入物是矫形植入物。在此类实施例中,矫形植入物包括以下中的一种或多种:钉、螺丝、缝钉(staple)、板、杆、大头钉、螺栓、用于锁定髓内(“IM”)钉的螺栓、锚钉、樨钉、塞、栓、套筒、网片(mesh)、横向连接器、螺帽、成型体、脊保持架、线材、K线材、织造结构、夹钳、夹板、支架、泡沫和蜂窝结构。在一些其他实施例中,植入物的降解率比包含微流电杂质的镁合金植入物低。

[0012] 在其他实施例中,植入物是非矫形植入物。在此类实施例中,非矫形植入物包括心血管支架、神经支架和椎体成形术支架。

[0013] 在植入物的又一个实施例中,每种合金具有如在模拟体液中测量的小于 0.5 毫克/平方厘米/天的体外降解率。

[0014] 在一个方面,本发明提供了制备根据本文所述实施例的合金的方法。在一个实施例中,该方法包括:(a)浇铸合金,所述合金包含(i)具有至少 99.96 重量%的纯度的市售纯镁(ii) 0.1 重量%至 2.0 重量%的至少 99.9 重量%的纯度的锌以及(iii) 0.2 重量%至 0.5 重量%的具有至少 99.9 重量%的纯度的钙,所述浇铸优选地在惰性气氛和惰性反应容器中执行;(b)在两个不同的温度下固溶热处理所浇铸的合金,其中第一温度低于Mg-Zn的低共熔温度,并且第二温度高于三元Mg-Zn-Ca系的低共熔温度,从而形成包含 0.1 重量%的Zn至 2 重量%的Zn和 0.2 重量%的Ca至 0.5 重量%的Ca的MgZnCa合金;(c)在 100°C 和 300°C 之间进行时效热处理;随后(d)将合金挤成期望的形状。

[0015] 镁合金的杂质限量优选地为:铁 $<30\text{ppm}$,铜 $<20\text{ppm}$,镍 $<5\text{ppm}$,锰 $<200\text{ppm}$,硅 $<200\text{ppm}$,然而这些杂质的总量应优选地低于 400ppm 。

附图说明

[0016] 图1是某些镁合金的平均析氢速率与时间的关系的图示。

[0017] 图2示出了植入Sprague-Dawley (SD) 大鼠股骨中的镁销在手术12周后的微CT重建(二维切片)图像。

[0018] 图3示出了在模拟体液(SBF)中浸泡后的植入物样品的表面形貌。

[0019] 图4包括图4A和图4B,其中图4A是Mg-Zn-Ca系在 300°C 温度下的等温截面图示,图4B是根据本公开的MgZn $_{1.3}$ Ca $_{0.3}$ 合金的组成图示。

[0020] 图5是经受了某些热处理的某些镁合金在浸泡于TRIS缓冲的模拟体液期间的平均析氢速率与时间的关系的图示。

[0021] 图6包括图6A和图6B,是示出经受了某些热处理的某些镁合金在浸泡于TRIS缓冲的模拟体液期间的平均析氢速率的柱状图。

[0022] 图7是示出经受了某些热处理的某些挤出镁合金的晶粒尺寸的柱状图。

具体实施方式

[0023] 下面将详细描述本公开的各种实施例。在一个实施例中，MgZnCa合金组合物包含镁基质，并任选地包含纳米沉淀物；其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量；在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量；一定量的一种或多种其它元素；以及其余含量为镁；其中纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或大。在另一个实施例中，该MgZnCa合金组合物基本上由以下物质组成：镁基质，以及任选地纳米沉淀物；其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量；在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量；一定量的一种或多种其它元素；以及其余含量为镁；其中纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或大。在另一个实施例中，该MgZnCa合金组合物由以下物质组成：镁基质，以及任选地纳米沉淀物；其中该组合物包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量；在0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的范围内的钙含量；一定量的一种或多种其它元素；以及其余含量为镁；其中纳米沉淀物的惰性比镁基质或其混合物的惰性小或大。

[0024] 术语“组合物”、“合金组合物”、“MgZnCa合金”和“合金”在本文中可互换使用。除非另有规定或另外指明，否则本文所公开的量都是基于合金组合物的重量计的。

[0025] 如本文所用，术语“镁基质”是指合金组合物的本体镁部分，其中溶解有合金的组成部分，例如锌、钙和/或杂质（在本文中也可称作“其它元素”）。举例来说，镁基质可以是纯镁，或者可以是与锌、钙和/或杂质固溶在一起的镁，或者它们混合物。镁基质将不包括次生相，也就是说，包括沉淀物的不溶解组分。

[0026] 也将镁基质称作余量的镁、其余的镁，或周围镁相。例如，对于某些实施例来说，可将所述组合物描述为含有纳米沉淀物的MgZnCa合金，该合金包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量以及在0.2重量%至0.5重量%的范围内的钙以及小于0.04%的一种或多种其它元素，这些其它元素任选地位于次生相中，该合金的其余部分为镁，其中所述纳米沉淀物的惰性比其余的镁的惰性小。

[0027] 在本发明的一些方面，组合物可基本上不含微电流元素。在其他实施例中，组合物可不含包括沉淀物的次生相。如果组合物的全部组分溶解，就可得到不含次生相的组合物，从而形成单相组合物。

[0028] 在本发明的其他方面，组合物包含多种纳米沉淀物，其中沉淀物的惰性比镁基质的惰性小。在一些此类实施例中，惰性比镁基质小的纳米沉淀物包含 $(\text{Mg}, \text{Zn})_2\text{Ca}$ 。在其他实施例中，组合物包含惰性比镁基质的惰性大的多种纳米沉淀物。在一些此类实施例中，惰性比镁基质的惰性大的纳米沉淀物包含 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 。这些纳米沉淀物的尺寸通常小于1000纳米，更通常小于500纳米。在一些实施例中，这些纳米沉淀物的尺寸在约1000纳米至约100纳米，约500纳米至约100纳米，或约300纳米至约200纳米的范围内。

[0029] 相对于本发明的植入物，其具有三维结构并包含本文所公开的MgZnCa合金。举例来说，在一个实施例中，所述植入物具有由MgZnCa合金构成的三维结构，该MgZnCa合金包含镁基质和多种纳米沉淀物，其中所述合金包含在0.1重量%的Zn至2重量%的Zn的范围内的锌；在0.2重量%至0.5重量%的范围内的钙以及小于0.10%的一种或多种其它元素，其中

其余部分为镁,其中所述多种纳米沉淀物的惰性比镁基质的惰性小。在另一个实施例中,所述植入物具有三维结构并包含基本上由MgZnCa合金组成的组合物,此MgZnCa合金包含镁基质和多种纳米沉淀物,其中所述合金包含在0.1重量%的Zn至2重量%的Zn的范围内的锌、在0.2重量%至0.5重量%的范围内的钙以及小于0.10%的一种或多种其它元素,其中其余部分为镁,并且其中所述多种纳米沉淀物的惰性比镁基质的惰性小。在另一个实施例中,所述植入物具有三维结构并包含由MgZnCa合金组成的组合物,该MgZnCa合金包含镁基质和多种纳米沉淀物,其中所述合金包含在0.1重量%的Zn至2.0%的Zn的范围内的锌含量、在0.2重量%至0.5重量%的范围内的钙以及小于0.10%的一种或多种其它元素,其中其余部分为镁,并且其中所述多种纳米沉淀物的惰性比镁基质的惰性小。在此类实施例中,惰性较小的纳米沉淀物包含(Mg,Zn)₂Ca。

