



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116983473 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 03

(21) 申请号 202210440433.3

G25D 3/38 (2006.01)

(22) 申请日 2022.04.25

G25D 5/50 (2006.01)

(71) 申请人 上海联影智融医疗科技有限公司
地址 201807 上海市嘉定区汇源路55号4幢
3层A区302室

G23C 24/04 (2006.01)

G22F 1/18 (2006.01)

G22F 1/08 (2006.01)

G22C 14/00 (2006.01)

(72) 发明人 刘诗伟 贺达 徐寒冬 陈夕辉

G22C 9/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京华进京联知识产权代理
有限公司 11606

专利代理师 王赛

(51) Int. Cl.

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/04 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

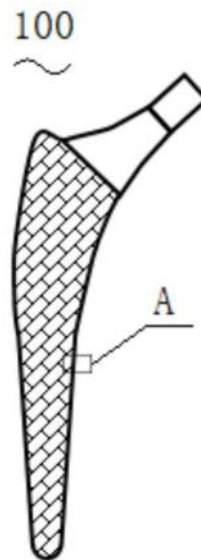
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

植入医疗器械及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种植入医疗器械及其制备方法,包括器械基体及抗菌涂层。抗菌涂层设于器械基体上。抗菌涂层中含有抗菌剂。自器械基体向抗菌涂层的远离器械基体的表面的方向上,抗菌涂层中抗菌剂的浓度先增大后减小。抗菌涂层中的抗菌剂向内外两侧形成双向浓度梯度。如此上述植入医疗器械,一方面可避免植入医疗器械表面存在较高浓度的抗菌剂,避免抗菌剂爆释,另一方面具有双向浓度梯度的抗菌涂层形成了一个缓释的抗菌剂储池,因此相比于直接在器械表面形成纯抗菌剂涂层,大大改善了抗菌剂爆释导致的生物相容性问题,还延长了抗菌剂的有效作用时长和有利于提高抗菌剂的利用率,进而可提高植入医疗器械的抗感染能力,降低PJI的发生率。



1. 一种植入医疗器械,其特征在于,包括:
器械基体;及
抗菌涂层,设于所述器械基体上,所述抗菌涂层中含有抗菌剂;自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述抗菌涂层中所述抗菌剂的浓度先增大后减小。
2. 如权利要求1所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层中还包括生物相容性材料和基体材料中的至少一种。
3. 如权利要求2所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层中的抗菌剂与所述基体材料和/或所述生物相容性材料的结合形式为物理混合或形成化学键合。
4. 如权利要求1所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层包括依次设于所述器械基体表面的第一子抗菌层及第二子抗菌层;
自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述第一子抗菌层中所述抗菌剂的浓度逐渐增大,所述第二子抗菌层中所述抗菌剂的浓度逐渐减小。
5. 如权利要求4所述的植入医疗器械,其特征在于,所述第一子抗菌层中还包含有基体材料;
和/或,所述第二子抗菌层还包含有生物相容性材料。
6. 如权利要求4所述的植入医疗器械,其特征在于,所述第一子抗菌层为抗菌剂向器械基体的表面扩散形成的扩散涂层;
和/或,所述第二子抗菌层为抗菌剂向远离所述器械基体的方向扩散形成的扩散涂层。
7. 如权利要求6所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层还包括第三子抗菌层,所述第三子抗菌层由未扩散的抗菌剂形成。
8. 如权利要求4所述的植入医疗器械,其特征在于,所述植入医疗器械还包括设于所述第二子抗菌层的远离所述器械基体的表面的生物相容性涂层。
9. 如权利要求1所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层通过在器械基体上依次进行多次涂布形成。
10. 如权利要求4至9任一项所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层内的最大抗菌剂浓度 P_1 为5wt%~100wt%;
和/或,所述第一子抗菌层内的最小抗菌剂浓度 $P_2 \leq 40\text{wt}\%$;
和/或,所述第二子抗菌层内的最小抗菌剂浓度 $P_3 \leq 40\text{wt}\%$ 。
11. 如权利要求5至9任一项所述的植入医疗器械,其特征在于,所述生物相容性材料和生物相容性涂层的材料各自独立地选自金属、金属氧化物及医用非金属材料中的一种。
12. 如权利要求1至9任一项所述的植入医疗器械,其特征在于,所述器械基体的材质为金属材料;
和/或,所述抗菌剂为金属抗菌剂、含有金属的抗菌剂以及有机抗菌剂中的至少一种。
13. 如权利要求1至9任一项所述的植入医疗器械,其特征在于,所述抗菌涂层的厚度为0.01~500 μm 。
14. 一种植入医疗器械的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:
在器械基体上形成含有抗菌剂的抗菌涂层;自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述抗菌涂层中所述抗菌剂的浓度先增大后减小。

