



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113106295 A

(43) 申请公布日 2021.07.13

(21) 申请号 202110281896.5	<i>G23C 4/10</i> (2016.01)
(22) 申请日 2021.03.16	<i>G23C 4/134</i> (2016.01)
(71) 申请人 北京科技大学	<i>G23C 26/00</i> (2006.01)
地址 100083 北京市海淀区学院路30号	<i>G25D 11/34</i> (2006.01)
(72) 发明人 李华芳 王鹏宇 黄金燕 林桂彩	<i>G25D 13/02</i> (2006.01)
郑宜星	<i>A61L 27/02</i> (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市广友专利事务有限	<i>A61L 27/04</i> (2006.01)
责任公司 11237	<i>A61L 27/06</i> (2006.01)
代理人 张仲波	<i>A61L 27/54</i> (2006.01)
(51) Int. Cl.	<i>A61L 27/58</i> (2006.01)
<i>G22C 18/00</i> (2006.01)	<i>A61L 31/02</i> (2006.01)
<i>B22D 11/06</i> (2006.01)	<i>A61L 31/14</i> (2006.01)
<i>B22F 3/20</i> (2006.01)	<i>A61L 31/16</i> (2006.01)
<i>G22C 1/02</i> (2006.01)	
<i>G22C 1/08</i> (2006.01)	

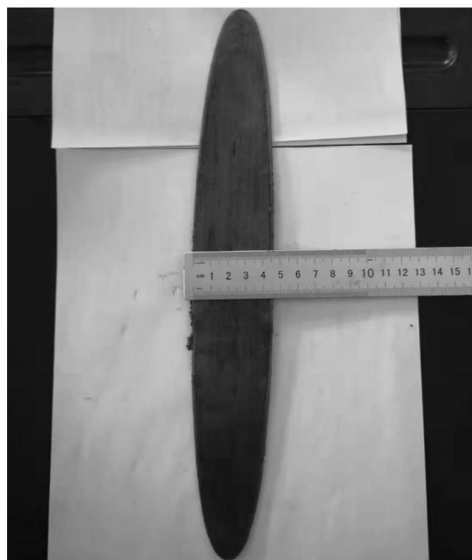
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金及制备方法

(57) 摘要

本发明的实施例公开一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金及制备方法,属于医用可降解合金技术领域。所述Zn-Si-X系锌合金中主要元素为Zn、Si和X,其中的X为Ga、Ge、Cu、Ag、Mn、Mg、Ca、Sr、Fe、Ti、Zr、Sn、Y、Nd和Yb中的至少一种元素,按重量百分比计: $0 < Si \leq 20\text{wt}\%$, $0 \leq X \leq 15\text{wt}\%$ 。所述制备方法为将Zn、Si、X元素混合,进行熔炼或烧结或者熔炼或烧结之后涂覆涂层得到Zn-Si-X系合金。本发明制备的锌合金力学性质符合医用植入体对强度和韧性的要求,同时又可体内降解,具有可生物腐蚀降解特性和适宜的腐蚀速率保证提供长期有效的力学支撑双重特性。



1. 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,其特征在于,所述Zn-Si-X系锌合金中主要元素为Zn、Si和X,其中的X为Ga、Ge、Cu、Ag、Mn、Mg、Ca、Sr、Fe、Ti、Zr、Sn、Y、Nd和Yb中的至少一种元素,按重量百分比计: $0 < \text{Si} \leq 20\text{wt}\%$, $0 \leq \text{X} \leq 15\text{wt}\%$ 。

2. 根据权利要求1所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,其特征在于,所述Zn-Si-X系锌合金的可降解生物医用材料的表面涂覆有涂层,所述涂层的材料选择为可降解非晶合金涂层、可降解高熵合金涂层、可降解高分子涂层和可降解陶瓷涂层或可降解药物涂层中的至少一种。

3. 根据权利要求2所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,其特征在于,所述可降解非晶合金涂层为镁基非晶合金涂层、钙基非晶合金涂层、锌基非晶合金涂层和铁基非晶合金涂层中的至少一种;所述可降解高熵合金涂层为镁基高熵合金涂层、钙基高熵合金涂层、锌基高熵合金涂层和铁基高熵合金涂层中的至少一种;所述可降解高分子涂层为聚己酸内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯、聚酸酐、聚磷腈、聚对二氧杂环己烷酮、聚-羟基丁酸酯和聚羟基戊酸酯中的任一种,或者为聚乳酸、聚己酸内酯、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯和聚对二氧杂环己烷酮中的任意两种或两种以上的共聚物;所述可降解陶瓷涂层为羟基磷灰石、磷酸三钙或磷酸氧四钙中的至少一种;所述可降解药物涂层为雷帕霉素及其衍生物涂层、紫杉醇涂层、依维莫司涂层、西罗莫司涂层、丝裂霉素涂层和抗菌涂层中的至少一种。

4. 一种根据权利要求1所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在 CO_2 和 SF_6 气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

5. 一种根据权利要求2所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在 CO_2 和 SF_6 气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后选择涂层的材料成分,最后经过涂覆得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

6. 根据权利要求4或5所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的之制备方法,其特征在于,所述熔炼的温度为 $550 \sim 750^\circ\text{C}$;所述烧结为元素粉末混合烧结法、预合金粉烧结法和自蔓延高温合成法中的任一种。

7. 根据权利要求4或5所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的之制备方法,其特征在于,制备得到的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金进行机械加工。

8. 根据权利要求6所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的之制备方法,其特征在于,具体烧结的方法如下所示:

