



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103736155 B

(45) 授权公告日 2015.04.01

(21) 申请号 201410006835.8

G25D 13/02(2006.01)

(22) 申请日 2014.01.07

G25D 15/00(2006.01)

G25D 11/30(2006.01)

(73) 专利权人 东南大学

地址 211189 江苏省南京市栖霞区西岗办事处摄山星城齐民东路8号

审查员 李征

(72) 发明人 储成林 李旋 白晶 郭超 薛烽
林萍华

(74) 专利代理机构 南京瑞弘专利商标事务所
(普通合伙) 32249

代理人 杨晓玲

(51) Int. Cl.

A61L 31/12(2006.01)

A61L 31/14(2006.01)

A61L 31/16(2006.01)

A61L 31/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

载铈功能化可吸收骨科器械材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明是一种载铈功能化可吸收骨科器械材料及其制备方法,该骨科器械由可吸收高分子聚合物、弥散分布在聚合物中用于补强增韧的石墨烯、负载有稀土元素铈的可降解载体材料组成,使用过程中能缓慢释放出具有抗菌消炎作用的稀土元素铈,其中,稀土元素铈通过特殊的电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法形成的双重复合负载技术被有效负载在表面含有羟基磷灰石多孔陶瓷层的纯镁或镁合金丝材或板材充当的可降解载体材料上。经过热模压、挤压、注塑或拉拔等方法首先制成棒材或板材,再经机械加工成各种可吸收的功能化骨钉、骨板等骨修复、固定器械,应用前景广阔。

1. 一种载铈功能化可吸收骨科器械材料,其特征在于:所述的骨科器械材料由可吸收高分子聚合物和弥散分布在聚合物中用于补强增韧的石墨烯、负载有稀土元素铈的可降解载体材料组成,并经热压力成型制备而成,使用过程中能缓慢释放出具有抗菌消炎作用的稀土元素铈,其中,可降解载体材料为表面具有含羟基磷灰石相的多孔陶瓷层的纯镁或镁合金丝材或板材,采用电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法复合形成的双重负载方法,将稀土元素铈负载在载体材料上,所述可降解载体材料的体积分数为10%~75%,其表面多孔陶瓷层的微孔孔径为1~50 μm ,层厚为1~100 μm ,石墨烯的体积百分比为0.01%~5%,其余为医用可吸收高分子聚合物;

所述可吸收高分子聚合物为可吸收的聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙二醇、聚酰胺的一种或者其中两种或两种以上它们的共聚物或共混物。

2. 一种如权利要求1所述的载铈功能化可吸收骨科器械材料的制备方法,其特征在于:该骨科器械材料的具体制备步骤如下:

1) 可降解载体材料的加工:将用作载体材料的纯镁或镁合金通过拉拔、轧制或挤压方法制成丝材或板材;

2) 铈元素的电泳-微弧氧化法初步负载:将预先配制好的 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液加入到含有羟基磷灰石纳米粉末的碱性电解液中,对载体材料纯镁或镁合金丝材或板材进行电泳-微弧氧化初步负载铈元素处理,电泳-微弧氧化电压为100~600V,处理时间为2~60min;

3) 铈元素的化学浸渍离子交换反应二次负载:在步骤2)的基础上,将电泳-微弧氧化表面初次负载铈元素的纯镁或镁合金丝材或板材载体材料再浸渍到浓度为0.05~5.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的可溶性铈盐溶液中,恒温水浴温度为20~100 $^{\circ}\text{C}$,浸渍时间0.5~48小时,通过化学浸渍离子交换反应进行第二次铈元素负载;

4) 骨科器械的成型加工:将经有机溶剂溶解或高温熔融而形成的聚合物浆料与石墨烯混合均匀形成混合浆料,再经过浸渍或涂覆工艺与负载有铈元素的载体材料复合制成预制坯,或先将负载有铈元素的载体材料排列在模具型腔内,再注入前述混合浆料,然后,通过热模压、挤压、注塑或拉拔的成型方法加工制备成棒材或板材,再经机械加工成所需结构的骨科器械。