15. 如权利要求14所述的制备方法,其特征在于,所述在器械基体上形成含有抗菌剂的抗菌涂层的步骤,包括如下步骤:

在所述器械基体的表面依次形成抗菌剂材料层及生物相容性材料层,再进行退火扩散处理,以使所述抗菌剂材料层分别与所述器械基体的表面和所述生物相容性材料层相互扩散。

16. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,所述退火扩散处理的温度为200~1000℃,时间为0.5h~80h。

植入医疗器械及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械技术领域,特别是涉及一种植入医疗器械及其制备方法。

背景技术

[0002] 植入医疗器械是指任何借助外科手术、器械全部或者部分进入人体或自然腔道中,或者是指在手术过程结束后长期留在体内,或者这些器械部分留在体内至少30天以上的器械。其中,用于替代人体某个肢体、器官或组织的医疗器械,也被称为假体。假体周围感染(Periprosthetic joint infect,PJI)常会引起植入物周围炎症反应,导致周围骨组织溶解和假体松动失效,被认为是植入医疗器械置换术后灾难性的并发症。

[0003] 故而,如何提高植入医疗器械的抗感染能力,以降低假体周围感染(PJI)的发生率,变得极为重要。

发明内容

[0004] 基于此,有必要提供一种能够提高抗感染能力的植入医疗器械及其制备方法。

[0005] 本发明是通过如下技术方案实现的。

[0006] 本发明的一个方面,提供了一种植入医疗器械,包括:

[0007] 器械基体;及

[0008] 抗菌涂层,设于所述器械基体上,所述抗菌涂层中含有抗菌剂;自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述抗菌涂层中所述抗菌剂的浓度先增大后减小。

[0009] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层中还包括生物相容性材料和基体材料中的至少一种。

[0010] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层中的抗菌剂与所述基体材料和/或所述生物相容性材料的结合形式为物理混合或形成化学键合。

[0011] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层包括依次设于所述器械基体表面的第一子抗菌层及第二子抗菌层;

[0012] 自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述第一子抗菌层中所述抗菌剂的浓度逐渐增大,所述第二子抗菌层中所述抗菌剂的浓度逐渐减小。

[0013] 在其中一个实施例中,所述第一子抗菌层中还包含有基体材料;

[0014] 和/或,所述第二子抗菌层还包含有生物相容性材料。

[0015] 在其中一个实施例中,所述第一子抗菌层为抗菌剂向器械基体的表面扩散形成的扩散涂层;

[0016] 和/或,所述第二子抗菌层为抗菌剂向远离所述器械基体的方向扩散形成的扩散涂层。

[0017] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层还包括第三子抗菌层,所述第三子抗菌层由

未扩散的抗菌剂形成。

[0018] 在其中一个实施例中,所述植入医疗器械还包括设于所述第二子抗菌层的远离所述器械基体的表面的生物相容性涂层。

[0019] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层通过在器械基体上依次进行多次涂布形成。

[0020] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层内的最大抗菌剂浓度P1为5wt%~100wt%;

[0021] 和/或,所述第一子抗菌层内的最小抗菌剂浓度P2 \leq 40wt%;

[0022] 和/或,所述第二子抗菌层内的最小抗菌剂浓度P3 \leq 40wt%。

[0023] 在其中一个实施例中,所述生物相容性材料和生物相容性涂层的材料各自独立地选自金属、金属氧化物及医用非金属材料中的一种。

[0024] 在其中一个实施例中,所述器械基体的材质为金属材料;

[0025] 和/或,所述抗菌剂为金属抗菌剂、含有金属的抗菌剂以及有机抗菌剂中的至少一种。

[0026] 在其中一个实施例中,所述抗菌涂层的厚度为0.01~500 μ m。

[0027] 本发明的另一个方面,提供了一种植入医疗器械的制备方法,包括如下步骤:

[0028] 在器械基体上形成含有抗菌剂的抗菌涂层;自所述器械基体向所述抗菌涂层的远离所述器械基体的表面的方向上,所述抗菌涂层中所述抗菌剂的浓度先增大后减小。

[0029] 在其中一个实施例中,所述在器械基体上形成含有抗菌剂的抗菌涂层的步骤,包括如下步骤:

[0030] 在所述器械基体的表面依次形成抗菌剂材料层及生物相容性材料层,再进行退火扩散处理,以使所述抗菌剂材料层分别与所述器械基体的表面和所述生物相容性材料层相互扩散。

[0031] 在其中一个实施例中,所述退火扩散处理的温度为200~1000 $^{\circ}$ C,时间为0.5h~80h。

[0032] 上述植入医疗器械的抗菌涂层中抗菌剂的浓度,自器械基体向抗菌涂层的远离器械基体的表面的方向上,先增大后减小;即:抗菌涂层中的抗菌剂向器械基体和向抗菌涂层的远离器械基体的表面形成双向浓度梯度,即抗菌涂层中的抗菌剂向内和向外的浓度均逐渐减少。如此上述植入医疗器械,一方面可避免植入医疗器械表面存在较高浓度的抗菌剂,避免抗菌剂爆释,另一方面具有双向浓度梯度的抗菌涂层形成了一个缓释的抗菌剂储池,因此相比于直接在器械表面形成纯抗菌剂涂层,大大改善了抗菌剂爆释导致的生物相容性问题,还延长了抗菌剂的有效作用时长和有利于提高抗菌剂的利用率,进而可提高植入医疗器械的抗感染能力,降低PJI的发生率。

附图说明

[0033] 图1为本发明一实施例的植入医疗器械的示意图;

[0034] 图2为图1所示的植入医疗器械在A处的横截面结构示意图;

[0035] 图3为图2所示的植入医疗器械在制备过程中的状态示意图;

[0036] 图4为另一实施例的植入医疗器械在A处的横截面结构示意图;

[0037] 图5为另一实施例的植入医疗器械在A处的横截面结构示意图;

[0038] 图6为另一实施例的植入医疗器械在A处的横截面结构示意图。

[0039] 附图标记说明：

[0040] 100、植入医疗器械；110、器械基体；120、抗菌涂层；121、第一子抗菌层；122、第二子抗菌层；123、第三子抗菌层；130、生物相容性涂层；

[0041] 101、抗菌剂材料层；102、生物相容性材料层。

具体实施方式

[0042] 为了便于理解本发明，下面将参照相关附图对本发明进行更全面的描述。附图中给出了本发明的较佳实施例。但是，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。应当理解，提供这些实施例的目的是使对本发明的公开内容的理解更加透彻全面。

[0043] 除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本发明。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

[0044] 在本发明中，除非另有明确的规定和限定，第一特征在第二特征“上”或“下”可以是第一和第二特征直接接触，或第一和第二特征通过中间媒介间接接触。而且，第一特征在第二特征“之上”、“上方”和“上面”可是第一特征在第二特征正上方或斜上方，或仅仅表示第一特征水平高度高于第二特征。第一特征在第二特征“之下”、“下方”和“下面”可以是第一特征在第二特征正下方或斜下方，或仅仅表示第一特征水平高度小于第二特征。

[0045] 在本发明的描述中，需要理解的是，术语“第一”、“第二”仅用于描述目的，而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此，限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明的描述中，“多个”的含义是两个或两个以上，除非另有明确具体的限定。

[0046] 请参阅图1及图2，本发明的一实施方式提供了一种植入医疗器械100，包括器械基体110及抗菌涂层120。

[0047] 抗菌涂层120设于器械基体110上。抗菌涂层120中含有抗菌剂。自器械基体110向抗菌涂层120的远离器械基体110的表面的方向上，抗菌涂层120中抗菌剂的浓度先增大后减小。

[0048] 换言之，抗菌涂层120中的抗菌剂向器械基体110和向抗菌涂层120的远离器械基体110的表面形成双向浓度梯度，即抗菌涂层120中的抗菌剂向内和向外的浓度均逐渐减少。如此上述植入医疗器械100，一方面可避免植入医疗器械100表面存在较高浓度的抗菌剂，避免抗菌剂爆释，另一方面具有双向浓度梯度的抗菌涂层120形成了一个缓释的抗菌剂储池，因此相比于直接在器械表面形成纯抗菌剂涂层，大大改善了抗菌剂爆释导致的生物相容性问题，还延长了抗菌剂的有效作用时长和有利于提高抗菌剂的利用率，进而可提高植入医疗器械100的抗感染能力，降低PJI的发生率。