所述元素粉末混合烧结法是将制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合均匀,压制成坯,然后在真空烧结炉中,以 $2 \sim 4^\circ\text{C}/\text{min}$ 慢速升温至 $100 \sim 200^\circ\text{C}$,接着以 $30^\circ\text{C}/\text{min}$ 快速升温至 $200 \sim 300^\circ\text{C}$ 烧结,之后降温,得到成多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

所述预合金粉烧结法是先将制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后进行高能球磨,然后压制成型,在250~350℃进行热处理10-20小时,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

所述自蔓延高温合成法是先将制备多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后压制成坯,在惰性气体保护下,压力为 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ Pa,温度为250~350℃下,然后将Zn-Si-X系锌合金坯料点燃进行自蔓延高温合成,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

9. 根据权利要求7所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的之制备方法,其特征在于,所述机械加工为轧制、锻造、快速凝固、挤压和大塑性变形中的至少一种。

10. 根据权利要求8所述的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的之制备方法,其特征在于,所述轧制为:先在往返式轧机中热轧温度250℃下反复轧制,然后在精轧机中,热轧温度250℃下轧制到1-1.5mm的厚度;所述锻造为:将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在150~200℃的条件下进行保温3~50h,然后在200~300℃的温度下进行锻造,所述锻造的速率不小于350mm/s;所述快速凝固为:在Ar气氛保护下,采用高真空快淬系统制备快速凝固薄带,然后将所述薄带破碎成粉末状,然后在200~350℃的条件下,真空热压1~24h;所述挤压为:温度150~250℃,挤压比10~70;所述大塑性变形为:采用等径角挤压法,预热温度250℃,采用Bc路径挤压6道次,速率2mm/s。

一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金及制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医用可降解合金技术领域,涉及一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金及制备方法。

背景技术

[0002] 随着医学和材料科学的发展,对于一些需要临时服役的材料,如缝合线、骨折固定板,心脑血管支架、尿道支架、胆道支架等,人们希望植入体内的材料只是起到暂时替代的作用,并随着组织或器官的再生而逐渐降解吸收,以最大限度地减少材料对机体的长期影响。由于生物降解性材料容易在生物体内与体液等介质相互作用逐渐降解,其分解产物可以代谢,并最终排出体外,无需二次手术取出,不会给病人带来二次手术的身理和心理的痛苦,因而越来越受到人们的重视,已成为当今国际生物材料领域的研究前沿与研究热点。

[0003] 目前临床常用的可降解医用材料主要为可生物降解高分子材料和可生物降解陶瓷。这两种材料都存在一些问题,使得不能广泛使用。具体来讲:可生物降解高分子材料虽能够完全被人体吸收,但强度低,很难提供结构支撑的功能;可生物降解陶瓷的缺点是韧性差,无法协调变形。

[0004] 虽然已经开发了一系列的生物医用可降解镁合金,如AZ31、WE43、Mg-Ca等,但是研究发现镁合金存在腐蚀速度过快,在组织器官没有充分愈合之前,植入物便很快会丧失它的机械完整性,使得植入物在组织器官中的作用并没有发挥完整,组织器官愈合程度和功能不完整,因而有必要开发新型可降解合金以满足临床需求。

[0005] 与镁及镁合金相同,金属锌及其合金由于化学性质活泼、易于腐蚀常常被用作腐蚀保护中被牺牲的阳极材料。但与镁相比,金属锌及其合金具有更高的腐蚀电位,因而相比镁合金来说金属锌及其合金腐蚀速率相对较慢,因而更加符合临床生物降解的材料需求,有望发展成为新型生物医用可降解植入材料及器件。

[0006] 而锌合金中的锌元素和硅元素即使降解,一部分会被人体吸收,另一部分则会通过人体代谢系统排泄出去,并不会对人体产生负面影响,也不需要二次手术取出。

[0007] 人体正常含锌量为2-3克。锌是体内数十种酶的主要成分。锌分布于绝大部分器官与组织中,其中肝脏、肌肉和骨骼中含量较高。锌在人体中虽为微量元素,但作用却非常之大。有“生命的火花塞”之称。(1) 锌与各种骨基质合成酶有关,它能够参与骨形成与骨重建。当锌缺乏时,骨中多种含锌酶的活性下降,骨的生长受到抑制;(2) 锌是生物膜的关键组成部分,其在维持2000多种转录因子和300多种酶的结构和功能中具有重要作用;(3) 锌能够迅速进入内皮细胞,维持内皮细胞的完整性,降低血管对动脉粥样硬化的易感性;(4) 锌可以保护心肌细胞避免急性氧化应激以及心肌损伤引起的炎性反应;(5) 锌能够积极参与核酸蛋白合成,加速创伤愈合;(6) 此外,锌还与体内各种细胞代谢作用密切相关,如糖代谢、脂类代谢和抗衰老等。锌缺乏会导致动脉硬化、心率失常与衰竭、脑功能畸形、免疫力低下、下痢、食欲不振、生长减缓、脱发、夜盲、前列腺肥大、男性生殖功能减退、贫血等。成人每日需补充15-25mg锌。

[0008] 硅(Si)是人体必需的微量元素之一。占体重的0.026%。硅能够增加结缔组织的弹性和强度,维持结构的完整性。硅参与骨的钙化作用,在钙化初始阶段起作用,食物中的硅能增加钙化的速度,尤其当钙摄入量低时效果更为明显。硅影响脯氨酰羟化酶活性,进而影响氨基酸的合成与代谢。硅摄入不足可导致生长迟缓、头发和指甲易断裂、皮肤黯淡无光等。

