

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-538515

(P2008-538515A)

(43) 公表日 平成20年10月30日(2008. 10. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 L	4 C 0 8 1
B 8 2 B 1/00 (2006.01)	B 8 2 B 1/00	4 K 0 2 9
B 8 2 B 3/00 (2006.01)	B 8 2 B 3/00	
C 2 3 C 14/00 (2006.01)	C 2 3 C 14/00 Z	
C 2 3 C 14/02 (2006.01)	C 2 3 C 14/00 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-503099 (P2008-503099)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月21日 (2006. 3. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月19日 (2007. 11. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/010281
 (87) 国際公開番号 W02006/102347
 (87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006. 9. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/664, 243
 (32) 優先日 平成17年3月21日 (2005. 3. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

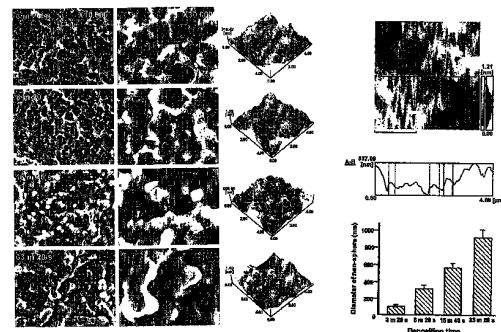
(71) 出願人 505296980
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド,
 1 2 ス フロア, 1 1 1 1 フランクリ
 ン ストリート
 (74) 代理人 100090033
 弁理士 荒船 博司
 (74) 代理人 100093045
 弁理士 荒船 良男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ構造表面上における制御可能なナノ構造化

(57) 【要約】

本発明は、マイクロ構造体上部にナノ構造体を有する医用埋植片、およびその埋植片を作製し、使用する方法を提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基材表面構造を含む製品であって、基材表面構造が、
基材表面上のマイクロ構造体の上に形成されるナノ構造体を含み、
前記ナノ構造体がセラミックではない材料を含み、
前記ナノ構造体がナノ球体またはナノ粒子を含み、
前記ナノ球体またはナノ粒子が連続相を形成することがない
製品。

【請求項 2】

前記ナノ構造体が、大きさが約 1 nm ~ 約 1 0 0 0 nm の範囲であるナノ球体またはナ
ノ粒子を含む、請求項 1 に記載の製品。 10

【請求項 3】

前記ナノ構造体が、チタン、ニッケル、クロム、アルミニウム、ジルコニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、チタン合金、クロム - コバルト合金、二酸化チタン、酸化ジルコニウム、およびそれらの組合せからなる群から選択される金属材料を含む、請求項 2 に記載の製品。

【請求項 4】

前記ナノ構造体が非金属材料を含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 5】

前記非金属材料が、高分子材料、半導体材料、およびそれらの組合せからなる群から選
択される、請求項 4 に記載の製品。 20

【請求項 6】

前記基材が金属材料を含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 7】

前記金属材料が、チタン、ニッケル、クロム、アルミニウム、ジルコニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、チタン合金、クロム - コバルト合金、二酸化チタン、酸化ジルコニウム、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 6 に記載の製品。

【請求項 8】

前記基材が非金属材料を含む、請求項 1 に記載の製品。 30

【請求項 9】

前記基材が、高分子材料、セラミック材料、半導体材料、バイオガラス、およびそれらの組合せからなる群から選択される非金属材料を含む、請求項 8 に記載の製品。

【請求項 10】

前記ナノ構造体が、電子ビーム物理蒸着 (EB - PVD)、スパッタコーティング、プラズマスプレー、熱蒸着、レーザー蒸着、光蒸着、化学蒸着技術、およびそれらの組合せからなる群から選択される方法により作製される、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 11】

