



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106687077 B

(45) 授权公告日 2021. 07. 27

(21) 申请号 201580037255.8

(22) 申请日 2015.09.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106687077 A

(43) 申请公布日 2017.05.17

(30) 优先权数据
62/047,023 2014.09.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.09

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2015/050903 2015.09.07

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/035088 EN 2016.03.10

(73) 专利权人 奥西奥有限公司

地址 以色列宾亚米纳

(72) 发明人 O·普锐斯-布鲁姆 T·P·林德纳

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 李慧慧 郑霞

(51) Int.Cl.
A61F 2/28 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)

审查员 黄文惠

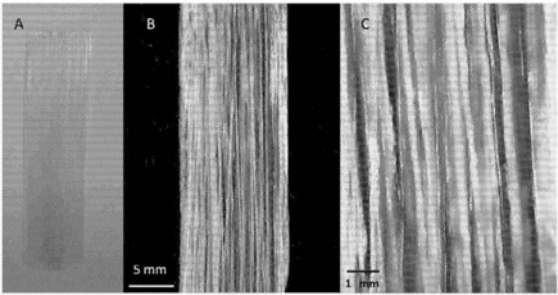
权利要求书3页 说明书24页 附图4页

(54) 发明名称

各向异性生物复合材料、包含各向异性生物
复合材料的医疗植入物及其治疗方法

(57) 摘要

增强的生物复合材料。根据至少一些实施方案,提供了并入由所述增强的可生物吸收材料构成的新型结构、对齐、取向和形式的医疗植入物,以及其治疗方法。



1. 一种包含可吸收结构材料的医疗植入物,所述可吸收结构材料包含可生物降解的复合材料,所述可生物降解的复合材料包含可吸收的增强填料和可生物降解的聚合物,所述医疗植入物的特征在于,强度和刚度特性是各向异性的;其中所述可吸收结构材料的平均密度为在 $1.3\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $3.0\text{g}/\text{cm}^3$ 的范围内;其中所述增强填料包括多种增强纤维并且其中增强纤维与所述可生物降解的聚合物的重量比在1:1至3:1的范围内;或者增强纤维在所述可生物降解的复合材料中的百分比在40%w/w至50%w/w的范围内,其中所述多种增强纤维被平行布置,其中纤维直径在 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的范围内,并且其中所述增强纤维具有穿过整个植入物的连续增强纤维。

2. 如权利要求1所述的医疗植入物,其中所述增强纤维与所述可生物降解的聚合物的重量比在1.5:1至2.5:1的范围内。

3. 如权利要求1所述的医疗植入物,其中所述可生物降解的聚合物包括均聚物或共聚物;其中所述共聚物包括无规共聚物、嵌段共聚物或接枝共聚物;并且其中所述可生物降解的聚合物包括具有天然或合成来源的线性聚合物、支化聚合物;其中所述可生物降解的聚合物包括丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、碳酸酯、二氧杂环己酮、 δ -戊内酯、1,2-二氧杂环庚酮、乙二醇、环氧乙烷、酯酰胺、 γ -羟基戊酸酯、 β -羟基丙酸酯、 α -羟基酸、羟基丁酸酯、羟基链烷酸酯、聚氨酯、聚酸酐、聚合物药物、糖;胶原、壳聚糖、透明质酸、多肽、蛋白质、聚(氨基酸)、聚丙交酯(PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA);聚乙交酯(PGA);乙交酯的共聚物;PLA的三聚物;聚缩酚肽;非对称-3,6-取代的聚-1,4-二氧六环-2,5-二酮;聚羟基链烷酸酯;PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚-对-二氧环己酮(PDS);聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯、聚(ϵ -己内酯-DL-丙交酯)共聚物;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-链烷酸;聚碳酸酯;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐);及其衍生物、共聚物和混合物。

4. 如权利要求1所述的医疗植入物,其中所述可生物降解的聚合物包括均聚物或共聚物;其中所述共聚物包括无规共聚物、嵌段共聚物或接枝共聚物;并且其中所述可生物降解的聚合物包括具有天然或合成来源的线性聚合物或树枝状聚合物;其中所述可生物降解的聚合物包括丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、1,4-二氧杂环己酮、 δ -戊内酯、1,4-二氧杂环庚-2-酮、1,5-二氧杂环庚-2-酮、乙二醇、环氧乙烷、酯酰胺、 γ -羟基戊酸酯、 β -羟基丙酸酯、 α -羟基酸、羟基丁酸酯、羟基链烷酸酯、酪氨酸碳酸酯、聚酰亚胺碳酸酯、聚亚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚酸酐、聚二氟尼柳、聚阿司匹林、蛋白质治疗剂、多糖、胶原、壳聚糖、纤维蛋白、透明质酸、多肽、聚(氨基酸)、聚丙交酯(PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA);聚乙交酯(PGA);乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC);丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物、乙交酯/L-丙交酯共聚物(PGA/PLLA)、聚丙交酯-共-乙交酯;丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物、PLA/聚环氧乙烷共聚物;聚缩酚肽;非对称-3,6-取代的聚-1,4-二氧六环-2,5-二酮;聚羟基丁酸酯(PHB);PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚-对-二氧环己酮(PDS);聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯、聚(ϵ -己内酯-DL-丙交酯)共聚物;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;

聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-链烷酸;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐);及其衍生物、共聚物和混合物。

5.如权利要求2所述的医疗植入物,其中所述可生物降解的聚合物包括均聚物或共聚物;其中所述共聚物包括无规共聚物、嵌段共聚物或接枝共聚物;并且其中所述可生物降解的聚合物包括具有天然或合成来源的线性聚合物、支化聚合物;其中所述可生物降解的聚合物包括丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、碳酸酯、二氧杂环己酮、 δ -戊内酯、1,2-二氧杂环庚酮、乙二醇、环氧乙烷、酯酰胺、 γ -羟基戊酸酯、 β -羟基丙酸酯、 α -羟基酸、羟基丁酸酯、羟基链烷酸酯、聚氨酯、聚酸酐、聚合物药物、糖;胶原、壳聚糖、透明质酸、多肽、蛋白质、聚(氨基酸)、聚丙交酯(PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA);聚乙交酯(PGA);乙交酯的共聚物;PLA的三聚物;聚缩酚肽;非对称-3,6-取代的聚-1,4-二氧六环-2,5-二酮;聚羟基链烷酸酯;PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚-对-二氧环己酮(PDS);聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯、聚(ϵ -己内酯-DL-丙交酯)共聚物;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-链烷酸;聚碳酸酯;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐);及其衍生物、共聚物和混合物。

6.如权利要求2所述的医疗植入物,其中所述可生物降解的聚合物包括均聚物或共聚物;其中所述共聚物包括无规共聚物、嵌段共聚物或接枝共聚物;并且其中所述可生物降解的聚合物包括具有天然或合成来源的线性聚合物或树枝状聚合物;其中所述可生物降解的聚合物包括丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、1,4-二氧杂环己酮、 δ -戊内酯、1,4-二氧杂环庚-2-酮、1,5-二氧杂环庚-2-酮、乙二醇、环氧乙烷、酯酰胺、 γ -羟基戊酸酯、 β -羟基丙酸酯、 α -羟基酸、羟基丁酸酯、羟基链烷酸酯、酪氨酸碳酸酯、聚酰亚胺碳酸酯、聚亚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚酸酐、聚二氟尼柳、聚阿司匹林、蛋白质治疗剂、多糖、胶原、壳聚糖、纤维蛋白、透明质酸、多肽、聚(氨基酸)、聚丙交酯(PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA);聚乙交酯(PGA);乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC);丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物、乙交酯/L-丙交酯共聚物(PGA/PLLA)、聚丙交酯-共-乙交酯;丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物、PLA/聚环氧乙烷共聚物;聚缩酚肽;非对称-3,6-取代的聚-1,4-二氧六环-2,5-二酮;聚羟基丁酸酯(PHB);PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚-对-二氧环己酮(PDS);聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯、聚(ϵ -己内酯-DL-丙交酯)共聚物;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-链烷酸;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐);及其衍生物、共聚物和混合物。

7.如权利要求4或6所述的医疗植入物,其中所述聚亚氨基碳酸酯选自聚(双酚A-亚氨基碳酸酯)或聚(氢醌-亚氨基碳酸酯)。

8.如权利要求4或6所述的医疗植入物,其中所述多糖选自淀粉、纤维素或纤维素衍生物。

9.如权利要求1-6中任一项所述的医疗植入物,其中所述增强纤维被嵌入聚合物基体中,所述聚合物基体包含一种或更多种可生物吸收的聚合物。

10. 如权利要求1所述的医疗植入物,其中纤维直径在 $8\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$ 的范围内。
11. 如权利要求10所述的医疗植入物,其中纤维直径在 $12\mu\text{m}$ 至 $18\mu\text{m}$ 的范围内。
12. 如权利要求1-6和10-11中任一项所述的医疗植入物,其中在暴露于 37°C 的模拟体液(SBF) 3天之后,保持至少45%的强度。
13. 如权利要求12所述的医疗植入物,其中在暴露于 37°C 的模拟体液(SBF) 3天之后,保持至少60%的强度。
14. 如权利要求1-6、10-11和13中任一项所述的医疗植入物,其中在暴露于 37°C 的模拟体液(SBF) 3天之后,保持至少50%的弹性模量。
15. 如权利要求14所述的医疗植入物,其中在暴露于 37°C 的模拟体液(SBF) 3天之后,保持至少70%的弹性模量。
16. 如权利要求1-6、10-11、13和15中任一项所述的医疗植入物,其中在体内植入3个月后,挠曲模量超过 15GPa 并且挠曲强度超过 150MPa 。
17. 如权利要求1-6、10-11、13和15中任一项所述的医疗植入物,其中所述医疗植入物选自由以下组成的组:骨固定板、髓内钉、关节植入物、脊柱植入物,以及用于骨折固定、肌腱重附着和脊柱固定的装置。
18. 如权利要求17所述的医疗植入物,其中所述关节植入物选自髋植入物、膝植入物或肘植入物。
19. 如权利要求17所述的医疗植入物,其中所述装置包括脊保持架。
20. 一种生物复合材料,所述生物复合材料用于医疗植入物,其包含生物相容性聚合物和多种增强纤维,其中所述增强纤维处于平行取向,其中所述生物复合材料的平均密度为在 $1.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $3.0\text{g}/\text{cm}^3$ 的范围内,其中纤维直径在 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的范围内,并且其中所述增强纤维具有穿过整个植入物的连续增强纤维。
21. 如权利要求20所述的生物复合材料,其中所述生物复合材料的平均密度为在 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $2.0\text{g}/\text{cm}^3$ 的范围内。

各向异性生物复合材料、包含各向异性生物复合材料的医疗植入物及其治疗方法

发明领域

[0001] 本发明涉及各向异性生物复合材料、包含所述生物复合材料的医疗植入物及其治疗方法,并且尤其涉及具有医疗应用的此类材料、植入物和治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 非增强的可再吸收聚合物的机械强度和模量(约3-5GPa)不足以支撑弹性模量范围为约15-20GPa的断裂的皮质骨。例如,在一篇文章中,人胫骨的弯曲模量被测量为约17.5GPa(Snyder SM Schneider E, Journal of Orthopedic Research, 第9卷,1991,第422-431页)。因此,由可再吸收聚合物构造的现有医疗植入物的适应症是有限的,并且它们的固定通常需要防止运动或大量负荷。当需要固定低应力区域(即,非承重应用)时,诸如在儿科患者中或在成人的内踝骨折、韧带联合固定、颌面部骨折或骨软骨骨折中,这些装置目前仅为一个考虑。

[0004] 最近已经引入了一类新的增强的复合生物材料(生物复合材料),其中可生物吸收性且生物相容性聚合物通过可生物吸收的生物相容性玻璃纤维增强。这些材料可实现改善的机械特性。这些材料还包括增容剂以将聚合物粘合到增强纤维。此类材料的实例在以下两个专利申请中有所描述,所述专利申请就如同在本文中完全列出一样以引用的方式完全包括在本文中:

[0005] 1.Biocompatible composite and its use(W02010122098)

[0006] 2.Resorbable and biocompatible fibre glass compositions and their uses(W02010122019)