[0049] 在其中一个实施例中，抗菌涂层120中还包括生物相容性材料和基体材料中的至少一种。

[0050] 在其中一个实施例中，抗菌涂层120中的抗菌剂与基体材料和/或生物相容性材料的结合形式为物理混合或形成化学键合。

[0051] 请继续参阅图2,在其中一个实施例中,抗菌涂层120包括依次设于器械基体110的表面的第一子抗菌层121及第二子抗菌层122。自器械基体110向抗菌涂层120的远离器械基体110的表面的方向上,第一子抗菌层121中抗菌剂的浓度逐渐增大,第二子抗菌层122中抗菌剂的浓度逐渐减小。

[0052] 如此随着植入医疗器械100的作用时间延长,抗菌涂层120中的第二子抗菌层122表面的较低浓度的抗菌剂先释放,第二子抗菌层122靠内侧较高浓度的抗菌剂不断向外释放提供补给,同时第一子抗菌层121中靠外侧较高浓度的抗菌剂也不断向外释放提供补给,最后实现抗菌涂层120内部的抗菌剂在较低浓度的平衡,继续提供低浓度释放,进而大大提高了抗菌剂的有效作用时长和抗菌剂的利用率。

[0053] 在其中一个实施例中,第一子抗菌层121中还包含有基体材料。如此该第一子抗菌层121中同时含有基体材料和抗菌剂,其可提高器械基体110与抗菌涂层120的粘合性能。

[0054] 进一步地,第一子抗菌层121为抗菌剂向器械基体110的表面扩散形成的扩散涂层。

[0055] 在其中一个实施例中,第二子抗菌层122还包含有生物相容性材料。如此该第一子抗菌层121中同时含有生物相容性材料和抗菌剂,可提高第二子抗菌层122与生物体作用的生物相容性。

[0056] 进一步地,第二子抗菌层122为抗菌剂向远离器械基体110的方向扩散形成的扩散涂层。更进一步地,第二子抗菌层122为抗菌剂向生物相容性材料层102扩散形成的扩散涂层。

[0057] 请参阅图3,在其中一个实施例中,第一子抗菌层121和第二子抗菌层122由抗菌剂材料层101分别与器械基体110的表面和生物相容性材料层102扩散形成。可理解,在制备工艺中,第一子抗菌层121和第二子抗菌层122可在同一工艺中同时扩散形成。

[0058] 可理解,抗菌剂材料层101与器械基体110的表面和生物相容性材料层102之间的扩散是相互的,但可能存在相对速度差异。特别地,抗菌剂材料层101中的抗菌剂为金属材料时,其与同为金属材料的器械基体110之间的扩散非常迅速。

[0059] 可理解,器械基体110在扩散前后的厚度有些许的变化,由于器械基体110的厚度相对较大,在此可忽略不计。

[0060] 可理解,抗菌涂层120中的涂层可不限于第一子抗菌层121及第二子抗菌层122,例如还可包括抗菌剂浓度没有明显梯度变化的抗菌层。

[0061] 请参阅图4,在其中一个实施例中,抗菌涂层120还包括第三子抗菌层123,第三子抗菌层123可由上述未扩散的抗菌剂形成。进一步地,第三子抗菌层123为抗菌剂材料层101中剩余的未扩散涂层。换言之,第三子抗菌层123中的抗菌剂在上述方向上无浓度变化。

[0062] 进一步地,第三子抗菌层123中抗菌剂的浓度大于第一子抗菌剂层121中抗菌剂的浓度,也大于第二子抗菌剂层122中抗菌剂的浓度。更进一步地,第三子抗菌层123为纯抗菌剂涂层。

[0063] 可理解,上述抗菌涂层120可通过其他方式形成,例如通过在器械基体110上依次进行多次涂布形成。具体地,控制按照涂布先后顺序用于形成抗菌涂层120的各涂布液中的抗菌剂整体上呈现抗菌剂浓度先增大后减小的趋势即可。

