

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/108983 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C23C 14/48**,
8/24, 8/36

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/001112

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Mai 2004 (29.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 25 410.2 5. Juni 2003 (05.06.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **FORSCHUNGSZENTRUM ROSSENDORF E. V.**
[DE/DE]; Bautzner Landstrasse 128, 01328 Dresden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SHEVCHENKO, Na-**
talia [RU/DE]; Dresdner Strasse 12b, 01328 Dresden (DE).
MAITZ, Manfred [DE/DE]; Bischofsweg 1, 01097 Dres-
den (DE). **MINH, Tan Pham** [DE/DE]; Alexanderstrasse
4, 01324 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A LOW NICKEL CONTENT SURFACE ON NITINOL

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER NICKELARMEN OBERFLÄCHE AUF NITINOL

(57) Abstract: The aim of the invention is to provide a method which allows to modify the nitinol surface in such a manner that it is, due to its low or zero nickel content, biocompatible without changing the desired mechanical properties of the material per se. The surface layer is mechanically stable, scratch-resistant and tenacious. The inventive method is mainly used in the medical field. The aim is achieved by ion-implanting oxygen into the nitinol. Advantageously, argon ions are implanted prior to oxygen implantation. The ionic energy used for implantation should range between 10 and 100 keV, the ionic current should range between 10^{17} and $10^{18}/\text{cm}^2$.

(57) Zusammenfassung: Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren vorzuschlagen, mit dem die Nitinol-Oberfläche so modifiziert werden kann, dass sie durch Nickel-Armut oder-Freiheit gut bioverträglich ist, ohne die gewünschten mechanischen Eigenschaften des Materials an sich zu verändern. Diese Oberflächen-Schicht soll mechanisch stabil, kratzunempfindlich und fest haftend sein. Die Anwendung des Verfahrens ist vorrangig in der Medizin gegeben. Die Lösung beinhaltet, dass in das Nitinol Stickstoff ionenimplantiert wird. Es ist vorteilhaft, wenn vor der Stickstoff-Implantation eine Implantation von Argon-Ionen vorge-
nommen wird. Die Ionenenergie für die Implantation soll im Bereich von 10 bis 100 keV, der Ionenfluss zwischen 10^{17} und $10^{18}/\text{cm}^2$ liegen.



WO 2004/108983 A2

Verfahren zur Herstellung einer nickelarmen Oberfläche auf Nitinol

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer nickelarmen Oberfläche auf Nitinol.

Die Anwendung des Verfahrens ist vorrangig in der Medizin gegeben, jedoch nicht auf dieses Gebiet beschränkt.

Die Nickel-Titan-Legierung Nitinol kann als superelastische und als Formgedächtnis-Legierung hergestellt werden. Dadurch ist es für medizinische Anwendungen sehr interessant und auch bereits im Einsatz als Gefäßstents, die im aufgedehnten Gefäß selbst ihre Form halten. Als orthopädisches und Mund-Kiefer-Gesichts-chirurgisches Osteosynthesematerial wird es eingesetzt, weil die elastischen Eigenschaften denen von Knochen näher kommen und dadurch ein Krafteintrag vom Implantat in den Knochen gleichmäßiger erfolgt als es bei anderen Legierungen der Fall ist. Auch in der Orthodontik wird das Material für Spangen und Drähte wegen der guten mechanischen Eigenschaften genutzt und verdrängt Stahl.

Obwohl sich Nitinol in vielen Studien als sicher für medizinische Anwendungen erwiesen hat, gibt es von Seiten der anwendenden Ärzte noch Vorbehalte gegen das Material wegen des hohen Nickel-Gehalts von ca. 50%: Allergische Reaktionen und Gewebetoxizität von Nickel sind gut dokumentiert, eine Karzinogenität wird vermutet (Wataha J.C., O'Dell N.L., Singh B.B., Ghazi M., Whitford G.M., Lockwood P.E. Relating nickel-induced tissue inflammation to nickel release in vivo. J Biomed Mater Res 58(5): 537-544 (2001)) Auch für Korrosionsprodukte von Nitinol wurden in Zellkulturversuchen schädigende Effekte nachgewiesen (Shih C.-C., Lin S.-J., Chen Y.-L., Su Y.-Y., Lai S.-T., Wu G.J., Kwok C.-F., Chung K.-H. The cytotoxicity of corrosion products of nitinol stent wire on cultured smooth muscle cells. J Biomed Mater Res 52(2): 395-403 (2000)), und nach dem Einsetzen von Nitinol-Implantaten wurden im Tierversuch in den ersten Tagen erhöhte Nickel-Konzentrationen im Blut gefunden (Assad M., Chernyshov A.V., Jarzem P., Leroux M.A., Coillard C., Charette S., Rivard C.H. Porous titanium-nickel for intervertebral fusion in a sheep model: Part 2. Surface analysis and nickel release assessment. J Biomed Mater Res 64B(2): 121-129 (2003)). Die Korrosion von Gefäßstents aus Nitinol im Körper und damit auch die Nickel-Freisetzung ist nachgewiesen (Heintz C., Riepe G., Birken L., Kaiser E., Chakfe N., Morlock M., Delling