[0030] 一般来讲,根据本发明,在各种MgZnCa合金实施例中以及基于各种MgZnCa合金实施例的植入物中,锌含量可以是介于0.1重量%至2重量%之间的任何合适的量。在一个实施例中,所述MgZnCa合金的锌含量可独立地选自以下范围:0.1重量%至2重量%,0.5重量%至2重量%,0.6重量%至0.8重量%,1重量%至2重量%,0.1重量%至0.5重量%,0.1重量%至1重量%,以及本文示出范围的任何子范围。

[0031] 一般来讲,根据本发明,在各种MgZnCa合金实施例中以及基于各种MgZnCa合金实施例的植入物中,钙含量可以是介于0.2重量%至0.5重量%之间的任何合适的量。在一个实施例中,所述MgZnCa合金的钙含量可独立地选自以下范围:0.2重量%至0.5重量%,0.2重量%至0.3重量%,0.2重量%至0.4重量%,0.3重量%至0.4重量%,0.4重量%至0.5重量%。

[0032] 一般来讲,本发明的合金组合物基于不含次生相的材料,如果存在这些次生相,它们充当阴极微流电电池。存在单种杂质往往可能降低其它杂质的溶解度。在凝固过程期间,杂质可积聚在合金的枝晶间空间中,继而诱导次生相形成。为了实现本文描述的MgZnCa合金实施例的必要纯度级别,合金中其它元素的可接受量受到限制。

[0033] 比方说,合金组合物中所有其它元素的总量按所述组合物的重量计通常小于0.10重量%,通常小于0.06重量%,更通常小于0.04重量%。其它元素可溶解在镁基质中,并且/或者可位于次生相中。通常,所述合金包含的位于次生相中的其它元素小于0.04重量%。

[0034] 在一个实施例中,具有惰性比镁基质的惰性小的多种纳米沉淀物的MgZnCa合金包含小于400ppm(按重量计)的全部其它元素。在另一个实施例中,具有惰性比镁基质的惰性小的多种纳米沉淀物的MgZnCa合金包含小于200ppm的其它元素总量。在又一个实施例中,具有惰性比镁基质的惰性小的多种纳米沉淀物的MgZnCa合金包含小于100ppm的全部其它元素。在还有一个实施例中,具有惰性比镁基质的惰性小的多种纳米沉淀物的MgZnCa合金小于50ppm包含的全部其它元素。

[0035] 在此类实施例中,所述其它元素可包括铁、铜、镍、钴、硅、锰、铝、锆和磷中的一种或多种。

[0036] 将杂质水平维持在低水平是为了控制基于此类合金的植入物被置入体内后的腐蚀速率。控制腐蚀速率很有必要,因为只有控制好腐蚀速率,植入物在一段时间内才可具有足够的强度来支持组织愈合,因而不妨碍愈合过程。虽然本发明的镁合金的降解副产物没有毒性,但是,随着金属受腐蚀,植入物附近环境的pH值升高为碱性pH值。同样地,必须除去

腐蚀过程期间产生的氢气。就血管内植入物来说,这些问题无关紧要,因为以恒定流速从植入物上方流过的血液会把氢气和其它降解副产物带走。

[0037] 一般来讲,根据本发明,在植入物中使用的MgZnCa合金组合物的各种实施例中,稀土含量受到限制。在此类实施例中,稀土元素包括钪、钇、原子序数从57至71的镧系元素,以及原子序数从89至103的锕系元素。在一个实施例中,稀土含量小于10ppm。在另一个实施例中,稀土含量小于5ppm。

[0038] 在一些实施例中,合金基本上不含微流电元素。出于本申请的目的,“微流电元素”是指包括沉淀物在内的次生相,其电势比镁基质高(即,电化学方面的惰性更大)。出于本申请的目的,“基本上不含”是指微流电元素的数量足够少,不会将所述合金的整体降解行为从整体均匀降解改变成局部的斑蚀降解。

[0039] 用高纯度锌固溶体硬化市售纯镁改善了市售纯镁的机械性能,而不影响合金的均质特性。精细的晶粒微结构可通过塑性变形获得,并可用包括沉淀物在内的次生相进行稳定,其中所述沉淀物的惰性比镁基质的惰性小。例如,惰性较小的(Mg,Zn)₂Ca相可通过少量添加高纯度钙再充分热处理而获得。如果需要的话,可改变所述组合物并对其进行时效热处理以形成惰性比镁基质高的沉淀物(比如精细的Mg₆Zn₃Ca₂沉淀物),从而在维持均匀腐蚀剖面的同时加快降解率。

[0040] 本发明还公开了植入物,比如用本文公开的组合物制成的植入式医疗装置。所公开的植入物具有有利的物理特性,包括高屈服强度、高极限抗拉强度和高断裂伸长率。在一些实施例中,合金的屈服强度为至少180MPa。在一些实施例中,合金的屈服强度为至少200MPa。在其他实施例中,合金的屈服强度为至少220MPa。在一些实施例中,合金的极限抗拉强度为至少240MPa。在其他实施例中,合金的极限抗拉强度为至少260MPa、至少280MPa、至少300MPa、至少320MPa、至少340MPa、至少360MPa,或至少380MPa。在一些实施例中,合金的断裂伸长率为至少10%。在其他实施例中,合金的断裂伸长率值为至少12%、至少14%、至少16%、为至少18%、为至少20%、为至少22%。

[0041] 根据本发明的示例性实施例的植入物还具有有利的体内外化学性质。在一些实施例中,合金的体外降解率小于1.0毫克/平方厘米/天。在其他实施例中,合金具有如在模拟体液中测量的小于0.5毫克/平方厘米/天的体外降解率。在其他实施例中,合金具有如在模拟体液中测量的小于0.05毫克/平方厘米/天、小于0.1毫克/平方厘米/天、小于0.15毫克/平方厘米/天、小于0.2毫克/平方厘米/天、小于0.25毫克/平方厘米/天、小于0.3毫克/平方厘米/天、小于0.35毫克/平方厘米/天、小于0.4毫克/平方厘米/天,或小于0.45毫克/平方厘米/天的体外降解率。

[0042] 本文描述的基于所述组合物的植入式医疗装置可制造用于多种医学或临床应用,包括替代缺失的生物学结构、支撑受损的生物学结构或增强存在的生物学结构。与人体或人体组织接触的植入物和/或植入物表面的组成可根据研究中的具体应用而变化。外科植入物可制造成用于尤其是矫形外科学或神经外科学领域中的医学或临床应用。外科植入物的非限制性实例包括:神经外科植入物,例如脑积水分流器和部件;颅内动脉瘤夹;骨和关节置换件,例如部分和全髋关节假体,以及全膝关节假体;骨缝术和脊柱装置,例如金属骨螺丝、金属接骨板、髓内针、金属的骨针和骨线,以及全椎间脊椎盘假体;口腔颌面部外科植入物;以及脊柱和骨盆系统,诸如通用脊柱系统、Harrington系统,以及常规系统。因此,可