前記マイクロ構造体が、物理的方法、化学的方法、またはそれらの組合せからなる群から選択される方法により作製される、請求項 1 に記載の製品。 40

【請求項 12】

基材上にナノ構造体を形成する方法であって、
(a) マイクロ構造体を基材上に形成し、
(b) ナノ構造体を前記マイクロ構造体の上に形成することを含み、
前記ナノ構造体がセラミックではない材料を含み、
前記ナノ構造体がナノ球体またはナノ粒子を含み、
前記ナノ球体またはナノ粒子が連続相を形成することがない
方法。

【請求項 13】

ステップ (b) が、

(1) ナノ構造化材料の蒸気を形成し、
(2) マイクロ構造表面を有する基材上に前記蒸気を堆積させ、
(3) 前記ナノ構造化材料のナノ構造体を、前記マイクロ構造表面上の基材上に形成すること

を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記ナノ構造化材料が、金属材料、非金属材料、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記金属材料が、チタン、ニッケル、クロム、アルミニウム、ジルコニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、チタン合金、クロム - コバルト合金、二酸化チタン、酸化ジルコニウム、およびそれらの組合せからなる群から選択され、

前記非金属材料が、高分子材料、半導体材料、およびそれらの組合せからなる群から選択される、

請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記基材が、金属材料、非金属材料、およびそれらの組合せからなる群から選択される材料を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記金属材料が、チタン、ニッケル、クロム、アルミニウム、ジルコニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、チタン合金、クロム - コバルト合金、二酸化チタン、酸化ジルコニウム、およびそれらの組合せからなる群から選択され、

前記非金属材料が、高分子材料、バイオガラス、セラミック材料、半導体材料、およびそれらの組合せからなる群から選択される、

請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

ステップ (a) が、物理的方法、化学的方法、およびそれらの組合せからなる群から選択される方法による、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記物理的方法が、機械加工、サンドブラスト、およびそれらの組合せからなる群から選択され、

前記化学的方法が、化学エッチング、アノード酸化、光エッチング、放電加工、およびそれらの組合せからなる群から選択される、

請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

医用埋植片である、請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の製品。

【請求項 2 1】

半導体製品である、請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載の製品。

【請求項 2 2】

請求項 2 0 に記載の製品を哺乳動物に埋め込むことを含む、哺乳動物における医学的症状を治療、予防、または寛解する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、ナノ構造表面上にナノ球状構造体を作製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ナノ構造化および / またはナノコーティング技術は、各種材料の独特な物理的性質(He, G.ら、Nat Mater 2、33-7(2003))、化学的性質、機械的性質(He,G.ら、Biomaterials 24、5115-20(2003);Wang,Y.ら、Nature 419、912-5(2002))、および生物的性質(Webster,T.

10

20

30

40

50

J.ら、Biomaterials 20、1221-7(1999))を創出することが判明しており、工学、情報技術、環境科学、医学の分野における広範囲に及ぶ可能性ある用途のために、現在のミクロン規模技術の次世代を探索している。ナノ表面構造体を創製するには、1)いわゆるトップダウン手法、および2)ボトムアップ手法の2つの一般的戦略がある。トップダウン手法は、サブミクロンレベルのレーザーリソグラフィーに代表され、基本的に元の表面を減法的に改変することにより、マクロおよびマイクロ構造体からナノ構造体を創製するので、加工された構造体の大きさは、ビーム源の分解能および波長に依存する。さらに、時間のかかるこの手法は、大規模な加工および大量生産には適していない。対照的に、ボトムアップ手法では、ナノレベル分解能の顕微鏡技術を使用した原子集合、および金属凝固に代表されるように、ピコおよびサブナノレベルからナノ構造体を創製する。ボトムアップ型ナノ構造化は、加工の規模、速度および費用を改善することにより、トップダウン手法の限界を打開すると期待されている。しかし、現在利用可能な技術では、大きな表面または界面、例えば、 1 mm^2 スケール以上の面積の、迅速で制御可能な低コストのナノ構造化が克服されていない。別の問題は、既存のマイクロ構造を維持しながら新しい表面の付加的性質を付与する、マイクロ構造とナノ構造との共存体を作製することが、現在の技術では困難なことである。例えば、生物工学の分野で、既存のマイクロスケール形状を変えることなく、生体材料の表面積および粗さを増すことは、望ましい細胞-生体材料の相互作用を犠牲にすることなく、タンパク質-生体材料の相互作用を高める助けとなり得るので、有益であろう。こうした細胞-生体材料の相互作用の一例は、整形外科および歯科の埋め込み治療に関する基本的な生体現象である、骨-チタンの統合である。骨細胞親和性埋植片表面は、マイクロレベルで確立しており、現在の問題は、確立した表面を変えることなく、分子親和性構造を加えることである。