[0009] 专利CN 111012420 A一种抗菌、生物可降解锌合金吻合钉的制备方法及其应用中的锌合金成分选择为包括Zn-Cu、Zn-Ag、Zn-Li、Zn-Cu-Fe、Zn-Cu-Mg或Zn-Cu-Mn合金系;专利CN111020246A一种基于超细三相共晶组织增强的高强韧医用生物可降解锌合金及其制备方法中的锌合金成分选择为锌镁合金;CN 110585475A一种光控抗菌可降解锌合金缝合线材料及其制备方法中的锌合金成分选择为Zn-2~4at%Li锌合金;CN110241453A一种缓释氟和铈的可降解锌合金骨钉及其制备方法中的锌合金成分选择为采用微弧氧化技术在其表面获得的掺杂有微量氟和铈的氧化锌涂层;CN107838222A生物医用可降解锌合金毛细管材的制备方法及其应用中的锌合金成分选择为Zn-Cu二元合金、Zn-Li二元合金、Zn-Mg二元合金、Zn-Fe二元合金、Zn-Cu-X多元合金或Zn-Li-X'多元合金,其中X为Mg、Li、Fe、Ca、Sr、RE、Y中的至少一种,X'为Mg、Fe、Ca、Sr、RE、Y中的至少一种。

[0010] 综上,目前国内外还没有文献和专利报道了本申请提出的一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金及制备方法。

发明内容

[0011] 本发明解决的技术问题是目前可降解合金大多选择的是镁合金,而镁合金存在腐蚀速度过快,在组织器官没有充分愈合之前,植入物便很快会丧失它的机械完整性,使得植入物在组织器官中的作用并没有得到彻底发挥,组织器官愈合程度和功能不彻底。

[0012] 为解决上述技术问题,本发明提出一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,所述Zn-Si-X系锌合金中主要元素为Zn、Si和X,其中的X为Ga、Ge、Cu、Ag、Mn、Mg、Ca、Sr、Fe、Ti、Zr、Sn、Y、Nd和Yb中的至少一种元素,按重量百分比计: $0 < \text{Si} \leq 20\text{wt}\%$, $0 \leq \text{X} \leq 15\text{wt}\%$ 。

[0013] 优选地,所述Zn-Si-X系锌合金的可降解生物医用材料的表面涂覆有涂层,所述涂层的材料选择为可降解非晶合金涂层、可降解高熵合金涂层、可降解高分子涂层和可降解陶瓷涂层或可降解药物涂层中的至少一种。

[0014] 优选地,所述可降解非晶合金涂层、所述可降解高熵合金涂层、所述可降解高分子涂层、所述可降解陶瓷涂层和所述可降解药物涂层的厚度均为0.001~5mm。

[0015] 优选地,所述可降解非晶合金涂层为镁基非晶合金涂层、钙基非晶合金涂层、锌基非晶合金涂层和铁基非晶合金涂层中的至少一种;所述可降解高熵合金涂层为镁基高熵合金涂层、钙基高熵合金涂层、锌基高熵合金涂层和铁基高熵合金涂层中的至少一种;所述可降解高分子涂层为聚己酸内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯、聚酸酐、聚磷腈、聚对二氧杂环己烷酮、聚-羟基丁酸酯和聚羟基戊酸酯中的任一种,或者为聚乳酸、聚己酸内酯、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯和聚对二氧杂环己烷酮中的任意两种或两种以上的共聚物;所述可降解陶瓷涂层为羟基磷灰石、磷酸三钙或磷酸氧四钙中的至少一种;所述可降解药物涂层为雷帕霉素及其衍生物涂层、紫杉醇涂层、依维莫司涂层、西罗莫司涂层、丝裂霉素涂层和抗菌涂层中的至少一种。

[0016] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

[0017] 选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在CO₂和SF₆气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0018] 优选地,所述制备方法包括以下步骤:

[0019] 选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在CO₂和SF₆气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后选择涂层的材料成分,最后经过涂覆得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0020] 优选地,涂覆可生物降解高分子涂层的方法是将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金进行酸洗,然后将其在所述生物降解高分子涂层的制备材料溶于三氯乙烷制备的胶体中浸涂10~30min后,匀速拉出进行离心处理得到涂覆有可生物降解高分子涂层的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0021] 优选地,涂覆可降解陶瓷涂层的方法为等离子体喷涂,或电泳沉积,或阳极氧化和水热合成结合的方法。

[0022] 优选地,所述等离子体喷涂所用的等离子气体主气为Ar,流量为30~100scfh,等离子气体次气为H₂,流量为5~20scfh,喷涂电流为400~800A,喷涂电压为40~80V,喷涂距离为100~500mm。

[0023] 优选地,所述电泳沉积为以可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金为阴极在含钙、磷盐的电解液中,电流密度为2~10mA/cm²,处理10~60min后,清洗干燥得到所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0024] 优选地,所述阳极氧化和水热合成结合的方法为将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在含有0.01~0.5mol/Lβ-甘油磷酸钠和0.1~2mol/L醋酸钙的电解液中,在200~500V下氧化10~30min,然后将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在200~400℃下处理1~4h。

[0025] 优选地,所述涂覆可降解药物涂层的方法为物理方法和化学方法;

[0026] 所述物理方法主要采用浸泡、喷涂方法;所述化学方法主要运用电化学原理进行电镀。

[0027] 优选地,所述浸泡方法为将活性药物与控释载体(或单独的活性药物)配制成溶液,具体浓度可因溶液粘度和所需药物剂量不同而不同,然后将所述医用植入体浸泡入溶液中,然后经过必要的后处理过程,如交联、干燥、固化等步骤,制成药物涂层;

