

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61L 27/04 (2006.01)

C23C 14/48 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680002225.4

[43] 公开日 2008年2月20日

[11] 公开号 CN 101128224A

[22] 申请日 2006.1.11

[21] 申请号 200680002225.4

[30] 优先权

[32] 2005.1.13 [33] US [31] 60/643,744

[86] 国际申请 PCT/CN2006/000038 2006.1.11

[87] 国际公布 WO2006/074604 英 2006.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.12

[71] 申请人 港大科桥有限公司

地址 中国香港薄扶林道

共同申请人 香港城市大学

[72] 发明人 张文智 杨伟国 吕维加 潘伟业
朱剑豪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬 李炳爱

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 2 页

[54] 发明名称

经表面处理的形状记忆材料及其制造方法

[57] 摘要

本发明提供一种例如由 NiTi 合金制造表面处理过的形状记忆材料的方法, 该方法使用等离子浸没离子注入和沉积法以及相关的基于离子束和等离子技术来改变那些主要用于生物医学应用的材料的表面特性。所述表面用氮、氧和碳处理, 但在注入其他成分例如硅后变成生物惰性。

1.一种改变镍钛合金部分表面组成以增加其生物相容性的方法，该方法包括通过等离子浸没离子注入法或沉积法，或离子束浸没法
5 或注入法在所述镍钛合金部分的表面上注入氮、氧或碳。

2.权利要求1的方法，其中所述镍钛合金是形状记忆合金，且含有约20%至80%的镍和80%至20%的钛。

3.权利要求1的方法，其中所述成分的表面注入增强所述合金的机械性能。

10 4.权利要求3的方法，其中所述表面机械性能包括亲水性、耐腐蚀性和耐磨性。

5.权利要求2的方法，其中所述镍钛合金的生物活性可被减小或增强。

6.权利要求2的方法，其中所述等离子浸没离子注入和沉积法或者相关的基于离子束和等离子技术，例如等离子增强的气相沉积法(PECVD)、物理气相沉积法(VPD)和化学气相沉积法(CVD)，可减少、终止或防止有害离子从所述形状记忆材料的基底释放。
15

7.权利要求2的方法，其中所述材料是用于整形外科、泌尿科、血管外科、肝胆外科或食管外科的生物材料。

20 8.权利要求6的方法，其中用于所述材料表面处理各类方法的能量如下：沉积法为1eV到1keV，注入和沉积法为500eV到100keV，束流离子注入法为500eV到10MeV。

9.权利要求6的方法，其中所述材料的表面处理的能量如下：沉积法为1eV到500eV，注入和沉积法为500eV到1000eV，束流离子
25 注入法为1000到1000MeV。

10.权利要求6的方法，其中使用直流电，参数为“无限”脉冲持续时间的0Hz重复到5000Hz。

11.权利要求2的方法，其中所述被注入的材料为氮源、碳源或

氧源。

12.权利要求 10 的方法，其中所述氮源为氮气。

13.权利要求 10 的方法，其中所述碳源为乙炔或其衍生物。

14.权利要求 10 的方法，其中所述氧源为氧气。

5 15.根据权利要求 1 的方法制造出的整形外科植入物。

16.根据权利要求 1 的方法制造出的血管植入物。

17.根据权利要求 1 的方法制造出的食管植入物。

18.权利要求 10 的方法，其中所述成分可以是气体、液体、固体形式或其组合物。

10

经表面处理的形状记忆材料及其制造方法

5 本申请要求在 2005 年 1 月 13 日递交的美国临时申请第 60/643,744 号的优先权，该临时申请的内容通过引用合并到此文中。

背景技术

10 形状记忆材料例如镍钛(NiTi)合金由于其具有其他普通整形外科用材料如不锈钢和钛合金所不具备的独特的形状记忆效应(SME)和超弹性(SE)，所以是整形外科中外科植入物的有前景的材料。相比较于不锈钢和钛合金，它们的机械性能也更接近于骨皮质的机械性能。这些材料显示出比用于骨外伤固定的 CoCrMo 合金更高的耐磨性。也有人研究了这些材料的其他几种良好的性质，且也有报导过其良好的生物相容性。但是，也指出了一些负面效应。例如，Berger-Gorbet 等人已发现，相比较于不锈钢和钛合金，NiTi 合金不利于骨生成过程和骨连接素合成活动¹。Jia 等人在他们的研究中发现 NiTi 合金引起的细胞死亡率是很高的²。