基于本文所述组合物制造的外科植入物可包括范围广泛的产品,这些产品的组成不同(如本文所述)、结构复杂度不同,并且可用于不同的医学或临床应用。鉴于此,根据本发明的示例性实施例使用的植入物视使用环境可具有不同的尺寸、形状和其他物理化学特性。

[0043] 在一些实施例中,植入物是矫形植入物。在此类实施例中,矫形植入物包括以下中的一种或多种:钉、螺丝、缝钉(staple)、板、杆、大头钉、螺栓、用于锁定髓内钉的螺栓、锚钉、棒钉、塞、栓、套筒、网片(mesh)、横向连接器、螺帽、成型体、脊保持架、线材、K线材、织造结构、夹钳、夹板、支架、泡沫和蜂窝结构。在一些其他实施例中,植入物的降解率比含有微流电元素的镁合金植入物低。

[0044] 在其他实施例中,植入物是非矫形植入物。在此类实施例中,非矫形植入物包括心血管支架、神经支架和椎体成形术支架。

[0045] 在含有Tris缓冲液的模拟体液(SBF)中进行的体外降解试验表明,使用本公开的MgZnCa合金可以实现降解率极低的均匀降解(参见例如图3C)。然而,如果不采取特定措施,这些合金的机械性能将比如WE43这样的合金差。研究人员已发现,这一局限可通过在包括浇铸在内的所有处理步骤期间严格控制晶粒尺寸来克服。可利用塑性变形(挤出、锻造、等通道角挤压等)精制出晶粒微结构,从而实现合金硬化。已发现这种精细的晶粒微结构不仅能使合金具有更高强度等级,还能避免合金呈现机械性能各向异性(拉伸和压缩的强度差异)。

[0046] 本公开还提供了制备本文所述各种MgZnCa合金实施例的方法。在一个实施例中,该方法包括以下步骤:(a)浇铸合金,所述合金包含(i)至少99.96重量%的纯度的市售纯镁,(ii)0.1重量%至2.0重量%的至少99.9重量%的纯度的锌以及(iii)0.2重量%至0.5重量%的至少99.9重量%的纯度的钙所述浇铸过程优选地在惰性气氛和惰性反应容器中进行;(b)在两个不同的温度下固溶热处理所浇铸的合金,其中第一温度低于Mg-Zn的低共熔温度,并且第二温度高于三元Mg-Zn-Ca系的低共熔温度,从而形成包含0.1重量%的Zn至2重量%的Zn和0.2重量%的Ca至0.5重量%的Ca的MgZnCa合金;(c)在100℃和300℃下进行时效热处理;随后(d)将合金挤成期望的形状。在一些实施例中,MgZnCa合金是单相的。在一些实施例中,此方法还可包括对成型合金执行第二次时效热处理的步骤,以改善所述合金的强度或延展性。在其他实施例中,此方法包括对成型合金执行低温热处理,处理温度例如约150℃至约250℃,以调节合金的降解剖面。如上文所用,低共熔温度的Mg-Zn体系是指含有0.2重量%至0.5重量%钙的伪二元Mg-Zn体系,其中伪二元是穿过给定钙含量的三元相图的切割线。

[0047] 镁合金的杂质限量优选地为:铁<30ppm,铜<20ppm,镍<5ppm,锰<200ppm,硅<200ppm,然而这些杂质的总量应优选地低于400ppm。在某些实施例中,形成了(Mg,Zn)₂Ca沉淀物,这些沉淀物是在电化学方面比纯镁的惰性小的几个相中的一个。

[0048] 在某些实施例中,第一温度在约200℃至约400℃、约300℃至约400℃,或者约330℃至约370℃的范围内。通常以第一温度加热浇铸合金约6小时至约24小时。第二温度通常在约400℃至约600℃、约400℃至约500℃,或者约400℃至约460℃的范围内。第二温度优选地高于任何可能沉淀物的相固溶温度,以便确保合金中的所有元素都发生固溶。通常在第二温度下加热浇铸合金约4小时至约16小时。时效热处理的温度通常介于100℃和300℃之间,在某些实施例中介于约150℃和约250℃之间。通常执行时效热处理约0.5小时至约6小

时。挤出工艺之前的此类时效热处理形成了分布均匀的精细纳米沉淀物。

[0049] MgZnCa合金体系的相计算结果已显示,如果锌和钙含量低,那么,在存在的组成窗口中,合金元素可能完全溶解,并且在固溶热处理后不会残留任何来自浇铸工艺的次生相(参见例如图4B)。尽管不愿受理论束缚,但据信可由合金内的稳定且精细的晶粒微结构得到有利的性质,而且如果存在的精细沉淀物将晶界钉扎住,就可获得此类微结构。据发现,在挤出之前进行时效热处理导致形成纳米沉淀物,这些纳米沉淀物在光学显微镜下不可见,但其尺寸大得足以防止晶粒由于静态再结晶而粗化。这些沉淀物不影响挤出工艺期间的动态重结晶行为。因此,晶粒的精细化外观可能保留,而晶粒的粗化得以避免,或者至少延迟。此外,因为沉淀物的惰性比镁基质的惰性小,并且相互间没有三维连接,所以沉淀物不劣化合金的降解性能。尽管不愿受理论束缚,但据信镁基质不具有三维连接结构,因为沉淀物不是在凝固期间形成的,而是在元素完全溶解和后续热处理之后才形成的。含有惰性较小的精细沉淀物的MgZnCa合金体系在挤出铸坯之后表现出的精细晶粒尺寸小于 $5\mu\text{m}$,包括小于 $2\mu\text{m}$ 和小于 $1\mu\text{m}$ 在内。

[0050] 例如,在将0.1重量%至2.0重量%的锌和0.2重量%至0.5重量%的钙加入镁后,首先执行固溶热处理,再进行时效热处理,就能够形成此类精细分散的沉淀物。可调节钙和锌的重量百分比来控制合金的降解率。假如合金的降解率过慢,需要加速的话,就可稍微改变合金组成,从而形成 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 沉淀物。举例来说,对于含有1重量%锌和0.35重量%钙的镁合金来说,在 200°C 下执行时效热处理主要析出的是 $(\text{Mg}, \text{Zn})_2\text{Ca}$ 纳米粒子,而对于含有1.5重量%锌和0.25重量%钙的镁合金来说,以同样的温度执行时效热处理主要析出的是 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 纳米粒子。

[0051] 在另选的实施例中,可使用挤出步骤期间(例如,预加热和挤出期间)执行的热处理来替代时效热处理步骤。挤出预加热步骤通常在设置为挤出温度的单独烘箱中执行,直到坯料已升至恒温为止。随后将预热过的坯料传送到预热过的挤出室,开始挤出。如果此预加热步骤期间形成了沉淀物,则将此步骤视为时效处理。

[0052] 在合金成形后,可执行低温热处理,比如退火步骤。在一些实施例中,低温退火步骤在挤出步骤之后执行。

[0053] 举例来说,低温退火是一种常用于已成型合金的热处理操作,该操作在足以影响沉淀物形成的温度下执行一段足以影响沉淀物形成的时间,因而会影响合金的降解性质。具体地讲,现已发现低温退火可能导致惰性较大的沉淀物(比如 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 沉淀物)生长,这加速合金的整体降解。此外,低温退火工艺还可能影响合金的微结构,退火工艺时间越长,形成的晶粒尺寸越大。