10

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

金属および非金属の埋植片（ジルコニアの埋植片など）による骨、関節、歯の固定および再構成を、速く強くする必要性が高い。下記実施形態は、上記のように認識された問題および必要性に対処するものである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

30

本発明は、ナノ構造体およびマイクロ構造体を有する表面を持つ、基材表面構造体を提供する。基材表面構造体は、基材表面上の既存のマイクロ構造体上部にナノ構造体を作製できる、制御されたナノ構造化方法により作製される。本明細書に記載のナノ構造化方法は、例えば、電子ビーム物理蒸着（EB-PVD）などの蒸着法でよい。他の有用な堆積方法として、これに限定されないが、スパッタコーティング、電流、熱、レーザーおよび超音波による蒸着、プラズマプレー、イオンプレーティング、ならびに、例えば、光、熱、ガスおよび化学物質による反応に基づく化学蒸着が挙げられる。

【0005】

ナノ構造化方法を使用して、任意の基材に、ナノ構造の基材表面構造を創製することができる。基材としては、任意の製品、例えば、金属材料、非金属材料、または高分子材料で形成されている、医用または生体医用製品でもよい。例えば、該製品は、医用埋植片、または半導体製品でもよい。こうした医用埋植片の1つは、チタン埋植片である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明は、ナノ構造体およびマイクロ構造体を有する基材を持つ、基材表面構造を提供する。基材表面構造は、基材表面上の既存のマイクロ構造体の上にナノ構造体を生成させる方法により作製する。通常、該工程は、(a)基材上にマイクロ構造体を形成すること、および(b)制御されたナノ構造化方法により、マイクロ構造体の上にナノ構造体を形成することを含む。マイクロ構造体を形成する手段は、物理的方法、化学的方法、またはそれらの組合せでよく、下記でさらに記載する。ナノ構造体を形成する手段は、例えば、

50

電子ビーム物理蒸着 (E B - P V D) などの蒸着法でよい。他の有用な堆積方法として、これに限定されないが、スパッタコーティング (図 7 を参照、Ding ら、Biomaterials 24、4233-8(2003) も参照)、電流、熱、レーザーおよび超音波による蒸着 (Wagner, J. Oral Implantol 18、231-5(1992))、プラズマスプレー (Xue ら、Biomaterials 26、3029-37(2005))、イオンプレーティング (McCrorry ら、J Dent 19、171-5(1991))、ならびに、例えば、光、熱、ガス、および化学物質による反応に基づく化学蒸着 (Lamperti ら、J Am Soc Mass Spectrum 16、123-31(2005)) が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

ナノレベルの粗さは、異種金属間、および金属と他の材料との連結をより密接にする方法を提供し、多くの用途をもたらす。例えば、ナノ構造化により増加した表面積は、電極および電池の能力を高めることができる。ナノ細孔、ナノサイズ粒子、ナノスケールギャップ、および正確に制御された界面を含むナノ構造体は、デバイスのエネルギー需要を減少する断熱層として、また、DNA / ナノ構造複合体などのナノスケール機能性を付加するように作用することができる。生体的組織の有機および無機成分はナノスケールであるため、ナノ構造金属は、金属が周囲組織の構成成分の基本尺度を模倣する (分子模倣の概念) (Sarikaya, M. ら、Nat Mater 2、577-85(2003)) だけでなく、金属表面と基質分子とのナノレベル分子連結によっても、細胞との親和性相互作用を増すであろう。