15 人们认为这些问题是由这些材料的低耐腐蚀性引起的，该低耐腐蚀性可导致它们的细胞毒性增加。很有可能是一些从基底释放出的有毒成分而非细胞凋亡导致了细胞死亡³。Shih 等人报导称，从 NiTi 得到的上清液和腐蚀性产物可导致平滑肌细胞的死亡⁴(特别是当释放出的镍的量高于 9 ppm 时)。一些其他研究也报导称，从该合金沥滤的镍离子^{5,6}在对镍过敏的患者体内引起过敏反应⁷⁻¹⁰。然而这些材料的微结构和表面形态学的均一性可改变 NiTi 合金的抗腐性能，无疑地，所述材料在其被广泛地临床应用前，特别是在认为有腐蚀存在处作为具有联结作用的整形外科植入物使用前，必须增强所述材料的耐腐蚀性和抗磨损性。

碳化钛和氮化钛具有极好的机械性能和化学性质，例如，良好的耐磨性，对许多化学物质的惰性以及突出的硬度[11-16]。已知二氧化钛能与活组织良好地相容[17-20]。他们对于许多化学反应也是惰性的。在表面涂层工业中，这些成分通过各种方法[21-25]被应用于改善基底的机械性能和腐蚀性能已有一段时间了。

发明概述

本发明提供改变镍钛合金部分表面组成以增加其生物相容性的方法，包括通过等离子浸没离子注入法或沉积法，或离子束浸没法或注入法，在镍钛合金部分的表面注入氮、氧或碳。所述表面也可通过等离子浸没离子注入和沉积或相关的基于离子束和等离子技术来改变，例如等离子增强的气相沉积法(PECVD)、物理气相沉积法(VPD)和化学气相沉积法(CVD)。

本发明还提供由前述材料制造的整形外科植入物、血管植入物和食管植入物。

附图简述

图 1 是从氮、乙炔和氧 PIII 表面处理过的样品以及对照品获得的 Ni 深度曲线图。

图 2 包括了在细胞培养两天后，处理的 NiTi 和未处理的 NiTi(对照)的显微照片，显示有表达 EGFP 的鼠成骨细胞。(A)表面未被处理的 NiTi 合金，(B)经过氮 PIII 注入的 NiTi 合金，(C)经过乙炔 PIII 注入的 NiTi 合金，和(D)经过氧 PIII 注入的 NiTi 合金。

本发明优选实施方案的详细描述

形状记忆材料例如镍钛合金(NiTi)由于其独特的性质，故在生物医学应用中是有用的材料。但是，对于其在人体内的长期使用来说，因为可能从基底释放有害离子到活组织中，所以所述材料的耐腐蚀性的衰退成为了关键的问题。所以，我们建议使用等离子浸没离子注入和沉积法以及相关的基于离子束和等离子技术将一些其他成分，例如 C_2H_2 、 N_2 和 O_2 ，注入 NiTi 基底以改变所述合金的耐腐蚀

性和耐磨性。我们已经成功地证实，镍钛形状记忆合金的耐腐蚀性和耐磨性可通过将氮、碳和氧注入到该基底表面而得到增强。另外，由于使用等离子浸没离子注入法和沉积法，其生物学性质如骨传导性和亲水性也可得到减小或增强。