[0064] 具体地,第一子抗菌层121、第二子抗菌层122均通过在器械基体110上依次进行多

次涂布形成。具体地,控制按照涂布先后顺序用于形成第一子抗菌层121的各涂布液中的抗菌剂整体上呈现抗菌剂浓度增大的趋势;控制按照涂布先后顺序用于形成第二子抗菌层122的各涂布液中的抗菌剂整体上呈现抗菌剂浓度减小的趋势。也就是说,可能存在相邻的两次或两次以上的涂布所采用的涂布液中的抗菌剂浓度相同,这是允许的,只要保证整体上呈现上述的浓度梯度趋势即可。第三子抗菌层123可通过一次涂布制得。

[0065] 请参阅图5,在其中一个实施例中,植入医疗器械100还包括设于第二子抗菌层122的远离器械基体110的表面的生物相容性涂层130。

[0066] 需要说明的是,此处的生物相容性涂层130的材料为不含有抗菌剂的生物相容性材料,其可在第二子抗菌层122上单独形成,也可以为抗菌剂材料层101中的抗菌剂向生物相容性材料层102扩散步骤中,未扩散有抗菌剂的剩余生物相容性材料层102。如此可进一步提高植入医疗器械100的生物相容性。进一步地,该生物相容性涂层130的厚度为 $\leq 1500\mu\text{m}$,该涂层可根据需要设置微观或宏观孔隙结构。

[0067] 请参阅图6,其与图4所示的具体示例基本相同,区别在于,其在第二子抗菌层122的远离器械基体110的表面还设有上述不含有抗菌剂的生物相容性涂层130。

[0068] 在其中一个实施例中,器械基体110的材质为金属材料。进一步地,器械基体110的材质为钛、钛合金、钽、钽合金、医用不锈钢、钴铬合金、镁合金、铁合金中的一种。器械基体110的表面可根据需要设置微观或宏观孔隙结构。

[0069] 进一步地,器械基体110可为人工关节(或称为关节假体)、接骨板、螺钉、髓内钉、骨针、钢丝、缆索、种植牙、脊柱植入物、骨缺损植入物、占位器等替代或接触骨组织的医疗器械。

[0070] 进一步地,人工关节可为髋关节、膝关节、踝关节、肘关节、腕关节、指关节或者肩关节。可理解,关节假体包括但不限于此。

[0071] 在其中一个实施例中,抗菌剂为无机抗菌剂或有机抗菌剂;进一步地,无机抗菌剂为金属抗菌剂或含金属的抗菌剂。进一步地,上述任一抗菌剂各自独立地选自铜金属、银金属及锌金属等金属抗菌剂中的至少一种。含金属的抗菌剂包括含有铜金属、银金属及锌金属中的至少一种的合金、铜金属、银金属及锌金属中的至少一种形成的氧化物,例如氧化铜、氧化银及氧化锌。

[0072] 进一步地,有机抗菌剂包括庆大霉素和万古霉素中的至少一种。

[0073] 在其中一个实施例中,上述生物相容性材料、上述生物相容性材料层102及上述生物相容性涂层130的材料各自独立地选自金属、金属氧化物及医用非金属材料中的一种。进一步地,此处的金属可为生物相容性良好的钽、钛,金属氧化物可为氧化钽、氧化钛。医用非金属材料包括但不限于羟基磷灰石、生物活性玻璃及硅酸钙材料中的至少一种。

[0074] 例如在一具体示例中,抗菌剂为铜金属,生物相容性材料层102和/或生物相容性涂层130为钛金属涂层,器械基体110为钛金属材质。如此通过上述扩散步骤,形成的第一子抗菌层121和第二子抗菌层122均为铜钛合金。

[0075] 在其中一个实施例中,抗菌涂层120内的最大抗菌剂浓度 P_1 为 $5\text{wt}\% \sim 100\text{wt}\%$ 。其中浓度 $100\text{wt}\%$ 代表此处为纯抗菌剂涂层。

[0076] 在其中一个实施例中,第一子抗菌层121内的最小抗菌剂浓度 $P_2 \leq 40\text{wt}\%$ 。

[0077] 在其中一个实施例中,第二子抗菌层122内的最小抗菌剂浓度 $P_3 \leq 40\text{wt}\%$ 。

[0078] 进一步地,抗菌剂为金属抗菌剂或含有金属的抗菌剂时,抗菌涂层120内的最大抗菌剂浓度P1为30wt%~100wt%;和/或,第一子抗菌层121内的最小抗菌剂浓度P2 \leq 40wt%;和/或,第二子抗菌层122内的最小抗菌剂浓度P3 \leq 40wt%。