[0007] 这些材料已在与这些专利相关的出版物中进一步描述和表征,所述出版物包括

[0008] 1.Lehtonen TJ等Acta Biomaterialia 9(2013)4868-4877

[0009] 2.Lehtonen TJ等JMech Behavior BioMed Materials.20(2013)376-386

[0010] 背景技术中描述的此类材料的开发已经专注于材料的组成:可生物吸收聚合物、增强矿物纤维、增容剂以及它们之间的组合。已经证明这些组合物能够实现比先前单独使用可生物吸收聚合物所实现的机械特性优越的机械特性。

[0011] 然而,虽然材料组成是可影响医疗植入物的机械特性的一个参数,但是当它涉及复合材料时,材料组成本身并不确保对于植入物而言足以实现其所需的生物机械功能的机械特性。事实上,具有相同组成和相同几何形状增强复合材料医疗植入物可具有迥然不同的机械特性。此外,即使在相同的植入物内,机械特性可在不同机械轴线之间以及在不同类型的机械强度测量值之间发生极大变化。

发明概要

[0012] 背景技术未教导或提出具有一个或多个期望的机械特点的生物复合材料。背景亦未教导或提出可实现期望的生物机械功能的此类材料。

[0013] “生物复合材料”意指生物相容的或适合的复合材料、和/或可与生物组织接触的

复合材料、和/或可植入到生物材料中的复合材料、和/或将在所述植入之后降解、再吸收或吸收的复合材料。

[0014] “生物相容性”意指生物相容的或适合的材料、和/或可与生物组织接触的材料、和/或可植入到生物材料中的材料。

[0015] 在至少一些实施方案中,本发明涉及克服背景技术中的缺点的增强生物复合材料。根据至少一些实施方案,提供了并入由此类增强的可生物吸收材料构成的新型结构、排列、取向和形式的医疗植入物。这些医疗植入物具有独特的机械特性。它们具有巨大的临床益处,因为这些植入物的机械特性可显著大于目前可用的可生物吸收聚合物植入物的那些机械特性。如本文所述的术语“机械特性”可任选地包括以下中的一种或多种:弹性模量、拉伸模量、压缩模量、剪切模量、弯矩、惯性矩、弯曲强度、扭转强度、剪切强度、冲击强度、压缩强度和/或拉伸强度。

[0016] 根据至少一些实施方案,植入物在至少一个机械轴线或参数方面与同一植入物内的至少一个其他机械轴线或参数相比,具有改善的机械特性。因此,植入物可被认为是各向异性的。如本文所定义的机械轴线可为绘制通过植入物(任选地穿过植入物的中心)的任何线。如本文所定义的机械参数可包括弯曲强度和刚度(抗弯曲力性)、拉伸强度和刚度(抗拉力性)、压缩强度和刚度(抗压缩力性)、剪切强度和刚度(抗剪切力性)或扭转强度和刚度(抗扭转力性)。

[0017] 任选地,与另一个轴线或参数相比,在一个轴线或参数中改善的机械特性增加至少50%,并且优选地增加至少100%,更优选地增加至少200%、300%、400%,并且最优选地增加至少500%或之间的任何整数值。

[0018] 任选地,与具有相同组成但具有无定形或非对齐内部结构的植入物相比,在植入物的一个轴线或参数中改善的机械特性可选地或另外地增加至少50%,并且优选地增加至少100%,更优选地增加至少200%、300%、400%,并且最优选地增加至少500%或之间的任何整数值。

[0019] 任选地,改善的机械特性为强度,并且与另一个轴线或参数相比,一个轴线或参数中的强度增加至少50MPa。优选地,强度增加至少100MPa,更优选地增加至少200MPa、300MPa、400MPa,并且最优选地增加至少500MPa或之间的任何整数值。

[0020] 任选地,改善的机械特性为强度,并且与具有相同组成但具有无定形或非对齐内部结构的植入物相比,植入物的一个轴线或参数中的强度可选地或另外地增加至少50MPa,并且优选地增加至少100MPa,更优选地增加至少200MPa、300MPa、400MPa,并且最优选地增加至少500MPa或之间的任何整数值。

[0021] 任选地,改善的机械特性为弹性模量,并且与另一个轴线或参数相比,一个轴线或参数中的模量增加至少3GPa。优选地,模量增加至少5GPa,更优选地增加至少8GPa、12GPa、16GPa,并且最优选地增加至少20GPa或之间的任何整数值。

[0022] 任选地,改善的机械特性为弹性模量,并且与具有相同组成但具有无定形或非对齐内部结构的植入物相比,植物的一个轴线或参数中的模量可选地或另外地增加至少3GPa。优选地,模量增加至少5GPa,更优选地增加至少8GPa、12GPa、16GPa,并且最优选地增加至少20GPa或之间的任何整数值。

[0023] 根据至少一些实施方案,与无定形(非对齐)材料相比,植入物的一个或多个片段

在一个机械轴线中的各向异性优选地大于10%、50%、100%、200%、300%、500%或之间的任何整数数值。

[0024] 根据至少一些实施方案,与另一个轴线相比,植入物的一个或多个片段在一个机械轴线中的各向异性优选地大于10%、50%、100%、200%、500%、1000%或之间的任何整数数值。

[0025] 根据至少一些实施方案,提供了在一个机械轴线中与另一个机械轴线相比(例如,弯曲强度相对于拉伸强度)10%、50%、100%、200%、300%或之间的任何整数值的相对更高的强度。

[0026] 根据至少一些实施方案,提供了如与另一个机械轴线相比在一个机械轴线中所测量的10%、30%、50%、100%、200%或之间的任何整数值的相对更高的弹性模量。

[0027] 不希望受限于封闭的列表或单一假设,本文所述的生物复合材料植入物相对于金属或其他永久植入物(包括不可吸收的聚合物和增强的聚合物或复合植入物)表现出显著的益处,它们可被接受它们的受试者的身体吸收,并且因此预期所述植入物在植入之后在体内降解。同样不希望受限于封闭的列表或单一假设,它们相对于先前的可吸收植入物还表现出显著的益处,因为它们在至少一个机械轴线中比非增强可吸收聚合物植入物更坚固且更坚硬。事实上,这些增强复合聚合物材料甚至可接近皮质骨的强度和刚度,使它们成为用于承重性矫形植入物应用的第一可吸收材料。

[0028] 在基础水平上,在增强的生物复合材料植入物与来自金属、塑料和其他传统医疗植入物材料的先前植入物之间存在巨大差异。传统的医疗植入物材料为各向同性的,以使得它们的机械特性在所有轴线中均是相同的。这简化了植入物设计,因为植入物的机械强度仅基于植入物的几何形状和材料的固有材料特性来确定。不希望受限于封闭的列表或单一假设,对于增强的生物复合材料植入物,生物复合材料(即,无定形或非对齐形式的生物复合材料)的固有材料特性实际上相当低,并且可近似单独的聚合物的机械特性。因此,由这些生物复合材料构造的植入物的植入物几何形状并未固有地确定在机械上坚固或坚硬的植入物。

[0029] 然而,在至少一些实施方案中,本发明的医疗植入物能够超过先前的可生物吸收植入物(包括先前的生物复合材料植入物)在一个或多个机械轴线方面和一个或多个机械参数方面的机械特性。优选地,这些植入物的特征在于结构和形式,其中增强纤维在植入物内对齐以便在轴线中提供植入物承重强度和刚度,在所述轴线中在生物机械上需要这些特性。因此,整个植入物或植入物的片段是各向异性的(即,它们在不同轴线中具有不同机械特性)。使用这些各向异性植入物,植入物机械设计不能仅依赖于每个部件的几何形状。相反,增强纤维在植入物内的特定对齐和所得的各向异性机械轮廓为确定植入物的生物机械功能方面的关键参数。

[0030] 除了与各向异性医疗植入物有关的机械考虑之外,存在的另外的限制在于使用这些增强生物复合材料的医疗植入物由于与由这些复合材料生产部件相关的限制而不能根据现有的植入物设计来设计。

[0031] 例如,金属植入物或永久聚合物植入物可通过机械加工来生产。甚至可机械加工纤维增强的永久聚合物植入物,而不会不利地影响机械特性。然而,可吸收的增强复合材料植入物不能在未对下面的材料造成损害的情况下进行机械加工,因为机械加工将暴露来自

聚合物的增强纤维,因此致使一旦它们在植入之后直接暴露于体液,它们的强度就快速劣化。

[0032] 在光谱的另一端,可使用直接的注射成型工艺来制造纯聚合物或非常短(<4mm)的纤维增强聚合物植入物。然而,这些材料的注射成型并未产生足够坚固的植入物。因此,需要专门的设计和生方法来设计并生产可得益于先前描述的增强可生物吸收复合材料的优越机械特性的植入物。

[0033] 如本文所用的术语“可生物降解的”还是指在体内可降解、可再吸收或可吸收的材料。

[0034] 术语“承重的”任选地还包括部分承重的。根据各种实施方案,装置(植入物)的承重性质可任选地包括以下的挠曲强度:高于200MPa,优选地高于300MPa,更优选地高于400MPa、500MPa,并且最优选地高于600MPa或之间的任何整数。

[0035] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域普通技术人员通常所理解含义相同的含义。本文所提供的材料、方法和实施例仅为说明性的,并且不旨在成为限制性的。

[0036] 附图简述

[0037] 本发明仅通过举例的方式并参考附图而在本文中描述。现在特别详细地参照附图,应强调的是,所示的细节仅是作为举例并且仅是出于说明性地讨论本发明优选实施方案的目的,并且为了提供被认为是最适用和最易理解的本发明的原理和概念方面的描述而呈现。有鉴于此,不应试图使本发明的结构细节的展示程度超过对本发明的基本理解所必需的程度,而结合附图的描述会使得本领域的技术人员明白本发明的若干形式可如何在实践中体现。

[0038] 在附图中:

[0039] 图1示出了根据本发明的至少一些实施方案的一些示例性板;

[0040] 图2示出了生物复合材料板的各向异性特性,如通过具有相同组成但具有以0°(平行)或90°(垂直)与植入物样品(n=4)的纵向轴线对齐的大多数层的样品的机械特性的巨大差异所证明的;

[0041] 图3A和图3B示出了样品的代表性实例。图3A示出了具有纤维取向垂直于植入物纵向轴线的大多数层的样品。图3B示出了具有纤维取向平行于植入物纵向轴线的大多数层的样品;

[0042] 图4显示生物复合材料板的各向异性特性直接受纤维取向影响,如通过具有相同组成但具有非对齐层(无定形的)或具有以0°(平行)或90°(垂直)与植入物样品(n=4)的纵向轴线对齐的层的样品的机械特性的巨大差异所证明的;

[0043] 图5A-图5C示出了代表性样品实例。图5A示出了无定形纤维取向样品;图5B示出了具有纤维取向垂直于植入物纵向轴线的大多数层的样品。图5C示出了具有纤维取向平行于植入物纵向轴线的大多数层的样品;

[0044] 图6示出了示例性生物复合材料样品暴露于强制降解后的弹性模量;

[0045] 图7示出了示例性生物复合材料样品暴露于强制降解后的挠曲强度;

[0046] 图8A和图8B是5cm长、2mm OD、1mm ID的代表性中空销针植入物的照片。图8A是销针沿其长度的图片;图8B是销针的横截面的图片;

[0047] 图9A和图9B是5cm长、2mm OD的代表性销针的照片。图9A是销针沿其长度的图片；图9B是销针的横截面的图片。

[0048] 图10示出了由于在强制降解的条件下孵育而引起的机械特性的减少；并且

[0049] 图11A和图11B示出了图形有限元模拟。图11A示出了具有由如图11B所示的5个层制成的壁厚的中空圆柱销针植入物上的力分布。

[0050] 一些实施方案的详述

[0051] 根据本发明的至少一些实施方案的医疗植入物适用于承重性矫形植入物应用，并且包含一种或多种可生物吸收材料，其中持续的机械强度和刚度对于适当的植入物功能而言是关键的。

[0052] 根据本发明的至少一些实施方案，提供了由增强的可生物吸收复合材料制成的矫形植入物，诸如用于骨固定的那些矫形植入物。具体地，根据至少一些实施方案的植入物并入了可仅使用增强的可生物吸收复合材料来实现的特点、特征或特性或特别有利于由这些类型的材料构成的植入物的特点、特征或特性或者任选地两者在单一植入物中的组合。

[0053] 不希望受限于封闭的列表，材料特定的设计益处任选地通过由此材料制造的植入物的以下独特特点中的一个或多个提供：

[0054] 1. 可吸收结构植入物，其中强度和刚度特性是各向异性的。这些植入物的抗弯曲性和其他机械特性极大地取决于部件的具体设计和增强纤维在部件内的对齐的具体设计。因此，可有效地设计此类植入物，以使得它们在必要的轴线（例如，挠曲刚度）方面提供足够的支撑，而不包含将在其余轴线（例如，拉伸刚度）方面提供等效支撑的过量材料。