5 根据一个优选实施方案，本发明提供改变镍钛合金部分表面组成以增加其生物相容性的方法，包括通过等离子浸没离子注入法或沉积法，或离子束浸没法或注入法，将氮、氧或碳注入到所述镍钛合金部分的表面上。所述镍钛合金优选为形状记忆合金，且其中含约 20-80%的镍和 80-20%的钛。所述成分的表面注入增强了所述合金的机械性能如亲水性、耐腐蚀性和耐磨性。所述镍钛合金部分可被减小或增强。在本发明的实践中，所述等离子浸没离子注入和沉积法或相关的基于离子束和等离子技术例如等离子增强的气相沉积法(PECVD)、物理气相沉积法(VPD)和化学气相沉积法(CVD)可减少、终止或防止有害离子从所述形状记忆材料的基底释放出来。所述材料可为用于整形外科、泌尿科、血管外科、肝胆外科或食管外科的生物材料。这些用于所述材料表面处理的各种方法的能量为：沉积法为 1eV 到 1keV，注入和沉积法为 500eV 到 100keV，束流离子注入法为 500eV 到 10MeV。优选地，所述材料表面处理的能量为：沉积法为 1eV 到 500eV，注入和沉积法为 500eV 到 1000eV，束流离子注入法为 1000 到 1000MeV。使用直流电，参数为“无限”脉冲持续时间的 0Hz 重复到 5000Hz。所述注入的材料为气体、液体或固体形式的氮源、碳源或氧源。所述氮源为氮气。所述碳源为乙炔或其衍生物。所述氧源为氧气。

25 所述方法可用于制造整形外科植入物、血管植入物或食管植入物。

 为了促进理解所述等离子浸没离子注入和沉积法或相关的基于离子束和等离子技术例如等离子增强的气相沉积法(PECVD)、物理气相沉积法(VPD)和化学气相沉积法(CVD)在形状记忆材料例如 Ti-

50.8%Ni 合金的表面的作用原理，将描述本发明的具体的优选实施方案。

图 1 显示了经 PIII 表面处理的样品的 Ni 浓度曲线图和未经 PIII 表面处理的样品的 Ni 浓度曲线图。在氮等离子注入样品、乙炔等离子注入样品和氧等离子注入样品中的注入区域的 Ni 浓度相比较于未涂布(non-coated)的对照样品低很多。相比较于氧 PIII，氮 PIII 产生了最高的 Ni 抑制。

乙炔、氮和氧注入的处理方法为，将所述样品磨碎、磨光成发光表面质地，随后用丙酮和乙醇进行超声波清洗，再在等离子浸没离子注入器中进行沉积或注入。乙炔、氮和氧注入样品的沉积和注入参数如表 1 所示。图 1 所示的元素深度曲线是由 X 射线光电谱(XPS)(Physical Electronics PHI 5802, Minnesota, USA)测定的。

表 1-等离子浸没离子注入和沉积法处理参数

样品	注入乙炔的 NiTi	注入氮的 NiTi	注入氧的 NiTi
气体类型	C ₂ H ₂	N ₂	O ₂
RF	—	1000W	1000W
高压	-40kV	-40kV	-40kV
脉冲宽度	30μs	50μs	50μs
频率	200Hz	200Hz	200Hz
注入持续时间 (min)	90	240	240
基准压力	1 × 10 ⁻⁵ 托	7.0 × 10 ⁻⁶ 托	7.0 × 10 ⁻⁶ 托
工作压力	2.0 × 10 ⁻³ 托	6.4 × 10 ⁻⁴ 托	6.4 × 10 ⁻⁴ 托
用量	5.5 × 10 ¹⁶ cm ⁻²	9.6 × 10 ¹⁶ cm ⁻²	1.0 × 10 ¹⁷ cm ⁻²
退火压力	1.0 × 10 ⁻⁵ 托	8.0 × 10 ⁻⁶ 托	8.0 × 10 ⁻⁶ 托
退火温度(°C)	600	450	450
退火持续时间(h)	5	5	5

在五个区域进行纳米压痕试验(MTS Nano Indenter XP, USA)来测定经处理的样品和对照样品的平均硬度和杨氏模量。对照样品的硬度为 4.5GPa, 杨氏模量为 57GPa。

5 表 2 列出了用纳米压痕试验测定的未处理的对照样品和处理过的样品表面的硬度(H)和杨氏模量(E)的结果。

表 2-对照样品表面和经处理的样品表面的杨氏模量和硬度

样品	NiTi	注入乙炔的 NiTi	注入氮的 NiTi	注入氧的 NiTi
杨氏模量(GPa)	57	110-70	150-65	115-60
硬度 (GPa)	4.5	9.5-4.5	11-5	8-4

