



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102341132 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 13

(21) 申请号 201080008828. 1

(22) 申请日 2010. 02. 18

(30) 优先权数据

61/153840 2009. 02. 19 US

61/154278 2009. 02. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 08. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CN2010/000216 2010. 02. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02010/094212 EN 2010. 08. 26

(73) 专利权人 港大科桥有限公司

地址 中国香港数码港

专利权人 香港城市大学

(72) 发明人 杨伟国 张文智 陆颢骥 杨芷茵

高一村 朱剑豪

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 林森

(51) Int. Cl.

A61L 27/22(2006. 01)

A61L 27/06(2006. 01)

C23C 14/48(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101073675 A, 2007. 11. 21,

CN 1925866 A, 2007. 03. 07,

CN 101128224 A, 2008. 02. 20, 全文.

US 2003/0044596 A1, 2003. 03. 06,

CN 1933859 A, 2007. 03. 21, 全文.

审查员 杨静

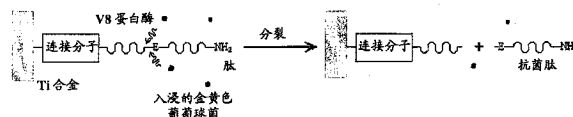
权利要求书2页 说明书7页 附图6页

(54) 发明名称

外科手术植入物和制造方法

(57) 摘要

本发明涉及一种经等离子体处理和用可控释放抗微生物肽涂布的用于外科手术植入的钛合金,其中所述带有抗微生物性质的合金用表面技术制造,没有不利地损害其生物相容性和原有的机械性质。所述表面技术在合金上形成抗微生物层,将所述合金植入人体时,所述抗微生物层能抵抗微生物的粘附和增殖,同时允许哺乳动物细胞粘附和增殖。在一个实施方案中,应用 PIII&D 将离子、电子、自由基、原子或分子并入到钛合金底物上。可进行加压水热处理以制得用于抗微生物目的或用于将底物和外部抗微生物分子连接的反应性官能团。所述钛合金的最外层包括具有可控释放机制的抗菌钛,其可单独制造或与上述基底表面层组合制造。所述可控释放机制能抵抗外科手术后的长期深组织感染,并在某一实施方案中包含 APTES 作为连接分子。



1. 一种外科手术植入物,其包含:

钛合金,所述钛合金通过等离子体处理而修饰并具有置于所述经修饰的钛合金表面的可控释放抗微生物肽涂层,其中所述经修饰的钛合金的表面和哺乳动物细胞相容,所述抗微生物肽的释放在微生物开始附着于表面时触发。

2. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述经修饰的钛合金能抵抗细菌在其表面附着和生长。

3. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中钛合金的原有机机械性质不被所述等离子体处理和抗微生物肽涂层改变。

4. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述经修饰的钛合金设置用于整形外科、心血管或牙科手术的植入。

5. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中等离子体处理方法包括等离子体浸渍离子注入和沉积 (PIII&D),并且 PIII&D 的参数包括等离子体源为水、氧、氨、氟、氮、金、银、铜、碳化硅、铌氧化物和碳的至少一种、植入电压在 1kV - 100kV 范围、频率在 1Hz - 1,000Hz 范围和持续时间在 1 分钟 - 100 小时范围。

6. 权利要求 5 的外科手术植入物,其中所述等离子体源为类金刚石碳。

7. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述经修饰的钛合金具有波纹状图案的表面形貌。

8. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述可控释放抗微生物肽涂层包括具有可分裂机制的稳定的抗微生物肽,所述可分裂机制由入侵细菌释放的蛋白酶而触发。

9. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述可控释放抗微生物肽涂层对以下至少一种有效:金色葡萄球菌、绿脓杆菌、表皮葡萄球菌、都伯林沙门菌、大肠杆菌、赭紫单胞菌和变异链球菌。

10. 权利要求 1 的外科手术植入物,其中所述经修饰的钛合金能抵抗深组织感染。

11. 权利要求 1 的外科手术植入物,还包含经等离子体处理的钛合金表面和抗微生物肽涂层之间的连接分子。

12. 权利要求 11 的外科手术植入物,其中所述连接分子包含 3 - 氨丙基三乙氧基硅烷 (APTES)。

13. 权利要求 11 的外科手术植入物,其中抗微生物肽从可控释放抗微生物肽涂层的释放由所述连接分子的分解而触发。

14. 权利要求 13 的外科手术植入物,其中连接分子的分解由入侵细菌触发。

15. 权利要求 11 的外科手术植入物,还包含由经等离子体处理的钛合金表面上的反应性官能团形成的中间层,

其中所述中间层在形成可控释放抗微生物肽涂层时促进连接分子在经等离子体处理的钛合金表面上连接并促进抗微生物肽聚集。

16. 权利要求 15 的外科手术植入物,其中所述反应性官能团包括经等离子体处理的钛合金表面上的 -OH 基团,其中所述 -OH 基团通过加压过氧化氢处理和加热过程而制造。

17. 权利要求 15 的外科手术植入物,其中所述反应性官能团包括经等离子体处理的钛合金表面上的胺基 (-NH₂),其中所述胺基通过氮、氧和氨等离子体浸渍离子注入而制造。

18. 权利要求 15 的外科手术植入物,其中所述反应性官能团包括 -OH 基团,其中连接

分子包括 APTES, 其中所述 APTES 在一端连接经等离子体处理的钛表面上的 -OH 基团, 其中 APTES 具有伯胺基团的另一端连接另外的连接体和 / 或抗微生物肽。

19. 根据权利要求 18 的外科手术植入物, 其中经化学反应将 APTES 另一端的伯胺基团转化成第二官能团。

外科手术植入物和制造方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本主题申请要求 2009 年 2 月 19 日提交的美国临时申请序列号 61/153,840 和 2009 年 2 月 20 日提交的 61/154,278 的优先权,通过引用将它们整体并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及用于减轻手术后植入物相关的细菌感染的可控抗微生物和生物相容钛合金。本发明还涉及表面技术和它们用于修饰材料表面以增强表面抗微生物性质并实现抗微生物肽的可控释放的机制。