[0028] 所述喷涂方法为将活性药物与控释载体(或单独的活性药物)配制成溶液,然后通过喷洒工具或特制的喷涂设备将溶液均匀涂布于所述医用植入体表面,经干燥、固化等后处理步骤之后即制成药物涂层。

[0029] 优选地,所述化学方法是利用活性药物和(或)控释载体在由所述医用植入制作的电极上发生电氧化还原反应,使所述医用植入表面形成稳定的由化学键连接的药物涂层。

[0030] 优选地,所述熔炼的温度为550~750℃;所述烧结为元素粉末混合烧结法、预合金粉烧结法和自蔓延高温合成法中的任一种。

[0031] 优选地,制备得到的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金进行机械加工。

[0032] 优选地,具体烧结的方法如下所示:

[0033] 所述元素粉末混合烧结法是先制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合均匀,压制成坯,然后在真空烧结炉中,以2~4°C/min慢速升温至100~200°C,接着以30°C/min快速升温至200~300°C烧结,之后降温,得到成多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

[0034] 所述预合金粉烧结法是先制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后进行高能球磨,然后压制成型,在250~350°C进行热处理10-20小时,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

[0035] 所述自蔓延高温合成法是先制备多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后压制成坯,在惰性气体保护下,压力为 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ Pa,温度为250~350°C下,然后将Zn-Si-X系锌合金坯料点燃进行自蔓延高温合成,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0036] 优选地,所述机械加工为轧制、锻造、快速凝固、挤压和大塑性变形中的至少一种。

[0037] 优选地,所述轧制为:先在往返式轧机中热轧温度250°C下反复轧制,然后在精轧机中,热轧温度250°C下轧制到1-1.5mm的厚度;所述锻造为:将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在150~200°C的条件下进行保温3~50h,然后在200~300°C的温度下进行锻造,所述锻造的速率不小于350mm/s;所述快速凝固为:在Ar气氛保护下,采用高真空快淬系统制备快速凝固薄带,然后将所述薄带破碎成粉末状,然后在200~350°C的条件下,真空热压1~24h;所述挤压为:温度150~250°C,挤压比10~70;所述大塑性变形为:采用等径角挤压法,预热温度250°C,采用Bc路径挤压6道次,速率2mm/s。

[0038] 优选地,所述高真空快淬系统的设置如下:加料量2~8g、感应加热功率为3~7kW、喷嘴与辊间距为0.80mm、喷射压力为0.05~0.2MPa、辊轮转速为500~3000r/min及喷嘴狭缝尺寸为1film×8mm×6mm。

[0039] 本发明是利用Zn及Zn合金易于腐蚀的特点,选择了Zn-Si-X系锌合金作为可降解性生物材料应用于医用植入体。本发明的Zn-Si-X系锌合金的力学性质符合医用植入体材料对强度和韧性的要求,同时又可体内及时降解,既可以克服医用高分子材料强度低和316L不锈钢、钛及钛合金等传统医用金属材料不可降解的弱点,又可以克服镁及镁合金降解速率过快导致植入体内力学性能丧失的缺陷,作到兼具有“可生物腐蚀降解特性”和“适宜的腐蚀速率保证提供长期有效的力学支撑”双重特性;使得植入物在组织器官中的作用得到彻底发挥,组织器官愈合程度和功能完全彻底。

[0040] 所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金用于制备可体液降解医用植入体。

[0041] 优选地,所述可体液降解医用植入体包括:治疗用植入支架、骨修复器械、颅颌面修复器械。

[0042] 优选地,所述治疗用植入支架为血管支架、食道支架、肠道支架、气管支架、胆道支架或尿道支架;

[0043] 所述骨修复器械为骨组织修复支架、接骨器、固定线、固定螺丝、固定铆钉、固定针、夹骨板、髓内针或接骨套;

[0044] 所述颅颌面修复器械为颅骨修复网或颌面骨缺损修复支架。

[0045] 本发明实施例提供的上述技术方案,至少具有如下有益效果:

[0046] (1) 本发明制备的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的力学性质符合医用植入体材料的强度和韧性的要求,同时又可体内降解,具有“可生物腐蚀降解特性”和“适宜的腐蚀速率保证提供长期有效的力学支撑”双重特性;

[0047] (2) 本发明的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,在植入一段时间内既能发挥其金属材料的高强度特点,完成植入体的功能(如诱导新骨组织形成或者支撑狭窄的血管),又能在人体病变部位进行自身修复的同时作为“异体”逐渐被人体腐蚀降解,数量和体积逐渐减少,溶出的金属离子能被生物体吸收利用促进骨生长或代谢排除体外,最终在人体结束自身修复时金属材料植人体完全降解消失;

[0048] (3) 本发明提供的可体液降解的医用植入体无毒,具备良好的组织相容性和血液相容性。

附图说明

[0049] 为了更清楚地说明本发明实施例中的技术方案,下面将对实施例描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0050] 图1为本发明可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金轧制样品。

具体实施方式

[0051] 为使本发明要解决的技术问题、技术方案和优点更加清楚,下面将结合附图及具体实施例进行详细描述。

[0052] 本发明提供提出一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,所述Zn-Si-X系锌合金中主要元素为Zn、Si和X,其中的X为Ga、Ge、Cu、Ag、Mn、Mg、Ca、Sr、Fe、Ti、Zr、Sn、Y、Nd和Yb中的至少一种元素,按重量百分比计: $0 < \text{Si} \leq 20\text{wt}\%$, $0 \leq \text{X} \leq 15\text{wt}\%$ 。