[0079] 进一步地,抗菌剂为有机抗菌剂时,抗菌涂层120内的最大抗菌剂浓度P1为5wt%~50wt%;和/或,第一子抗菌层121内的最小抗菌剂浓度P2 \leq 20wt%;和/或,第二子抗菌层122内的最小抗菌剂浓度P3 \leq 20wt%。

[0080] 在其中一个实施例中,抗菌涂层120的厚度为0.01~500 μm ,例如0.1 μm 、0.2 μm 、0.3 μm 、0.5 μm 、1 μm 、2 μm 、3 μm 、4 μm 、5 μm 、6 μm 、7 μm 、8 μm 、9 μm 、10 μm 。

[0081] 进一步地,第一子抗菌层121的厚度为0.005~250 μm 。进一步地,第二子抗菌层122的厚度为0.005~250 μm 。

[0082] 进一步地,第三子抗菌层123的厚度为不超过450 μm 。

[0083] 可理解,上述抗菌涂层120可形成于器械基体110的部分或全部表面。

[0084] 进一步地,上述植入医疗器械100的表面设有的抗菌涂层120不限于一层,可以为多个抗菌涂层120的叠层。换言之,植入医疗器械100的器械基体110上设有多个上述的具有上述双向浓度梯度的抗菌涂层120。

[0085] 当抗菌涂层120为多个时,各抗菌涂层120内的各抗菌剂和各生物相容性材料可各自独立选自上述种类;换言之,各抗菌涂层120内的各抗菌剂和各生物相容性材料可相同或不相同。

[0086] 进一步地,在一些实施例中,相邻的两个抗菌涂层120之间可设有上述生物相容性涂层130。在同一个植入医疗器械100中,至少有两个相邻的抗菌涂层120之间可设有上述生物相容性涂层130。可理解,也可以任意相邻的两个抗菌涂层120之间均设有上述生物相容性涂层130。进一步优选地,在植入医疗器械100的最外表面设有上述生物相容性涂层130。

[0087] 请继续参阅图1,本发明的另一实施方式还提供了一种植入医疗器械100的制备方法,包括如下步骤:

[0088] 在器械基体110上形成含有抗菌剂的抗菌涂层120;自器械基体110向抗菌涂层120的远离器械基体110的表面的方向上,抗菌涂层120中抗菌剂的浓度先增大后减小。

[0089] 请继续参阅图3,在其中一个实施例中,在器械基体110上形成含有抗菌剂的抗菌涂层120的步骤,包括如下步骤S10~S30:

[0090] 步骤S10:在器械基体110的表面形成抗菌剂材料层101。

[0091] 步骤S20:在步骤S10所得抗菌剂材料层101的远离器械基体110的表面形成生物相容性材料层102。

[0092] 步骤S30:再在步骤S20之后,进行退火扩散处理,以使抗菌剂材料层101分别与器械基体110的表面和生物相容性材料层102相互扩散。

[0093] 可理解,根据抗菌剂材料层101及生物相容性材料层102的厚度以及扩散的程度,形成的抗菌涂层120可仅含有上述的第一子抗菌层121和第二子抗菌层122,或者含有第一子抗菌层121、第二子抗菌层122及第三子抗菌层123;进一步地,形成的植入医疗器械100在第二子抗菌层122的表面可剩余有未扩散有抗菌剂的生物相容性材料层102,即形成上述生物相容性涂层130,或者不含有生物相容性涂层130。

[0094] 进一步地,步骤S10~S20中,在器械基体110的表面形成抗菌剂材料层101及生物

相容性材料层102的方法可独立地选自如下常见涂层制备方法中的一种:电化学沉积、电泳沉积、溅射沉积、化学气相沉积、喷涂法、溶胶凝胶法、浸涂法、提拉法、水热反应法、喷砂修饰。具体选择何种方法可以根据抗菌剂材料层101及生物相容性材料层102的具体材料的特性来选择。

[0095] 以步骤S10形成的抗菌剂材料层101的材料为铜金属涂层为例,其可以采用电化学沉积方法得到;具体地,可采用硫酸铜(CuSO_4)、氯化铜(CuCl_2)等含 Cu^{2+} 的盐溶液作为电解液。