[0005] 背景技术描述

[0006] 生物材料,如不锈钢和钛合金,被广泛应用于整形外科和牙科外科手术。内部骨折固定术、脊柱畸形矫正术和全关节置换术常见于整形外科程序,其中常用金属生物材料保持生物机械完整性。然而,在这些植入物上的微生物粘附和增殖可导致手术后微生物感染。此外,它们还可导致植入物松动或其它严重并发症。根据 R. O. Darouiche 的“Treatment of Infections Associated with Surgical Implants”(The New England Journal of Medicine 2004 ;350(14) :1422-1429),2-5% 的接受整形外科手术过程的病人可能需要经修正手术除去或替换受感染的植入物。除增加公共医疗系统成本外,也无疑增大发病率和死亡率。

[0007] 表面修饰已被提出用于修饰生物材料的表面性质,以在处理保持其主体机械性质。为了减少细菌粘附和增殖,已研究某些表面处理,如负载了抗生素、银和铜离子的表面。已通过溶胶-凝胶技术、物理气相沉积(PVD)、化学气相沉积(CVD)、浸渍和离子注入进行经表面处理的植入物的制造。遗憾的是,这些表面处理沉积物的释放率难于通过 使用目前的技术操作。此外,如 S-H. Shin 等在“The effects of nano-silver on the proliferation and cytokine expression by peripheral blood mononuclear cells”(International Immunopharmacology 2007 ;7(13) :1813-1818) 中和 B. S. Atiyeh 等在“Effect of silver on burn wound infection control and healing:Review of the literature”(Burns 2007 ;33(2) :139-148) 中所示,银和铜离子可毒害周围的人体细胞。

[0008] 以前的研究还包括经溶胶-凝胶技术将抗生素如万古霉素负载到钛底物表面上。此技术普遍使用的一个障碍是抗生素一旦暴露于体液时的不可控降解。这种效果示于 S. Radin 等的“Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on titanium alloy fracture plate material”(Biomaterials 2007 ;28(9) :1721-1729) 和 S. Radin 等的“In vivo tissue response to resorbable silica xerogels as controlled-release materials”(Biomaterials 2005 ;26(9) :1043-1052)。因此,抗生素的释放率难于用现有技术控制。在临床上,术后一段时间内出现深创伤感染不是不常见的。常规的抗生素涂层不能解决抗生素随时间降解所导致的这种并发症。植入物不受保护的表面于是暴露于入侵细菌。另外,抗生素的不可控释放可能过度发生并因此损坏周围细胞的

正常功能。

[0009] 因此,本领域对具有表面抗微生物性质的可植入生物材料继续存在需求。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明的实施方案提供具有可控抗微生物和生物相容性质的可植入钛合金。在一个具体实施方案中,可植入钛合金通过用等离子体浸渍离子注入和沉积 (PIII&D)、加压水热处理和抗生物肽涂布而制造。有利的是,这些特殊修饰的钛合金能抑制微生物的粘附和增殖。

[0012] 本发明的实施方案涉及进行表面技术以修饰材料表面,从而形成一个或几个能抵抗微生物粘附和增殖的抗微生物层,。

[0013] 在一个实施方案中,所述表面修饰技术包括 PIII&D 和 / 或加压水热处理。在另一实施方案中,表面层通过采用一种固定可控释放抗微生物肽的技术而制造。根据实施方案,可用表面修饰技术的集合,或是一种或多种本文公开的技术和一种或多种现有技术(如抗生素涂布或银掺杂)的组合,制造所述表面层。

[0014] 根据一个实施方案,所述应用 PIII&D 的表面修饰能将多种源(包括离子、电子、自由基、原子和分子)植入到底物表面上,作为基底表面抑制微生物的粘附和生长。这个基底表面可以抑制微生物的附着和生物膜的形成。然而,有利的是,这个表面允许哺乳动物细胞的附着和生长。

[0015] 在另一实施方案中,将反应性官能团如 -OH 和 -NH₂ 基团并入到基底表面上,形成中间表面层促进连接分子的连接,例如,连接体如 3-氨丙基三乙氧基硅烷 (APTES)。反应性官能团的制造可通过加压水热处理或另一 PIII&D 方法进行。抗微生物肽于是将聚集到钛底物的最外层上,形成抗微生物肽涂层。

[0016] 通过 PIII&D 处理而修饰的主题 (subject) 钛合金能抵抗细菌粘附和生长,并且其修饰表面还与哺乳动物细胞相容。另外,根据多个实施方案,抗微生物肽从最外层的释放仅在微生物如细菌开始附着于肽表面时触发,因此可自控。相反,对于常规抗生素或抗微生物肽涂层,负载了抗菌肽或抗生素的表面的常规释放机制是受暴露于体液影响,因此不可控。

[0017] 本发明可用于整形外科植入物,但实施方案不限于此。例如,可将本发明应用于所有可植入生物材料,如心血管植入物和牙科植入物。而且,本文所描述的技术可用于非医学装置,如微生物的粘附和增殖是所关注的问题的食品包装和其它工业应用。虽然在本文实施例中描述的底物材料是钛合金,但上面应用了表面技术的底物材料不限于此。例如,底物材料可以是金属、合金、陶瓷、聚合物、复合物或混合材料。另外,所公开的技术可用于具有不规则形状的材料。

[0018] 附图简述

[0019] 本专利或申请文件含有至少一幅彩色附图。带彩色附图的本专利或专利申请公开的副本将根据请求并支付所需费用后由部门提供。

[0020] 联系附图,本发明的详细描述将得到更好理解,附图中相似的附图标记代表相似的元素,如下:

[0021] 图 1 是提供钛合金样品的 PIII&D 表面处理条件的表格。

[0022] 图 2A 是未经处理的钛合金对照的 XPS 元素深度分布图。

[0023] 图 2B 是根据本发明的某一实施方案制造的经 50Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品

的 XPS 元素深度分布图。

[0024] 图 2C 是根据本发明的某一实施方案制造的经 100Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的 XPS 元素深度分布图。

[0025] 图 3A 是未经处理的钛合金对照上的 AFM 表面形貌图。

[0026] 图 3B 是根据本发明的某一实施方案制造的经 50Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的 AFM 表面形貌图。

[0027] 图 3C 是根据本发明的某一实施方案制造的经 100Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的 AFM 表面形貌图。

[0028] 图 4 是显示在细菌培养一小时后, 未经处理的钛合金和经 50Hz 和 100Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品上粘附的金黄色葡萄球菌细菌数量的图表。

[0029] 图 5A 是未经处理的对照钛合金样品的荧光显微照片。绿色标志代表活的金黄色葡萄球菌。

[0030] 图 5B 是根据本发明的某一实施方案制造的经 50Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的荧光显微照片。绿色和红色标志分别代表活的和死的金黄色葡萄球菌。