【 0 0 0 8 】

本明細書に記載の方法を使用して、任意の基材上にナノ構造の基材表面構造を創製することができる。基材としては、任意の製品、例えば、金属材料、非金属材料、または高分子材料で形成された、医用または生体医用製品でもよい。例えば、該製品は、医用埋植片または半導体の製品でもよい。こうした医用埋植片の 1 つは、チタン埋植片である。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、ナノ構造体は、連続相を形成することのないナノ粒子またはナノ球体を含み、例えば、該ナノ球体またはナノ粒子は、非連続相を形成することができる。

【 0 0 1 0 】

制御されたナノ構造化

本明細書に記載の制御されたナノ構造化方法は、(1) ナノ構造化材料の蒸気を形成させ、(2) マイクロ構造表面を有する基材上に前記蒸気を堆積し、(3) 前記マイクロ構造表面上の基材上に、前記ナノ構造化材料のナノ構造体を形成する、各ステップを通常含む。

【 0 0 1 1 】

ナノ構造化材料を蒸発させるための確立した方法は数多くある。基本的な 3 つの蒸着技術は、蒸着、スパッタリング、および化学蒸着である。ナノ構造化材料は、真空中で、または真空中にせずに、蒸発させることができる。蒸発のエネルギー源は、熱制御、イオンおよび電子ビーム、電流、超音波、レーザー、ガス、光、ならびに化学物質でよい。

【 0 0 1 2 】

堆積手段は、直接堆積、ならびに熱、電気、および圧力を制御する他の堆積法でもよい。基材の表面エネルギーも制御することができる。

【 0 0 1 3 】

一部の典型的な堆積法として、これに限定されないが、スパッタコーティング、熱蒸着、プラズマ溶射、および電子ビーム物理蒸着 (E B - P V D) 技術、化学蒸着技術、イオンプレーティング、ならびにそれらの組合せが挙げられる。

【 0 0 1 4 】

基材上のナノ構造体は、任意の物理的外観であってよい。一実施形態では、ナノ構造体は、複数のナノ球体またはナノ粒子であり得る。ナノ構造体は、通常大きさが約 1 nm ~ 1000 nm 超の範囲、例えば、約 5 nm、約 10 nm、約 20 nm、約 50 nm、約 80 nm、約 90 nm、約 95 nm、約 100 nm、約 200 nm、約 500 nm、約 800 nm、約 900 nm、約 1000 nm、または約 1500 nm である。ナノ構造体の大きさは、例えばナノ構造化材料の蒸気密度、堆積速度、および堆積時間を制御することに

10

20

30

40

50

より、制御できる。蒸気密度は、真空度およびエネルギー源の強さと確実に関連する。堆積速度は、例えば、エネルギー源の強さにより制御できる。

【 0 0 1 5 】

基材に表面処理をすることで、本明細書に記載の方法を適用する前に、マイクロ構造体を得ることができる。表面処理は、機械加工またはサンドブラストなどの物理的方法、あるいは酸または塩基などの化学剤でのエッチング、熱酸化、または陽極酸化などの化学的方法、あるいはそれらの組合せであってよい。

【 0 0 1 6 】

本明細書に記載のナノ構造化方法は、多くの異なる分野で基材を作製するのに使用できる。例えば、この方法は、電子的、光学的、化学的、および機械的に改良/最適化した材料と、界面、分子識別技術、ならびに生体適合性がより高い組織工学材料および埋め込み用材料の開発に適用される。

10

【 0 0 1 7 】

ナノ構造化法では、ナノ構造化材料は、基材を形成する材料と同じでも、または異なってもよい。例えば、チタンは、チタンまたは非チタンの材料で形成された基材上のナノ構造化材料として使用することができる。特定基材用のナノ構造化材料の選択は、基材の用途または使用法に依存し、それにより容易に決定できる。