3. 根据权利要求2所述的载铈功能化可吸收骨科器械材料的制备方法,其特征在于:所述的可溶性铈盐是硝酸铈、硝酸铈氨或氯化铈中的一种或两种。

载铈功能化可吸收骨科器械材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有特殊功能的可吸收骨科内固定器械及其制备方法,在使用降解过程中能缓慢释放出具有抗菌消炎作用的稀土元素铈,具有抗菌消炎的功能,属于骨科器械技术领域,具体为一种载铈功能化可吸收骨科器械及其制备方法。

背景技术

[0002] 生物可吸收高分子聚合物具有优良的生物相容性和可降解性而无需二次手术取出,强度可控制到与正常骨接近,在临床上逐渐替代不锈钢、钛合金等传统的骨科固定材料,成为骨科固定器械的首选材料。可吸收高分子聚合物骨科器械也存在 X 光吸收能力弱、显影效果差等问题。骨科固定器械植入人体前都要进行消毒、杀菌处理,但是在手术以及手术后的愈合过程中伤口处仍会不可避免地感染细菌,如果严重可能引起炎症,造成植入物失效,更重要的是,可吸收骨科器械在降解过程中逐渐释放出的酸性降解产物和颗粒物质都会引起周围机体产生炎症,因此,在骨折愈合的整个过程中,可吸收高分子骨科器械如何有效降低感染细菌的几率是其植入成功的关键要素之一。

[0003] 研究表明:稀土元素铈具有多种生物学效应:1) 软化细胞壁,并逐步使原生质溢出,进而达到抑制细菌生长的目的;2) 固定烧伤时产生的脂蛋白混合物,阻止其进入体内,从而减轻炎性反应,并能防止烧伤后的免疫抑制现象,使组织受到的损伤不会进一步加重;3) 可通过促进 DNA 无误修复和阻断致突变物对正常 DNA 损伤等方式来达到抗突变作用。

[0004] 因此,将稀土元素铈引入目前临床使用的可吸收聚合物骨钉、骨板等中,通过可吸收骨科固定器械使用降解过程中缓释铈元素,可起到抗菌消炎作用,能有效降低手术感染细菌的几率,从而实现可吸收骨科器械的高性能化、多功能化。

[0005] 目前临床使用的可吸收高分子骨科器械不具有杀菌以及显影功能,易导致炎症,愈合周期长,且在体内植入过程中无法对其降解吸收行为进行 X 光定期诊断和监控。将稀土元素铈引入该类骨科器械中,通过可吸收骨科固定器械使用降解过程中缓释铈元素,其独特的抗菌消炎作用能有效降低手术感染细菌的几率,从而实现可吸收骨科器械的高性能化、多功能化。但由于含铈的盐类或陶瓷颗粒与聚合物浸润性差,界面结合不理想,其加入会恶化该类骨科器械本身就不理想的力学性能。

发明内容

[0006] 技术问题:本发明的目的是提供一种具有抗菌消炎功能的可吸收骨科器械及其制备方法,即通过选用理想的可降解载体材料和负载技术,将具有抗菌消炎生物学效应的稀土元素铈有效负载到可吸收高分子聚合物骨科器械内,使得该可吸收高分子聚合物骨科器械在手术植入体内的使用过程中,能通过自身的降解,主动释放出适量的铈,达到抗菌消炎的目的。理想的铈载体材料应该自身也具有可降解特性,同时,应尽可能提高稀土元素铈在可吸收高分子聚合物骨科器械内的负载含量,以提升骨科器械的抗菌性能。因此,本发明解决的关键技术问题还包括了可降解载体材料的选择、能提高铈负载量的负载技术、可降解