[0031] 图 5C 是根据本发明的某一实施方案制造的经 100Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的荧光显微照片。绿色和红色标志分别代表活的和死的金黄色葡萄球菌。

[0032] 图 6A 是未经处理的对照钛合金样品的荧光显微照片。绿色标志代表表达 EGFP 的小鼠成骨细胞的活的哺乳动物细胞。

[0033] 图 6B 是根据本发明的某一实施方案制造的经 50Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的荧光显微照片。绿色标志代表表达 EGFP 的小鼠成骨细胞的活的哺乳动物细胞。

[0034] 图 6C 是根据本发明的某一实施方案制造的经 100Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品的荧光显微照片。绿色标志代表表达 EGFP 的小鼠成骨细胞的活的哺乳动物细胞。

[0035] 图 7 是本发明的某一实施方案应用的可控释放机制的图示。细菌蛋白酶在谷氨酸的 C 端侧分裂肽键并使抗菌肽释放。

[0036] 图 8A 是经连接分子如 APTES 并入抗菌肽的钛合金植入物。

[0037] 图 8B 是连接分子 APTES 的化学结构。

[0038] 图 8C 是用于固定于钛合金植入物上的抗菌肽的化学结构。这是并入到本发明某一实施方案的可植入金属表面的最外层上的实例性肽。

[0039] 图 9 是应用栅格在底物表面上制造抗菌层的方法的图示。带有纵向线的栅格被放置用于覆盖底物表面 (在左边)。在应用 PIII&D 后, 形成抗菌层的线 (在右边)。通过移动栅格, 可获得抗菌基层和肽层的交替线 (应用 PIII&D 和肽的次序可调换)。

[0040] 发明详述

[0041] 本发明的实施方案提供一个或多个抗微生物层, 其能抵抗微生物在材料表面的粘附与增殖。根据本发明的实施, 使用等离子体浸渍离子注入和沉积 (PIII&D) 和加压水热处理的表面技术, 和将抗微生物肽固定于材料表面的方法, 来增强材料表面的抗微生物性质。

[0042] 为了减少和潜在地消除现存抗微生物技术的技术复杂性, 使用如本文实施方案所述的 PIII&D、加压水热处理和抗微生物肽涂层制造抗微生物表面, 为抑制微生物的粘附和增殖提供了一种替代方案。

[0043] 本发明的实施方案提供可控抗微生物和生物相容 Ti 合金, 其能抵抗细菌粘附和

增殖而不损害其生物相容性和原有机机械性质。通过使用 表面技术包括PIII&D、中间连接体形成和将可控释放抗微生物肽固定于最外表面,本发明实施方案的可控抗微生物和生物相容 Ti 合金可抵抗微生物粘附和增殖。这种特殊钛合金的医学应用可包括但不限于整形外科手术、心血管和牙科手术。

[0044] 对于PIII&D,可将包括离子、电子、自由基、原子和分子的多种源植入到底物表面上,作为基底表面抑制微生物粘附和生长。这种基底表面能抵抗微生物的附着和生物膜的形成。

[0045] 对于加压水热处理,可将关注的官能团并入到底物表面上,作为另一个基底表面抵抗微生物粘附和增殖。

[0046] 上述基底表面的相邻 (next to) 或顶部的第二层可由抗微生物肽制造和覆盖。根据本发明形成的抗微生物肽涂层起作用使得抗微生物肽的释放在微生物开始附着于表面时触发。相反,负载了抗生素的表面的常规释放机制是受暴露于体液影响,因此不可控。根据某一实施方案,所述抗微生物肽能基于可控方式不同于常规抗生素起作用,其中抗微生物肽将通过那些入侵微生物分泌的蛋白或酶而从表面分裂开。释放出的肽则可终止入侵的微生物。该防御机制相对长效并且比常规方式更稳定。该组合机制可应用于由金属、合金、陶瓷、聚合物、复合物和混合材料制成的各种医学植入物,甚至具有不规则形状的医学植入物。

[0047] 根据实施方案,为可植入 Ti 合金提供可控抗微生物和生物相容性质,用于减少手术后植入物相关的细菌感染。某些具有这些可控性质的实施方案能抵抗手术后短期和长期(6个月或更长)两者的感染。

[0048] 应注意的是当所述底物材料和 / 或应用位置改变时,可对表面技术的源和 / 或参数进行可选的优化。例如,当应用PIII&D技术时,可涉及等离子体源、施加频率、电压和植入周期的优化。此外,可植入钛合金的抗微生物能力可涉及PIII&D的源和 / 或参数(如等离子体源、施加频率、电压和植入周期)的优化。所述PIII&D参数包括使用以下至少一种的等离子体源:水、氧、氨、氟、氮、金、银、铜、碳化硅、铌氧化物、碳和类金刚石碳;植入电压在1kV-100kV范围;频率在1Hz-1,000Hz范围和时间周期在1分钟-100小时范围。

[0049] 在另一实施方案中,当将所述肽固定于材料表面时,可涉及抗微生物肽的组成、序列和量,和将抗微生物肽和底物连接的连接分子的种类的优化。例如,当将所述肽固定于材料表面时,抗微生物肽的组成、序列和数量,和将抗微生物肽和底物连接的连接分子的种类也可改变其抗微生物能力。在制造过程期间还可包括对生物材料如钛合金的热处理和 / 或辐射处理,以增强这些表面层和合金的抗微生物性质。

[0050] 为了更好地理解本发明,将用经PIII&D氧处理的肽合金作为实例之一,以突出其抗菌性质和生物相容性。

[0051] 通过PIII&D制造的抗微生物基底层

[0052] 位于可植入钛合金上的抗微生物基底层可通过使用例如氧、水、氨、氟、氮、金、碳化硅、铌氧化物、碳或类金刚石碳,将离子、电子、自由基、原子和分子并入到其表面上而制造。用于修饰所述植入物表面的技术可包括PIII&D和 / 或其它处理,如加压水热处理。通常,新形成的层具有抗微生物性质和生物相容性,从而保护植入物的金属表面,免受微生物攻击,并适应哺乳动物细胞的生长。

[0053] 在经氧 PIII&D 处理的钛合金的某一实施方案中,钛合金植入物的材料表面被高密度氧等离子体围绕,并相对于其中通过高压 AC/DC 供应产生氧等离子体源的槽而偏压至高负电势。氧等离子体离子跨过由电磁场在底物(钛合金植入物)周围形成的外壳(sheath)得到加速,并植入至底物(钛合金植入物)表面上。植入离子的剂量和植入层的深度都可通过调整等离子体密度、脉冲宽度、施加电压和重复频率而优化,以增强其抗微生物性质。