[0055] 2. 用于可吸收植入物的低轮廓/微创/材料有效设计，其利用增强的可吸收复合材料的强度和刚度特点，以产生以最小轮廓实现骨固定的植入物。“最小轮廓”是指与不是由此类复合材料制成的等效的当前可用植入物相比，植入物的尺寸在至少一个维度中减小。

[0056] 3. 承重性可吸收骨植入物，其不同于未接近皮质骨的刚度的先前的可吸收植入物。

[0057] 4. 小功能特征，诸如锚定件、脊、齿等，其需要增强以便足够坚固地起作用。先前的可吸收材料可能已经不具有用于此类特征的足够强度。

[0058] 5. 根据纤维增强复合材料特定制造技术（诸如压缩成型、拉挤成型等）生产的能力。

[0059] 6. 与可由使用高模量（诸如金属）植入物所引起的应力梯级或应力屏蔽的创伤相比，对包括软组织和骨组织的周围组织的损伤减少。

[0060] 因此，根据至少一些实施方案，本发明提供了出于承重目的而适用作结构固定的医疗植入物，从而展现出持续的机械特性。

[0061] 根据至少一些实施方案，本发明还包括可生物降解的复合材料，其中现有技术材料的缺点可被最小化或甚至消除，即复合材料在体内保持其强度和模量持续足以用于例如骨愈合的一段时间。

[0062] 如在此所用的机械强度包括但不限于弯曲强度、扭转强度、冲击强度、压缩强度以及拉伸强度。

[0063] 在至少一些实施方案中，目前要求保护的发明涉及包含生物相容性聚合物和多种增强纤维的生物复合材料，其中所述增强纤维以平行取向定向。

[0064] 生物复合材料具有一种或多种机械特性,其特征在于与具有以非平行取向定向的增强纤维的这种材料相比有所增加的范围或程度。任选地,这种非平行取向为垂直或无定形(非定向)取向、弹性模量、拉伸模量、压缩模量、剪切模量、弯矩、惯性矩、弯曲强度、扭转强度、剪切强度、冲击强度、压缩强度和/或拉伸强度。增加的范围或程度可任选地为至少两倍大、至少五倍大、至少十倍大、至少二十倍大、至少五十倍大或至少一百倍大或之间的任何整数值。

[0065] 任选地,机械特性可包括挠曲强度、弹性模量和最大负荷中的任何一个、它们中的任一对或它们中的所有。任选地,密度和/或体积不变或者在5%内、在10%内、在15%内、在20%内、之间的任何整数值或高达50%的任何整数值内类似。

[0066] 任选地,本文所述的生物复合材料植入物是可膨胀的,具有至少0.5%的可膨胀性、至少1%、2%的可膨胀性和小于20%的可膨胀性,优选地小于10%或之间的任何整数值。

[0067] 任选地,在一个机械轴线中的可膨胀性大于在第二机械轴线中的可膨胀性。优选地,轴线之间的膨胀百分比(%)的差异为至少10%、至少25%、至少50%或至少100%或之间的任何整数值。

[0068] 在暴露于生物条件下1小时、12小时、24小时、48小时、五天、一周、一个月、两个月或六个月或之间的任何时间值之后,生物复合材料植入物优选地保留挠曲强度、模量和/或最大负荷和/或体积的至少10%、至少20%、至少50%、至少60%、至少75%、至少85%或高达100%或之间的任何整数值。“生物条件”是指温度处于30C-40C之间,但优选地处于37C下。任选地,在“模拟体液”条件下,流体条件也可复制身体内的那些流体条件。

[0069] 植入物或植入物片段的挠曲强度优选地为至少200MPa、至少400mPa、至少600mPa、至少1000mPa或之间的任何整数值。

[0070] 相关的植入物可包括骨固定板、髓内钉、关节(髋、膝、肘)植入物、脊柱植入物和用于诸如骨折固定、肌腱重附着、脊柱固定和脊保持架的此类应用的其他装置。

[0071] 根据至少一些实施方案,提供了用于骨或软组织固定的医疗植入物,其包含可生物降解的复合材料,其中所述复合材料任选地且优选地具有以下特性:

[0072] (i) 其中可生物降解的复合材料包括一种或多种可生物降解的聚合物和可再吸收的增强纤维;并且

[0073] (ii) 其中构成所述医疗植入物的一个或多个片段具有在6GPa至30GPa范围内的最大挠曲模量和在100MPa至1000MPa范围内的挠曲强度;并且

[0074] (iii) 其中所述复合材料的平均密度为1.1-3.0g/cm³范围内。

[0075] 优选地,复合材料的平均密度为1.2-2.0g/cm³的范围内。

[0076] 更优选地,复合材料的平均密度为1.3-1.6g/cm³的范围内。

[0077] 优选地,弯曲模量为10GPa至28GPa的范围内,并且更优选地为15至25GPa的范围内。

[0078] 优选地,挠曲强度为200-800MPa的范围内。更优选地为400-800MPa。

[0079] 在本发明的一个优选实施方案中,在暴露于50℃的模拟体液(SBF) 3天之后保留至少50%的弹性模量。更优选地保留至少70%,并且甚至更优选地保留至少80%。

[0080] 在本发明的一个优选实施方案中,在暴露于50℃的模拟体液(SBF) 3天之后保留至

少20%的强度。更优选地保留至少30%，并且甚至更优选地保留至少40%。

[0081] 在本发明的一个优选实施方案中，在暴露于37℃的模拟体液 (SBF) 3天之后保留至少50%的弹性模量。更优选地为至少70%，并且甚至更优选地为至少85%。

[0082] 在本发明的一个优选实施方案中，在暴露于37℃的模拟体液 (SBF) 3天之后保留至少30%的强度。更优选地为至少45%，并且甚至更优选地为至少60%。

[0083] 具体地，关于含有一个或多个可能是各向异性的片段的本文描述的医疗植入物，这种各向异性反映了与先前在医疗植入物以及特别是矫形植入物中接受的各向异性的显着偏差，因为各向异性结构产生在一个或多个轴线中存在机械特性的植入物，所述机械特性小于可由构成植入物的材料实现的最佳机械特性。相比之下，传统植入物依赖于构成它们的材料的均匀机械特性，因为这不需要在任何轴线中折衷。

[0084] 各向异性方法仅能在生物机械分析之后应用，以确定在某些轴线中与其他轴线相比需要更大的植入物机械特性。例如，植入物可能经受非常高的弯曲力，但仅经受额定张力，并且因此需要对弯曲力更多地强调。医疗植入物中的其他相关轴线的力可包括拉力、压缩力、弯曲力、扭转力、剪切力、拉拔(从骨中)力等。

[0085] 存在影响植入物的机械特性的几个因素。

[0086] 如上所述，材料组成单独产生大体上均匀的或各向同性的结构。不希望受限于封闭的列表或单一假设，在纤维增强的生物复合材料医疗植入物内，各向异性结构可由以下特点中的一个或多个引起：

[0087] 1. 增强纤维与生物聚合物的重量比。优选地，此比例为1:1至3:1的范围内，并且更优选地为1.5:1至2.5:1的范围内。

[0088] 2. 医疗植入物的密度(此特点也在一定程度上由增强纤维与聚合物的比率确定)

[0089] 3. 增强纤维的直径。平均纤维直径优选地在5与50 μm 之间。更优选在10-30 μm 之间。

[0090] 4. 纤维长度(连续纤维、长纤维、短纤维)。优选地，具有连续纤维增强，所述连续纤维增强具有穿过整个植入物的纤维。

[0091] 5. 纤维或纤维层的对齐。优选地，在植入物的每个片段中，大多数纤维或纤维层与将暴露于最高弯曲力的轴线对齐或部分对齐。如果部分对齐，则优选地处于轴线的45°角内。

[0092] 6. 在任何给定方向中对齐的纤维或纤维层的数目。优选地，纤维层的厚度为0.1至1mm，并且更优选为0.15至0.25mm。

[0093] 7. 纤维层的顺序。

[0094] 在本发明的一个实施方案中，医疗植入物为销针、螺钉或引线。

[0095] 优选地，具有2mm外直径的销针或引线将具有大于200N的剪切负荷承载能力。更优选地，2mm销针的剪切负荷承载能力将超过400N，并且最优选地将超过600N。

[0096] 可生物吸收的聚合物

[0097] 在本发明的一个优选实施方案中，可生物降解的复合材料包括可生物吸收的聚合物。

[0098] 本文所述的医疗植入物可由任何可生物降解的聚合物制成。可生物降解的聚合物可为均聚物或共聚物，包括无规共聚物、嵌段共聚物或接枝共聚物。可生物降解的聚合物可为线性聚合物、支化聚合物或树枝状聚合物。可生物降解的聚合物可具有天然或合成来源。

合适的可生物降解的聚合物的实例包括但不限于诸如由以下制成的那些聚合物的聚合物：丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、碳酸酯（例如，三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯等）、二氧杂环己酮（例如，1,4-二氧杂环己酮）、 δ -戊内酯、1,二氧杂环庚酮(1,dioxepanone)) 例如1,4-二氧杂环庚-2-酮和1,5-二氧杂环庚-2-酮)、乙二醇、环氧乙烷、酯酰胺、 γ -羟基戊酸酯(γ -hydroxyvalerate)、(β -羟基丙酸酯、 α -羟基酸、羟基丁酸酯(hydroxybuterate)、聚(原酸酯)、羟基链烷酸酯、酪氨酸碳酸酯、聚酰亚胺碳酸酯、聚亚氨基碳酸酯诸如聚(双酚A-亚氨基碳酸酯)和聚(氢醌-亚氨基碳酸酯)、(聚氨酯、聚酸酐、聚合物药物(例如聚二氟尼柳(polydiflunisol)、聚阿司匹林和蛋白质治疗剂(及其共聚物和组合。合适的天然可生物降解的聚合物包括由以下制成的那些聚合物：胶原、甲壳质、壳聚糖、纤维素、聚(氨基酸)、多糖、透明质酸、gut、其共聚物和衍生物以及组合。

[0099] 根据本发明，可生物降解的聚合物可为共聚物或三聚物，例如：聚丙交酯(PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA)；聚乙交酯(PGA)；乙交酯的共聚物、乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC)；PLA的其他共聚物，诸如丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物、乙交酯/L-丙交酯共聚物(PGA/PLLA)、聚丙交酯-共-乙交酯；PLA的三聚物，诸如丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物、PLA/聚环氧乙烷共聚物；聚缩酚肽；非对称-3,6-取代的聚-1,4-二氧六环-2,5-二酮；聚羟基链烷酸酯；诸如聚羟基丁酸酯(PHB)；PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV)；聚-b-羟基丙酸酯(PHPA)；聚-对-二氧环己酮(PDS)；聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯(caprolactone)、聚(ϵ -己内酯-DL-丙交酯)共聚物；甲基丙烯酸甲酯-N-乙基吡咯烷酮共聚物；聚酯酰胺；草酸的聚酯；聚二氢吡喃；聚烷基-2-氰基丙烯酸酯；聚氨酯(PU)；聚乙烯醇(PVA)；多肽；聚-b-苹果酸(PMLA)；聚-b-链烷酸(alkanbic acid)；聚碳酸酯；聚原酸酯；聚磷酸酯；聚(酯酸酐)；及其混合物；以及天然聚合物，诸如糖、淀粉、纤维素和纤维素衍生物、多糖、胶原、壳聚糖、纤维蛋白、透明质酸、多肽以及蛋白质。还可使用任何上述聚合物的混合物及其各种形式。

[0100] 可生物降解的复合材料优选地在聚合物基体中体现，所述聚合物基体可任选地包含任何以上聚合物。任选地且优选地，它可包含选自以下组成的组的聚合物：可生物吸收聚酯、PLLA(聚-L-丙交酯)、PDLLA(聚-DL-丙交酯)、PLDLA、PGA(聚乙醇酸)、PLGA(聚丙交酯-乙醇酸)、PCL(聚己内酯)、PLLA-PCL及其组合。如果使用PLLA，则基体优选地包含至少30% PLLA，更优选地为50%，并且最优选地为至少70% PLLA。如果使用PDLA，则基体优选地包含至少5% PDLA，更优选地为至少10%，最优选地为至少20% PDLA。