[0054] 在一些实施例中,低温退火在约 100°C 至约 300°C ,或约 150°C 至约 250°C 的范围内执行。例如,在一些实施例中,低温退火在 200°C 温度下执行。通常情况下执行低温退火约1小时至约100小时。

[0055] 上文所述示例性实施例中的镁合金较之传统镁合金具有尤其有利的用于加工及用于其后续指定用途的性质:前一类镁合金的延展性显著提升。出于本公开的目的,术语“延展性”(或者说韧性、变形能力)是指金属材料在足够高的机械载荷下承受永久变形而不裂开的能力。许多构造零件具备这种能力至关重要,因为只有延展性材料才能够在发生冷凝凝固的同时,承受永久变形来耗散局部机械应力还不会裂开。具体地讲,这一方面使本发明

的镁合金特别有利于用作例如可生物降解植入物(具体地为可生物降解的骨固定植入物)中的材料。对给定的材料来说,其延展性取决于温度、应力率、起效机械应力状态的多轴特性和环境条件。延展性的特征值包括例如断裂和颈缩伸长率、切口冲击强度和断裂韧度,如本文别处所描述。

[0056] 实例

[0057] 出于进一步公开的目的,除制备本文公开的含锌量较低的合金比如MgZn1Ca0.3(称之为ZX10)外,还制备了一些含锌量较高的合金MgZn5Ca0.25(称之为ZX50)。还制备了具有不同纯度的合金,分别为:“常规纯度”(CP)、“高纯度”(HP)和“真空蒸馏超高纯度”(XHP)。有关纯度级别的标示,还可参考ASTM标准B92/B92M-11。就本文所述的特定CP ZX50样品来说,使用的是纯度为99.8重量%的镁铸块。HP和XHP样品的纯度在下文中有说明。

[0058] 制备镁合金

[0059] 使用高纯度的镁(99.98%)、钙(99.0%)和锌(99.99%)制备出HP ZX50。为了制备XHP合金ZX50和ZX10,将蒸馏过的超纯镁(99.999%)、钙(99.99%)和锌(99.999%)置于石墨坩埚中,在750℃的保护性气体混合物中合成。随后,将熔融物倾注到底部用水冷却的锥形石墨模具(平均直径为55mm,高度约等于150mm)中,迫使熔融物发生定向凝固,从而避免产生缩孔。在坯料均质化后,即,执行固溶处理(ZX50合金:350℃12小时;ZX10合金:350℃12小时,再450℃8小时)后,用加压空气冷却坯料。某些样品的化学组成是通过辉光放电质谱法确定的(如表1所示)。

[0060] 挤出程序

[0061] 将均质化的合金加工成直径为50mm且长度为120mm的坯料。对于XHP ZX10,在250℃温度下熟化坯料30分钟,以便在挤出工艺之前形成分布均匀的精细金属间粒子(沉淀物)。然后将坯料加热到300℃,再以0.15mm/s的冲压速度执行间接挤压,得到直径为10mm的棒料剖面,此剖面与25:1的挤出比对应。在挤压机的出口侧使用加压空气将挤出坯料冷却。对于ZX50合金,在325℃温度下直接挤压形成10mm直径的挤出坯料。现已发现,间接挤压会导致更高的动态重结晶率。

[0062] 为了检验痕量元素对降解性能的影响,分别使用高纯度(HP)的镁和真空蒸馏超高纯度(XHP)的镁(参见W02013/107644中有关真空蒸馏高纯度镁的内容,该专利以引用方式并入本文)来制备ZX50合金。表1给出ZX50合金的化学组成,其中也包括提到的“有害”元素。使用真空蒸馏超高纯度的镁和超纯锌钙合成XHP ZX50导致痕量元素含量减少到原来的大约百分之一。

[0063] 表1:具有常规纯度(CP)、高纯度(HP)和超高纯度(XHP)的ZX50的化学组成

合金	Zn	Ca	Mn	Si	Fe	Cu	Ni	Co
	[重量%]	[重量%]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
CP ZX50	5.24	0.27	1630	440	42	9	8	8
HP ZX50	5.21	0.29	160	430	31	8	7	5
XHP ZX50	5.26	0.31	0.8	2.9	0.5	0.09	0.05	<0.05

[0066] 浸泡试验

[0067] 使用如G.Song,A.Atrens,D.H.St John,Magnesium Technology Conference at TMS.New Orleans,LA,USA,(2001) 255(以引用方式并入本文)中描述的析氢法测量合金的

降解率,再使用如M.Schinhammer,J.Hofstetter,C.Wegmann,F.Moszner,J.F.Löffler,P.J.Uggowitzer,“On the immersion testing of degradable implant materials in simulated body fluid:Active pH regulation using CO₂”Adv.Eng.Mater.15(2013) 434-441 (以引用方式并入本文)中描述的室内改进试验装置来评定合金的降解情况。此试验装置专为降解缓慢材料设计,不仅表现出高气体体积分辨率,还将每日的大气压波动和气体溶解考虑在内。所用的试样表面积尺寸在 $259 \pm 1 \text{ mm}^2$ 至 $626 \pm 6.7 \text{ mm}^2$ 的范围内。每批测验三个试样,以 mL/cm^2 为单位评定这些试样的平均析氢速率。全部数据点都用大气压和气体溶解量校正过。用于浸泡试验的模拟体液的离子浓度在A.C. Hänzi, I. Gerber, M.Schinhammer,J.F.Löffler,P.J.Uggowitzer,“On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys”Acta Biomater.6(2010)1824-1833 (以引用方式并入本文)中有描述;使用CO₂ (99.90体积%)或Tris作为缓冲剂。在降解试验期间,将pH设置为 7.45 ± 0.017 ,温度为 $36.91 \pm 0.30^\circ\text{C}$,保持两周。在颗粒度为4000的碳化硅研磨纸上研磨样品。临浸泡之前,在 $1\mu\text{m}$ 抛光布上抛光样品,再将样品置于超声波清洗器中用异丙醇清洗,取出样品,在热空气中干燥。

[0068] 图1示出了常规纯度(CP)、高纯度(HP)和超高纯度(XHP) ZX50合金浸泡在pH为7.45、温度为 37°C 的用CO₂缓冲的模拟体液(SBF)中时的平均析氢速率与时间的关系(应注意,Y轴上使用的是非均匀缩放;典型的数据分布以误差条示出),示出了杂质水平的重要性。一开始氢气量稳定增加,随浸泡时间延长,降解率略有下降。在同样的时间内,XHP ZX50合金析出的氢气明显比CP合金和HP合金少。这种析氢量显著降低(在两周后,从CP到HP减少了一个以上数量级,从HP到XHP减少到大约三分之一)可能归因于痕量元素含量降低,相关地免除了大量生成降解的阴极位点。

[0069] 从CO₂缓冲剂变为有机化合物Tris导致降解率增大,并伴随腐蚀形貌特征的变化。观察到,浸泡在用CO₂缓冲的模拟体液中的合金呈现出非常均匀的降解(图3A),而浸泡在用Tris缓冲的模拟体液中的合金呈现出明显的局部腐蚀作用,这种局部腐蚀在快速降解的合金ZX50上最为明显(图3B)。然而,这种降解形貌的变化没有出现在非合金的镁中。此外,在合金XHP ZX10上仅能观察到非常微弱的局部腐蚀(图3C)。这些发现表明,合金的化学组成对特定环境中的降解敏感性有强烈的影响。