[0054] 根据一个提供经氧 PIII&D 处理的钛合金的表面化学特征的实施例,用 X-射线光电子光谱(XPS)对元素深度分布进行研究,以显示所述样品的表面组成。对于这些样品,根据本发明的某一实施方案,使用 PIII&D 技术,用氧等离子体,对具有 5mm 直径和 1mm 厚度的经抛光和清洁的医学级钛 Ti-6Al-4V 圆盘进行植入。图 1 显示表明本公开所述的具体化的氧 PIII&D 样品的处理条件的表,而图 2A 显示未经处理的钛样品的结果,图 2B 显示经 50Hz 氧处理的样品的化学分布图,以及图 2C 显示经 100Hz 氧处理的样品的化学分布图。由图可知,氧含量富集于钛合金表面。此外,富氧层的厚度可用植入频率增大。

[0055] 在相同的实施例,经处理的钛表面形态和粗糙度通过原子力显微镜(AFM)评估。未经处理和经过处理的样品的结果示于图 3A-3C。表面粗糙度可通过样品的 AFM 表面形态图的均方根(RMS)值表示。对照的 RMS 为 40 \AA ,经 50Hz 氧处理的样品的 RMS 为 22 \AA ,而经 100Hz 氧处理的样品的 RMS 为 24 \AA 。如图 3A-3C 所示,可以看到经处理的表面比未经处理的表面平滑化。特别地,钛表面的粗糙度在处理后的减小。另外,经氧 PIII&D 修饰后,钛表面上出现特定的表面图案(波纹状图案)。这种波纹状图案能帮助减小细菌粘附和附着。

[0056] 根据本发明的经过特殊处理的钛合金的抗菌/抗微生物性质通过金黄色葡萄球菌(它在整形外科植入物相关感染中常见)的标准集落生成单位(CFU)计数来表征。粘附在金属表面上的金黄色葡萄球菌通过超声处理分离。分离的细菌悬浮液的 CFU 通过脑心浸液(Brain Heart Infusion, BHI)琼脂上的表面培养,在 37°C 培养 24 小时后,进行测定。如图 4 的图表所示,在根据本发明的 PIII&D 表面处理后,经处理的钛表面上的细菌粘附的减少显著。

[0057] 还可通过应用荧光显微镜显现经处理的钛表面的抗菌/抗微生物性质。图 5A-5C 显示在未经处理和经过处理的钛合金上粘附的细菌的形态。将 5A 与图 5B 和 5C 比较可以容易地看出,经氧 PIII&D 处理的钛合金成功抑制金黄色葡萄球菌的粘附。

[0058] 此外,关于根据本发明实施方案的经处理的钛合金的生物相容性,进行了使用表达 EGFP 的小鼠成骨细胞的哺乳动物细胞培养,并通过应用荧光显微镜而显现。图 6A-6C 显示在未经处理和经过处理的钛合金上粘附的哺乳动物细胞的形态。结果表明,在培养 3 天后,和未经处理的钛(图 6A)相比,用 50Hz 和 100Hz 氧等离子体处理(分别为图 6B 和 6C)所处理的钛表面被哺乳动物细胞良好地耐受(tolerate)。

[0059] 在另一实施方案中,可应用加压水热处理制造展现抗微生物功能的反应性官能团。例如,可通过加压水热处理可实现带有展现抗微生物功能的其它反应性官能团如 $-O_xH_y$ (其中 x 和 y 为自然数)的可植入钛合金。在另一实施方案中,可用 PIII&D 在钛合金表面形成反应性官能性氨基(如 $-NH_2$)。例如,氮、氧和氨 PIII&D 可在各种条件(包括植入元素浓度、植入电压和频率、处理时间、和温度)下进行,以在钛合金表面上形成反应性

官能性胺基。

[0060] 然而,所述反应性官能团层不限于制造抗微生物官能团。例如,这些反应性官能团可作为中间层,以促进连接分子如 APTES 的形成。然后,连接分子可用于在可植入的钛合金表面上聚集外部抗微生物分子,如壳聚糖和抗微生物肽。这种机制在以下实施例中讨论。

[0061] 可控释放抗微生物肽

[0062] 具有抗微生物肽的钛合金可在底物表面上单独制造、在上述基层层相邻或顶部制造、或者与其它现有的抗微生物表面技术如涂布和等离子体喷涂组合而制造。例如,在其最外表面带有可控释放抗微生物肽涂层的可植入钛合金可通过表面处理如常规涂布和等离子体喷涂而制造。

[0063] 制造根据某一实施方案的经等离子体处理的钛合金上的抗微生物肽,以提供一种可控方式,其中抗微生物肽将通过那些入浸微生物分泌的蛋白或酶而从底物表面分裂开。

[0064] 根据某一实施方案,具有抗微生物肽涂层的主题可植入钛合金具有可控释放方式。抗微生物肽将在作为入浸微生物的特定入侵微生物所分泌的蛋白或酶接近植入物时,从钛表面分裂开。然后所释放的肽可以终结入浸的微生物。在固定了抗菌肽的钛合金整形外科植入物的某一实施方案中,由金黄色葡萄球菌分泌的 V8 蛋白酶在谷氨酸的 C 端侧分裂抗菌肽的肽键。这种机制在图 7 中说明。抗菌肽的可控释放 机制可用于整形外科、牙科和心血管植入物,以针对细菌如金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、表皮葡萄球菌、都伯林沙门菌、大肠杆菌、赭紫单胞菌和变异链球菌等起作用。

[0065] 为了将抗微生物肽固定到钛表面上,优选首先将反应性官能团和连接分子并入到金属底物,以促进随后的肽附着。如上所述,通过加压水热处理(或 PIII&D)在钛底物表面上制造的反应性官能团也可含有抗微生物功能。或者,这些官能团还能作为中间表面促进连接分子如 APTES 的形成,使得抗微生物物质如壳聚糖和抗菌肽能聚集在可植入钛合金表面上。