聚合物的补强增韧技术等。

[0007] 技术方案：为实现上述目的，本发明通过下述技术方案实现：

[0008] 所述的骨科器械材料由可吸收高分子聚合物和弥散分布在聚合物中用于补强增韧的石墨烯、负载有稀土元素铈的可降解载体材料组成，并经热压力成型制备而成，使用过程中能缓慢释放出具有抗菌消炎作用的稀土元素铈，其中，可降解载体材料为表面具有含羟基磷灰石相的多孔陶瓷层的纯镁或镁合金丝材或板材，采用电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法复合形成的双重负载方法，将稀土元素铈负载在载体材料上，所述可降解载体材料的体积分数为 10% ~ 75%，其表面多孔陶瓷层的微孔孔径为 1 ~ 50 μm ，层厚为 1 ~ 100 μm ，石墨烯的体积百分比为 0.01% ~ 5%，其余为医用可吸收高分子聚合物。

[0009] 所述可吸收高分子聚合物为可吸收的聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙二醇、聚酰胺的一种或者其中两种或两种以上它们的共聚物或共混物。

[0010] 本发明的载铈功能化可吸收骨科器械材料的制备方法步骤如下：

[0011] 1) 可降解载体材料的加工：将用作载体材料的纯镁或镁合金通过拉拔、轧制或挤压方法制成丝材或板材；

[0012] 2) 铈元素的电泳-微弧氧化法初步负载：将预先配制好的 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液加入到含有羟基磷灰石纳米粉末的碱性电解液中，对载体材料纯镁或镁合金丝材或板材进行电泳-微弧氧化初步负载铈元素处理，电泳-微弧氧化电压为 100 ~ 600V，处理时间为 2 ~ 60min；

[0013] 3) 铈元素的化学浸渍离子交换反应二次负载：在步骤 2) 的基础上，将电泳-微弧氧化表面初次负载铈元素的纯镁或镁合金丝材或板材载体材料再浸渍到浓度为 0.05 ~ 5.0 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的可溶性铈盐溶液中，恒温水浴温度为 20 ~ 100 $^{\circ}\text{C}$ ，浸渍时间 0.5 ~ 48 小时，通过化学浸渍离子交换反应进行第二次铈元素负载；

[0014] 4) 骨科器械的成型加工：将经有机溶剂溶解或高温熔融而形成的聚合物浆料与石墨烯混合均匀形成混合浆料，再经过浸渍或涂覆工艺与负载有铈元素的载体材料复合制成预制坯，或先将负载有铈元素的载体材料排列在模具型腔内，再注入前述混合浆料，然后，通过热模压、挤压、注塑或拉拔等成型方法加工制备成棒材或板材，再经机械加工成所需结构的骨科器械。

[0015] 所述的可溶性铈盐是硝酸铈、硝酸铈氨或氯化铈中的一种或两种。

[0016] 所述的载铈功能化可吸收骨科器械及其制备方法，其特征在于：所述可吸收高分子聚合物为可吸收的聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙二醇、聚酰胺的一种或者其中两种或两种以上它们的共聚物或共混物。

[0017] 有益效果：本发明的有益效果如下：

[0018] 1) 该可吸收骨科器械具有抗菌消炎的功能，通过选用理想的可降解载体材料和负载技术，将具有抗菌生物学效应的稀土元素铈有效负载到可吸收高分子聚合物骨科器械内，使得该可吸收高分子聚合物骨科器械在手术植入体内的使用过程中，能通过自身的降解，主动释放出适量的铈离子，达到抗菌消炎的目的，且铈离子被负载在比镁合金降解速度更慢的氧化物陶瓷层中，可提高长效抗菌消炎作用，促进骨折愈合。

[0019] 2) 使用了特殊的电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法形成的双重复合负载方法，两种负载方法之间是有关联的，不是简单的组合，可提高稀土元素铈的负载量，