[0070] 图3示出了样品在浸泡于模拟体液之后的表面形貌,如下所述:(a) XHP ZX50在用CO₂缓冲的模拟体液中浸泡两周之后未显示局部腐蚀;(b) XHP ZX50在用Tris缓冲的模拟体液中只浸泡三天后即显示出明显的局部腐蚀;(c) 对于XHP ZX10来说,在用Tris缓冲的模拟体液中浸泡两周之后,没有任何可见的局部腐蚀迹象。

[0071] 图4A示出了Mg-Zn-Ca合金在 300°C 温度下的构成,即制造ZX10合金中用于挤出的温度(热成型温度)。如图4A和图4B中所用,“HCP”代表六边形紧密堆积的结构,并且指镁基质的晶体结构。为了避免形成三元 $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ 相,可见锌含量应低于约1.0重量%,但此外为了得益于某种程度的固溶体硬化,就ZX10合金来说,选择1重量%的锌含量,并连同 Mg_2Ca 粒子的晶粒细化效应一起评估钙含量。要生成极细的粒度,在固溶处理之后执行时效程序,此时效程序的温度低于或等于热成型温度(参见上文的挤出方法)。图4B示出(a)固溶处理窗

口 ΔT_{ST} (锌和钙完全溶于镁中,但尚未达到固相线温度) 在锌含量为1重量%时的宽度,以及(b) 钙含量对固溶处理窗口宽度的影响。在这种情况下,选择0.3重量%的钙含量。图4A示出了低锌合金MgZn1Ca0.3 (ZX10) 的构成。300℃温度下仅有Mg₂Ca相。Mg₂Ca和(Mg,Zn)₂Ca是同一物质。Mg₂Ca可能包含适量锌,而不会改变性质。依照Mg₂Ca的齐纳曳引效应,得到的晶粒尺寸保持在低水平,即约2μm(参见上文的挤出参数)。合金ZX10的对应机械性能如下所述。在拉伸时:屈服强度(TYS) = 240MPa,极限抗拉强度(UTS) = 255MPa,断裂伸长率 = 27%;在压缩时:压缩屈服强度(CYS) = 205MPa,极限压缩强度(UCS) = 245MPa,断裂伸长率 = 13%。所述拉伸和压缩条件是按照ASTM或ISO标准确定的(例如,压缩按照DIN 50106,拉伸按照DIN EN 10002-1)。ZX10合金的特点不只是具有较高强度和良好的延展性,还具有较低的机械性能各向异性。

[0072] 如图2所示,合金XHP ZX10的良好机械性能伴随着出色的生物腐蚀行为。图2示出在植入12周之后,合金XHP ZX10与CP ZX50的体内降解性能对比,XHP ZX10示于图2A,CP ZX50示于图2B。快速腐蚀的CP ZX50已完全降解并观察到了严重的骨发炎,而XHP ZX10表现出预想的缓慢均匀降解。在这种情况下,临床上可能完全观察不到氢气泡,而生物体能够吸收合金产生的少量氢,从医学角度看,这两种现象是高度相关的。

[0073] 低温退火

[0074] 按照上文所述的制备ZX10合金(即MgZn1Ca0.3)方法来制备CP ZX10合金(利用光发射光谱(OES)测得其具有以下杂质:铝:229ppm,铜:11ppm,铁:32ppm,锰:309ppm,镍:10ppm,硅:323ppm,锌:47ppm)和XHP ZX10合金。在挤出程序之后,使CP ZX10合金和XHP ZX10合金经受200℃的低温退火,退火时长分别为10小时(h)和100小时(h),然后在用Tris缓冲的模拟体液中执行上述浸泡试验。如图5所示,随着低温退火步骤的时间推移,合金的降解率增大。举例来说,经受了100小时低温退火的合金与只经受了10小时低温退火的合金相比,降解率更大。此外,经受了低温退火的合金与未经受低温退火步骤的合金相比(将“挤出态”合金与经受了10小时和100小时低温退火的合金进行比较),表现出增大的降解率。另外,图5示出由于执行了低温退火步骤,CP合金较之XHP合金,以更快的速率降解。图6A和图6B进一步举例说明了低温退火的结果,这两张图显示,在用Tris缓冲的模拟体液中浸泡两周后,经受了100小时低温退火的合金较之经受了10小时低温退火的合金以更快的速率降解,并且这两种合金都比未经受低温退火的合金降解得快(降解率:挤出态合金<低温退火10小时的合金<低温退火100小时的合金)。

[0075] 如图7所示,低温退火增大了CP ZX10合金和XHP ZX10合金的晶粒尺寸。举例来说,挤出态CP ZX10合金表现出约2μm的晶粒尺寸(数据未示出),低温退火10小时后的CP ZX10合金表现出约3.0μm的晶粒尺寸,低温退火100小时后的CP ZX10合金表现出约3.4μm的晶粒尺寸。类似地,挤出态XHP ZX10合金表现出约2μm的晶粒尺寸(数据未示出),低温退火10小时后的XHP ZX10合金表现出约4.3μm的晶粒尺寸,低温退火100小时后的XHP ZX10合金表现出约4.5μm的晶粒尺寸。因此,在晶粒尺寸方面,挤出态合金<低温退火10小时的合金<低温退火100小时的合金。此外,在低温退火之后,XHP ZX10合金的晶粒尺寸大于CP ZX10合金的晶粒尺寸。图5、图6和图7中的误差条代表标准偏差。

[0076] 本领域的技术人员将认识到,在不脱离本发明的广义发明构思的情况下,可对上文所示和所述的示例性实施例作出修改。因此,应当理解,本发明不限于所示和所述的示例

性实施例,而是旨在涵盖如权利要求书所限定的本发明的实质和范围内的修改。例如,示例性实施例的具体特征可以是或可以不是受权利要求书保护的发明的一部分,并且可将所公开的实施例的特征加以组合。除非在本文具体示出,否则术语“一个/一种”和“该/所述”不限于一个元件,而应当被解读为意指“至少一个/一种”。

[0077] 应当理解,为清楚理解本发明,本发明的说明中的至少一些已经简化以专注于描述相关元件,同时为清楚起见,省去本领域普通技术人员将认识到也可构成本发明一部分的其他元件。然而,由于此类元件是本领域熟知的,并且由于它们不一定有利于更好地理解本发明,所以本文不提供对此类元件的说明。

[0078] 另外,在方法不依赖于本文所示的步骤的特定顺序的程度上,步骤的特定顺序不应视为对权利要求书的限制。涉及本发明方法的权利要求不应限于以书写的顺序执行其步骤,并且本领域的技术人员可容易地认识到这些步骤可以变化并仍在本发明的实质和范围内。

