



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102946842 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201180020140. X

A61L 27/30(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 04. 13

A61L 27/54(2006. 01)

(30) 优先权数据

10004140. 9 2010. 04. 19 EP

(56) 对比文件

WO 2009100792 A2, 2009. 08. 20,

GB 2073024 A, 1981. 10. 14,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 10. 19

审查员 刘开建

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/055808 2011. 04. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/131536 DE 2011. 10. 27

(73) 专利权人 沃尔德马连接两合公司

地址 德国汉堡

(72) 发明人 R·图尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 6/04(2006. 01)

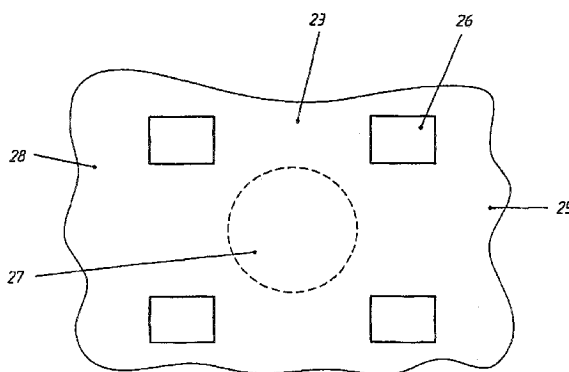
权利要求书1页 说明书5页 附图5页

(54) 发明名称

具有抗菌涂层的植入体

(57) 摘要

本发明涉及一种具有涂层 (23) 的植入体, 所述涂层在人体内释放出银离子并且产生抗菌作用。根据本发明, 涂层 (23) 的第一表面组分由阳极材料 (25) 形成。涂层 (23) 的第二表面组分由阴极材料 (26) 形成。阴极材料 (26) 具有比阳极材料 (25) 更高的电化学电压级数。阴极材料 (26) 和阳极材料 (25) 以导电的方式相互连接。阳极材料 (25) 和阴极材料 (26) 与植入体环境中的人体电解质一起形成多个局部原电池, 使得涂层 (23) 的抗菌作用得以改进。



1. 一种具有涂层 (23) 的植入体, 所述涂层在人体中释放银离子并且由此产生抗菌效果, 其特征在于涂层 (23) 的第一表面部分 (28) 由含银的阳极材料 (25) 形成, 阴极材料 (26) 位于在空间上与第一表面部分 (28) 隔开的第二表面部分 (29) 上, 阴极材料 (26) 在电化学电压级数中的位置高于阳极材料 (25), 且阴极材料 (26) 和阳极材料 (25) 以导电的方式相互连接, 阴极材料 (26) 是至少一种以岛状的形式嵌入到阳极材料 (25) 中或者以岛状的方式涂布于阳极材料 (25) 的材料, 所述由阳极材料 (25) 形成的第一表面部分 (28) 占涂层 (23) 的表面的超过 50%, 所述涂层 (23) 的第二表面部分 (29) 上的阴极材料部分超过 0.1%。

2. 根据权利要求 1 的植入体, 其特征在于阳极材料 (25) 是纯银。

3. 根据权利要求 1 的植入体, 其特征在于基于释放的银离子, 阳极材料 (25) 的标准电极电势小于 +0.8V。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于所述阴极材料的标准电极电势大于 +0.8V。

5. 根据权利要求 4 的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 是金。

6. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 的标准电极电势比阳极材料 (25) 的标准电极电势高至少 0.3V。

7. 根据权利要求 6 的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 的标准电极电势比阳极材料 (25) 的标准电极电势高至少 0.5V。

8. 根据权利要求 6 的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 的标准电极电势比阳极材料 (25) 的标准电极电势高至少 0.7V。

9. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 以岛状的形式嵌入到阳极材料 (25) 中。

10. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于所述由阳极材料 (25) 形成的第一表面部分 (28) 占涂层 (23) 的表面的超过 70%。

11. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于所述由阳极材料 (25) 形成的第一表面部分 (28) 占涂层 (23) 的表面的超过 80%。

12. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于涂层 (23) 包括具有大于 0.1mm 直径的环状表面区域 (27), 其不含阴极材料 (26)。

13. 根据权利要求 12 的植入体, 其特征在于涂层 (23) 包括具有大于 0.5mm 直径的环状表面区域 (27)。

14. 根据权利要求 12 的植入体, 其特征在于涂层 (23) 包括具有大于 1mm 直径的环状表面区域 (27)。

15. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于阳极材料 (25) 和阴极材料 (26) 相互平齐。