【 0 0 1 8 】

ナノ構造化材料

基材上でナノ構造体を形成するナノ構造化材料は、任意のナノ構造化材料でよい。例えば、ナノ構造化材料は貴金属、例えば、金、白金、またはそれらの合金、あるいは生体適合性のある金属または合金、例えば、チタン、ジルコニウム、またはチタン合金およびクロム - コバルト合金を含む合金、あるいは二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムを含む酸化金属などの金属であってよい。ナノ構造化材料は、非貴金属、例えば、ニッケル、クロム、コバルト、アルミニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、またはそれらの合金、あるいは酸化アルミニウムを含む酸化金属であってもよい。一部の他の実施形態では、ナノ構造化材料は、半導体材料のシリコン、二酸化ケイ素、GaAs、または他の半導体材料、あるいは酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、二酸化ケイ素、シリコンカーボネートを含むセラミック材料、あるいはポリスチレンを含むプラスチック材料でよい。一部の他の実施形態では、ナノ構造化材料は、基材の上に生体適合性ナノ構造体を形成するための有機または高分子材料、例えば、PLA (ポリ乳酸)、PLGA (ポリ乳酸 - co - グリコール酸)、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、シリコーン、シリコーンアクリレート、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、テフロン、ステンレス鋼、ポリウレタン、セルロース、ならびにアパタイトおよび他のリン酸カルシウムであってよい。一部の実施形態では、ナノ構造化材料はバイオガラスであってよい。

20

30

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態では、ナノ構造化材料は上記材料のいずれかを特に排除する場合がある。例えば、ナノ構造化材料は、アパタイト、または任意のリン酸カルシウム化合物などのセラミックまたはセラミックス、あるいは酸化アルミニウムなどの金属酸化物を排除する場合がある。本明細書で使用する場合、セラミックという用語は、酸化ジルコニウムなどの金属酸化物を含まない。

40

【 0 0 2 0 】

基材

本明細書に記載の基材は、任意の製品であってよい。一部の実施形態では、基材は、元素金属、金属合金のいずれでもよい金属材料、または半導体、セラミック材料、もしくは高分子材料などの非金属材料、あるいはそれらの組合せで形成された製品でもよい。該基材はマイクロ構造の表面を有することができる。

【 0 0 2 1 】

金属材料で形成される基材は、例えば、チタン、ジルコニウム、またはチタン合金およびクロム - コバルト合金を含めた合金を含有する材料などの生体適合性金属材料、あるい

50

は二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムを含む酸化金属で形成される埋植片でもよい。

【0022】

本明細書に記載の基材は、非貴金属、例えば、ニッケル、クロム、アルミニウム、銅、亜鉛、二価鉄、カドミウム、リチウム、またはそれらの合金、あるいは酸化アルミニウムを含む酸化物金属 (oxide metal) であってもよい。一部の他の実施形態では、基材は、シリコン、二酸化ケイ素、GaAsなどの半導体材料または他の半導体材料、二酸化ジルコニウム、酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、二酸化ケイ素、シリコンカーボネートなどの酸化物材料、あるいはポリスチレンを含めたプラスチック材料でもよい。一部の他の実施形態では、ナノ構造体を可能にする基材は、基材の上に生体適合性ナノ構造体を形成するための有機、無機、または高分子材料、例えば、PLA (ポリ乳酸)、PLGA (ポリ乳酸 co - グリコール酸)、コラーゲン、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、シリコーン、シリコーンアクリレート、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、テフロン、ステンレス鋼、ポリウレタン、セルロース、ならびにアパタイトおよび他のリン酸カルシウムでもよい。