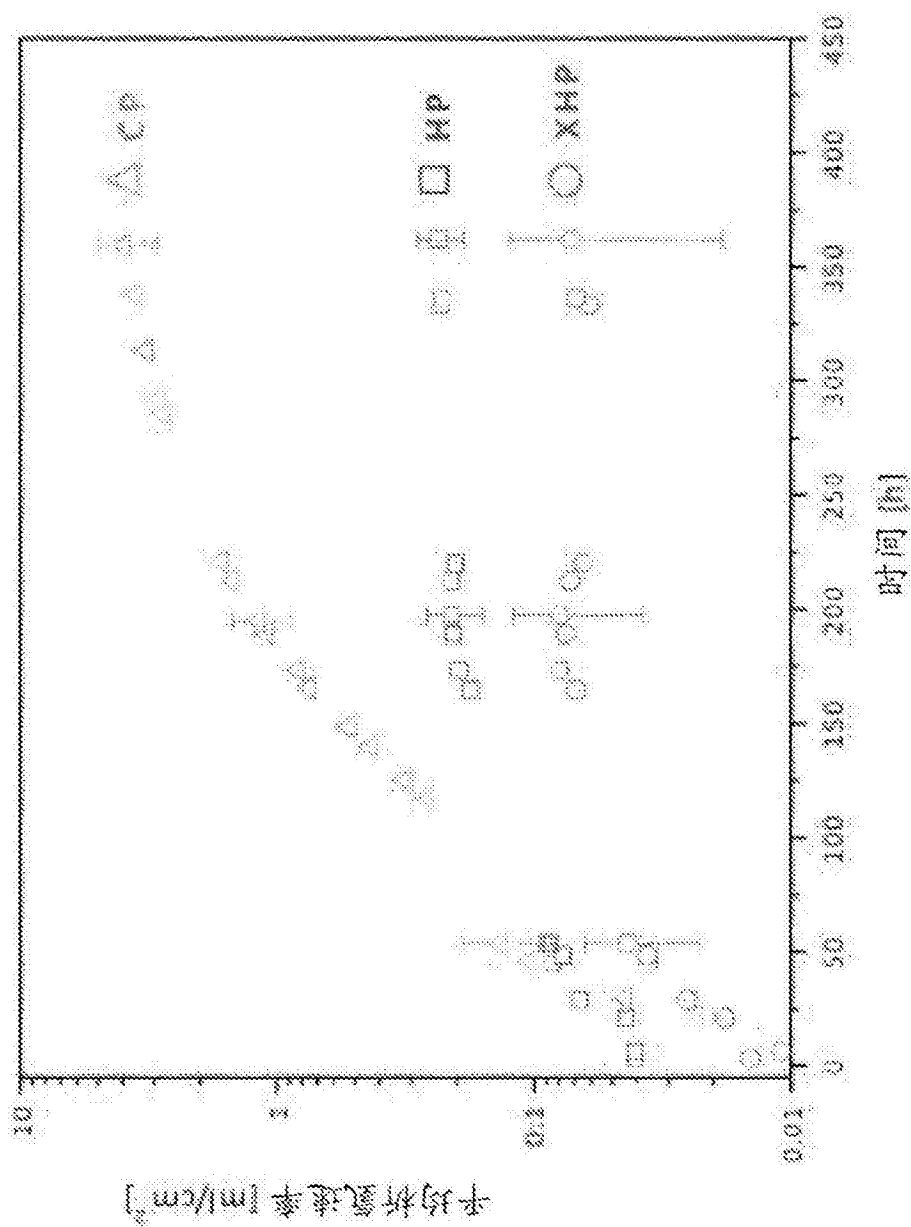


图1

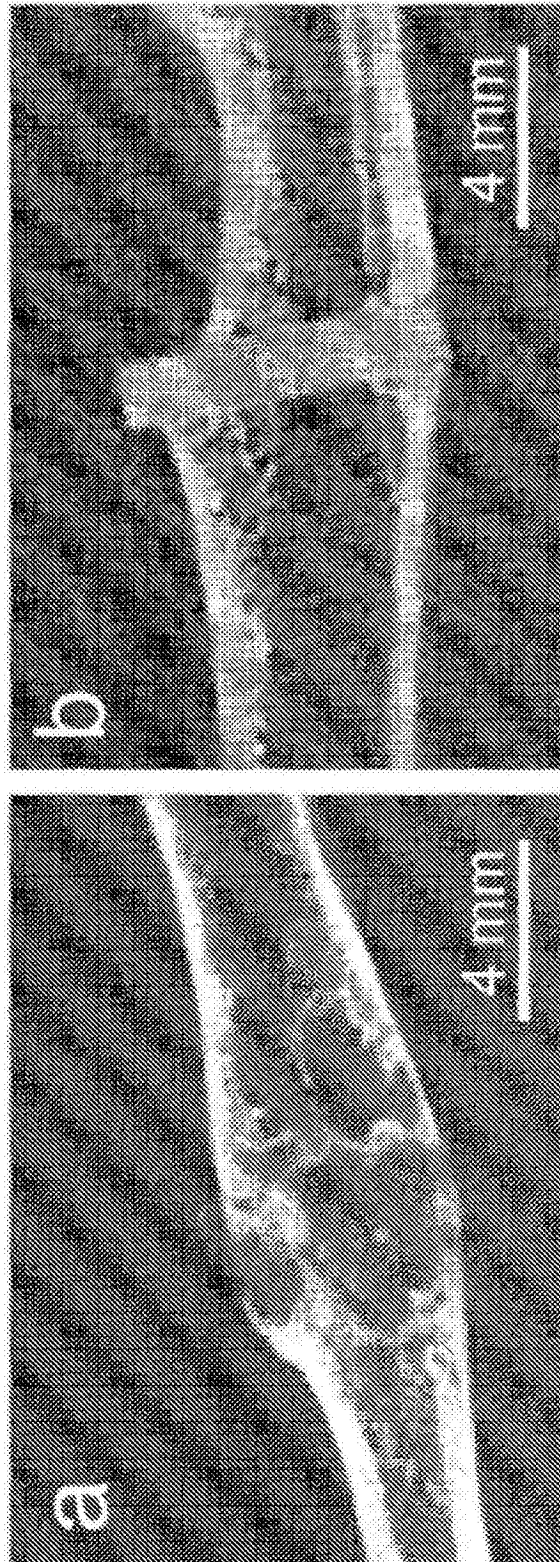


图2

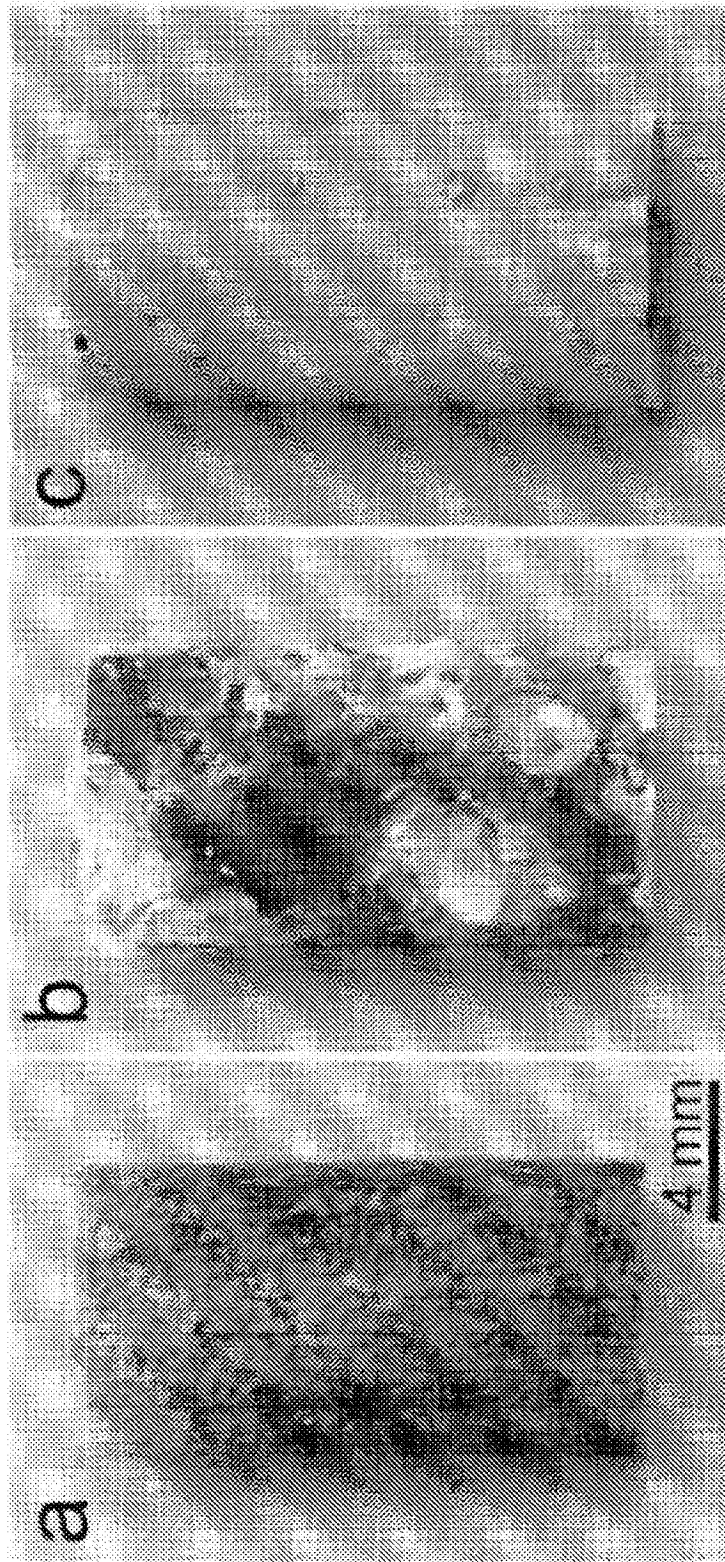