10 所有的表面处理过的样品都具有比对照样品更高的表面硬度和杨氏模量。这意味着所述处理过的表面比在其下面的 NiTi 基底有更大的机械强度, 且可以更有效地经受机械冲击。在所述经处理的表面中, 氮注入层具有最大的 H 和 E, 接着是乙炔注入层和氧注入层。

15 表 3 列出了在电化学试验后从表面处理过和未处理过的样品过滤出的 Ni 的量, 其数值是由电感耦合等离子体质谱(ICPMS)测定的。基于 ASTM G5-94(1999) 和 G61-86(1998)的电化学试验是使用 pH 为 7.42、温度为 37.5 °C(37.5 °C)的标准模拟体液(SBF)通过恒电位仪 (VersaStat II EG&G, USA)完成的。所述 SBF 中的离子浓度如表 4 所示。以 600 mV/h 的扫描速度使用 -400mV 到 +1600mV 的循环电势跨度(cyclic potential spanning)。在所述电化学试验之前, 该介质用氮气吹扫 1h 以清除其中的溶解氧, 且氮气吹扫持续贯穿整个测试过程。

20 在腐蚀试验后, 对来自各样品的 SBF 使用电感耦合等离子体质谱(ICPMS)(Perkin Elmer, PE SCIEX ELAN6100, USA)分析 Ni 和 Ti。从所有处理过的样品过滤出的 Ni 的量显著减少。其量只是对照样品的约 0.03%到 0.04%。SBF 中的离子浓度如表 4 所示。

25

表 3-电化学试验后由 ICPMS 检测的 SBF 中 Ni 和 Ti 离子含量

样品	Ni 含量(ppm)	Ti 含量(ppm)
	Ni	Ti
对照	30.2324	0.1575
C 处理的	0.0082	0.057
N 处理的	0.0117	0.0527
O 处理的	0.0123	0.002

表 4-SBF 溶液的离子浓度

浓度(mM)								
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
SBF	142.0	5.0	2.5	1.5	4.2	148.5	1.0	0.5

5 图 2 证实了氮、乙炔和氧等离子注入样品被表达 EGFP 的成骨细胞很好地耐受。从 2 天大的小鼠颅盖骨中分离出的成骨细胞，其普遍地表达增强的绿色荧光蛋白(EGFP)，该成骨细胞用来在添加有 10%(v/v)胎牛血清(Biowest, France)、抗生素(100U/ml 的青霉素和 100μg/ml 的链霉素)和 2mM L-谷氨酰胺的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM))(Invitrogen)中，于 37

10 ℃下并在由 5%CO₂ 和 95%空气组成的环境中培养。样品(厚 1mm，直径 5mm)用 1%(w/v)琼脂糖固定在 24 孔组织培养板(Falcon)底部。具有 5,000 个细胞的细胞悬液被接种在未被处理的 NiTi 样品和所述三种等离子注入的样品(氧、氮和乙炔)的表面。细胞在 1ml 的培养基

15 中生长且每两天更换一次。在培养的第二天后检查细胞附着和细胞增殖。在培养两天后，细胞开始附着到所有样品上并在其上增殖。我们的结果明确地证实了在所有表面处理过的样品上没有发生直接的细胞毒效应。

通过本发明获得的改良合金可用于各种各样的应用，如用作生

物材料和其他这种合金可能显示出优势时的应用，这对本领域普通技术人员来说应是显然的。例如，所述合金可用于制造整形外科植入物包括置换关节，如髋、膝、肩、肘、指，或者所述合金可用于为整形外科目的的棒条体、螺丝、钉和脊椎植入物等等。它们也可被用于制成薄匹配物(thin matches)，所述薄匹配物用于制造在泌尿科、心脏外科、脊髓外科、脑脊髓外科、胃肠外科、肝胆外科、血管外科或食管外科中有用的补片(patches)、管状材料(tubing)以及器械。

虽然本发明已在附图及之前描述中详细地说明和描述，但该说明应被认为是举例性的且并非限制性的，理应认为本发明只揭示和描述了优选的实施方案，并且所有在本发明本质范围内的改变和修改都希望得到保护。

引用的文献:

下列文献通过引用合并到此文中:

1. Berger-Gorbet, M.等, "Biocompatibility Testing of NiTi Screws Using Immunohistochemistry on Sections Containing Metallic Implants(使用关于含金属植入物部分的免疫组织化学进行的 NiTi 螺丝的生物相容性试验)," *Journal of Biomedical Materials Research*, 1996;32(2):243-8.