从而提升可吸收骨科器械的抗菌消炎性能。传统、单一的微弧氧化法或化学转化膜法等可以在镁合金材料表面制备出含铈膜层,但这些方法大多是将可溶性含铈的盐直接溶解到微弧氧化电解质溶液中去,铈离子参与成膜的效率很低,导致铈离子负载量不足,从而起不到抗菌消炎的作用。为了克服这一困难,本发明采用了电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法形成的两步复合负载方法,第一步是用电泳-微弧氧化法在载体材料镁合金表面初步负载铈,该方法不直接将可溶性含铈的盐直接溶解到电解质溶液中去,而是将其制备成含铈的胶体溶液,再加入碱性电解液中,胶体颗粒会吸附负离子从而带负电荷,根据胶体理论,带电胶体颗粒在电场作用下会发生电泳定向运动,基于该原理,在电场作用下,含铈胶体颗粒向阳极电泳运动,在阳极纯镁或镁合金载体材料表面生成含有铈的氧化陶瓷层。同时,镁合金载体材料表面微弧氧化陶瓷层具有微孔结构,含铈胶体粒子通过电泳运动能进入微孔内部,进一步增加铈的负载量。第二步是将第一步制得的表面具有羟基磷灰石的含铈多孔陶瓷层的载体材料再次浸渍在含有铈离子的溶液中,以充分发挥多孔陶瓷层中微孔的负载能力和羟基磷灰石相的离子交换反应能力,从而,进一步显著增加铈离子的饱和度和负载量。上述两步复合负载技术方案可最大限度的提高铈在可吸收高分子聚合物骨科器械内的负载含量,全面提升骨科器械的抗菌性能。

[0020] 3)具有显影功能。本发明可吸收骨科器械中负载的稀土元素铈具有优良的吸收X射线能力,有利于手术后对植入器件的降解吸收行为进行X光定期诊断和监控。

[0021] 5)具有良好的生物相容性、可吸收性能和力学性能。本发明可吸收骨科器械所选用的可吸收高分子聚合物和稀土元素铈载体材料均为具有良好生物相容性和可降解性能的生物医用材料,能被生物体降解吸收或者通过循环系统排出体外,而无需二次手术取出,此外,石墨烯和稀土元素铈载体材料—镁合金丝材或板材还能对可吸收高分子聚合物骨科器械形成一定的补强增韧作用。

具体实施方式

[0022] 本发明是一种载铈功能化可吸收骨科器械及其制备方法,所述的骨科器械材料由可吸收高分子聚合物、弥散分布在聚合物中用于补强增韧的石墨烯、负载有稀土元素铈的可降解载体材料组成,使用过程中能缓慢释放出具有抗菌消炎作用的稀土元素铈,其中,稀土元素铈通过特殊的电泳-微弧氧化法与化学浸渍离子交换反应法形成的双重复合负载技术被有效负载在表面含有羟基磷灰石多孔陶瓷层的纯镁或镁合金丝材或板材充当的可降解载体材料上,所述纯镁或镁合金丝材或板材载体材料的体积分数为10%~75%,其表面多孔陶瓷层的微孔孔径为1~50 μm ,层厚为1~100 μm ,石墨烯的体积百分比为0.01%~5%,该骨科器械的具体制备步骤如下:

[0023] 1)可降解载体材料的加工:将用作载体材料的纯镁或镁合金通过拉拔、轧制或挤压方法制成丝材或板材。由于纯镁或镁合金自身就是一种可降解医用金属,具有良好的生物相容性,是一种理想的稀土元素铈的可降解载体材料;同时,将载体材料加工成丝材或板材,能利用丝材或板材的定向增强作用,有效弥补一般载体材料进入聚合物后可能带来的力学性能的恶化作用,可实现稀土元素铈的有效负载的同时又不降低聚合物的力学性能。