[0101] 任选地，聚合物基体(独立于增强纤维)的特性粘度(IV)为0.2-6dl/g的范围内，优选地为1.0至3.0dl/g，更优选地为1.5至2.4dl/g的范围内，并且最优选地为1.6至2.0dl/g的范围内。

[0102] 特性粘度(IV)为用于测量分子大小的粘度测定法。IV基于聚合物溶液通过窄毛细管的流动时间相对于纯溶剂通过毛细管的流动时间。

[0103] 增强的生物复合材料

[0104] 根据本发明的至少一些实施方案，医疗植入物包含增强的生物复合材料(即，包括前述聚合物并且还并入通常为纤维形式的增强填料以增加聚合物的机械强度的可生物吸收复合材料)。为了避免疑义，术语“填料”和“纤维”可互换使用以描述增强材料结构。

[0105] 在本发明的一个更优选的实施方案中,增强的可生物吸收聚合物为由任何上述可生物吸收聚合物和优选地为纤维形式的增强填料构成的增强的聚合物组合物。增强填料可由有机或无机(即,天然或合成)材料构成。增强填料可为可生物降解的玻璃或玻璃状材料、陶瓷、矿物组合物(任选地包括羟基磷灰石、磷酸三钙、硫酸钙、磷酸钙中的一种或多种)、纤维素材料、纳米金刚石或本领域中已知增加可生物吸收聚合物的机械特性的任何其他填料。填料还可任选地为可生物吸收聚合物本身的纤维。优选地,增强纤维由可生物吸收的玻璃、陶瓷或矿物组合物构成。

[0106] 优选地,增强纤维由基于二氧化硅的无机化合物构成,以使得增强纤维包括可生物再吸收的玻璃纤维,其也可称为生物玻璃纤维复合材料。

[0107] 根据至少一些实施方案,可生物再吸收玻璃纤维可任选地具有以下摩尔%范围(作为相对于玻璃纤维组成的百分比)内的氧化物组成:

[0108] Na_2O :11.0摩尔%-19.0摩尔%

[0109] CaO :9.0摩尔%-14.0摩尔%

[0110] MgO :1.5摩尔%-8.0摩尔%

[0111] B_2O_3 :0.5摩尔%-3.0摩尔%

[0112] Al_2O_3 :0摩尔%-0.8摩尔%

[0113] P_2O_5 :0.1摩尔%-0.8摩尔%

[0114] SO_2 :67摩尔%-73摩尔%

[0115] 但是优选地在以下摩尔%范围内:

[0116] Na_2O :12.0摩尔%-13.0摩尔%

[0117] CaO :9.0摩尔%-10.0摩尔%

[0118] MgO :7.0摩尔%-8.0摩尔%

[0119] B_2O_3 :1.4摩尔%-2.0摩尔%

[0120] P_2O_5 :0.5摩尔%-0.8摩尔%

[0121] SiO_2 :68摩尔%-70摩尔%

[0122] 另外的任选可生物再吸收玻璃组合物在以下专利申请中有所描述,所述专利申请就如同在本文中完全列出一样以引用的方式特此并入:Biocompatible composite and its use(W02010122098);以及Resorbable and biocompatible fibre glass compositions and their uses(W02010122019)。

[0123] 增强纤维的拉伸强度优选地为1200-2800MPa的范围内,更优选地为1600-2400MPa的范围内,并且最优选为1800-2200MPa的范围内。

[0124] 增强纤维的弹性模量优选地为30-100GPa的范围内,更优选地为50-80GPa的范围内,并且最优选地为60-70GPa的范围内。

[0125] 增强填料优选地以纤维形式并入生物复合材料的可生物吸收聚合物基体中。优选地,此类纤维为连续纤维。

[0126] 优选地,连续纤维在植入物内对齐,以使得纤维的末端不在植入物的表面处打开。

[0127] 优选地,纤维均匀地分布在植入物内。

[0128] 特别是在可生物吸收纤维增强复合材料中,实现许多医疗植入物应用所需要的高强度和刚度可能需要使用连续纤维增强,而不是短纤维增强或长纤维增强。这产生了与先

前和由包含短纤维或长纤维增强聚合物的聚合物或复合材料生产的医疗植入物一起使用的植入物结构、架构、设计和生产技术的显著差异。这些植入物最常使用注射成型生产技术来生产,或者偶尔使用3-D打印生产技术来生产。这些植入物的生产通常涉及材料在整个植入物中的均匀性,并且然后完成的植入物由主要的各向同性材料构成。然而,在连续的纤维增强的情况下,纤维必须小心地对齐,以使得每个纤维或纤维束沿着复合材料内的路径,这样使得它们将沿着植入物内的特定轴线提供增强,以在最需要抗应力性时提供抗应力性。

[0129] 在至少一些实施方案中,本发明提供了来自连续纤维增强的可生物吸收复合材料的植入物组成,所述植入物组成是由先前可生物吸收植入物向前的重要一步,因为它们可实现可持续的高承重强度和刚度。此外,本发明的许多实施方案另外使用具有小体积的有效植入物来促进这些高强度水平,因为植入物的各向异性性质可允许植入物在需要那些特性的轴线上实现高机械特性(例如,在抗弯曲性方面),而不需要在所有其他轴线上均匀地提供高机械特性所需的另外体积。

[0130] 根据至少一些实施方案,提供了一种包括多个复合层的医疗植入物,所述层包含可生物降解的聚合物和多个单向对齐的连续增强纤维。任选地且优选地,可生物降解的聚合物在可生物降解的复合材料中体现。还任选地且优选地,纤维嵌入在包含一种或多种可生物吸收聚合物的聚合物基体中。

[0131] 根据至少一些实施方案,复合层各自由一个或多个复合带构成,所述带包含可生物降解的聚合物和多个单向对齐的连续增强纤维。任选地且优选地,可生物降解的聚合物在可生物降解的复合材料中体现。还任选地且优选地,纤维嵌入在包含一种或多种可生物吸收聚合物的聚合物基体中。

[0132] 优选地,复合带层包含用聚合物预浸渍的增强纤维。

[0133] 优选地,每个复合层的厚度为0.05mm-0.5mm,更优选地为0.15-0.35mm,并且最优选地为0.1-0.25mm。

[0134] 优选地,每个复合带的宽度为2-30mm,更优选地,带的宽度为4-16mm,并且最优选地,宽度为6-12mm。

[0135] 优选地,相对于整个复合带材料,复合带内的增强纤维含量为20%-70%的范围内,更优选地为30%-60%的范围内,更优选地为40%-50%的范围内,并且最优选为45%-50%。

[0136] 任选地且优选地,植入物内的纤维增强的可生物降解复合材料具有超过10GPa的挠曲模量和超过100MPa的挠曲强度。

[0137] 任选地,植入物内的纤维增强的可生物降解复合材料的挠曲强度为200-1000MPa的范围内,优选地为300-800MPa,更优选地为400-800MPa的范围内,并且最优选地为500-800MPa的范围内

[0138] 任选地,植入物内的纤维增强的可生物降解复合材料的弹性模量为10-30GPa的范围内,优选地为12-28GPa,更优选地为16-28GPa的范围内,并且最优选地为20-26GPa的范围内。

[0139] 任选地,纤维可与纵向轴线成一定角度(即,在对角线上)对齐,以使得纤维的长度可大于植入物长度的100%。任选地且优选地,大多数增强纤维相对于纵向轴线成小于90°,可选地小于60°,或任选地小于45°的角度对齐。

[0140] 优选地,植入物优选地包括2-20个之间的复合带层,更优选地为2-10个之间的层,并且最优选地为2-6个之间的层;其中每个层可在不同方向上对齐,或者一些层可在与其他层相同的方向上对齐。

[0141] 优选地,在至少一些层中的纤维之间的最大角度大于每个层中的纤维与纵向轴线之间的角度。例如,一个增强纤维层可与纵向轴线对齐并且成右对角线,而另一层可与纵向轴线成左对角线对齐。

[0142] 任选地且优选地,复合组合物另外包含增容剂,例如其为如W02010122098中所述的这种试剂,所述专利就如同完全列出在本文中一样以引用的方式特此并入。

[0143] 增强纤维直径优选地为2-40um的范围内,优选地为8-20um,最优选地为12-18um(微米)。

[0144] 优选地,植入物仅包含一种增强纤维的组合物。

[0145] 优选地,纤维不在植入物的表面处打开。

[0146] 先前已经记载了增强的聚合物组合物的许多实例。例如:A biocompatible and resorbable melt derived glass composition where glass fibers can be embedded in a continuous polymer matrix(EP 2 243 749 A1)、Biodegradable composite comprising a biodegradable polymer and 20-70vol% glass fibers(W02010128039 A1)、Resorbable and biocompatible fiber glass that can be embedded in polymer matrix(US 2012/0040002 A1)、Biocompatible composite and its use(US 2012/0040015 A1)、Absorbable polymer containing poly[succinimide] as a filler(EP0 671 177 B1)。

[0147] 在本发明的一个更优选的实施方案中,增强填料与可生物吸收聚合物共价结合,以使得增强效果维持一段延长的时段。这种方法已经在US 2012/0040002 A1和EP 2243500B1中有所描述,所述专利就如同完全列出在本文中一样以引用的方式特此并入,所述专利讨论了包含生物相容性玻璃、生物相容性基体聚合物和能够形成共价键的偶联剂的复合材料。

[0148] 植入物的制造

[0149] 任何上述可生物吸收聚合物或增强的可生物吸收聚合物可制造成用于与本发明一起使用的任何期望的物理形式。聚合物基材可例如通过压缩成型、浇铸、注射成型、拉挤成型、挤出成型、缠绕成型、复合流动成型(CFM)、机械加工或本领域技术人员已知的任何其他制造技术来制造。聚合物可制成任何形状,诸如板、螺钉、钉子、纤维、薄片、杆、缝钉、夹子、针、管、泡沫或适用于医疗装置的任何其他构造。

[0150] 承重性机械强度

[0151] 本发明特别涉及可用于医疗应用中的可生物吸收复合材料,所述医疗应用需要与骨的刚度相比的高强度和刚度。这些医疗应用需要医疗植入物承受由身体施加的或向身体施加的全部负荷或部分负荷,并且因此可通常称为“承重性”应用。这些医疗应用包括骨固定、骨折固定、腱再附着、关节置换、脊柱固定、以及脊保持架。

[0152] 从用于承重性医疗植入物的可生物吸收复合材料(诸如增强的可生物吸收聚合物)中优选的挠曲强度为至少200MPa,优选地高于400MPa,更优选地高于600MPa,并且甚至更优选地高于800MPa。用于与本发明一起使用的可生物吸收复合材料的弹性模量(或杨氏

模量) 优选地为至少10GPa, 更优选地高于15GPa, 并且甚至更优选地高于20GPa但不超过100GPa, 并且优选地不超过60GPa。

[0153] 持续的机械强度

[0154] 需要本发明的可生物吸收的承重性医疗植入物维持其机械特性(高强度和刚度)持续一段延长的时段以允许足够的骨愈合。强度和刚度优选地维持高于皮质骨的强度和刚度, 分别为约150-250MPa和15-25GPa, 在体内(即在生理环境中)持续至少3个月的时期, 优选地为至少6个月, 并且甚至更优选地持续至少9个月。

[0155] 更优选地, 挠曲强度保持高于400MPa, 并且甚至更优选地保持高于600MPa。

[0156] 本发明克服了先前方法的局限性, 并且提供了由可生物降解的组合物构成的医疗植入物, 所述医疗植入物保持其高机械强度和刚度持续足以完全支撑骨再生和康复的一个延长的时段。

[0157] 如本文所用的“可生物降解的”是包括由于在分散于体内的情况下降解而分解的材料(例如聚合物)的一般化术语。在体内可生物降解材料的质量的减少可能是由宿主组织内的物理化学条件(例如, 湿度、pH值)催化的被动过程的结果。在可生物降解的一个优选实施方案中, 在体内可生物降解材料的质量的减少还可由于降解副产物的简单过滤或者在材料的代谢(“生物再吸收”或“生物吸收”)之后通过天然途径来消除。在任一情况下, 质量的减少可导致初始异物的部分或完全消除。在一个优选的实施方案中, 所述可生物降解的复合材料包括由于在水性环境中的大分子降解而经历链断裂的可生物降解的聚合物。