2. Jia, W.等, "Nickel Release from Orthodontic Arch Wires and Cellular Immune Response to Various Nickel Concentrations(正牙线的镍释放和对不同镍浓度的细胞免疫反应)," *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999; 48(4):488-95.

3. Es-Souni M.等, "On the Properties of Two Binary NiTi Shape Memory Alloys: Effects of Surface Finish on the Corrosion Behavior and In Vitro biocompatibility(关于二元 NiTi 形状记忆合金的性质: 表面加工对于腐蚀行为和体外生物相容性的影响)," *Biomaterials*, 2002; 23(14):2887-2894.

4. Shih, C-C 等, "The Cytotoxicity of Corrosion Products of Nitinol Stent Wire on Cultured Smooth Muscle Cells(镍钛合金展伸线的腐蚀产物对于培养的平滑肌细胞的细胞毒性)," *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000; 52(2):395-403.
5. Kapanen, A.等, "Behavior of Nitinol in Osteoblast-like ROS-17 Cell Cultures(造骨细胞样 ROS-17 细胞培养物中镍钛合金的行为)," *Biomaterials*, 2002;23(3):645-650.
6. Kapanen, A.等, "TGF-[beta]1 Secretion of ROS-17/2.8 Cultures on NiTi Implant Material(NiTi 植入材料上 ROS-17/2.8 培养物的 TGF-[beta]1 分泌)," *Biomaterials*,2002;23(16):3341-3346.
7. Dalmau, L.B.等, "A Study of Nickel Allergy(镍过敏的研究)," *Journal of Prosthet. Dent.* 1984;52:1 16-1 19.
8. Lamster, I. B.等, "Rapid Loss of Alveolar Bone Associated with Nonprecious Alloy Crowns in Two Patients with Nickel Hypersensitivity(两名镍过敏患者的非稀有合金冠相关的牙槽骨快速损失)," *Journal of Periodont.*1987; 58:486-492.
9. Espana, A.等, "Chronic Urticaria After Implantation of 2 Nickel-Containing Dental Prostheses in a Nickel-Allergic Patient(镍过敏患者植入 2 份含镍的牙修补物之后的慢性荨麻疹)," *Contact Dermal* 1989; 21 :204-206.
10. Sanford, W.E.和 Niboer, E., "Renal Toxicity of Nickel in Humans(镍对人体的肾毒性)," Nriagu JO 编辑. *Nickel and Human Health Current Perspectives*, Canada: John Wiley & Sons,Inc.; 1992. p123-134.
11. Wu, S. K.等, "A Study of Vacuum Carburization of an Equiatomic TiNi Shape Memory Alloy(等原子 TiNi 形状记忆合金的真空渗碳的研究)," *Scripta Materialia* 1997; 37:837-842.
12. Huber, P.等, "Formation of TiN, TiC and TiCN by Metal Plasma Immersion Ion Implantation and Deposition(由金属等离子浸没离子植入

和沉积法制成 TiN、TiC 和 TiCN)," Surface and Coatings Technology 2003; 174- 175:1243-1247.

13. Liu, N. 等, "Effect of Nano-Micro TiN Addition on the Microstructure and mechanical properties of TiC Based Cermets(纳米 TiN 添加对基于 TiC 的金属陶瓷微结构和机械性质的影响)," Journal of the European Ceramic Society 2002; 22:2409-2414.

14. Oliveira, M.M.和 Bolton, J. D., "High-Speed Steels: Increasing Wear Resistance by Adding Ceramic Particles(高速钢: 通过添加陶瓷颗粒增加耐磨性)," Journal of Materials Processing Technology 1999; 92-93:15-20.

15. Vaz, F.等, "Structural, Optical and mechanical properties of Coloured TiN_xO_y Thin Films(有色 TiN_xO_y 薄膜的结构性质、光学性质和机械性质)," Thin Solid Films 2004; 447-448:449-454.

16. Kola, P.V.等, "Magnetron Sputtering of Tin Protective Coatings for Medical Applications(医用锡保护涂层的磁控溅射)," Journal of Materials Processing Technology 1996; 56:422-430.