[0024] 2)铈元素的电泳-微弧氧化法初步负载:将预先配制好的 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液加入到含有羟基磷灰石纳米粉末的微弧氧化碱性电解液中,对载体材料纯镁或镁合金丝材或板

材进行电泳-微弧氧化初步负载铈元素处理,电泳-微弧氧化电压为100~600V,氧化时间为2~60min。根据胶体理论,带电胶体颗粒在电场作用下会发生电泳定向运动,基于该原理,在碱性电解液中加入含铈胶体,胶体颗粒会吸附负离子从而带负电荷,之后在电场作用下,含铈胶体颗粒向阳极电泳运动,在纯镁或镁合金载体材料表面生成含有铈的氧化陶瓷层。同时,镁合金载体材料表面微弧氧化陶瓷层具有微孔结构,含铈胶体粒子通过电泳运动能进入微孔内部,进一步增加铈的负载量。同时,微弧氧化电解液中还加入了羟基磷灰石纳米粉末,因此,经过该处理后,载体材料表面会形成含有羟基磷灰石的含铈多孔陶瓷层。

[0025] 3) 铈元素的化学浸渍离子交换反应二次负载:在步骤2)的基础上,将电泳-微弧氧化表面初次负载铈元素的纯镁或镁合金丝材或板材载体材料再浸渍到浓度为 $0.05 \sim 5.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的可溶性铈盐溶液中,恒温水浴温度为 $20 \sim 100^\circ\text{C}$,浸渍时间 $0.5 \sim 48$ 小时,通过浸渍离子交换反应进行第二次铈元素负载。羟基磷灰石所具有的特殊晶体结构使得其具有很强的离子交换能力,同时,多孔陶瓷层的孔结构也能进一步提高铈的负载量。因此,将步骤2)获得的表面具有羟基磷灰石的含铈多孔陶瓷层的载体材料再次浸渍在含有铈离子的溶液中,能充分发挥多孔陶瓷层中微孔的负载能力和羟基磷灰石相的离子交换反应能力,从而,显著增加铈离子的饱和度和负载量。

[0026] 4) 骨科器械的成型加工:将经有机溶剂溶解或高温熔融而形成的聚合物浆料与石墨烯混合均匀后,再经过浸渍或涂覆工艺与负载有铈元素的载体材料复合制成预制坯,或先将负载有铈元素的载体材料排列在模具型腔内,再注入混合浆料,然后,通过热模压、挤压、注塑或拉拔等成型方法加工制备成棒材或板材,再经机械加工成所需结构的骨科器械。石墨烯具有良好的生物相容性和优异的比强度、比刚度,对可降解聚合物有很好的补强增韧作用。

[0027] 所述的载铈功能化可吸收骨科器械及其制备方法,其特征在于:所述的可溶性铈盐可以是硝酸铈、硝酸铈氨或氯化铈中的一种或两种。实施例1

[0028] 选用的生物可降解吸收高分子聚合物为聚乳酸。负载载体为纯镁,纯镁的体积分数为20%,制备过程如下:

[0029] 1) 将纯镁拉拔成直径为0.3mm的丝材;

[0030] 2) 制备 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液,进行电泳-微弧氧化处理:将1L0.1mol/L硝酸铈溶液和过量的30% H_2O_2 在缓慢搅拌下混合,溶液开始变黄进而变为桔红色,30min后开始滴加稀氨水得到胶体溶液。将胶体溶液加入到微弧氧化电解液中,电解液主要成分为10g/L硅酸钠、2g/L NaOH和8g/L羟基磷灰石纳米颗粒,使镁丝材浸于其中,施加400V电压,进行15分钟的电泳-微弧氧化处理,在其表面原位生成一层含铈的多孔陶瓷保护层,陶瓷层的平均微孔大小为 $25 \mu\text{m}$,平均层厚为 $80 \mu\text{m}$;

[0031] 3) 将微弧氧化后的镁丝材放入浓度为0.2mol/L的硝酸铈溶液中浸渍,恒温水浴温度为 40°C ,化学浸渍离子交换反应时间1小时;