[0158] 如果聚合物能够分解成可代谢或从身体中消除而没有危害的小无毒片段, 则所述聚合物为如本文所述的“可吸收的”。通常, 可吸收聚合物在暴露于身体组织时膨胀、水解并降解, 从而导致显着的重量损失。在一些情况下, 可酶促地催化水解反应。完全的生物吸收(即, 完全的重量损失)可能需要一些时间, 尽管优选地, 完全的生物吸收在24个月内发生, 最优选地在12个月内发生。

[0159] 术语“聚合物降解”意指相应聚合物的分子量的减少。相对于优选在本发明范围内使用的聚合物, 所述降解由于酯键的裂解而由游离水诱导。如例如在如实施例所述的生物材料中使用的聚合物的降解遵循本体溶蚀的原理。因此, 分子量的连续减少先于高度显着的质量损失。此类质量损失归因于降解产物的溶解度。用于测定水诱导的聚合物降解的方法为本领域熟知的, 诸如降解产物的滴定、粘度测定法, 差示扫描量热法(DSC)。

[0160] 本体降解是指以下降解过程: 存在流体通过正在降解的材料(诸如, 植入物的主体)的至少一些灌注, 从而潜在地降解植入物材料的本体(与单独的外表面相反)。这个过程具有许多效果。不希望限于封闭的列表, 此类本体降解意味着简单地使植入物更大或更厚可能不会引起残留强度提高。

[0161] 表面降解是指其中外表面经历降解的降解过程。然而, 如果几乎不存在或不存在流体通过正在降解的材料的灌注, 那么预期植入物非表面的部分相对于其中发生或更广泛地发生所述灌注的植入物具有提高的残留强度。

[0162] 临床应用

[0163] 本文讨论的医疗植入物通常用于骨折复位和固定以恢复解剖关系。所述固定任选地且优选地包括以下中的一种或多种, 并且更优选地包括以下中的所有: 稳定固定、保留血液到骨和周围软组织的供给以及部件和患者的早期主动松动。

[0164] 存在若干示例性、说明性、非限制性类型的骨固定植入物,对此,根据本发明的至少一些实施方案描述的材料和概念可以是相关的,所述植入物如下:

[0165] 螺钉

[0166] 螺钉用于内部骨固定,并且存在基于骨折的类型和将使用螺钉的方式的不同设计。螺钉具有用于不同尺寸的骨的不同尺寸。螺钉可单独用于保持骨折,也可与板、杆或钉子一起使用。在骨愈合后,螺钉可留在适当位置或移除。

[0167] 螺钉具有螺纹,尽管螺纹可能是完整的或部分的。螺钉可包括压缩螺钉、锁紧螺钉和/或空心螺钉。对于较小的骨固定而言,螺钉外直径可小至0.5或1.0mm,但是通常小于3.0mm。较大的骨皮质螺钉可高达5.0mm,并且松质骨螺钉甚至可达到7-8mm。一些螺钉为自动攻丝,并且其他螺钉在螺钉插入之前需要钻孔。对于空心螺钉,位于中间的中空部分通常大于1mm直径,以便容纳导丝。

[0168] 引线/销针

[0169] 引线通常用于将骨头钉在一起。它们通常用于将太小而不能用螺钉固定的骨块保持在一起。它们可与其他形式的内固定联合使用,但是它们可单独用于治疗小型骨(诸如在手或脚中发现的那些骨)的骨折。引线或销针可在一侧或两侧上具有用于插入或钻入骨中的尖点。

[0170] “K-引线”为通常由不锈钢、钛或镍钛诺制成并且具有0.5-2.0mm直径和2-25cm长度范围内的尺寸的特定类型的引线。“Steinman销针”通常为2.0-5.0mm直径和2-25cm长度的范围内。尽管如此,用于骨固定的术语销针和引线在本文中可互换使用。

[0171] 锚定件

[0172] 锚定件以及特别是缝合锚定件为用于将肌腱和韧带固定到骨的固定装置。它们由插入骨中的锚定机构和缝合线穿过的锚定件中的一个或多个孔眼、孔或环构成。这将锚定件连接到缝合线。插入骨中的锚定件可为螺钉机构或干涉机构。锚定件通常为1.0-6.5mm直径的范围内

[0173] 缆线、扎带、引线扎带

[0174] 缆线、扎带或引线扎带(引线扎带的一个实例为Synthes ZipFix™)可用于通过环扎术或使骨结合在一起来进行固定。此类植入物可任选地将由于骨损伤或植入物轴在骨内的存在而不能使用穿透螺钉或引线/销针来固定的骨保持在一起。通常,此类缆线或扎带植入物的直径任选地为1.0mm-2.0mm的范围内,并且优选地为1.25-1.75mm的范围内。引线扎带宽度可任选地为1-10mm的范围内。

[0175] 钉子或杆

[0176] 在长骨的一些骨折中,将骨块保持在一起的最佳医疗实践是通过将杆或钉子插入穿过通常含有一些骨髓的骨的中空中心。在杆的每一端处的螺钉用于保持骨折以免于缩短或旋转,并且还将杆保持在适当位置,直至骨折已经愈合为止。在愈合完成后,杆和螺钉可留在骨中。用于骨固定的钉子或杆的长度通常为20-50cm,并且直径通常为5-20mm(优选地为9-16mm)。位于钉子或杆的中间的中空部分通常大于1mm直径,以便容纳导丝。

[0177] 骨固定植入物的其他非限制性、说明性实例可任选地包括板、板和螺钉系统以及外固定器。

[0178] 任何上述骨固定植入物可任选地用于固定各种骨折类型,所述各种骨折类型包括

但不限于粉碎性骨折、节段性骨折、非愈合性骨折、具有骨损失的骨折、近端和远端骨折、骨干骨折、截骨部位等。

[0179] 抗弯曲性

[0180] 对于骨固定的引线或销针的主要机械挑战是在弯曲/挠曲应力下提供机械支撑(即,抗弯曲性),以防止应力在骨折中的骨表面之间形成可能阻止良好的骨愈合的间隙。对于可吸收的骨固定植入物,期望植入物提供抗弯曲性,以使得当暴露于弯曲应力时植入物偏移的量类似或小于其固定的骨。还期望植入物提供具有最小轮廓(即,最小量的材料)的这种抗弯曲性,以便随时间推移使降解产物的量最小化并且还降低植入物成本。

[0181] 对于引线或销针,其在经受挠曲应力时经受的偏移量与以下因素直接相关:(i)制成植入物的材料的挠曲模量;以及(ii)跨轴线的引线或销针的横截面的二次惯性矩,挠曲应力正在施加在所述轴线上。

[0182] 二次惯性矩是指与抗弯曲和偏移的能力直接相关的形状的特性。二次惯性矩可以可选地称为面积二次矩、平面面积惯性矩、面积惯性矩、极面积矩或二次面积矩。

[0183] 在本发明的一个优选实施方案中,如使用挠曲/弯曲测试所测量的植入物或植入物片段的弹性模量大于如使用拉伸测试所测量的植入物或植入物片段的弹性模量。优选地,差异大于5%,更优选地,差异大于10%,甚至更优选地大于20%、30%、40%、50%。

[0184] 在本发明的一个优选实施方案中,植入物的挠曲/弯曲强度大于其拉伸或压缩强度。在一个更优选的实施方案中,此差异大于5%。甚至更优选地,与拉伸或压缩强度相比,更高的挠曲/弯曲强度大至少10%、30%、50%、70%,并且最优选地大100%。

[0185] 在一个任选的实施方案中,根据本发明的至少一些实施方案描述的医疗植入物的各向异性性质使得弯曲轴线上的机械特性优于拉伸或压缩轴线上的机械特性。如以上更详细地描述的,此差异可至少部分地由增强纤维与可生物吸收聚合物基体的对齐、取向或结构确定。

[0186] 在中空管几何形状中,其挠曲/弯曲刚度相对大于其拉伸刚度。弯曲刚度是相对于弯曲轴线周围的二次惯性矩,例如,正方形销针/梁的中线轴周围的二次惯性矩为 $I_x = bh^3/12$,并且对于中空圆形销针/梁而言, $I_x = \pi (d_o^4 - d_i^4) / 64$ 。相反地,拉伸刚度是相对于横截面积,对于正方形销针/梁而言, $A = bh$,并且对于中空圆形销针/梁而言, $A = \pi (d_o^2 - d_i^2) / 4$ 。

[0187] 在本发明的一个优选实施方案中,在植入物内存在一个或多个空隙,以使得引线或销针的横截面跨植入物的中线轴的二次惯性矩小于具有相同或类似外部尺寸但是具有无空隙(即,完整或实心)横截面积的这种部件的二次惯性矩。优选地,二次惯性矩的减少比实心部件小30%,更优选地小20%,并且最优选地小10%。

[0188] 可选地,引线或销针可包括在所述引线或销针的不同支柱、肋、臂等之间的开放空间,以使得引线或销针形成星号型横截面,从而类似地提供相对于其拉伸刚度增加的相对挠曲刚度。

[0189] 优选地,与具有如先前所述的类似尺寸的实心部件相比,引线或销针的平均横截面积比其横截面的平均二次惯性矩减少了更大的百分比。更优选地,横截面积减少了大于20%,而二次惯性矩减少了小于20%。甚至更优选地,横截面积减少了大于20%,而二次惯性矩减少了小于10%。

[0190] 尺寸

[0191] 对于矫形植入物,期望植入物具有最小轮廓,以便允许以最小的软组织损伤进行植入。此外,优选生产具有足够稳健性以提供必要机械强度但是不另外含有异物的植入物。

[0192] 在本发明的一个优选实施方案中,引线或销针的外直径小于15mm,更优选地小于10mm,甚至更优选地小于5mm,并且最优选地小于3mm。

[0193] 在本发明的一个优选实施方案中,引线或销针的壁厚小于5mm,更优选地小于3mm,甚至更优选地小于1mm,并且最优选地小于0.7mm。

[0194] 植入物中的空隙

[0195] 如上所述,可期望具有中空引线或销针,以便使用最有效量的材料提供抗弯曲性。尽管如此,存在涉及在骨中植入中空植入物的潜在并发症,因为非骨组织细胞(诸如成纤维细胞)可穿透到中空空隙中并且由此阻止或减缓所述区域中骨的再生。

[0196] 在本发明的一个优选实施方案中,引线或销针在内部含有中空部分或空隙,但是所述空隙被覆盖,以使得细胞不能在植入物材料降解之前侵入空隙。

[0197] 在本发明的另一个实施方案中,中空部分可填充有活性成分诸如抗生素、生长因子或骨填充物,以防止所述侵入。

[0198] 在另一个实施方案中,中空部分可用于通过中空引线或销针的壁中的孔来将活性成分引入骨折区域中。

[0199] 实施例#1

[0200] 以下实施例描述了本文所述的增强的生物复合材料植入物的各向异性性质影响植入物的机械特性的程度。根据机械特性参数,医疗植入物或医疗植入物部件中的各向异性程度的差异甚至可达到5倍或更大。不希望受限于到单一假设,这些差异可能归因于增强纤维在植入物内的对齐之间的差异。

[0201] 材料和方法

[0202] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 1mm),即用于小型骨固定的模拟板。材料复合物由使用40%-50%w/w连续矿物纤维增强的PLDLA 70/30聚合物构成。矿物纤维为对于组合物“NX-8”在Lehtonen TJ等Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868-4877中描述的。矿物组合物具体地为约Na₂O 14%、MgO 5.4%、CaO 9%、B₂O₃ 2.3%、P₂O₅ 1.5%以及SiO₂ 67.8%w/w。所有测试样品均来自通过对五个复合材料层进行压缩成型来制造的一个板,每个复合材料层由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成。每个层为0.18mm厚。

[0203] 在四个样品中,各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、45°、0°、-45°、0°。在四个其他样品中,各层相对于纵向轴线的取向为90°(垂直于植入物纵向轴线)、-45°、90°、45°、90°。

[0204] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成1.092mm/min。测量样品的尺寸、重量和密度。使用t检验进行两种处理之间的统计比较。使用p=0.05的置信水平。

[0205] 结果

[0206] 图2示出了生物复合材料板的各向异性特性,如通过具有相同组成但具有以0°(平行)或90°(垂直)与植入物样品(n=4)的纵向轴线对齐的大多数层的样品的机械特性的巨

大差异所证明的。数值结果汇总在表1中。

	E [MPa]	挠曲强度 [MPa]	最大负荷 [N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
[0207] 垂直	1524.4 ± 281	45.9 ± 1.6	12.4 ± 1.4	1.48 ±0.01	662.1 ±32.3
平行	9795.4 ± 610	235.4 ± 25.4	81.4 ± 7.7	1.49 ±0.03	694.0 ± 19.3
各向异性[%] [平 行/垂直*100]	642.6	512.8	656.3		