[0053] 特别地,所述Zn-Si-X系锌合金的可降解生物医用材料的表面涂覆有涂层,所述涂层的材料选择为可降解非晶合金涂层、可降解高熵合金涂层、可降解高分子涂层和可降解陶瓷涂层或可降解药物涂层中的至少一种。

[0054] 特别地,所述可降解非晶合金涂层、所述可降解高熵合金涂层、所述可降解高分子涂层、所述可降解陶瓷涂层和所述可降解药物涂层的厚度均为 $0.001 \sim 5\text{mm}$ 。

[0055] 特别地,所述可降解非晶合金涂层为镁基非晶合金涂层、钙基非晶合金涂层、锌基非晶合金涂层和铁基非晶合金涂层中的至少一种;所述可降解高熵合金涂层为镁基高熵合金涂层、钙基高熵合金涂层、锌基高熵合金涂层和铁基高熵合金涂层中的至少一种;所述可降解高分子涂层为聚己酸内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯、聚酸酐、聚磷腈、聚对二氧杂环己烷酮、聚-羟基丁酸酯和聚羟基戊酸酯中的任一种,或者为聚乳酸、聚己酸内酯、聚羟基乙酸、L-聚乳酸、聚氰基丙烯酸酯和聚对二氧杂环己烷酮中的任意两种或两种以上的共聚物;所述可降解陶瓷涂层为羟基磷灰石、磷酸三钙或磷酸氧四钙中的至少一种;所述可降解药物涂层为雷帕霉素及其衍生物涂层、紫杉醇涂层、依维莫司涂层、西罗莫司涂层、丝裂霉素涂层和抗菌涂层中的至少一种。

[0056] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

[0057] 选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在CO₂和SF₆气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0058] 特别地,所述制备方法包括以下步骤:

[0059] 选择可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的元素组成和元素含量,按照选择好的元素组成和元素含量称取相应的原料并混合得到混合物,在CO₂和SF₆气氛保护下,将前述混合物进行熔炼或烧结,经冷却后选择涂层的材料成分,最后经过涂覆得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0060] 特别地,涂覆可生物降解高分子涂层的方法是将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金进行酸洗,然后将其在所述生物降解高分子涂层的制备材料溶于三氯乙烷制备的胶体中浸涂10~30min后,匀速拉出进行离心处理得到涂覆有可生物降解高分子涂层的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0061] 特别地,涂覆可降解陶瓷涂层的方法为等离子体喷涂,或电泳沉积,或阳极氧化和水热合成结合的方法。

[0062] 特别地,所述等离子体喷涂所用的等离子气体主气为Ar,流量为30~100scfh,等离子气体次气为H₂,流量为5~20scfh,喷涂电流为400~800A,喷涂电压为40~80V,喷涂距离为100~500mm。

[0063] 特别地,所述电泳沉积为以可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金为阴极在含钙、磷盐的电解液中,电流密度为2~10mA/cm²,处理10~60min后,清洗干燥得到所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0064] 特别地,所述阳极氧化和水热合成结合的方法为将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在含有0.01~0.5mol/Lβ-甘油磷酸钠和0.1~2mol/L醋酸钙的电解液中,在200~500V下氧化10~30min,然后将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在200~400℃下处理1~4h。

[0065] 特别地,所述涂覆可降解药物涂层的方法为物理方法和化学方法;

[0066] 所述物理方法主要采用浸泡、喷涂方法;所述化学方法主要运用电化学原理进行电镀。

[0067] 特别地,所述浸泡方法为将活性药物与控释载体(或单独的活性药物)配制成溶液,具体浓度可因溶液粘度和所需药物剂量不同而不同,然后将所述医用植入体浸泡入溶液中,然后经过必要的后处理过程,如交联、干燥、固化等步骤,制成药物涂层;

[0068] 所述喷涂方法为将活性药物与控释载体(或单独的活性药物)配制成溶液,然后通过喷洒工具或特制的喷涂设备将溶液均匀涂布于所述医用植入体表面,经干燥、固化等后处理步骤之后即制成药物涂层。

[0069] 特别地,所述化学方法是利用活性药物和(或)控释载体在由所述医用植入制作的电极上发生电氧化还原反应,使所述医用植入表面形成稳定的由化学键连接的药物涂层。

[0070] 特别地,所述熔炼的温度为550~750℃;所述烧结为元素粉末混合烧结法、预合金粉烧结法和自蔓延高温合成法中的任一种。

[0071] 特别地,制备得到的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金进行机械加工。

[0072] 特别地,具体烧结的方法如下所示:

[0073] 所述元素粉末混合烧结法是先制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合均匀,压制成坯,然后在真空烧结炉中,以2~4°C/min慢速升温至100~200°C,接着以30°C/min快速升温至200~300°C烧结,之后降温,得到成多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

[0074] 所述预合金粉烧结法是先制备所述多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后进行高能球磨,然后压制成型,在250~350°C进行热处理10-20小时,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金;

[0075] 所述自蔓延高温合成法是先制备多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的原料混合后压制成坯,在惰性气体保护下,压力为 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ Pa,温度为250~350°C下,然后将Zn-Si-X系锌合金坯料点燃进行自蔓延高温合成,得到多孔结构的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金。