[0066] 在某一实施方案中,具有氢氧根官能团(-OH)层的可植入钛合金可通过将金属(钛合金)浸入过氧化氢溶液中,继之以加压条件下的一系列加热过程而制造。可用第二试剂如浓氢氧化钠溶液来提高-OH 官能团的产率。对于加压过氧化氢处理后带有-OH 官能团的那些金属表面,抗菌/抗微生物肽可通过应用偶联剂(连接体)共价结合到钛合金底物表面上的-OH 基团。例如,3-氨丙基三乙氧基硅烷(APTES)可用作偶联剂之一。APTES 连接体的一端可与钛合金底物表面上的-OH 基团连接,而带有伯胺基的另一端可以与其它连接体和/或抗菌/抗微生物肽连接。在 APTES 连接体上的胺基可通过各种化学反应如氧化和碳化容易地转化成其它官能团如 COOH。

[0067] 图 8A-8C 说明抗菌/抗微生物肽与钛合金的连接,其中首先将钛合金表面用加压水热处理进行处理,然后连接 APTES 连接体和戊二酸酐。接着,将抗菌/抗微生物肽并入 APTES 连接体或戊二酸酐的自由端。图 8A 显示固定于钛合金植入物表面上的抗菌/抗微生物肽的实施方案的化学结构。图 8B 和 8C 分别显示 APTES 分子和抗菌肽的化学结构。

[0068] 在制造过程中,可应用特定的栅格(或掩模)覆盖底物的部分区域以在金属底物表面制造多种图案,从而在钛合金上形成抗菌/抗微生物肽和表面的特定图案,如图 9 所示。在某一实施方案中,如果在整个 制造过程中采用具有纵向线的栅格,可得到底物表面上的抗菌基层和肽层的交替线。

[0069] 本文涉及或引用的所有专利、专利申请、临时申请和公开物，以它们与本说明书的明确指导不相矛盾的程度，通过引用整体（包括所有附图和表格）并入。

[0070] 应理解的是，本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的，本领域技术人员根据它们将可以想到多种修改或变化，这些包括在本申请的精神和范围内。另外，可将本文公开的任何发明或其实施方案的任何元素或限制，与任何和 / 或所有其它元素或限制（单独地或以任何组合）或本文公开的任何其它发明或其实施方案结合，并且认为所有这些结合是在本发明范围内，不受它们限制。

| 样品 | 对照 未经处理的 钛合金 | 50 Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品 | 100 Hz 氧 PIII&D 处理的钛合金样品 |
|----------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
| RF | -- | 1000W | 1000W |
| 电压 | -- | -40kV | -40kV |
| 脉冲宽度 | -- | 100 μ s | 100 μ s |
| 频率 | -- | 50Hz | 100Hz |
| 植入持续 时间(分钟) | -- | 120 | 120 |
| 基础压力 | -- | 7.0×10^{-6} Torr | 7.0×10^{-6} Torr |
| 工作压力 | -- | 5×10^{-4} Torr | 5×10^{-4} Torr |