图3

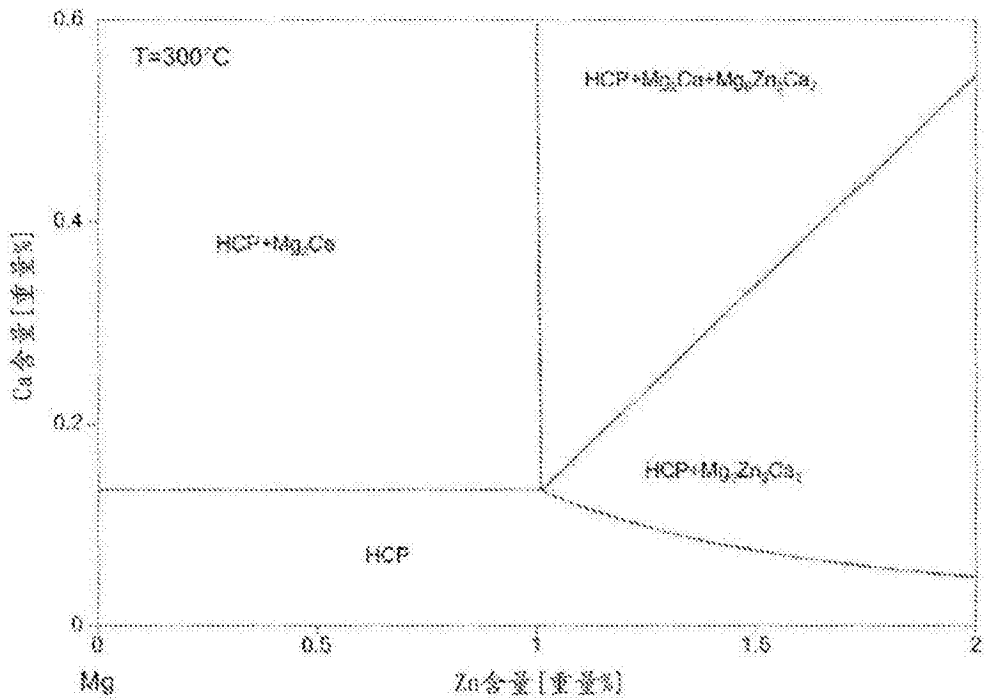


图4A

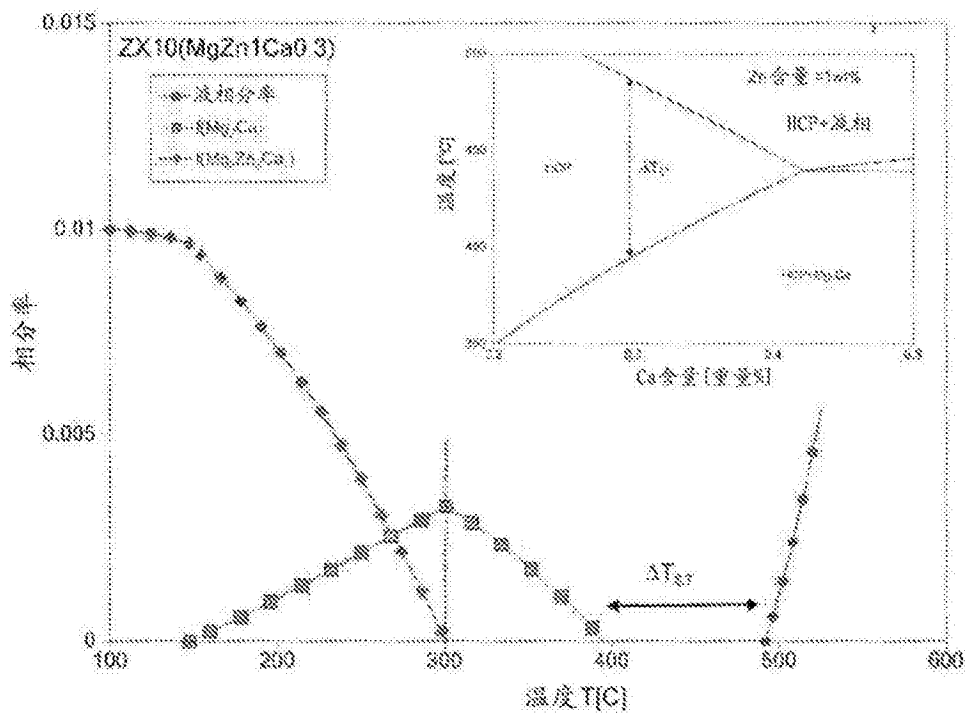


图4B