16. 根据权利要求 1 到 3 中任一项的植入体, 其特征在于阴极材料 (26) 相对于阳极材料 (25) 突出。

具有抗菌涂层的植入体

技术领域

[0001] 本发明涉及具有涂层的植入体,该涂层在人体中释放出银离子并且产生抗菌效果。

背景技术

[0002] 当将植入体引入人体中时存在着感染的风险。感染的引发者可以是与植入体一起被引入人体或者是植入体表面上的微生物。已知感染的风险可以通过提供具有将银离子释放到其周围区域中的涂层而降低。已知银离子具有抗菌效果。此外它们还具有以下优点(如果它们没有遇到微生物并且在微生物上发挥作用)它们与人体电解质的氯化物结合形成 AgCl 并且可以以这种形式从人体中排泄出来。因此,与其他具有抗菌效果的物质相反,银离子不会在体内堆积。

[0003] 已知的银离子涂层仅在有限的程度上释放出银离子。此外,释放的银离子在植入体附近随机移动。因此存在高度的可能性,即银离子与人体电解质结合形成 AgCl ,导致它们将会在遇到微生物之前失去它们的抗菌效果。

发明内容

[0004] 形成本发明基础的目的在于提供一种植入体,该植入体的涂层具有改进的抗菌效果。将以上提及的现有技术作为出发点,本发明的目的在于通过权利要求 1 的方案解决。在从属的权利要求中可以找到更有利的实施方案。

[0005] 根据本发明,涂层的第一表面部分由提供释放银离子的含银阳极材料形成。向第二表面部分提供阴极材料。阴极材料具有比阳极材料更高的电化学电压级数。阴极材料和阳极材料以导电的方式相互连接在一起。

[0006] 首先对一些表述方式进行全部的解释说明。术语“植入体”包括植入人体中的所有类型的物体。例如用于骨骼或关节的内假体,以及引入到其他类型的人体组织中的植入体,例如,心血管系统中的支架。还包括仅部分的植入到人体中并且一部分从那里突出来的植入体,例如在人体外部组成间接的、稳定的骨合成体组成的牙齿植入体或外部固定器,其有时用张力调整装置产生。

[0007] 术语“第一表面部分”和“第二表面部分”表示涂层中的阴极材料在空间上与阳极材料隔开。因此这并不意味着其中多种材料均匀的相互混合的涂层。虽然并不是绝对必要,对于第二表面部分还有可能用阴极材料大范围的覆盖。

[0008] 在电化学电压级数中,物质按照它们的标准电极电势排列。物质在电化学电压级数中的位置越高,它的溶液压力越低,即它倾向于向位于周围区域中的水中释放离子。在电化学电压级数中较高的金属指的是贵金属;在电化学电压级数中较低金属指的是碱金属。大多数物质在电化学电压级数中的位置是已知的,且各自的值可以从相关的表格中获取。如果物质在电化学电压级数中的位置是未知的,它可以通过用与已知的物质形成原电池元件并且测量最后的电势差而测定。在电压级数中的位置可以基于电势差测定。表述方

式阳极材料和阴极材料适用于说明在电化学电压级数中相互关联的使用的材料的相对位置。阳极材料和阴极材料是导电材料。

[0009] 当将植入体植入体内时,涂层的阳极材料和阴极材料与位于植入体附近的人体电解质一起形成局部原电池元件。阳极材料将银离子释放到周围区域中的倾向因此增加。释放银离子后,保留在阳极材料中的电子可以移动到阴极材料中,因此产生电连接。由于电势差,银离子向阴极材料方向移动。

[0010] 根据本发明的涂层的效果因此是双重的。首先,由于局部原电子元件,阳极材料向周围人体电解质释放银离子的倾向增加。与单独由各自的阳极材料组成的涂层相比,更大数量的银离子因此被释放出来,其结果在于其抗菌效果得以增强。此外,释放的银离子的移动不会在任意的方向上发生,银离子更倾向于在两种物质之间的电势差方向移动,即在阴极材料方向上移动。银离子实际上会对暴露在植入体表面上的微生物产生效果而不是与人体电解质结合形成 AgCl ,并且由此失去抗菌效果。根据本发明的涂层的效果因此集中在植入体的表面上。这种涂层特别适用于抵抗可以在植入体表面上形成的危险生物薄膜。

[0011] 涂层可以覆盖植入体的全部表面。这将适用于许多被全部引入到体内的植入体。特别是在仅有一部分表面进行涂刷的关节内假体的情况中也可以提供涂层。该涂层可以应用于假体与植入位置中的人体组织相接触的表面部分,其中表面的另一部分例如有意与另一种假体组分一起作用,或者在固定器的情况中,其位于人体外侧,不含涂层。