图 1

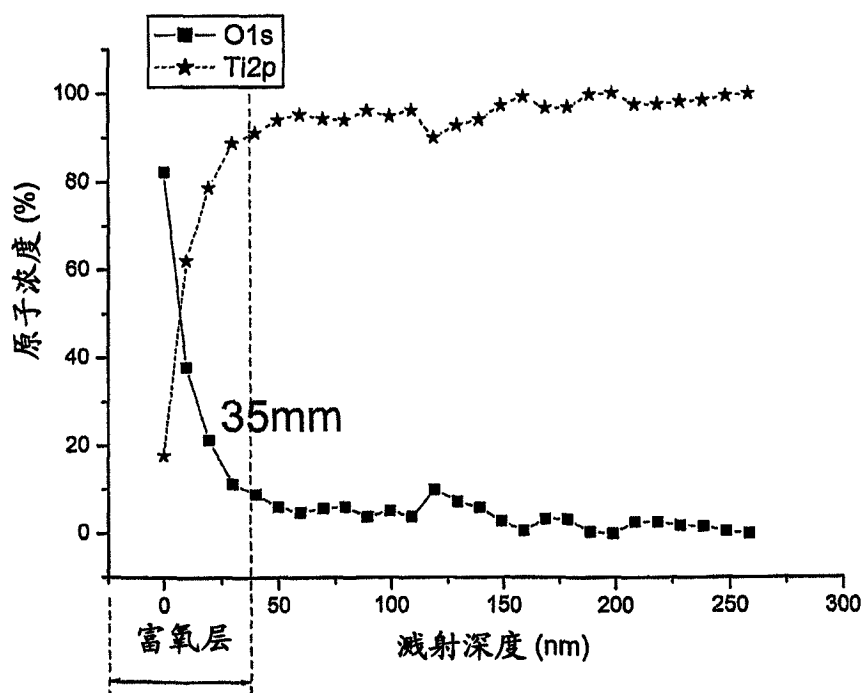


图 2A

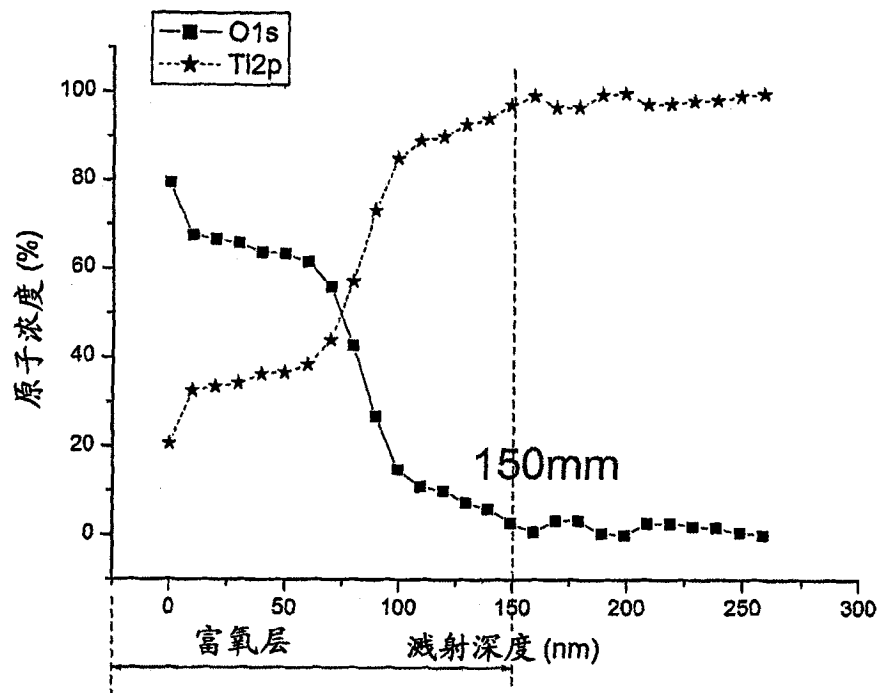


图 2B

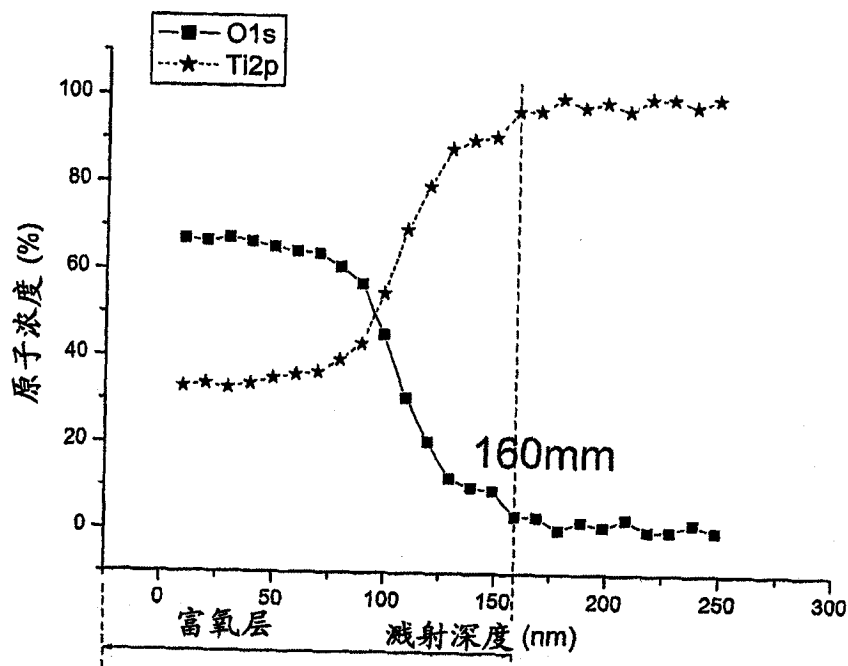


图 2C

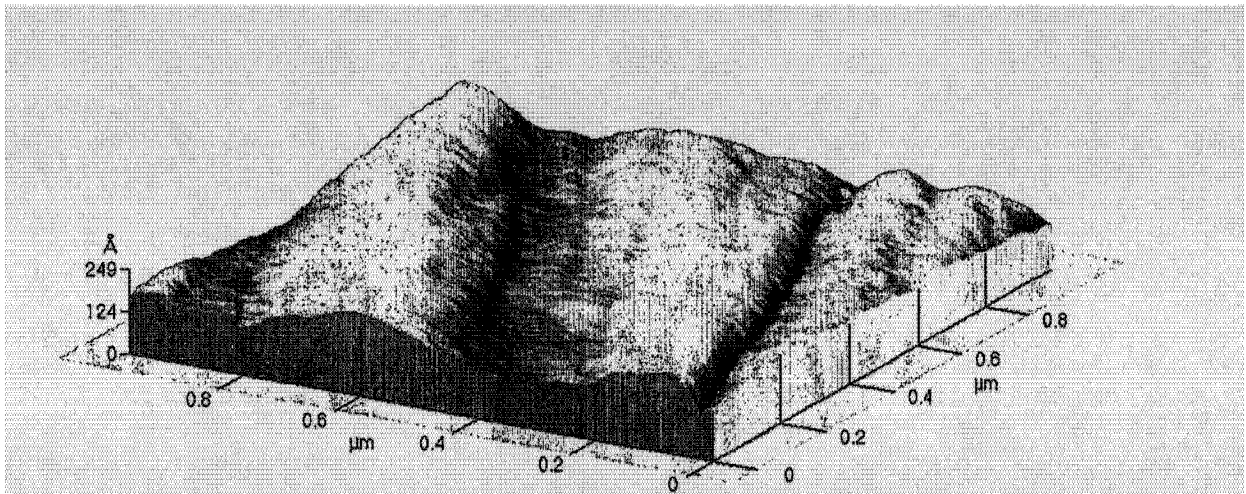


图 3A

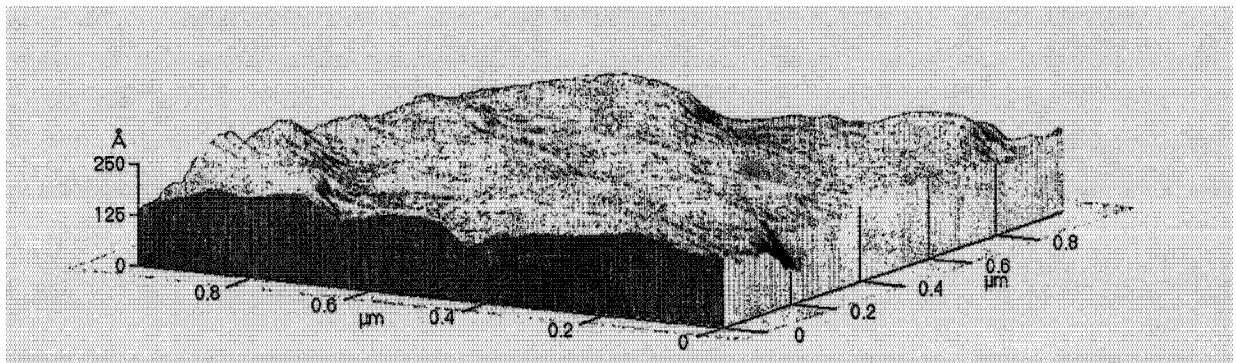


图 3B