[0076] 特别地,所述机械加工为轧制、锻造、快速凝固、挤压和大塑性变形中的至少一种。

[0077] 特别地,所述轧制为:先在往返式轧机中热轧温度250°C下反复轧制,然后在精轧机中,热轧温度250°C下轧制到1-1.5mm的厚度;所述锻造为:将所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金在150~200°C的条件下进行保温3~50h,然后在200~300°C的温度下进行锻造,所述锻造的速率不小于350mm/s;所述快速凝固为:在Ar气氛保护下,采用高真空快淬系统制备快速凝固薄带,然后将所述薄带破碎成粉末状,然后在200~350°C的条件下,真空热压1~24h;所述挤压为:温度150~250°C,挤压比10~70;所述大塑性变形为:采用等径角挤压法,预热温度250°C,采用Bc路径挤压6道次,速率2mm/s。

[0078] 特别地,所述高真空快淬系统的设置如下:加料量2~8g、感应加热功率为3~7kW、喷嘴与辊间距为0.80mm、喷射压力为0.05~0.2MPa、辊轮转速为500~3000r/min及喷嘴狭缝尺寸为1film×8mm×6mm。

[0079] 所述可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金用于制备可体液降解医用植入体。

[0080] 特别地,所述可体液降解医用植入体包括:治疗用植入支架、骨修复器械、颅颌面修复器械。

[0081] 特别地,所述治疗用植入支架为血管支架、食道支架、肠道支架、气管支架、胆道支架或尿道支架;

[0082] 所述骨修复器械为骨组织修复支架、接骨器、固定线、固定螺丝、固定铆钉、固定针、夹骨板、髓内针或接骨套;

[0083] 所述颅颌面修复器械为颅骨修复网或颌面骨缺损修复支架。

[0084] 具体可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法结合以下实施例和附图1进行说明:

[0085] 实施例1

[0086] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下:

[0087] 以纯Zn(99.99wt.%)、纯Si(99.95wt.%)、纯X(X为Ga,Ge,Cu,Ag,Mn,Mg,Ca,Sr,Fe,Ti,Zr,Sn,Y,Nd,Yb中至少一种元素)(购自北京翠柏林有色金属技术开发中心)作为原料,按不同的质量比混合,在CO₂+SF₆气氛保护下,600°C熔炼,待原料充分熔解后,保温10min

后,循环水快速冷却,制得Zn-Si-X系锌合金铸锭。

[0088] 实施例2

[0089] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下;

[0090] 首先按照实施例1中的步骤制备得到Zn-Si-X系锌合金铸锭;然后对上述得到Zn-Si-X系锌合金铸锭进行热轧,先250℃预热铸锭,然后采用热轧方式,在往返式轧机中反复轧制,温轧温度在250℃,最后在精轧机中,在250℃下将其轧制到1.5mm厚度(图1)。

[0091] 实施例3

[0092] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下;

[0093] 按照下述1)或2)的步骤进行制备:

[0094] 1)首先按照实施例1中的步骤制备得到铸态Zn-Si-X系锌合金铸锭,采用挤压的方式制备Zn-Si-X系锌合金棒材,采用径向挤压,挤压温度为200℃,挤压比为20,制备出直径为10mm的Zn-Si-X系锌合金棒材。

[0095] 2)首先按照实施例1中的步骤制备得到铸态Zn-Si-X系锌合金铸锭,采用高真空快淬系统制备快速凝固Zn-Si-X系锌合金薄带,具体方法是:将原料按所述比例混合后采用高真空快淬系统制备快速凝固Zn-Si-X系锌合金(温度550℃,没有热压时间),参数为加料量2~8g、感应加热功率3~7kW、喷嘴与辊间距0.80mm、喷射压力0.1MPa、辊轮转速2000r/mln及喷嘴狭缝尺寸1film×8mm×6mm。然后将薄带粉碎后压制成坯,采用挤压的方式制备Zn-Si-X系锌合金棒材,采用径向挤压,挤压温度为200℃,挤压比为20,制备出直径为10mm的Zn-Si-X系锌合金棒材。

[0096] 实施例4

[0097] 所制备可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的硬度

[0098] 将按照实施例1-3的方法制备的Zn-Si-X系锌合金采用线切割制备10mm×10mm×1mm试样。依次经400#、800#、1200#和2000#SiC砂纸系列打磨抛光。在丙酮、无水乙醇和去离子水中分别超声清洗15min后,采用维氏硬度计在室温下进行硬度测试,加载力为50gf,保持时间15s,每个试样测试10个硬度值求平均,平均值为该试样的硬度。

[0099] Zn-Si-X系锌合金各试样的硬度值如表1所示,由表1可知,相对于纯锌,Zn-Si-X系锌合金的硬度均得到明显提高。

[0100] 表1.Zn-Si-X系锌合金硬度值

[0101]

试样编号	硬度/HV
纯锌铸锭	38
Zn-1Si铸锭	59
Zn-1Si-1Ca铸锭	76

[0102] 实施例5

[0103] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下;

[0104] 首先按照实施例1中的步骤制备得到Zn-Si-X系锌合金铸锭;然后对上述得到Zn-Si-X系锌合金铸锭进行锻造,所述Zn-Si-X系锌合金在180℃的条件下进行保温以及在250℃的条件下进行锻造的步骤,所述保温的时间为20h,所述锻造的速率不小于350mm/s。

[0105] 实施例6

[0106] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下;

[0107] 首先按照实施例1中的步骤制备得到Zn-Si-X系锌合金铸锭；然后对上述得到Zn-Si-X系锌合金铸锭进行大塑性变形，大塑性变形工艺为：采用等径角挤压 (ECAP) 法，预热温度250℃，采用Bc路径挤压6道次，速率2mm/s。