[0012] 阳极材料可以是纯银。由于其标准电极电势为大约 +0.8V,银是相对昂贵的金属,其属于电化学电压级数中较高的范围内。标准氢电极是用于标准电极电势的电压值的参考参数。

[0013] 与纯银一起作用的阴极材料必须具有高于 +0.8V 的标准电极电势。如果阴极材料是金属,其因此会比银更昂贵。适用于与纯银一起作用的阴极材料例如为金,其具有 +1.5V 大小的标准电极电势。即使纯银不被用作阳极材料,而是使用银和其他物质的合金,阴极材料的标准电极电势也应当大于 +0.8V。阴极材料的标准电极电势比阳极材料的标准电极电势高优选至少 0.3V,更优选至少 0.5V,更优选至少 0.7V。

[0014] 阳极材料的标准电极电势和阴极材料的标准电极电势之间的差越大,局部原电池元件的效果越强。在有益的实施方案中,含银的材料因此用作阳极材料,其标准电极电势低于 +0.8V。此阳极材料还含有除了银组分之外的其他组分(假设其从阳极溶出)。特别用于阳极材料的标准电极电势与银离子的溶液压力相关。优选选择作为阳极的是仅向人体电解质释放出银离子的材料。如果释放出除了银离子外的其他物质,就存在其他物质对人体具有不期望的影响的风险。此外,将会选择可生物相容的材料用于阳极和阴极。

[0015] 根据本发明的涂层的抗菌效果取决于从阴极材料中释放的银离子。阳极材料占据涂层的表面部分越多,释放的银离子的数目就越大。被阳极材料占据的涂层表面部分因此优选超过 50%,更优选超过 70%,更优选超过 80%。相比而言,阴极材料占据的表面部分具有较小的重要性。但是,如果要获得良好的原电池元件效果,阴极材料部分不能太小。涂层表面上的阴极材料部分优选超过 0.1%,更优选超过 1%,更优选超过 5%。

[0016] 对于银离子,期望的是一旦它们离开阳极材料,其能够在遇到阴极材料之前运动一定的距离。在移动期间,银离子可以发挥出抗菌效果。被阳极材料和阴极材料占据的涂层的表面部分因此应当以银离子无法立刻遇到阴极材料的方式相互隔开。因此涂层优选具

有多个直径大于 $1\ \mu\text{m}$ 的环形表面区域,更优选大于 $5\ \mu\text{m}$,更优选大于 $15\ \mu\text{m}$,更优选大于 $50\ \mu\text{m}$,其仅由阳极材料单独形成且不含阴极材料。另一方面,如果银离子运动覆盖的自由路径过长,对于涂层的效果不利。环形表面区域的直径因此应当小于 5mm ,优选小于 1mm ,更优选小于 0.5mm 。优选超过 30%、更优选超过 50% 的涂层表面被这种表面部分占据。

[0017] 离开这一区域中心的银离子需要在它们遇到阴极材料之前运动一定的距离。而运动这段距离,它们可以发挥出抗菌效果。银离子运动覆盖的自由路径可以通过直径也在 μm 范围内的细菌引导。可以假定的是银离子沿着弧形路径运动并且银离子在其路径上具有的与表面的最大距离具有与平行于表面运动的距离相似的数量级。因此如果运动的自由路径大约与细菌的直径相对应,则可以实现的是银离子对位于沿着它们整体路径的表面上暴露的细菌发挥作用。

[0018] 涂层可以设计为阴极材料以岛状方式嵌入到阳极材料中或者以岛状的方式涂布于阳极材料。阴极材料甚至可以以例如具有几个 μm 的直径的相连表面区域的形式应用。将阴极材料以单独的颗粒的形式涂布于第二表面区域,而阳极材料并不广泛的涂布在这一区域内,这也并非不可能。

[0019] 在许多情况中,植入体的表面应当是平滑的。如果阳极材料和阴极材料互相是平齐的,则这是可以实现的。在选择性的实施方案中,阴极材料相对阳极材料可以突出一些。然后银离子在短的距离内运动到涂层的表面,并且因此在紧邻涂层处获得对微生物的良好效果。对于这一目的合适的是首先以均一的层厚度涂布阳极材料,并且之后将阴极材料涂布于涂层中选择的区域内。阳极材料的层厚度可以在 100nm 到 10000nm 之间,优选在 200nm 到 400nm 之间。如果阳极材料是纯银,则特别要应用这一范围。应用于阳极材料的阴极材料的层厚度也可以在 100nm 到 10000nm 之间,优选在 200nm 到 400nm 之间。