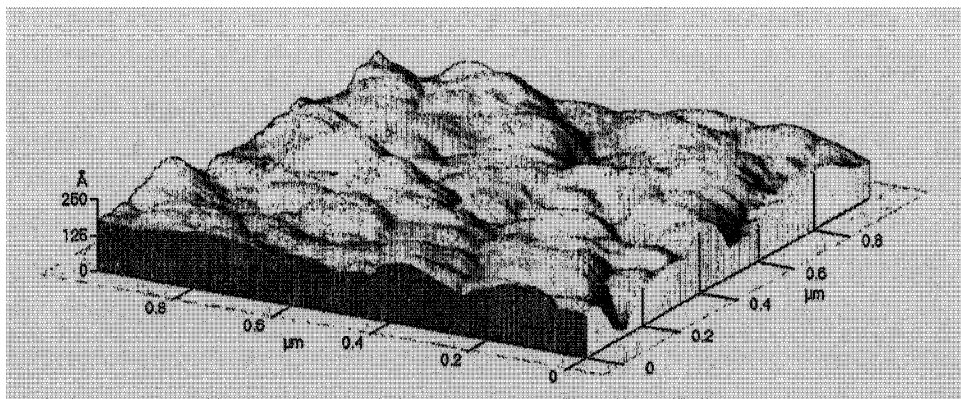


图 3C

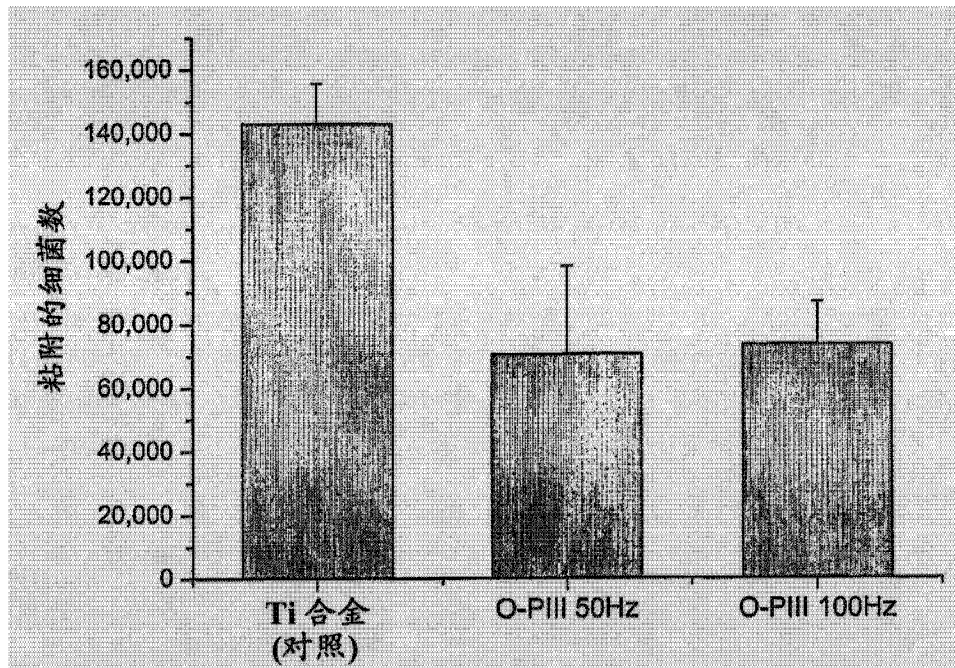


图 4

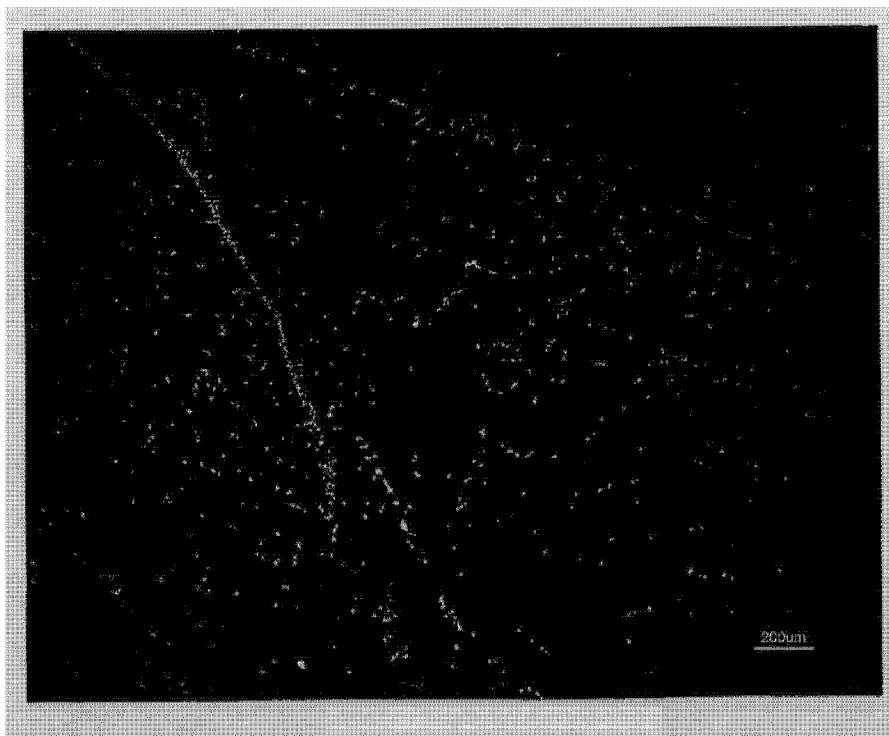


图 5A

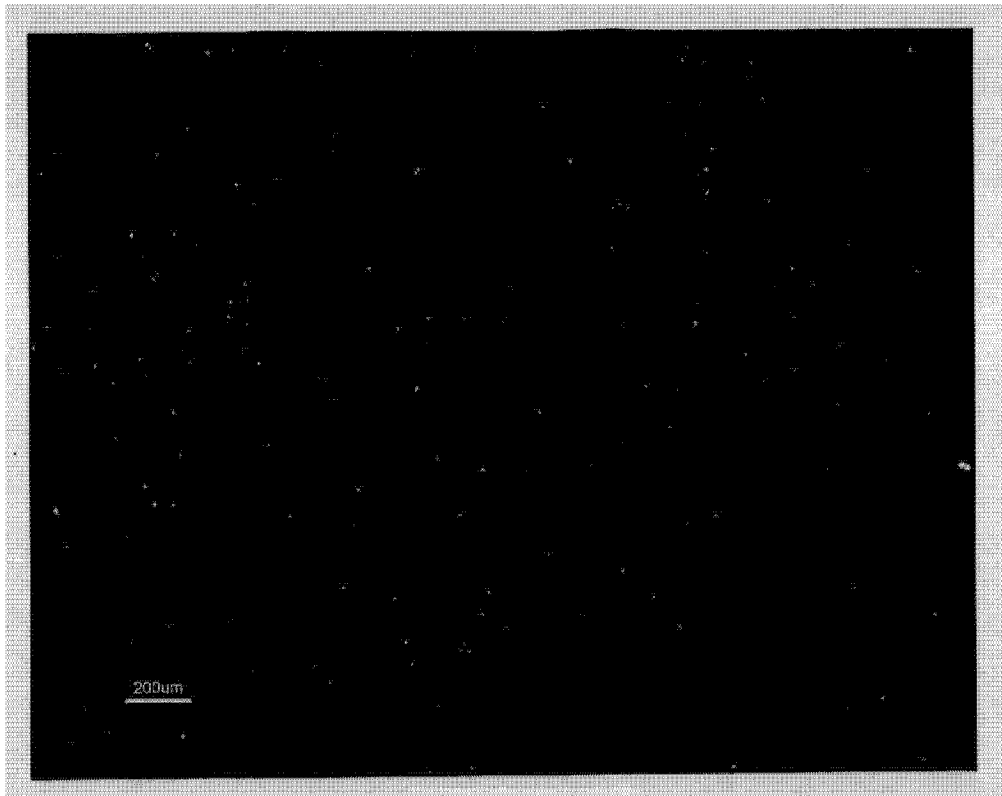


图 5B

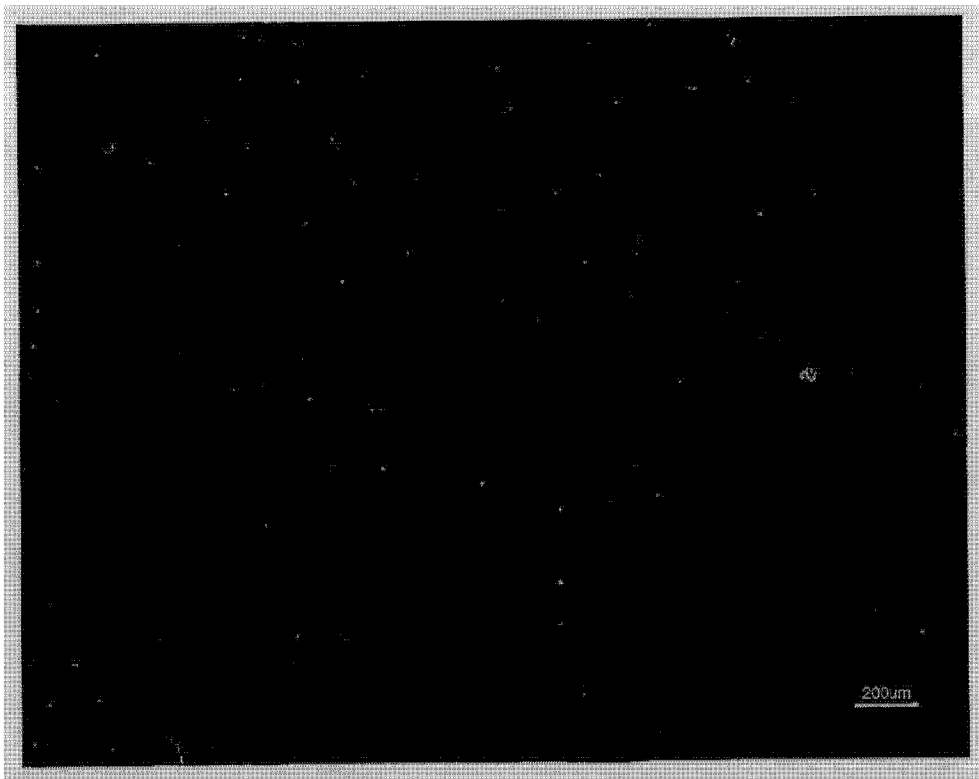


图 5C

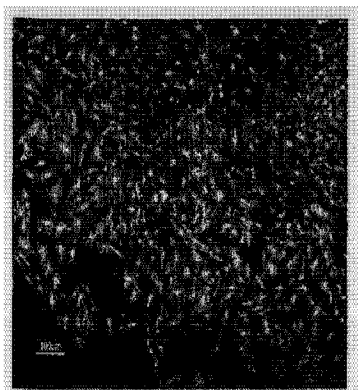