[0032] 4) 将PLLA聚合物加热至 190°C 熔融后与上述处理过的镁丝材载体材料、石墨烯(体积分数为0.05%)混合均匀,通过热挤压方法加工制备成棒材,再经机械加工成销、螺丝、骨钉等骨科用固定器件。

[0033] 实施例2

[0034] 选用的可降解吸收高分子聚合物为聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物PGLA。负载载体为

AZ31B 镁合金, 体积分数为 40%, 制备过程如下:

[0035] 1) 将镁合金热轧成厚度为 0.4mm 的板材;

[0036] 2) 制备 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液, 进行电泳-微弧氧化处理: 将 1L 0.15mol/L 硝酸铈溶液和过量的 30% H_2O_2 在缓慢搅拌下混合, 溶液开始变黄进而变为桔红色, 25min 后开始滴加稀氨水得到胶体溶液。将溶液加入到微弧氧化电解液中, 电解液主要成分为 8g/L 硅酸钠、3g/L NaOH、10g/L 羟基磷灰石纳米颗粒, 使镁合金板材浸于其中, 施加 380V 电压, 进行 25 分钟的电泳-微弧氧化处理, 在其表面原位生成含铈的多孔陶瓷保护层, 陶瓷层的平均微孔大小为 30 μm , 平均层厚为 90 μm ;

[0037] 3) 将微弧氧化后的镁合金板材放入到浓度为 0.3mol/L 的氯化铈溶液中浸渍, 恒温水浴温度为 50 $^\circ\text{C}$, 化学浸渍离子交换反应时间 24 小时;

[0038] 4) 将溶有聚合物 PGLA 的三氯甲烷溶液与上述处理过的镁板材载体材料、石墨烯(体积分数为 0.5%) 混合均匀, 真空干燥后通过热模压方法加工制备成板材, 再经机械加工成骨板。

[0039] 实施例 3

[0040] 选用的可降解吸收高分子聚合物为聚乙醇酸(PGA)。负载载体为 ZK21 镁合金, 体积分数为 30%, 制备过程如下:

[0041] 1) 将镁合金拉拔成直径为 0.5mm 的丝材;

[0042] 2) 制备 $\text{Ce}(\text{OH})_4$ 胶体溶液, 进行电泳-微弧氧化处理: 将 1L 0.1mol/L 硝酸铈溶液和过量的 30% H_2O_2 在缓慢搅拌下混合, 溶液开始变黄进而变为桔红色, 30min 后开始滴加稀氨水得到胶体溶液。将胶体溶液加入到微弧氧化电解液中, 电解液主要成分为 10g/L 硅酸钠、3g/L NaOH 和 10g/L 羟基磷灰石纳米颗粒, 使镁合金丝材浸于其中, 施加 380V 电压, 进行 20 分钟的电泳-微弧氧化处理, 在其表面原位生成一层含铈的多孔陶瓷保护层, 陶瓷层的平均微孔大小为 25 μm , 平均层厚为 90 μm ;

[0043] 3) 将微弧氧化后的镁合金丝材放入浓度为 0.2mol/L 的硝酸铈溶液中浸渍, 恒温水浴温度为 40 $^\circ\text{C}$, 化学浸渍离子交换反应时间 30 小时;

[0044] 4) 将 PGA 聚合物加热至 180 $^\circ\text{C}$ 熔融后与上述处理过的镁丝材载体材料、石墨烯(体积分数为 3%) 混合均匀, 通过热拉拔方法加工制备成棒材, 再经机械加工成销、螺丝、骨钉等骨科用固定器件。

[0045] 上述实施方式只是本发明的几个实例, 不是用来限制本发明的实施与权利范围, 凡依据本发明申请专利保护范围所述的内容作出的等效变化和修饰, 均应包括在本发明申请专利范围内。