[0020] 还有可能的是首先广泛的涂布阴极材料层。阳极材料层可以涂布于阴极材料,其包括可穿过阳极材料从外部到达阴极材料的开口。如果阳极材料使用等离子体涂刷的方法涂布,则在涂布该层时,可以将例如具有 $20\ \mu\text{m}$ 直径的大的区域对准所述表面,这些片段从正在形成的层中空出一片来,由此产生该开口,参见 W02009/036846。当使用这种方法时,该层的厚度也可以优选在 100nm 到 10000nm 之间,更优选在 200nm 到 400nm 之间。

附图说明

[0021] 本发明将通过以下实施例的方法、通过有益的实施方案并且参考附图进行描述。

[0022] 图 1 显示了根据本发明的植入体的第一实施方案;

[0023] 图 2 显示了图 1 的植入体的部件;

[0024] 图 3 显示了根据本发明的植入体的第二实施方案;

[0025] 图 4 显示了根据本发明的具有涂层的植入体本身的截面;

[0026] 图 5 显示了图 4 涂层的顶视图;

[0027] 图 6 显示了图 4 在本发明另一个实施方案中的视图;

[0028] 图 7 显示了图 5 在根据图 6 的实施方案中的视图;

[0029] 图 8 显示了图 4 在本发明其他的实施方案中的视图;以及

[0030] 图 9 显示了图 5 在本发明其他的实施方案中的视图。

具体实施方式

[0031] 图 1 显示的植入体意在替换从臀部到膝盖以下的人体骨骼部分。球形关节头 10 形成设计为与髌臼相互作用的关节表面。关节头 10 与植入体的头片 11 通过螺钉连接的方式连接。替换大腿骨中央竖轴的植入体部分包括三个植入体部件 12、13 和 14。该植入体部件 12、13 和 14 相互连接并且也通过螺钉连接的方式与头片 11 连接。膝盖片 15 与意在将植入体和胫骨连接起来的竖轴 16 形成关节连接。

[0032] 植入体部件 12、13 和 14 以不同的长度获取,使得植入体可以适用于不同长度的大腿骨。图 2 显示了对应于植入体部件 12、13 和 14 的植入体部件 17 的放大视图。植入体部件 17 包括螺栓 18 以及用虚线表示的螺孔 19。通过螺栓 18 和螺孔 19 的方式,植入体部件 17 可以在两个末端与其他植入体部件连接。螺栓 18、螺孔 19 和相邻的端面 20 和 21 因此并不会在植入体部件 17 的植入状态下紧邻患者的人体组织,但是其更倾向于紧邻其他植入体部件。另一方面,植入体部件 17 的外表面 22 设计为在植入状态下逐渐与人体组织相连。提供具有通过圆点表示的抗微生物涂层 23 的外表面 22。植入体部件的剩余表面上没有涂层 23。

[0033] 图 4 和图 5 显示了涂层 23 的放大视图。涂层 23 大部分由纯银组成,其广泛的覆盖在外表面上。如图 5 所示,将金材料以多个矩形岛屿的形式引入到银层中。金材料嵌入到银层中以至于两种材料以平齐的方式相互紧邻并且形成平滑的表面。对该平滑的表面是期望的,因为由于摩擦造成的周围人体组织的刺激将会最小化。涂层 23 具有由银材料形成的第一表面部分 28 和由金材料形成的第二表面部分 29。由银材料形成的表面部分 28 占有超过 80% 的涂层 23 的表面。如图 5 的虚线所示,在岛之间保留有环状表面区域 27,其中涂层 23 的表面全部由银材料组成并且没有被金材料打断。表面区域 27 具有大于 0.1mm 的直径。

[0034] 涂层 23 中银和金相互之间以导电的方式连接。银是比金更便宜的金属并且其在电化学电压级数中处于比金更低的位置。在根据本发明的涂层功能含义中,因此银是阳极材料 25 且金是阴极材料 26。

[0035] 植入之后,涂层 23 被人体电解质包围。银材料具有向人体电解质中释放正电荷的银离子的趋势。这种趋势指的是溶液压力。当银离子从涂层中释放出来时,过量的电子保留在涂层中,且在涂层中形成过量的负电荷载流子。由于银材料和金材料以导电的方式相互连接,过量的电子可以在金材料的方向上自由移动。金材料还可以经受一定的溶液压力以便将离子释放到人体电解质中。虽然金是比银更昂贵的金属且在电化学电压级数中处于更高的位置,但是溶液压力却低于银的溶液压力。以较大浓度释放的银离子向金材料移动。以这种方式,体内电解质与作为阳极材料 25 的银和作为阴极材料 26 的金一起形成局部原电池元件。银离子离开阳极材料 25 并且在阴极材料 26 的方向上平行于涂层 23 移动。以这种方式,银离子可以对位于涂层 23 的表面上的微生物发挥抗菌效果。