G., Imig H. Corroded nitinol wires in explanted aortic endografts: an important mechanism of failure?, J Endovasc Ther 8(3): 248-253 (2001))

Als Ursache für die in Studien nachgewiesene gute Biokompatibilität von Nitinol wird die oberflächliche Oxidschicht von wenigen Atomlagen gesehen, die nur Titanoxid enthält und frei von Nickel ist. Während der Implantation des Nitinolteiles in den Körper des Patienten kann diese dünne und mechanisch nicht stabile Schicht jedoch beschädigt werden, so dass Nickel an der Oberfläche frei liegt, korrodiert und die genannten unerwünschten Effekte hervorruft.

Es wurden daher Verfahren gesucht, die die Nickel-Freisetzung aus der Nitinol-Oberfläche verhindern, ohne die gewünschten mechanischen Eigenschaften des Material-Körpers zu verändern.

So wurde bereits versucht, dieses Ziel durch Beschichten zu erreichen (Starosvetsky D., Gotman I. TiN coating improves the corrosion behavior of superelastic NiTi surgical alloy. Surf Coat Techn 148: 268-276 (2001), Schellhammer F., Walter M., Berlis A., Bloss H.G., Wellens E., Schumacher M. Polyethylene terephthalate and polyurethane coatings for endovascular stents: preliminary results in canine experimental arteriovenous fistulas. Radiology 211(1): 169-175 (1999)). Jedoch sind die Schichten nicht für alle Anwendungen praktikabel, oft bietet eine Beschichtung nicht die geforderte Langzeit-Haftfestigkeit. Polymer-Beschichtungen sind für orthopädische Anwendung ungeeignet.

Es wurde auch vorgeschlagen, die kristalline Oxidschicht in eine amorphe umzuwandeln, die eine bessere Kratzfestigkeit aufweist (Shih C.-C., Lin S.-J., Chung K.-H., Chen Y.-L., Su Y.-Y. Increased corrosion resistance of stent materials by converting current surface film of polycrystalline oxide into amorphous oxide. J Biomed Mater Res 52(2): 323-332 (2000)). Die Ergebnisse konnten nicht befriedigen.

Durch Sauerstoff- Ionenimplantation in die Nitinol-Oberfläche konnte eine dickere Titanoxid-Schicht auf der Oberfläche hergestellt werden, aus der Nickel verdrängt war (Tan L., Crone W.C. surface characterization of NiTi modified by plasma source ion implantation. Acta Materialia 50: 4449-4460 (2002)). Allerdings kann dieses Titanoxid hohen Scherbelastungen auf die Oberfläche, wie sie bei orthopädischen Anwendungen auftreten, nicht standhalten, es bildet sich Abrieb und ungeschützte nickelhaltige Metalloberfläche liegt frei.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren vorzuschlagen, mit dem die Nitinol-Oberfläche so modifiziert werden kann, dass sie durch Nickel-Armut oder -Freiheit gut bioverträglich ist, ohne die gewünschten mechanischen Eigenschaften des Materials an sich zu verändern. Diese Oberflächen-Schicht soll mechanisch stabil, kratzunempfindlich und fest haftend sein.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit dem Im Hauptanspruch dargelegten Merkmal gelöst. Die vorteilhafte Ausgestaltung ist in den Unteransprüchen enthalten.

Die Stickstoff-Ionenimplantation in Nitinol führt zur Verringerung der Nickel-Konzentration in einer oberflächlichen Schicht und zur Umwandlung der Oberfläche in eine bioverträgliche, korrosionsbeständige und mechanisch stabile Titan-Nitrid-Schicht. Nitinol kann in Form von medizinischen Implantaten oder am Körper anzubringender Hilfsmittel vorliegen.