17. Tan, L.和 Crone, W.C., "Surface Characterization of NiTi Modified by Plasma Source Ion Implantation(由等离子源离子注入改良的 NiTi 的表面特性)," Acta Materialia 2002; 50:4449-4460.

18. Mandl, S. 等, "Investigation on Plasma Immersion Ion Implantation Treated Medical Implants(经等离子浸没离子注入处理的医用植入物的研究)," Biomolecular Engineering 2002; 19: 129-132.

19. Nie, X. 等, "Deposition of Layered Bioceramic Hydroxyapatite/TiO₂ Coatings on Titanium Alloys Using a Hybrid Technique of Micro-Arc Oxidation and Electrophoresis(用微弧氧化和电泳混合工艺将分层的生物陶瓷羟磷灰石/TiO₂ 涂层沉积在钛合金上)," Surface and Coatings Technology 2000; 125:407-414.

20. Lackner, J. M.等, "Pulsed Laser Deposition of Titanium Oxide Coatings at Room Temperature— Structural, Mechanical and Tribological

Properties(室温下二氧化钛涂层的脉冲激光沉积——结构、机械和摩擦性质)," Surface and Coatings Technology 2004;180-181 :585-590.

21. Li, M.C.等, "Corrosion Behavior of TiN Coated Type 316 Stainless Steel in Simulated PEMFC Environments(TiN 涂布的 316 型不锈钢在模拟 PEMFC 环境下的腐蚀行为)," Corrosion Science 2004; 5 46:1369-1380.

22. Wan,GJ. , Huang 等, "TiN and Ti-O/TiN Films Fabricated by PIII-D for Enhancement of Corrosion and Wear Resistance of Ti-6Al-4V(由 PIII-D 制成的增强 Ti-6Al-4V 耐腐蚀性和耐磨性的 TiN 和 Ti- 10 O/TiN 膜)," Surface and Coatings Technology 2004, In Press.

23. Pfohl, C 等, "Evaluation of the Corrosion Behaviour of Wear-Resistant PACVD Coatings(耐磨的 PACVD 涂层的腐蚀行为评价)," Surface and Coatings Technology 1999; 1 12:114-1 17.

24. Maiya, P.S.等, "Failure and Corrosion Resistance of TiN and TiC Coatings Deposited on Graphite by Chemical Vapor Deposition(通过 15 化学气相沉积法沉积在石墨上的 TiN 和 TiC 涂层的抗失效性和抗腐蚀性)," Surface and Coatings Technology 1998; 102:218-222.

25. Leng, Y.X.等, "Structure and Properties of Biomedical TiO₂ Films Synthesized by Dual Plasma Deposition(通过双等离子沉积合成的 20 生物学 TiO₂ 膜的结构和性质)," Surface and Coatings Technology 2002; 156:295-300.