[0036] 图 3 所示的牙齿植入体是本发明可选择的实施方案。植入体主体 30 在下颚骨 31 的下端螺旋进入其中。植入体主体 30 的上部末端从下颚骨 31 和下颚骨 31 周围的齿龈 32 处向上突出。用人造齿冠 33 覆盖的连接板 34 螺旋进入植入体主体 30 的自由末端。牙齿植入体以这种方式替代天然的牙齿。植入体主体 30 依次提供具有用圆点表示的涂层 23。

[0037] 图 6 和图 7 中显示涂层 23 的放大视图。银涂层首先涂布于植入体 30 的表面,并

且其具有大约 400nm 的均一厚度。金材料以类似栅格的排列涂布于银涂层的表面并且也具有大约 400nm 的层厚度。包封在栅格中的区域完全形成涂层 23 的第一表面部分 28 (其中涂层 23 的表面由银材料形成)。金材料类似栅格的排列方式形成涂层的第二表面部分 29。金材料的栅格形状的尺寸大小如下,即大于 50 μm 直径的环状表面 27 不含金材料。

[0038] 在图 8 显示的涂层中,植入体 17 首先被用作为阴极材料 26 的金层完全覆盖。作为阳极材料 25 涂布于其上的银层包括多个开口。这些开口整体上形成第二表面部分 29,其中阳极材料 26 可以穿过阴极材料 25 从外部接近。

[0039] 在根据图 9 的实施方案中,阴极材料 26 并不广泛涂布于第二表面部分 29,而是作为多个单独的颗粒涂布。这并不会改变本发明涂层的任何效果。

[0040] 由于以上已经进行了解释说明,在本发明的含义的范围内银是阳极材料 25,金是阴极材料 26。涂层 23 与植入体主体 30 邻近处的人体电解质一起形成多个局部原电池元件。由于作为阴极材料 26 的金相对于阳极材料 25 突出一些,银离子也可以在阴极材料 26 的方向上向银层移动微小的距离。

[0041] 在牙齿植入体的情况中,抗菌涂层 23 具有在植入体主体 30 和齿龈 32 和 / 或下颚骨 31 之间迁移时对微生物发挥作用的特殊功能。公知的是在口腔环境中存在许多微生物且在植入体主体 30 周围的区域内感染的风险较高。如果抗菌涂层 23 可以阻止微生物在植入体主体 30 和齿龈 32 之间渗透将会避免病人不希望的感染。