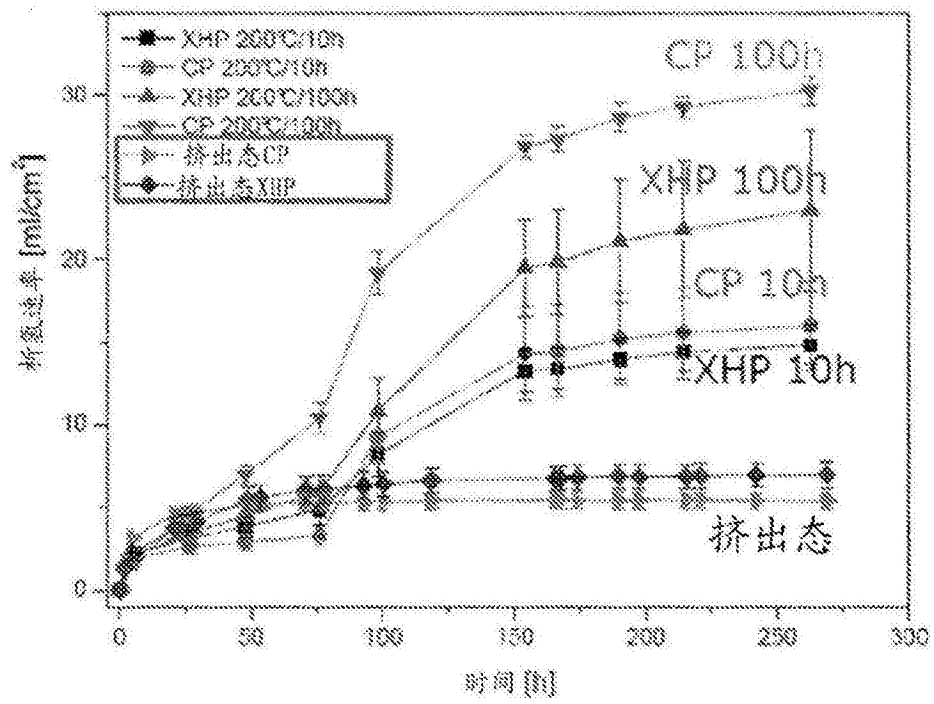


图5

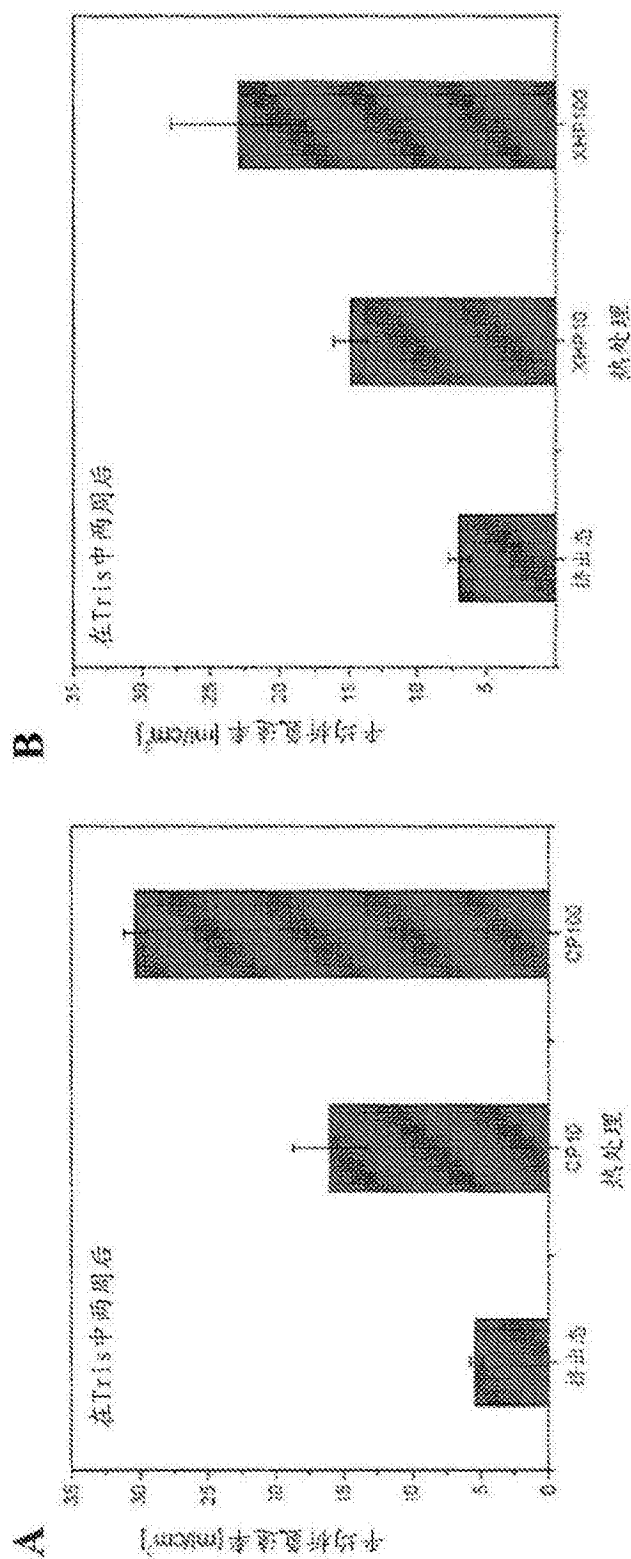


图6

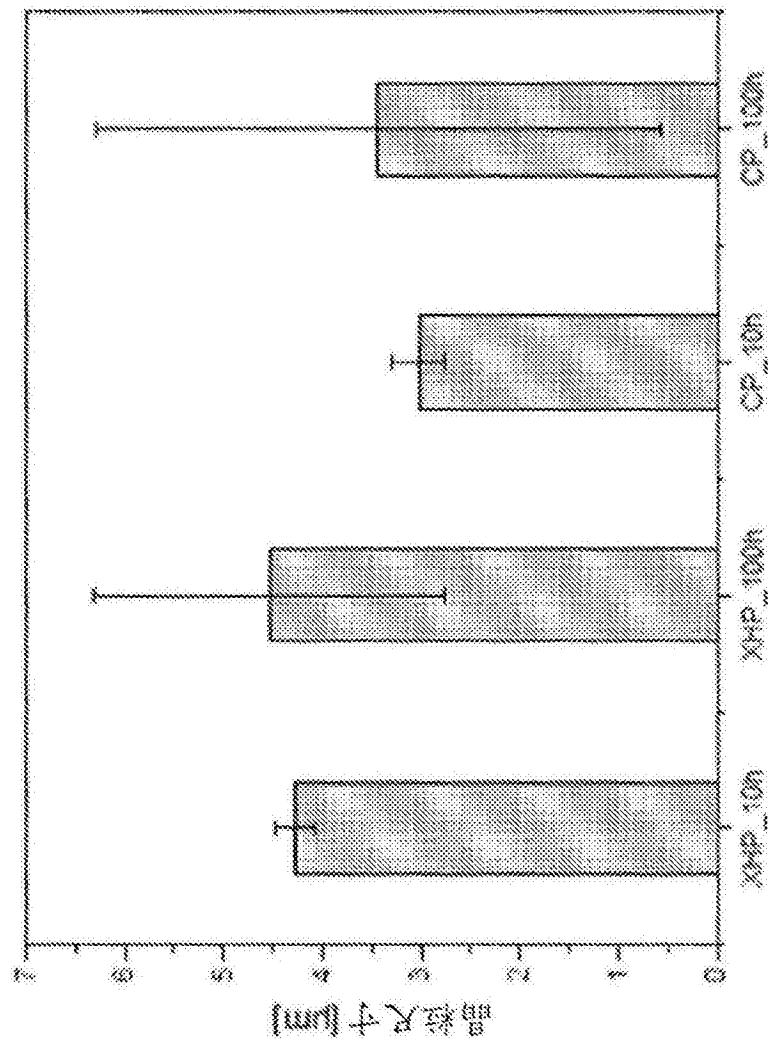


图7