10

【0023】

本明細書に記載の医用埋植片は、多孔質または非多孔質の埋植片であってもよい。通常、多孔質埋植片の方が組織の統合率がよく、一方非多孔質埋植片の方が機械的強度がよい。

【0024】

非金属材料で形成された基材は、例えば、PLA (ポリ乳酸)、PLGA (ポリ乳酸 co - グリコール酸)、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、シリコーン、シリコーンアクリレート、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、テフロン、ステンレス鋼、ポリウレタン、セルロース、ならびにアパタイトおよび他のリン酸カルシウムなどの生体適合性ポリマー材料で形成された、ポリマー埋植片、生体医用の埋め込み材料、組織工学分足場などであってもよい。

20

【0025】

表面処理

上記ナノ構造化の前に、基材に表面処理をすることで、基材表面上に、マイクロ構造体を作製する。こうした表面処理は、基材表面上にマイクロ構造体を作製することができる、適当な任意の化学的または物理的処理、あるいは複数の処理でよい。適当な物理的処理として、例えば、機械加工、サンドブラスト、サンドペーパー研磨、または加熱が挙げられる。適当な電気化学的処理として、アノード酸化、光化学エッチング、および放電加工が挙げられる。適当な化学的処理として、例えば、酸または塩基などの化学剤によるエッチング、あるいは陽極酸化が挙げられる。代表的な使用可能な酸として、HCl、HF、HNO₃、H₂SO₄、H₂SiF₆、CH₃COOH、H₃PO₄、C₂H₄O₂などの任意の無機酸、またはそれらの組合せが挙げられる。代表的な使用可能な塩基として、例えば、NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NH₄OH、またはそれらの組合せが挙げられる。

30

【0026】

使用方法

本明細書に記載のナノ構造基材は、多くの用途を有することができる。一実施形態では、ナノ構造基材は、化学的、物理的、機械的、電子的、熱的、および生体的な性質が改善されたナノ構造の金属およびセラミックの製品である。別の実施形態では、ナノ構造基材は二酸化ケイ素の薄い被膜である。二酸化ケイ素の薄い被膜は、気体遮断、電子絶縁、ガスセンサの性質を改善できる。さらに別の実施形態では、ナノ構造基材はTi触媒であり、Tiの光触媒活性は、その上のナノ球体により増加したその表面積によって、効果および効率が高まる。さらに別の実施形態では、ナノ構造チタンは、骨、および/または関節、ならびに歯の改良された固定および再建のための骨埋植材料とすることができる。

40

【0027】

本発明の実施形態を、次の下記実施例により例証する。すべてのパラメータおよびデータは、本発明の実施形態の範囲を過度に制限するものと解釈するものではない。

50

【実施例 1】

【0028】

各種基材上におけるナノ球体の形成

通常の方法

基材の調製

市販の純チタン、ニッケルおよびクロム、チタン合金 (Ti 85.5%、Al 6.0%、Nb 7%)、クロムコバルト合金、ならびに二酸化ジルコニウムの表面を、機械加工、サンドブラスト (25 μ m または 50 μ m の Al₂O₃ 粒子を、圧力 3 kg/m² で 1 分間)、66.3% H₂SO₄:115 で 1 分間、10.6% HCl:70 で 5 分間、3% HF:20 で 3 分間、クロム用エッチング液 (5~10% HNO₃、1~5% H₂SO₄、5~10% 硫酸セリウム):40 で 15 分、ニッケル用エッチング液 (70% HNO₃):25 で 20 分間、またはこれらの組合せを使用する各種酸エッチングのいずれかにより調製した。さらに、ポリスチレン細胞培養皿、顕微鏡スライドガラス、ポリ乳酸 (PLA)、およびコラーゲン膜 (Ossix, Implant Innovations, Inc, Palm Beach, FL)、およびシリコンウェハを含む非金属基材。