[0108] 实施例7

[0109] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0110] 以纯Zn (99.99wt.%)、纯Si (99.95wt.%)、纯X (X为Ga, Ge, Cu, Ag, Mn, Mg, Ca, Sr, Fe, Ti, Zr, Sn, Y, Nd, Yb中至少一种元素) (购自北京翠柏林有色金属技术开发中心) 作为原料，按不同的质量比混合，压制成坯，然后在真空烧结炉中，以3℃/min慢速升温至150℃后接着以30℃/min快速升温至250℃烧结，然后降温，得到成多孔结构的Zn-Si-X系锌合金。

[0111] 实施例8

[0112] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0113] 以纯Zn (99.99wt.%)、纯Si (99.95wt.%)、纯X (X为Ga, Ge, Cu, Ag, Mn, Mg, Ca, Sr, Fe, Ti, Zr, Sn, Y, Nd, Yb中至少一种元素) (购自北京翠柏林有色金属技术开发中心) 作为原料，按不同的质量比混合，混合后进行高能球磨，然后压制成型，在300℃进行热处理15小时，得到多孔结构的Zn-Si-X系锌合金。

[0114] 实施例9

[0115] 一种可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0116] 以纯Zn (99.99wt.%)、纯Si (99.95wt.%)、纯X (X为Ga, Ge, Cu, Ag, Mn, Mg, Ca, Sr, Fe, Ti, Zr, Sn, Y, Nd, Yb中至少一种元素) (购自北京翠柏林有色金属技术开发中心) 作为原料，按不同的质量比混合，混合后压制成坯，在惰性气体保护下，压力为 1×10^4 Pa，温度为320℃下，然后将Zn-Si-X系锌合金坯料点燃进行自蔓延高温合成，得到多孔结构的Zn-Si-X系锌合金。

[0117] 实施例10

[0118] 可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0119] 将按照实施例1-9的方法制备的Zn-Si-X系锌合金表面进行酸洗，然后将其在所述生物降解高分子涂层的制备材料溶于三氯乙烷制备的胶体中浸涂15min后，匀速拉出进行离心处理得到涂覆有可生物降解高分子涂层的锌合金。

[0120] 实施例11

[0121] 可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0122] 将按照实施例1-9的方法制备的Zn-Si-X系锌合金表面进行等离子体喷涂，等离子体喷涂所用的等离子气体主气为Ar，流量为60scfh，等离子气体次气为H₂，流量为10scfh，喷涂电流为600A，喷涂电压为60V，喷涂距离为300mm，喷涂结束得到可降解陶瓷涂层的锌合金。

[0123] 实施例12

[0124] 可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法，具体步骤如下：

[0125] 将按照实施例1-9的方法制备的Zn-Si-X系锌合金表面进行电泳沉积，该电泳沉积是以锌合金为阴极在含钙、磷盐的电解液中，电流密度为5mA/cm²，处理20min后，清洗干燥得到所述可降解陶瓷涂层的锌合金。

[0126] 实施例13

[0127] 可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的制备方法,具体步骤如下;

[0128] 将按照实施例1-9的方法制备的Zn-Si-X系锌合金表面进行阳极氧化和水热合成结合,将所述锌合金在含有0.3mol/Lβ-甘油磷酸钠和0.5mol/L醋酸钙的电解液中,在300V下氧化20min,然后将所述锌合金在300℃下处理3h。

[0129] 实施例14

[0130] 浸泡方法制成的药物涂层实例

[0131] 由于实施例11即为浸泡方法制成的药物涂层实例,故而具体实例详见实施例11。

[0132] 实施例15

[0133] 喷涂方法制成的药物涂层实例

[0134] 由于实施例12即为喷涂方法制成的药物涂层实例,故而具体实例详见实施例12。

[0135] 实施例16

[0136] “利用活性药物和(或)控释载体在由所述医用植入制作的电极上发生电氧化还原反应,使所述医用植入表面形成稳定的由化学键连接的药物涂层”的实例

[0137] 由于实施例13即为利用活性药物和(或)控释载体在由所述医用植入制作的电极上发生电氧化还原反应,使所述医用植入表面形成稳定的由化学键连接的药物涂层,故而具体实例详见实施例13。

[0138] 实施例17

[0139] 所制备可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的血液相容性

[0140] 将实施例3挤压态Zn-Si-X系锌合金,通过线切割制备10×10×1mm Zn-Si-X系锌合金试样片,经400#、800#、1200#和2000#SiC砂纸系列打磨抛光。在丙酮、无水乙醇和去离子水中分别超声清洗15min后,25℃下干燥。采集健康志愿者身上新鲜血液,置于内含3.8wt.%柠檬酸钠作为抗凝剂的抗凝管保存。用0.9%生理盐水按4:5的比例稀释制成稀释血液样本。将试样浸泡在10mL生理盐水,37±0.5℃保温30min,加入0.2mL稀释血液样本,37±0.5℃保温60min。采用10mL生理盐水作为阴性对照组,10mL去离子水作为阳性对照组。经3000rpm离心5分钟,取上清液用Unic-7200紫外可见分光光度计545nm测量吸光度OD值,设置三组平行样以进行统计学分析。

[0141] 用以下公式计算溶血率:

[0142]
$$\text{溶血率} = (\text{实验组OD值} - \text{阴性组OD值}) / (\text{阳性组OD值} - \text{阴性组OD值}) \times 100\%$$