[0096] 进一步地,抗菌剂材料层101和/或生物相容性材料层102可具有微观或宏观孔隙结构。

[0097] 在其中一个实施例中,步骤S10形成的抗菌剂材料层101的厚度为 $0.1\sim 10\mu\text{m}$,例如 $0.1\mu\text{m}$ 、 $0.2\mu\text{m}$ 、 $0.3\mu\text{m}$ 、 $0.5\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 、 $7\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$ 、 $9\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 。

[0098] 在其中一个实施例中,步骤S20形成的生物相容性材料层102的厚度为 $1\sim 50\mu\text{m}$,例如 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 、 $7\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$ 、 $9\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $35\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 、 $45\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 。

[0099] 进一步地,在一些示例中,可通过步骤S10~步骤S20的多次循环重复,再通过步骤S30形成多个具有上述双向浓度梯度的抗菌涂层120。在另一些示例中,可通过步骤S10~步骤S30的多次循环重复,形成多个具有上述双向浓度梯度的抗菌涂层120。

[0100] 进一步地,当抗菌涂层120为多个时,各抗菌涂层120内的各抗菌剂和各生物相容性材料可各自独立选自上述种类;换言之,各抗菌涂层120内的各抗菌剂和各生物相容性材料可相同或不相同。

[0101] 在其中一个实施例中,退火扩散处理的温度为 $200\sim 1000^\circ\text{C}$,时间为 $0.5\text{h}\sim 80\text{h}$ 。在该温度下可有利于铜金属、银金属和锌金属等金属抗菌剂的扩散。

[0102] 进一步地,退火扩散处理的温度为 200°C 、 300°C 、 400°C 、 500°C 、 600°C 、 700°C 、 800°C 、 900°C 、 1000°C ;时间为 0.5h 、 1h 、 2h 、 5h 、 10h 、 15h 、 20h 、 25h 、 30h 、 35h 、 40h 、 45h 、 50h 、 55h 、 60h 、 65h 、 70h 、 75h 、 80h 。

[0103] 进一步地,退火扩散处理的氛围可选自惰性气体氛围或真空氛围。

[0104] 优选地,生物相容性材料层102为金属、金属氧化物中的一种。这是因为金属抗菌剂在这些材料中的扩散速度,相对于在羟基磷灰石、生物活性玻璃及硅酸钙材料等医用非金属材料中的扩散速度更快。

[0105] 在其中一个实施例中,可通过在器械基体上依次进行多次涂布的方式形成上述抗菌涂层120,在此不再详述。

[0106] 可理解,涂布包括但不限于刷涂、印刷、喷涂等方式。

[0107] 具体地,第一子抗菌层121、第二子抗菌层122均通过在器械基体110上依次进行多次涂布形成。

[0108] 在一具体示例中,在钛金属基体的表面形成抗菌涂层的步骤如下:

[0109] 步骤1:按照比例将金属铜粉和钛粉混合,得到如下多种混合粉末:1) $70\text{wt}\% \text{Ti} + 30\text{wt}\% \text{Cu}$; 2) $30\text{wt}\% \text{Ti} + 70\text{wt}\% \text{Cu}$; 3) $100\text{wt}\% \text{Cu}$; 4) $30\text{wt}\% \text{Ti} + 70\text{wt}\% \text{Cu}$; 5) $70\text{wt}\% \text{Ti} + 30\text{wt}\% \text{Cu}$ 。

[0110] 步骤2:,将上述粉末自1)至5)采用喷涂法依次喷涂在钛金属基体表面,在钛金属

基体表面,得到双向浓度梯度的铜-钛物理混合涂层。

[0111] 进一步地,可以在上述步骤2)的基础上,进一步进行步骤3:将步骤2)含有上述涂层的钛金属基体进行退火处理,使得铜和钛在局部相互扩散,形成铜钛合金。

[0112] 在另一具体示例中,采用庆大霉素这种有机抗菌剂,生物相容性材料为聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)作为示例。在金属基体的表面形成抗菌涂层的步骤如下:

[0113] 步骤1:将固相预聚体PMMA与有机抗菌剂混合,得到如下多种混合粉末:1)PMMA;2)含有3wt%庆大霉素的PMMA;3)含有10wt%庆大霉素的PMMA;4)含有3wt%庆大霉素的PMMA;