图 6A

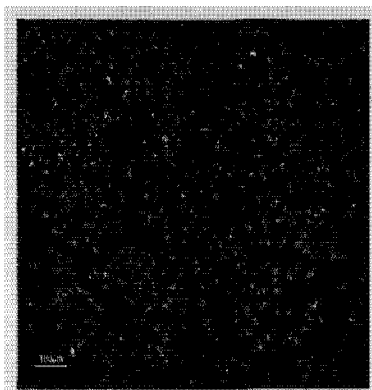


图 6B

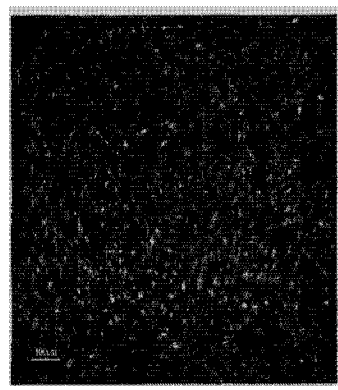


图 6C

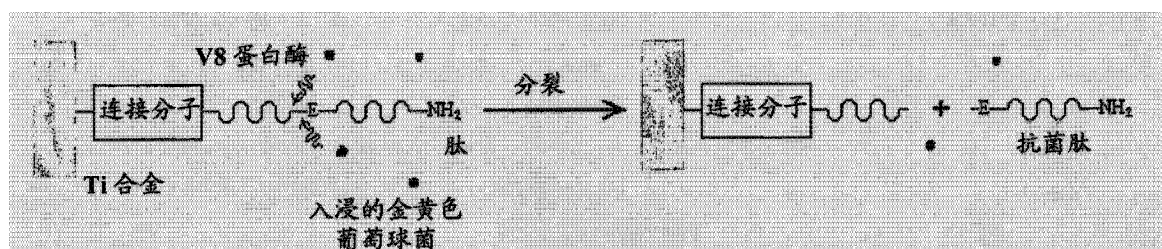


图 7

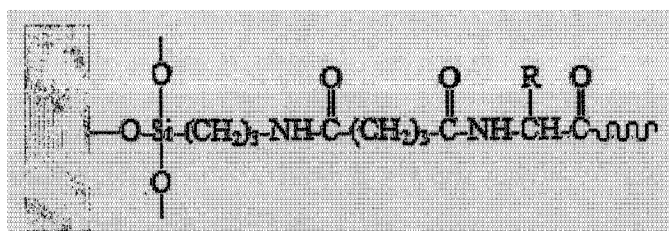


图 8A

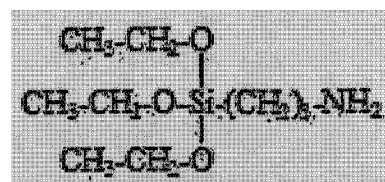


图 8B



图 8C



图 9