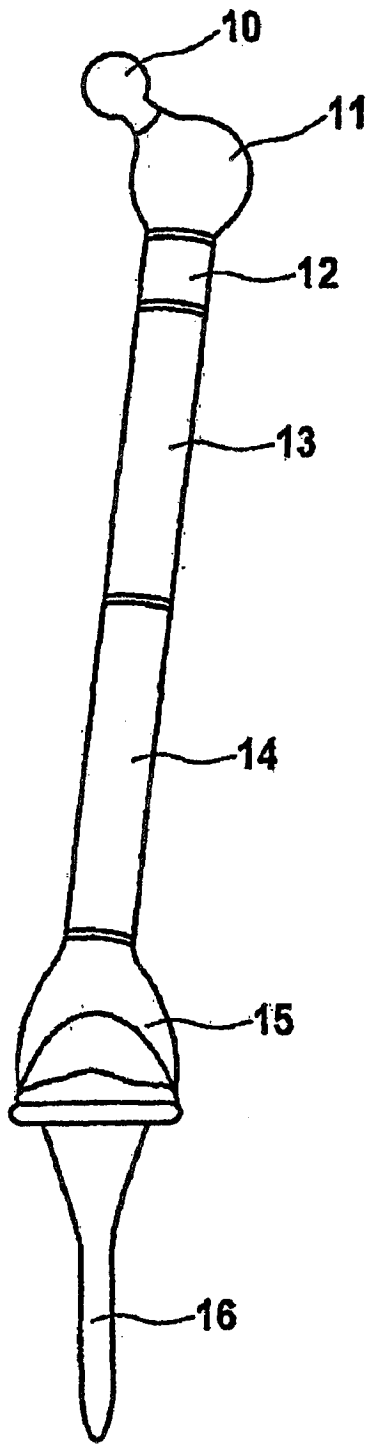


图 1

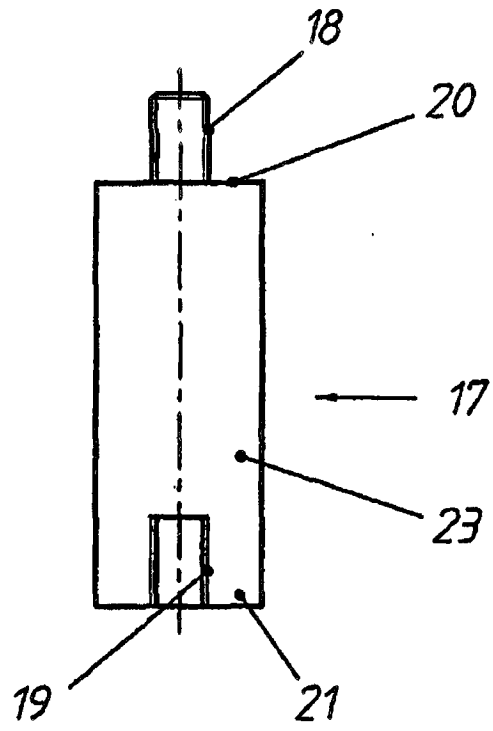


图 2

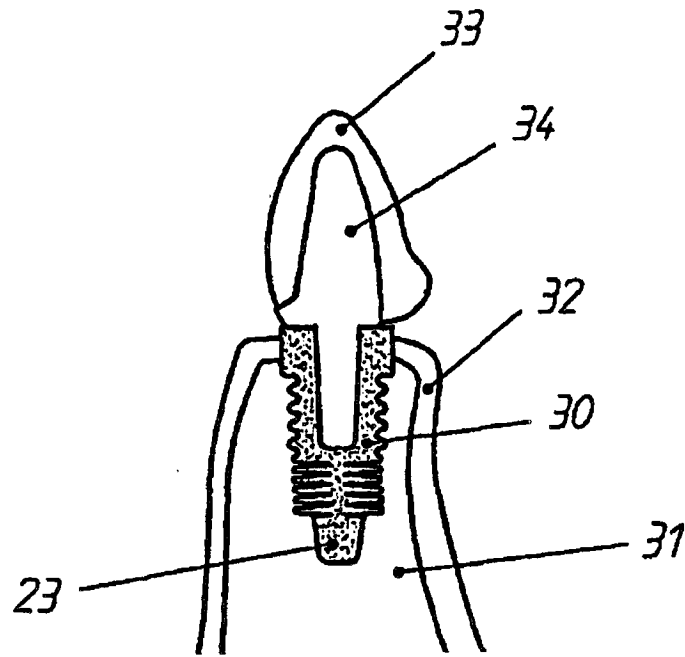


图 3