10

【0029】

金属堆積

調製した基材表面に、電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) 技術 (SLONE 電子ビーム蒸着器、SLONE Technology Co. Santa Barbara, CA) を使用して、チタン、ニッケル、またはクロムのいずれかを堆積させた。堆積速度は Ti、Ni、Cr、SiO₂ が 3 /s、Si が 2 /s で、算出した最終堆積厚さは 100 nm、250 nm、500 nm、または 1000 nm であった。チタン堆積および二酸化ジルコニウム堆積はさらに、堆積速度 1.3 /s でスパッタリング技術 (Sputter Deposition System CVC 601) も使用して試みた。

20

【0030】

表面の特性決定

表面形態を、走査電子顕微鏡 (SEM) (JSM-5900LV、Joel Ltd, Tokyo, Japan) および原子間力顕微鏡 (AFM) (SPM-9500J3、Shimadzu, Tokyo, Japan) により検査した。接触モード走査を 5 μ m x 5 μ m の領域で行い、その画像を通常の縦軸の目盛りを使用して作図した。AFM データは、パッケージソフトウェアを使用して、平均粗さ (Ra)、二乗平均粗さ (Rrms)、山/谷間最大長さ (Rp-v)、および凹凸の平均間隔 (Sm) の表面形状パラメータについて解析した。

30

【0031】

動物手術

8 週齢の Sprague-Dawley 雄性ラット 5 匹に、1~2% イソフルラン吸入で麻酔をした。ラットの足の毛を剃り、10% プロピドン・ヨウ素溶液でスクラブした後、大腿の遠位面を、皮膚の切込み、および筋肉の切開によって慎重に露出した。埋植片の配置用に、遠位大腿の平面を選択した。埋め込み部位は、0.8 mm ラウンドバー、次にリーマ #ISO090 および 100 で掘削することにより、大腿の遠位端から 9 mm に調整した。冷却および洗浄のために、無菌等張食塩水で多量に灌注した。未処理のシリンダー形の酸エッチング埋植片を 1 つ、およびナノ構造体の酸エッチング埋植片を 1 つ、左右の大腿にそれぞれ入れた。カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の Chancellor's Animal Research Committee がこの手順を認め、全実験を米農務省 (USDA) の動物研究に関するガイドラインに従って行った。

40

【0032】

埋植片安定性試験

骨-埋植片統合の生体力学的強度を評価する方法は、他 (Ogawa ら、2000) でも記載されている。簡潔には、円筒状埋植片を含む大腿を摘出し、常温重合中の樹脂中に、直ちに埋植片面の最上面を埋め込んだ。2000 N ロードセルおよび押込み棒 (直

50

径 0.8 mm) を装備した試験機 (Instron 5544 electro-mechanical testing system、Instron、Canton、MA) を使用して、クロスヘッド速度 1 mm/min で垂直下向きに埋植片を装入した。圧入値は、荷重 - 変位曲線のピークを測定することにより決定した。

【0033】

A. チタンのナノ球状構造

各種調製した Ti 表面に、電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) によりナノ球状構造を作製した。チタンは、整形外科または歯科の埋植片として広範囲に使用され、その光・触媒活性のため、新規の用途に広く注目されている、最も生体適合性のある金属である。走査電子顕微鏡写真によって、サンドブラスト、各種化学物質を使用する酸エッチング、またはこれらの組合せのいずれかにより、均質のナノ構造化が粗面にのみ起こることが判明した (図 1a)。図 1a は、Ti ナノ構造の出現を示す、各種チタン表面上におけるチタンの電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) 前後の走査電子顕微鏡写真である。堆積時間は、合計 16 分 40 秒であった。チタンは、EB-PVD チタン被覆ポリスチレンの機械仕上げ面、25 μ m 酸化アルミニウム (SB25) でサンドブラストしたフッ化水素酸エッチング表面 (HF)、事前にサンドブラストをしてある (SB25-HF-H₂SO₄) か、またはしていない (HF-H₂SO₄) フッ化水素酸および硫酸の二重エッチング表面、硫酸エッチング表面 (H₂SO₄)、ならびに塩酸および硫酸の二重エッチング表面 (HCl-H₂SO₄) のいずれかの上に堆積された。灰色で強調された画像は、ナノ球体構造がまったく作られていないかまたはほとんど作られていないことを表し、一方青で強調された画像は、高密度の均一でばらつきのないものを表している。