[0143] 实验结果表明,Zn-Si-X系锌合金的溶血率在0.1%-0.8%之间,远远小于临床使用要求的安全阈值5%,表现出良好的红细胞和血红蛋白相容性。

[0144] 实施例18

[0145] 所制备可体液降解医用Zn-Si-X系锌合金植入体的制备及其细胞相容性实验

[0146] 按实施例1-3的方法制备Zn-Si-X系锌合金,将6枚长、宽、厚度分别为10、10、2mm的上述制备的Zn-Si-X系锌合金块经γ射线消毒灭菌,置于无菌培养瓶中,按试样表面积与MEM细胞培养基体积之比为1.25cm²/mL的比例加入MEM细胞培养基,置于37℃、95%相对湿度、5%CO₂培养箱中72h,得到Zn-Si-X系锌合金浸提液原液,密封,4℃冰箱保存备用。

[0147] 浸提液与细胞接种培养及结果观察:将MG63细胞(购自于广州吉妮欧生物科技有限公司)复苏、传代后,悬浮于MEM细胞培养基中,接种于96孔培养板上,阴性对照组加入MEM细胞培养基,Zn-Si-X系锌合金浸提液组加入上述得到的稀释4倍的Zn-Si-X系锌合金浸提

液,使最终细胞浓度为 $5 \times 10^4/\text{mL}$ 。置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养,3天后取出培养板,在倒置相差显微镜下观察活细胞的形态。结果表明:细胞形貌呈现为健康伸展的梭形汇聚生长,说明Zn-Si-X系锌合金具有优异的细胞相容性。

[0148] 实施例19

[0149] Zn-Si-X系锌合金降解速率

[0150] 将按照实施例1-3的方法制备的Zn-Si-X系锌合金采用线切割制备 $10\text{mm} \times 10\text{mm} \times 1\text{mm}$ 试样。依次经400#、800#、1200#和2000#SiC砂纸系列打磨抛光。在丙酮、无水乙醇和去离子水中分别超声清洗15min后,于空气中干燥。之后在模拟体液中用电化学工作站测试合金降解速率,结果表明Zn-Si-X系锌合金的降解速率为 $0.02\text{-}0.06\text{mm/year}$,加入不同合金元素X可以有效调控合金降解速率,同时该体系锌合金降解速率约为镁合金降解速率的十分之一,更加适合于临床应用。

[0151] 各实施例可分别用于治疗用植入支架(血管支架、食道支架、肠道支架、气管支架、胆道支架或尿道支架)、骨修复器械(骨组织修复支架、接骨器、固定线、固定螺丝、固定铆钉、固定针、夹骨板、髓内针或接骨套)、颅颌面修复器械(颅骨修复网或颌面骨缺损修复支架)中的一种或多种。

[0152] 综上所述,本发明实施例提供的上述技术方案,至少具有如下有益效果:

[0153] (1) 本发明制备的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金的力学性质符合医用植入体材料的强度和韧性的要求,同时又可在体内降解,具有“可生物腐蚀降解特性”和“适宜的腐蚀速率保证提供长期有效的力学支撑”双重特性;

[0154] (2) 本发明的可降解生物医用材料Zn-Si-X系锌合金,在植入一段时间内既能发挥其金属材料的高强度特点,完成植入体的功能(如诱导新骨组织形成或者支撑狭窄的血管),又能在人体病变部位进行自身修复的同时作为“异物”逐渐被人体腐蚀降解,数量和体积逐渐减少,溶出的金属离子能被生物体吸收利用促进骨生长或代谢排除体外,最终在人体结束自身修复时金属材料植入体完全降解消失;

[0155] (3) 本发明提供的可体液降解的医用植入体无毒,具备良好的组织相容性和血液相容性。

[0156] 以上所述是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明所述原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

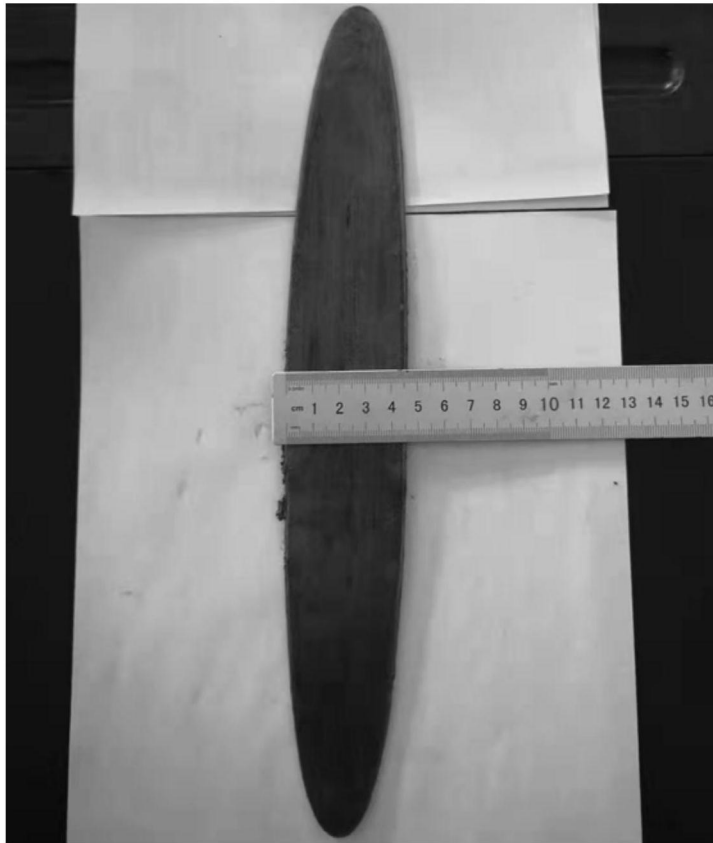


图1