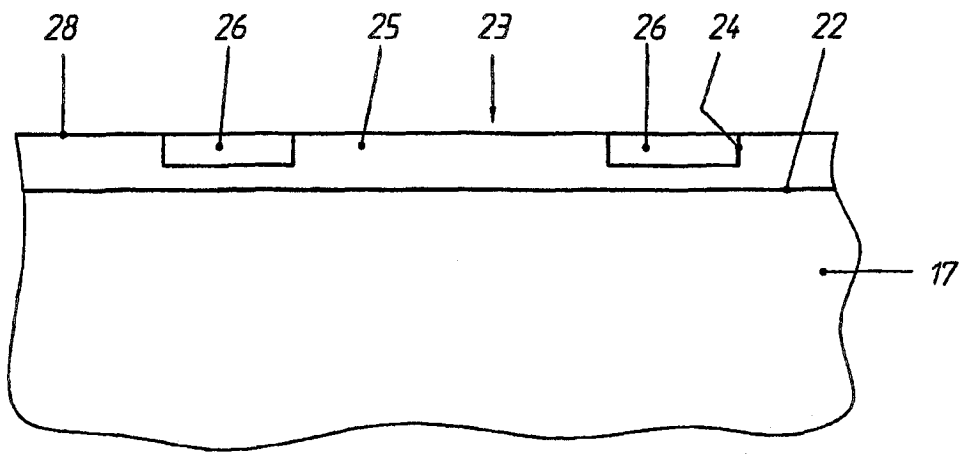


图 4

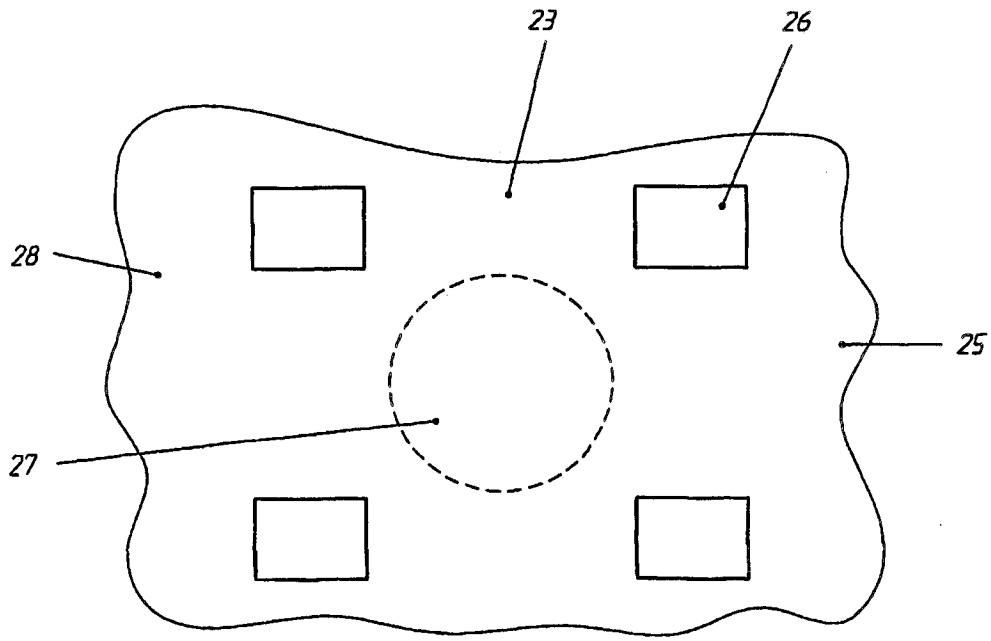


图 5

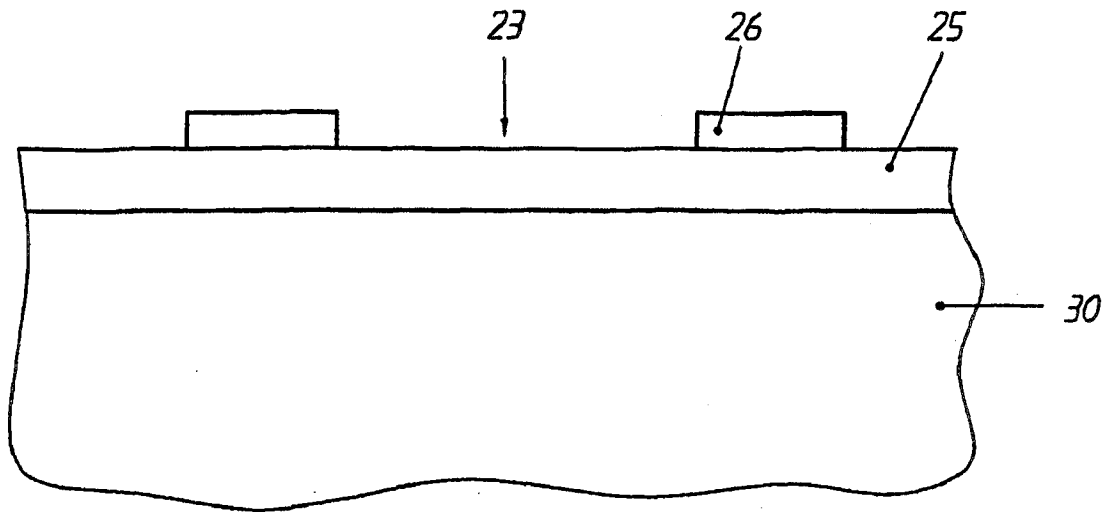


图 6