[0208] 表1:各向异性植入物的统计学上显着的机械特性的平均值和标准偏差。(n=4)。不同样品的密度和体积为类似的。

[0209] 图3示出了样品的代表性实例。图3A示出了具有纤维取向垂直于植入物纵向轴线的大多数层的样品。图3B示出了具有纤维取向平行于植入物纵向轴线的大多数层的样品。样品B的机械特性优于样品A的那些机械特性。此实施例中的机械特性的各向异性大于500%。各向异性被计算为通过将针对具有垂直(横向(transverse))纤维对齐的样品测量的每个机械参数值除以针对具有平行纤维对齐的样品测量的对应值所得的百分比。

[0210] 实施例#2

[0211] 以下实施例描述了本文所述的增强的生物复合材料植入物的各向异性性质影响植入物的机械特性的程度。此实施例另外显示,相对于具有使所需轴线上的机械特性(在此情况下,为弯曲力)最大化的增强纤维对齐的本文描述的各向异性医疗植入物,由增强的生物复合材料的随机分布或无定形的组合物构成的植入物将在所需轴线上具有远远不及的机械特性。

[0212] 所述实施例还在以下方面证实了各向异性:当通过挠曲测试测量时,根据挠曲试验的方向性,模量可高于或低于相同部件的拉伸模量。

[0213] 材料和方法

[0214] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 0.7mm),即用于小型骨固定的模拟板。材料复合物为如实施例1中所述的。

[0215] 通过对四个复合材料层进行压缩成型来生产、制造16个测试样品。每个层为0.18mm厚。在四个样品中,样品各自具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°、0°。在四个其他样品中,各层相对于纵向轴线的取向为90°(垂直于植入物纵向轴线)、90°、90°、90°。在四个其他样品中,连续纤维嵌入层不是单向对齐的,而是将层切成约3mm的片段,然后将其成型在一起成整体的矩形板。换言之,这最后四个样品的组成与连续纤维组的组成相同,但是材料以具有在下文中称为“无定形”形式的随机对齐使用。

[0216] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试12个植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,十字头速度设定成1.47mm/min(由于较薄的尺寸,无定形板为1.71mm/min)。测量样品的尺寸、重量和密度。

[0217] 根据改进的ASTM D3039M,使用5KN负荷传感器和适当的夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试4个植入物样品(n=4)的拉伸强度、拉伸模量和最大负荷。样

品跨度在测试开始时为30mm,并且十字头速度设成2mm/min。记录样品的尺寸、重量和密度。

[0218] 结果

[0219] 图4示出生物复合材料板的各向异性特性直接受到纤维取向的影响,如通过具有相同组成但具有非对齐层(无定形的)或具有以0°(平行)或90°(垂直)与植入物样品(n=4)的纵向轴线对齐的层的样品的机械特性的巨大差异所证明的。表2汇总了机械特性的数值结果;

	E [Mpa]	挠曲强度 [Mpa]	最大负荷 [N]	密度 [g/ml]	体积[mm ³]
无定形	3183.15 ± 396.7	56.56 ± 6.2	6.10 ± 0.73	1.46 ± 0.05	405.50 ± 49
平行	10572.5 ± 878.2	333.1 ± 32.8	41.74 ± 6.17	1.34 ± 0.066	447.67 ± 21
垂直	483.47 ± 84.4	14.22 ± 0.76	2.13 ± 0.13	1.33 ± 0.021	487.26 ± 18.3
平行与无定形的各向异性(%)	332%	589%	684%		
平行与垂直的各向异性(%)	2189%	2342%	1960%		
无定形与垂直的各向异性(%)	659%	398%	286%		

[0221] 表2:各向异性植入物的统计学上显着的机械特性的平均值和标准偏差。(n=4)。

	E [MPa]	拉伸 强度 [MPa]	极限拉伸应 变[mm/mm]	拉伸最 大负荷 [N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
拉伸板(平行)	7700.35 ± 594.7	89.65 ± 6.71	0.075 ± 0.01	752.5 ± 94.8	1.47 ± 0.03	428.66 ± 48.9
与如在拉伸轴线上所测试的机械特性相比,如在挠曲轴线上所测试的机械特性的改进(挠曲值除以拉伸值的%)	137%	372%				

[0223] 表3:植入物(n=4)的拉伸机械特性的平均值和标准偏差。

[0224] 图5示出了代表性样品实例。图5A示出了无定形纤维取向样品;图5B示出了具有纤维取向垂直于植入物纵向轴线的大多数层的样品。图5C示出了具有纤维取向平行于植入物纵向轴线的大多数层的样品。样品C的机械特性优于样品A和样品B的那些机械特性;然而样品A具有优于样品B的特性,这大概归因于至少一些平行纤维的存在。

[0225] 实施例#3

[0226] 实施例3与实施例1和实施例2的不同之处在于,使用相同的材料复合物产生矩形板植入物,但使用产生较低密度的不同生产方法。此实施例显示,与实施例1和实施例2中所述的其他方面类似的更高密度样品相比,具有较低密度的此类样品具有非常低劣的机械特性。密度变化归因于生产方法。不希望受限于单一假设,密度取决于在生产过程中植入物中并入多少空气或水。

[0227] 材料和方法

[0228] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 1.1mm),即用于小型骨固定的模拟板。材料复合物为如实施例1中所述的。

[0229] 通过以下两步过程来生产、制造四个测试样品:1)使用热空气鼓风机将两个完整的复合材料层缠绕在40mm直径的管周围,以使各层彼此粘附并形成两层生物复合材料管;2)将生物复合管切割成两个薄片,并使用热钢块将薄片彼此倚靠压紧。每个层为0.18mm厚。所得的样品各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为8°、-8°、8°、-8°。将这种特定对齐设计成接近0°,并且如果所有其他参数相等,则预期其接近实施例2中所述的0°(平行)样品的机械特性。

[0230] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,十字头速度设定成0.942mm/min(测量样品的尺寸、重量和密度。使用t检验进行两种处理之间的统计比较。使用p=0.05的置信水平。

[0231] 结果

[0232] 表4示出了增强复合材料之间的结构差异的显著性。预期具有本文所述的8度纤维偏移的对齐将与实施例1中所述的平行纤维对齐几乎相同,然而强度和模量急剧降低。不希望受限于单一假设,据信在此实施例(实施例3)中看到的低得多的密度是原因或至少是显著的影响因素。

[0233]		E [MPa]	挠曲 强度 [MPa]	最大负荷[N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
	4 层, 8 度	2052.47 ± 96.55	49.24 ± 2	18.52 ± 0.43	0.935 ± 0.01	775.49 ± 17.11

[0234] 表4:各向异性植入物的机械特性的平均值和标准偏差。(n=4)。

[0235] 实施例#4

[0236] 以下实施例描述了各向异性生物复合材料植入物在暴露于苛刻的加速降解条件之后如何保持显著的机械特性(模量和强度)。

[0237] 材料和方法

[0238] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 1.1mm),即用于小型骨固定的模拟板。材料复合物为如实施例1中所述的。

[0239] 通过对四个或五个复合材料层进行压缩成型来生产、制造八个测试样品。每个层为0.18mm厚。在四个样品中,五层样品各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、45°、0°、-45°、0°。在四个其他样品中,四层样品各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、45°、-45°、0°。

[0240] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成1.536mm/min。在时间=0时或在模拟体液(SBF)中孵育之后测试植入物。SBF由以下构成:142Na⁺、5K⁺、1.5Mg²⁺、2.5Ca²⁺、147.8Cl⁻、4.2HCO₃⁻、1HPO₄³⁻、

0.5S04 2-mol/m³。将样品在60℃或50℃下在振荡培养箱 (Wis-30振荡培养箱,Witeg, Germany) 中以30rpm孵育3-4天。

[0241] 结果

[0242] 图6和图7:在暴露于50℃的加速降解条件下三天后,两组样品保持其>80%的弹性模量和>30%的挠曲强度。50℃是用于加速降解的孵育条件的最高指示温度,因为生物复合材料的T_g为约56C。)图6示出了暴露于强制降解后的弹性模量,而图7示出了暴露于强制降解后的挠曲强度。

[0243] 实施例#5

[0244] 以下实施例描述了具有增强的生物复合材料的中空销针植入物的生产。如同板一样,具有包括各向异性特点的对齐的中空销针在所需的弯曲力参数方面产生了更高的机械特性。

[0245] 材料和方法

[0246] 具有适于小型骨固定 (2mm OD,1mm ID,5cm) 的尺寸的中空销针植入物由如实施例1中所述的组合物的复合材料制成。分两步制造销针植入物,并且生产两种类型的销针植入物:平行对齐和无定形对齐。

[0247] 对于平行对齐样品 (n=7),通过对三个0.18mm厚的生物复合材料层进行压缩成型来生产0.5-0.6mm的板。板各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0° (平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。将两个5cm长的板片段放入管模具中,以使得平行纤维取向也平行于销针的纵向。因此将板片段成型成管形式以形成管,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0° (平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。

[0248] 对于无定形对齐样品 (n=3),通过对三个0.18mm厚的生物复合材料层进行压缩成型来生产0.5-0.6mm的板。板各自由具有嵌入的连续纤维的PLDLA聚合物构成,所述嵌入的连续纤维不是单向对齐的,而是将各层切成约3mm的片段,然后在一起成型成整体的矩形板。将两个5cm长的板片段放入管模具中。因此将板片段成型成管形式以形成具有无定形对齐的管。

[0249] 根据改进的ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具 (220Q1125-95, TestResources,MN,USA),测试植入物销针样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成2mm/min。

[0250] 根据以下计算挠曲模量:

$$[0251] \quad (1) \sigma_{max} = \frac{8F_{max}Ld_0}{\pi(d_0^4 - d_i^4)}$$

[0252] 其中d₀是管的外直径,d_i是管的内直径,并且L是支撑跨度。

[0253] 根据以下计算挠曲弹性模量:

$$[0254] \quad (2) E = \frac{4mL^3}{3\pi(d_0^4 - d_i^4)}$$

[0255] 结果

[0256] 表5示出了如上所述地平行对齐、测试并且然后计算的材料的销针的各种机械参

数的数值汇总。表6示出了无定形(非对齐)销针的对应结果。除了体积和密度之外,由平行对齐的材料制成的销针具有比由无定形材料制成的销针大将近四倍的机械特性。

[0257]	样品	E [MPa]	挠曲强度	密度 [g/ml]	最大负荷 [N]	体积 [mm ³]
			[MPa]			
	平行管(n=7)	8890.74 ± 1209.5	158.62 ± 19.3	1.47 ± 0.02	19.82 ± 3.2	121.88 ± 7.06
[0258]	无定形管(n=3)	2907.13 ± 730.9	40.15 ± 7.8	1.35 ± 0.04	4.82 ± 0.68	138.52 ± 2.96
	平行与无定形的各向异性(%)	306%	395%			

[0259] 表5:与无定形(非对齐)销针相比,平行对齐的销针的机械特性的平均值和标准偏差

[0260] 图8是5cm长、2mm OD、1mm ID的代表性中空销针植入物的照片。图8A是销针沿其长度的图片;图8B是销针的横截面的图片。

[0261] 实施例#6

[0262] 以下实施例描述了非中空的增强的生物复合材料销针植入物的生产。

[0263] 材料和方法

[0264] 具有适于小型骨固定(2mm OD, 5cm)的尺寸的销针植入物由如实施例1中所述的组合物的复合材料制成。分两步制造销针植入物。通过对三个0.18mm厚的生物复合材料层进行压缩成型来生产0.5-0.6mm的板。板各自具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。将四个5cm长的板片段放入圆柱模具中,以使得平行纤维取向也平行于销针的纵向。因此将板片段成型成圆柱形式以形成圆柱,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。

[0265] 根据改进的ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物销针的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成2mm/min。

[0266] 根据以下计算挠曲模量:

$$[0267] \quad (1) \sigma_{max} = \frac{8F_{max}L}{\pi d_0^3}$$

[0268] 其中 d_0 是圆柱的外直径,并且L是支撑跨度。

[0269] 根据以下计算挠曲弹性模量:

$$[0270] \quad (2) E = \frac{4mL^3}{3\pi d_0^4}$$

[0271] 结果

[0272]	完整 圆柱	E [MPa]	挠曲强度[MPa]	密度 [g/ml]	最大负荷[N]	体积 [mm ³]
		9536.53 ± 1348.7	202.82 ± 90.7	1.403 ± 0.003	24.79 ± 10.12	169.58 ± 6.6