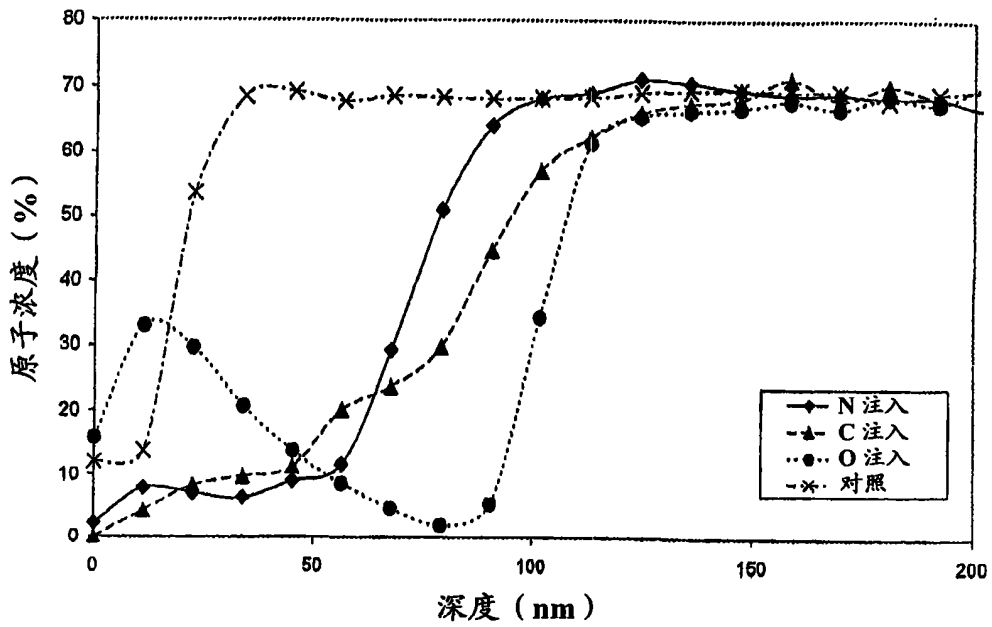


图 1

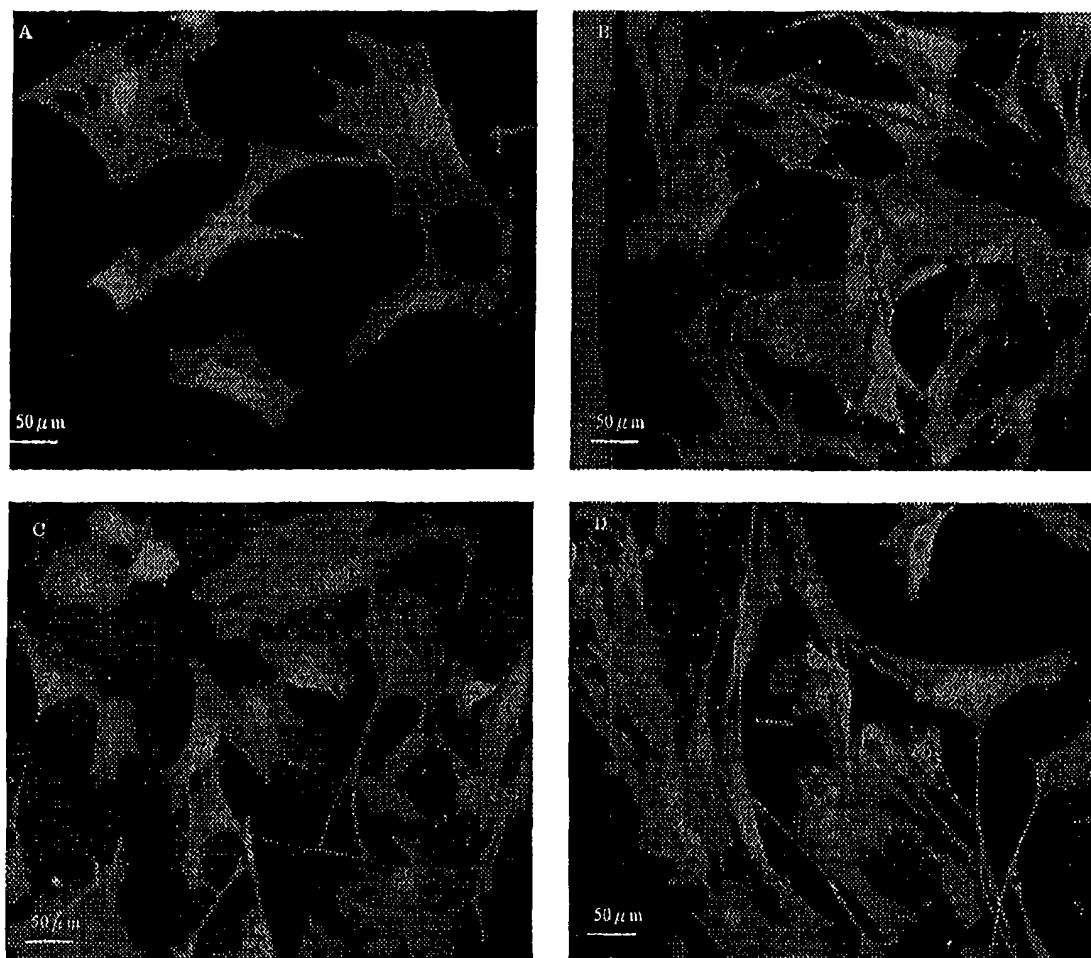


图 2