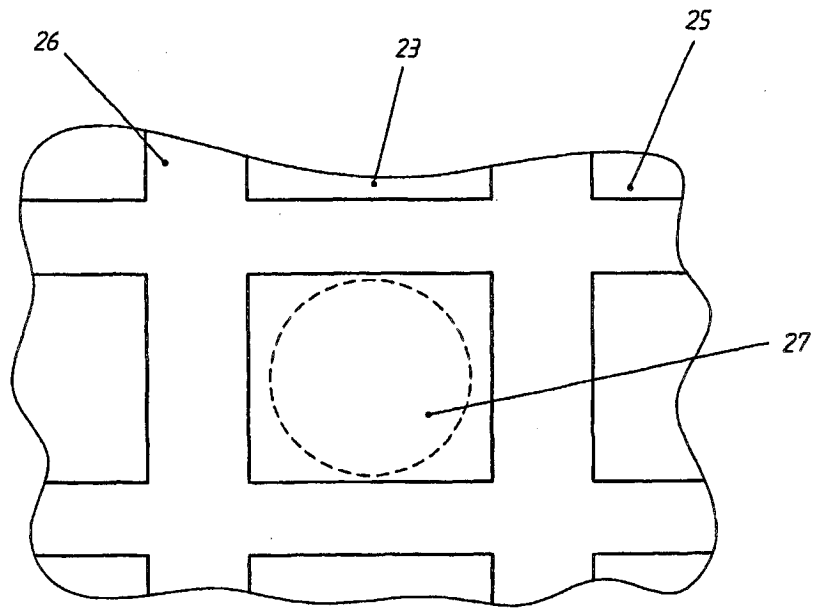


图 7

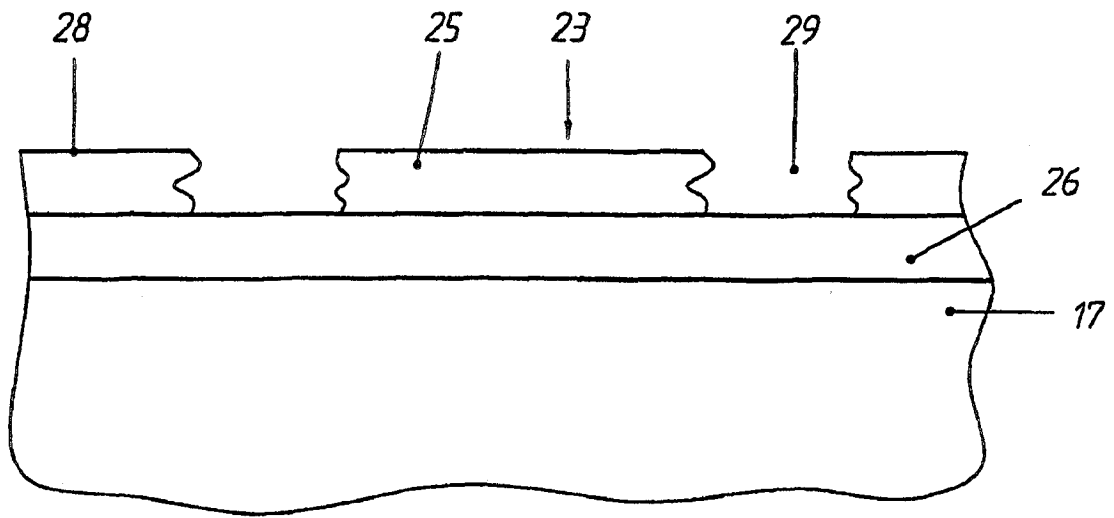


图 8

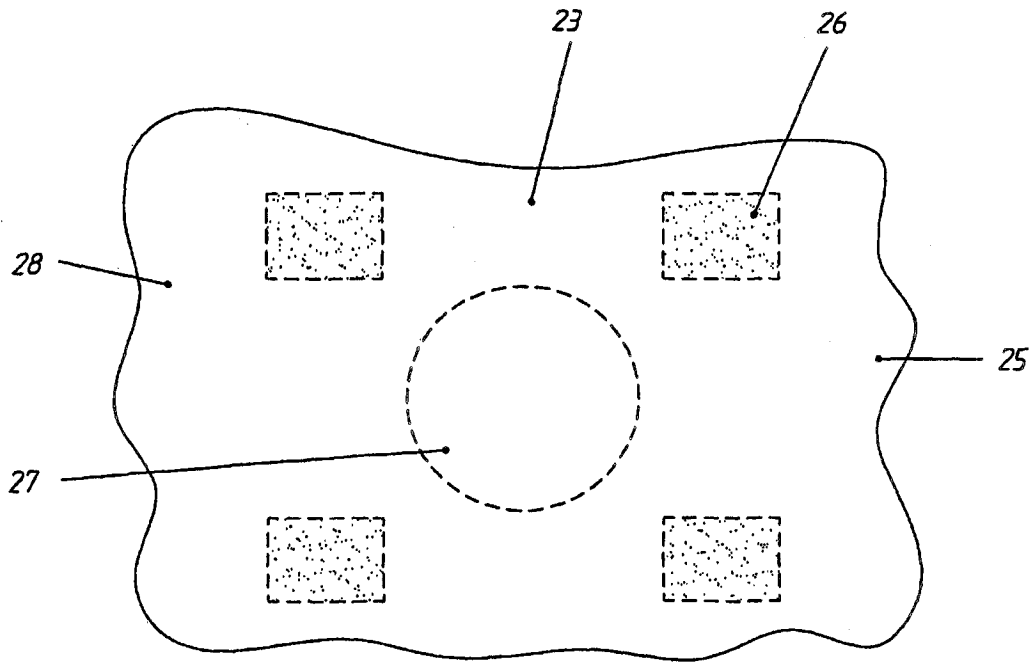


图 9