[0114] 步骤2:将上述粉末分别与含有聚合引发剂的液相MMA(甲基丙烯酸甲酯)单体混合,并按照1)至4)顺序依次涂抹在金属基体表面,PMMA固化后得到双向浓度梯度的庆大霉素-PMMA物理混合涂层。

[0115] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0116] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,发明专利的保护范围应以所附权利要求为准,说明书及附图可以用于解释权利要求的内容。

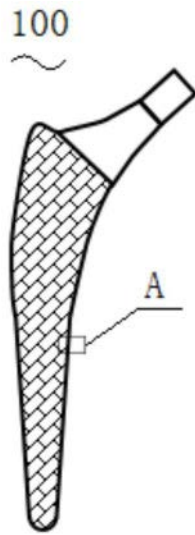


图1

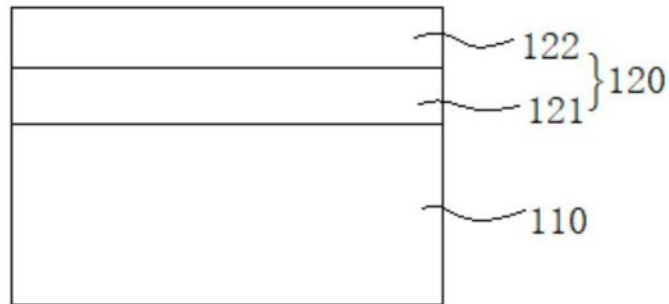


图2

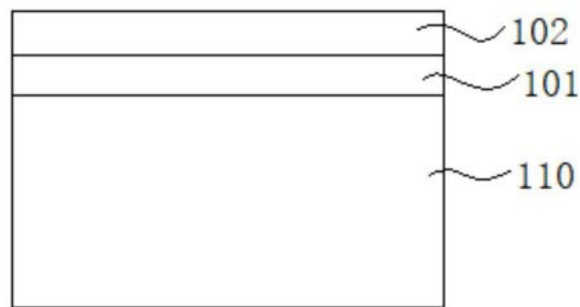


图3

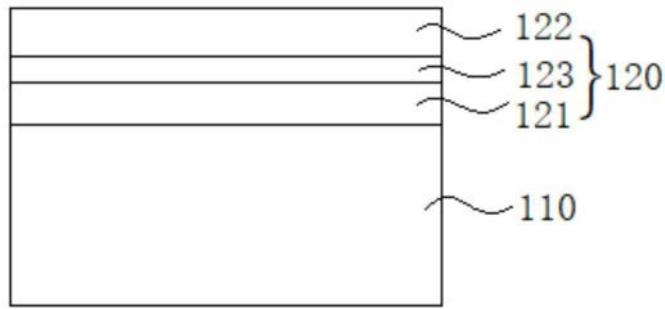


图4

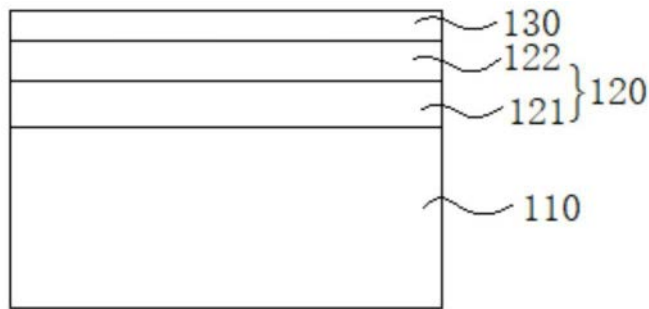


图5

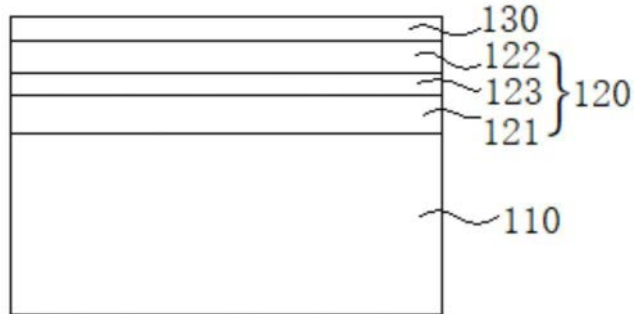


图6