[0273] 表7: 机械特性 (n=3) 的平均值和标准偏差。

[0274] 图9是5cm长、2mm OD的代表性销针的照片。图9A是销针沿其长度的图片;图9B是销针的横截面的图片。

[0275] 实施例#7

[0276] 以下实施例描述了各向异性生物复合材料植入物在暴露于降解条件之后如何保持大量的机械特性(模量和强度)。

[0277] 材料和方法

[0278] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 0.75mm),即用于小型骨固定的模拟板。材料复合物为如实施例1中所述的。

[0279] 通过对五个复合材料层进行压缩成型来生产样品。每个层为0.18mm厚。五层样品各自具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、45°、0°、-45°、0°。

[0280] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成1.536mm/min。在时间=0时或在模拟体液(SBF)中孵育之后测试植入物。SBF由以下构成:142Na⁺、5K⁺、1.5Mg²⁺、2.5Ca²⁺、147.8Cl⁻、4.2HCO₃⁻、1HPO₄³⁻、0.5SO₄²⁻mol/m³。将样品在SBF中在37°C下在振荡培养箱(Wis-30振荡培养箱, Witeg, Germany)中以30rpm孵育五天。

[0281] 结果

[0282]		E [MPa]	挠曲 强度 [MPa]	最大负荷[N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
	T ₀	10859.44 ± 163.6	281.59 ± 2.97	43.37 ± 0.91	1.47 ± 0.002	479.33 ± 12.29
	5 天, 37C	9694.59 ± 1322.5	188.24 ± 39.85	37.84 ± 1.69	1.47 ± 0.03	550.05 ± 85.07

[0283] 表8示出了植入物在t₀时(n=2)以及在37C下5天之后(n=3)的机械特性的平均值和标准偏差,证明了在此经过时间之后的降解。

[0284] 图10示出由于在强制降解的条件下孵育而导致的机械特性的减少。这些结果显示,在模拟强度降解5天后,植入物保持>60%的挠曲强度、>85%的模量和最大负荷。

[0285] 另外,在37C下孵育5天之后,测量植入物膨胀,其中植入物的厚度增加1.9%,并且总体积增加2.8%。

[0286] 实施例#8

[0287] 以下实施例描述了各向异性生物复合材料植入物在暴露于降解条件之后如何保持大量的机械特性(模量和强度)。

[0288] 材料和方法

[0289] 使用增强复合材料生产矩形测试样品(尺寸为50.8mm x 12.7mm x 0.75mm),即用

于小型骨固定的模拟板。材料复合物为如实施例1中所述的。

[0290] 通过对五个复合材料层进行压缩成型来生产样品。每个层为0.18mm厚。五层样品各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、45°、0°、-45°、0°。

[0291] 根据ASTM D790-10,使用500N负荷传感器和3点弯曲夹具(220Q1125-95, TestResources, MN, USA),测试植入物样品的挠曲强度、弹性模量和最大负荷。负荷跨度为25.4mm,并且十字头速度设成1.536mm/min。在时间=0时或在模拟体液(SBF)中孵育之后测试植入物。SBF由以下构成:142Na⁺、5K⁺、1.5Mg²⁺、2.5Ca²⁺、147.8Cl⁻、4.2HCO₃⁻、1HPO₄³⁻、0.5SO₄²⁻mol/m³。将样品在SBF中在37℃下在振荡培养箱(Wis-30振荡培养箱, Witeg, Germany)中以30rpm孵育一天。

[0292] 结果

[0293]		E [MPa]	挠曲强度[MPa]	最大负荷[N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
	T0	11416.92 ± 403.7	289.67 ± 20.9	88.45 ± 7.5	1.45 ± 0.05	668.49 ± 23.5
	24 h, 37C	11698.2 ± 502.5	260.05 ± 14.2	74.04 ± 5.25	1.50 ± 0.03	638.58 ± 55.2

[0294] 表9示出了植入物在37C下在SBF中孵育24小时之前和之后(n=4)的机械特性的平均值和标准偏差。

[0295] 在24小时孵育之后,弹性模量没有变化,保持>85%的挠曲强度和>20%的最大负荷。

[0296] 实施例#9

[0297] 以下实施例描述了具有增强的生物复合材料的中空销针植入物的生产。如同板一样,具有包括各向异性特点的对齐的中空销针在所需的弯曲力参数方面产生了更高的机械特性。

[0298] 材料和方法

[0299] 具有适于小型骨固定(2mm OD, 1mm ID, 5cm长度)的尺寸的中空销针植入物由如实施例1中所述的组合物的复合材料的复合材料制成。分两步制造销针植入物,并且生产两种类型的销针植入物:中空圆柱销针和完整圆柱销针。

[0300] 对于中空销针(n=3),通过对三个0.18mm厚的生物复合材料层进行压缩成型来生产0.5-0.6mm的板。板各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。将一个5cm长的板片段放入管模具的每侧(总计两个片段)中,以使得平行纤维取向也平行于销针的纵向。因此将板片段成型成管形式以形成管,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。

[0301] 对于完整圆柱销针(n=3),通过对三个0.18mm厚的生物复合材料层进行压缩成型来生产0.5-0.6mm的板。板各自由具有嵌入的单向对齐的连续纤维的PLDLA聚合物构成,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。将四个5cm长的板片段放入圆柱模具中,以使得平行纤维取向也平行于销针的纵向。因此将板片段成型成圆柱形式以形成圆柱,其中各层相对于植入物的纵向轴线的取向为0°(平行于植入物纵向轴线)、0°、0°。

[0302] 根据改进的ASTM D3039M,使用5KN负荷传感器和适当的夹具(220Q1125-95, TestResources,MN,USA),测试植入物样品的拉伸强度、拉伸模量和最大负荷。样品跨度在测试开始时为30mm,并且十字头速度设成2mm/min。记录样品的尺寸、重量和密度。

[0303] 结果

[0304] 也许不出意料的是,如表10和表11所示,与中空销针相比,完整(非中空)销针的机械强度(包括弹性模量、拉伸强度和最大负荷)的测量值全部都显着更高。

		E [MPa]	拉伸强度 [MPa]	极限拉伸应 变 [mm/mm]	最大负荷[N]	密度 [g/ml]	体积 [mm ³]
[0305]	中空销 针拉伸	8244.3 ± 1379.8	78.01 ± 32.6	0.026 ± 0.008	261.85 ± 113.3	1.41 ± 0.06	2.548 ± 0.17
	完整销 针拉伸	10724.7 ± 969.7	132.9 ± 23.09	0.029 ± 0.002	431.77 ±75.9	1.43 ± 0.03	3.25 ±0.18

[0306] 表10:中空销针植入物(n=3)和完整销针植入物(n=3)的机械特性的平均值和标准偏差。

[0307] 值得注意的是,如在拉伸测试中所测试的在真空销针与完整销针之间的模量比率为0.77,并且拉伸强度的比率为0.59。对于如实施例5和6所述的类似的销针,如在挠曲测试中所测试的在真空销针与完整销针之间的模量比率为0.93,并且挠曲强度的比率为0.78。这些结果表明,在完整和中空圆柱几何形状之间相同的25%体积损失根据机械测试(拉伸或挠曲)的轴线而产生对模量和强度的不同影响。在中空几何形状中,对于抗弯曲性(挠曲轴线)保持的强度和模量大于对于抗伸长性(拉伸轴线)保持的强度和模量。

[0308] 实施例#10

[0309] 复合材料技术可产生由单独成分难以达到的性能,从而实现了不能由一种材料满足的各种性能要求。基于植入物内部纤维的结构组成和取向,获得强度、刚度、密度和降解速率的独特组合。

[0310] 使用上述对齐的增强生物复合材料进行纤维取向和结构组成的机械模拟。所述模拟表明了最适合涉及许多矫形骨固定应用的弯曲力负荷条件的纤维取向和结构组成。根据临床应用的植入物的生物机械设计允许通过减小植入物尺寸和所植入的异物的量来使临床益处最大化,从而实现了所需的强度和所需的植入物吸收速率。

[0311] 图11示出了图形有限元模拟。图11A示出了具有由如图11B所示的5个层制成的壁厚的中空圆柱销针植入物上的力分布。

[0312] 对真空骨固定销针进行有限元建模以评估可支撑预期生物机械负荷的可能的层设置(图1)。每层的精确纤维取向极大地影响植入物的性能。表12示出了使用不同的层结构可在理论上实现植入物在单一方向上的屈曲负荷以10[N]计的多少增加。

构造	弯曲刚度[N/mm]	屈曲负荷[N]
0/0/0/45/-45	0.554	22.7
45/0/0/0/-45	0.589	24.0
0/45/0/-45/0	0.591	24.2
45/-45/0/0/0	0.626	25.7

20/-20/20/-20/20	0.610	24.8
15/-15/15/-15/15	0.629	29.1
10/-10/10/-10/10	0.788	32.5

[0314] 表12:关于不同层构造的2mm销针植入物的有限元模拟结果。取向呈现为:内(左)到外(右)。模拟证实了当优化层取向时可达到更高的屈曲负荷。在此实施例中,优化可使得屈曲负荷从23[N]增加到32[N]

[0315] 应当理解,为清楚起见在独立的实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可在单个实施方案中以组合方式提供。相反,为简明起见在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可单独地或以任何合适的子组合提供。本领域普通技术人员还将理解,本发明不限于上文已经具体展示并且描述的事物。

[0316] 本文所引用或所述的所有参考文献就如同以支持本发明和/或所附权利要求书的描述所需的程度列出在本文中一样以引用的方式特此并入。

[0317] 虽然已结合本发明的具体实施方案描述了本发明,但显而易见的是,许多替代、修改以及变化对于本领域的技术人员将是清楚的。因此,旨在另外涵盖属于所附权利要求书的精神和广泛范围内的所有这些替代、修改以及变化。