Im Gegensatz zu Beschichtungen gibt es keine Grenzfläche zwischen Substrat und Schutzschicht, die häufig ein mechanischer Schwachpunkt ist.

Nickel wird bis in eine Tiefe von 100 - 500 nm unter der Oberfläche vollständig entfernt und die Oberfläche ist durch das Titan-Nitrid „versiegelt“. Dadurch ist eine weitere Nickel-Freisetzung ausgeschlossen.

Im Gegensatz zur Sauerstoff-Ionenimplantation wird eine mechanisch sehr stabile Oberfläche erzeugt, die bei Einsatz in der Orthopädie und zusammen mit Knochenzement nicht zu Abrieb führt.

Die Erfindung wird nachfolgend an vier Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

- (a) Ein Plättchen aus polykristallinem Nitinol (55.90 wt.% Ni and 44.08 wt.% Ti) wird spiegelnd poliert.
- (b) Das Plättchen wird in Argon-Plasma durch Sputtern ($p_{\text{basic}} < 8 \cdot 10^{-4}$ Pa; $p_{\text{Ar}} = 0.4$ Pa; $H_{\text{pulse}} = 2$ kHz; $\tau_{\text{pulse}} = 5$ μ s; $RF_{\text{pow}} = 400$ W; $U_{\text{Ar}} = 2$ keV; Dauer = 15 min.) gereinigt.
- (c) Das Plasma für die Plasmaimmersions-Ionenimplantation wird durch eine RF-Entladungs-Quelle mit der Leistung 350 W in einer Ultrahochvakuum-Kammer erzeugt. Der Basis-Gasdruck ist kleiner 8×10^{-4} Pa, der Stickstoff-Gasdruck beträgt

0.2 Pa. An die Probe werden negative Hochspannungspulse von 20 - 40 kV gelegt mit der Frequenz 400 Hz und der Pulsdauer 5 μ s. Die Behandlung wird 42 Minuten durchgeführt, bis eine Gesamtdosis von $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ erreicht ist.

Beispiel 2:

Ein Nitinol-Plättchen wird vorbehandelt wie im Beispiel 1 (a) und (b). Für die Plasmaimmersions-Ionenimplantation von Argon wird Argon-Plasma durch eine RF-Entladungs-Quelle mit der Leistung 350 W in einer Ultrahochvakuum-Kammer erzeugt. Der Basis-Gasdruck ist kleiner 8×10^{-4} Pa, der Argon-Gasdruck beträgt 0.2 Pa. An die Probe werden negative Hochspannungspulse von 20 - 40 kV gelegt mit der Frequenz 400 Hz und der Pulsdauer 5 μ s. Die Behandlung wird 42 Minuten durchgeführt, bis eine Gesamtdosis von $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$ erreicht ist. Danach erfolgt die Stickstoff-Plasmaimmersions-Ionenimplantation wie in Beispiel 1(c).

Beispiel 3:

Ein Gefäßstent aus Nitinol rotiert langsam in der Ultrahochvakuumkammer. Er wird vorbehandelt wie in Beispiel 1(b) und ionenimplantiert wie in Beispiel 1(c)

Beispiel 4:

Ein Stab zur Skoliose-Korrektur aus Nitinol wird in einem Ionenstrahl-Implanter so montiert, dass sich der Ionenstrahl über die gesamte Oberfläche rotierend bewegen kann. Der Stab wird behandelt wie in Beispiel 1(b). Der Stab wird darauf mit Stickstoff Ionenstrahl-implantiert mit der Energie 40 keV, und der Dosis $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-2}$.

Verfahren zur Herstellung einer nickelarmen Oberfläche auf Nitinol

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer resistenten Oberfläche auf Nitinol, wobei ein Element in das Nitinol implantiert wird, dadurch gekennzeichnet, dass das Element Stickstoff ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass vor der Stickstoff-Implantation eine Implantation von Argon-Ionen vorgenommen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ionenenergie für die Implantation im Bereich von 10 bis 100 keV liegt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ionenfluss zwischen 10^{17} und $10^{18}/\text{cm}^2$ beträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Implantation als Plasmaimmersions- oder Ionenstrahl-Implantation ausgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Plasmaimmersions-Implantation eine Pulsfrequenz zwischen 100 und 1000 Hz eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Ionenstrahl-Implantation die Temperatur unter 500 °C gehalten wird.