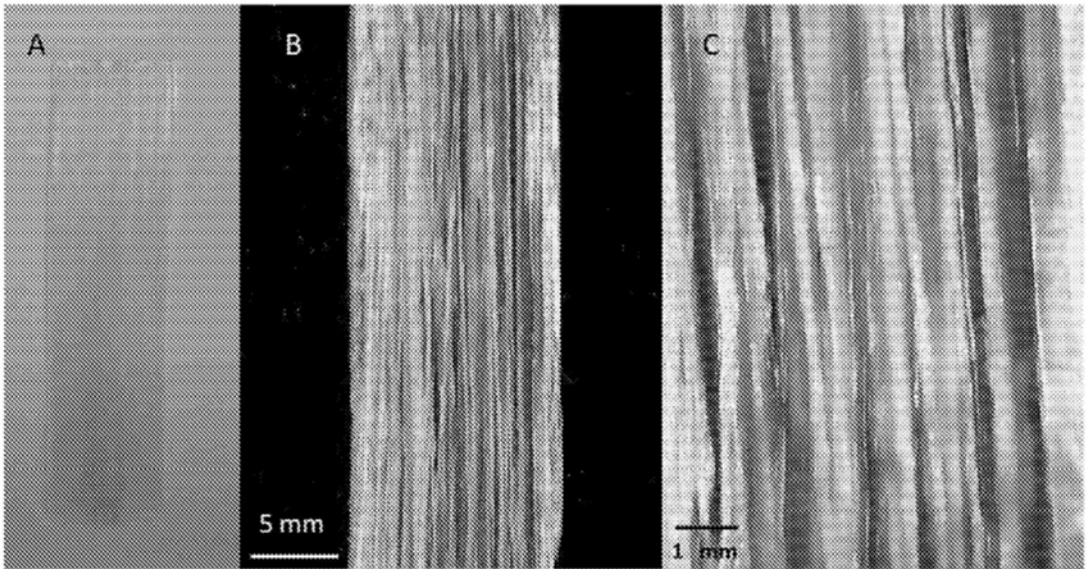


图1:单向板-纵向轴线中的纤维取向。不同缩放的板,强调纤维方向性。

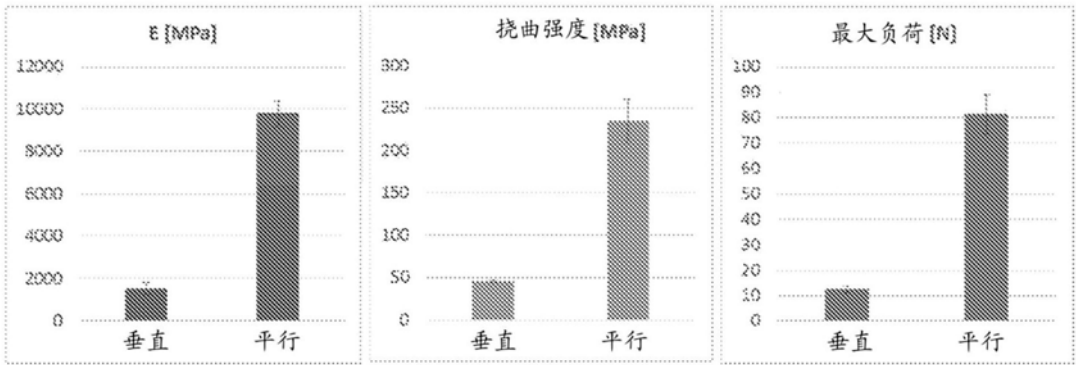


图2

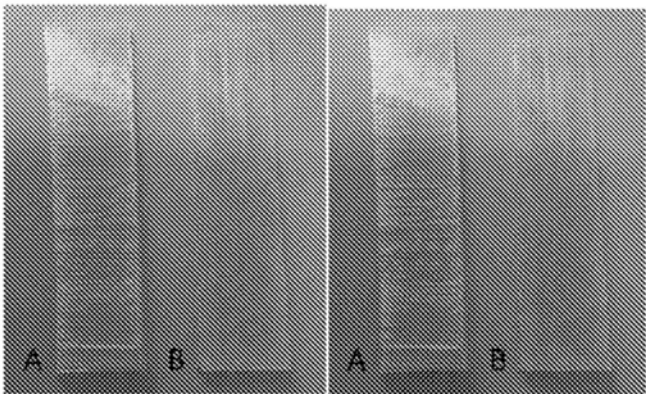


图3

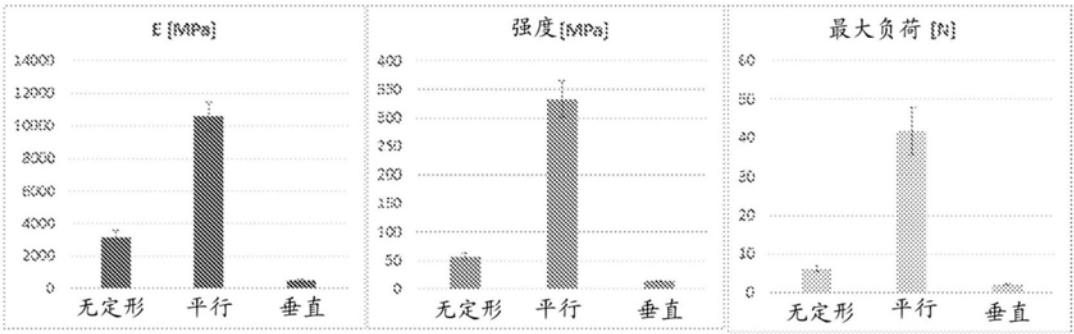


图4

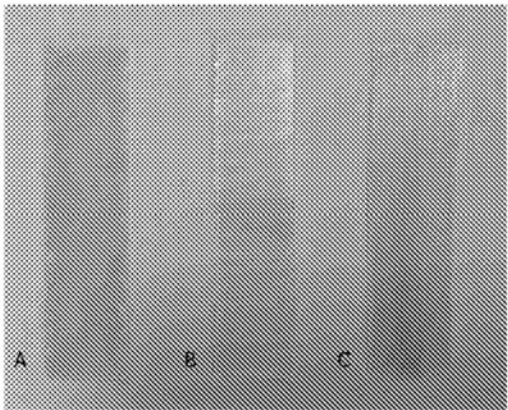


图5

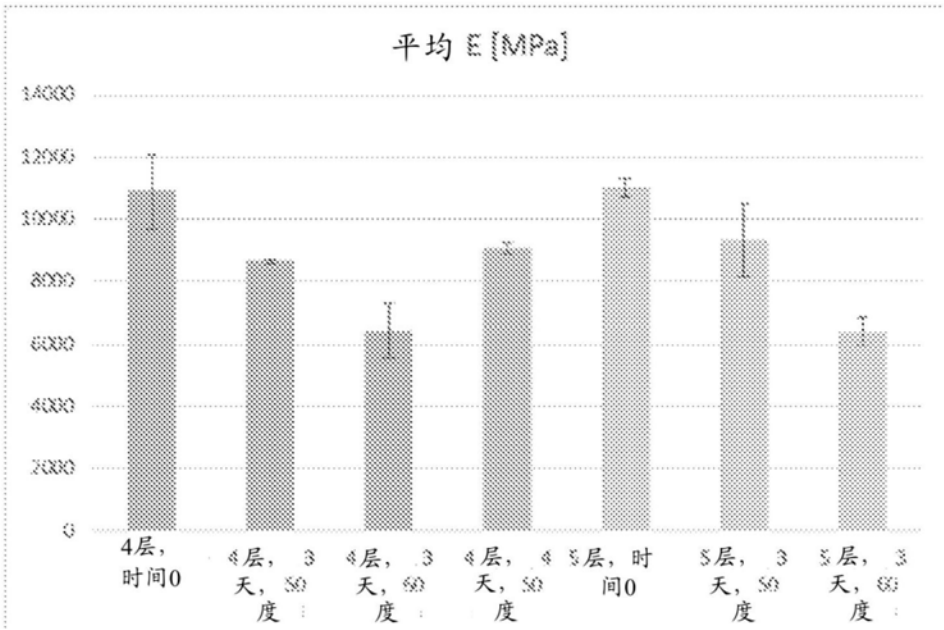


图6

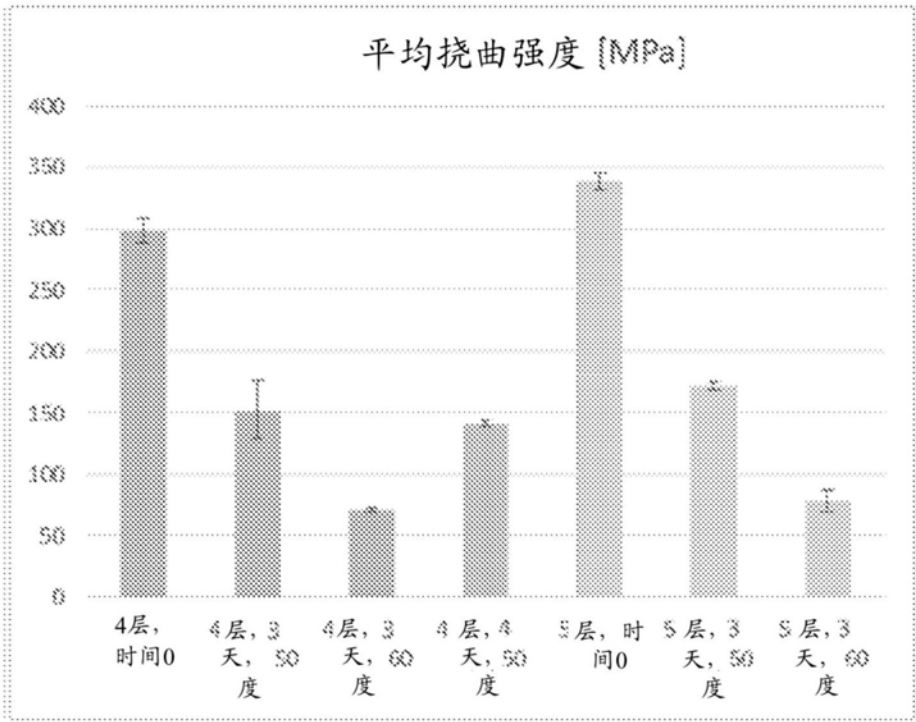


图7

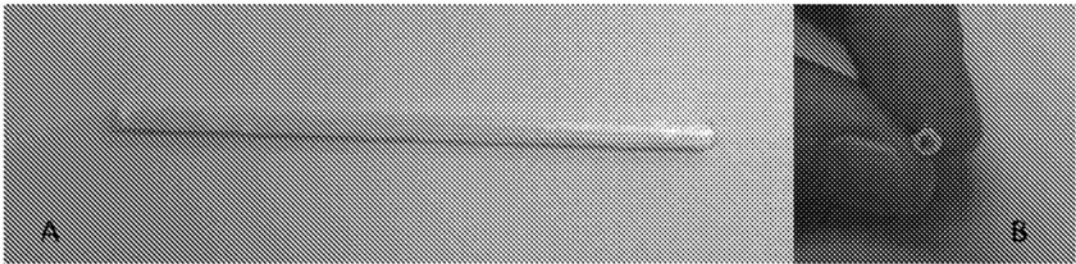


图8

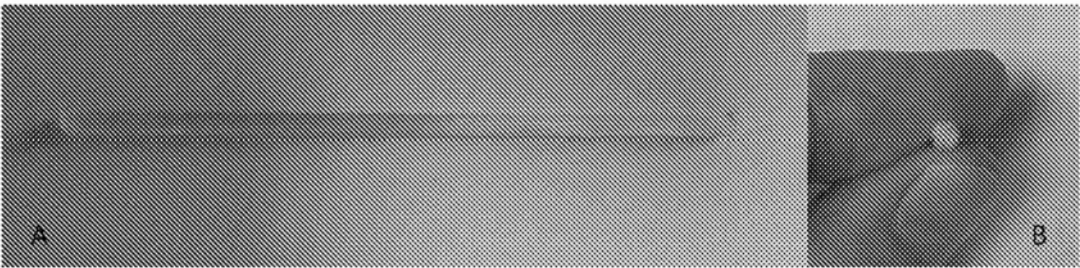


图9

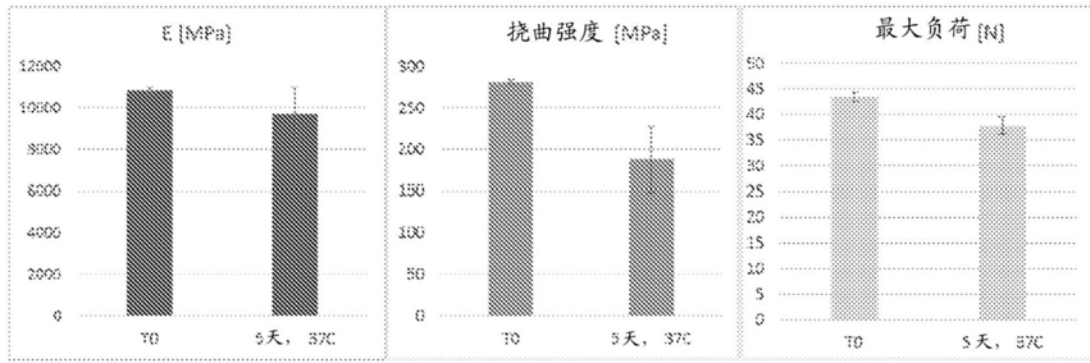


图10

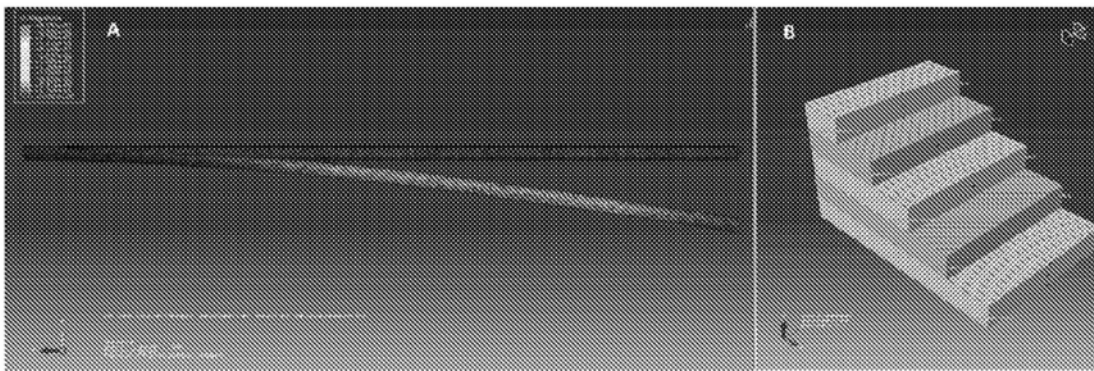


图11