10

20

【0034】

ナノ球体の形態および密度は、異なる基材の改質間で異なった。ナノ構造体は、基材上の粗さの一樣性としては、サンドブラスト基材上よりも、酸エッチング基材上の方が一樣で均一であった。Ti EB-PVD 前の基材の形状を、原子間力顕微鏡写真 (AFM) により評価した (図 1b)。図 1b は、試験をした各種 Ti 基材の、チタン電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) 前のマイクロラフネスの様々な度合いを示す、原子間力顕微鏡写真である。画像は、2 種の異なる縦軸の目盛り：各基材 (左列) および 1.5 μ m (右列) のピーク最大値で表されている。通常の縦軸の固定目盛りの AFM 画像は、試験基材ごとの粗さの様々な性質を示し、1.5 μ m の縦軸の目盛りの画像は、サンドブラスト (SB) し、HF-H₂SO₄、SB-HF-H₂SO₄、H₂SO₄、または HCl-H₂SO₄ で処理した基材だけの認識できる粗さを示し、その後これらすべてがナノ球体構造を作製した。基材表面粗さの定量的測定により、ナノ球体構造の出現が、基材表面のトポグラフィーに関連しており、二乗平均粗さ (Rrms) が > 200 nm、および山/谷の長さ (Rp-v) が > 1000 nm (図 1c) であることが示された。図 1c に、Ti 堆積前の基材の粗さ解析を示す。データを、平均値および標準偏差 (n = 3) として示す。凹凸の平均間隔 (Sm) の必要はないようであった：1500 nm 超の Sm と比較して、約 1000 nm の Sm の方が高密度のナノ球体の発生を促進するようであった。これらにより、適当な面積を有する既存のマイクロレベルの表面粗さが、本明細書記載のナノ球体構造化には必須条件であることが示される。

30

40

【0035】

B. ナノ球体の制御された形成

制御された大きさで、ナノ球体を形成した。図 2a ~ 2d は、堆積時間を増加したナノ球体の展開を示す。Ti EB-PVD を、異なる堆積時間で、HCl-H₂SO₄ 酸エッチング Ti 表面上に行った。堆積時間が堆積速度 5 / s で 3 分 20 秒の場合、平均直径が 84 nm である 100 nm 未満の大きさを有するナノ球体の発生が認められた。堆積時間の増加により、ナノ球体が大きくなり、平均直径が 925 nm で、直径 1000 nm よりさらに大きくなるものもある (図 2a)。図 2a は、各堆積時間に対する、Ti 電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) 後の走査電子顕微鏡写真であり、堆積時間と相互に関連したナノ球状構造の大きさを示している。堆積速度を 0.3 nm/s に固定した。発生し

50

たナノ球体の平均サイズは、 $84\text{ nm} \sim 925\text{ nm}$ の範囲であり、試験した堆積時間と相互に直接関係していた（図2 bおよび2 c）。図2 bは、堆積Ti表面の原子間力顕微鏡写真である。図2 cに、ナノ球体直径の測定値を示す（データを平均値および標準偏差（ $n = 9$ ）として示す）。その山および谷により形状的に表された基材マイクロ構造体、および谷での粗さの側面に沿って増加したナノ球体の共存は、堆積時間が8分20秒以下の場合に、明確に見られる（図2 d）。

【0036】

C．非金属基材上における金属材料のナノ球体

非金属表面上での金属ナノ構造化の可能性を決定するため、ポリスチレンおよびガラスの非有機材料、ならびにコーゲン膜およびポリ乳酸（PLA）の生体吸収性組織工學材料上にTi EB-PVDを適用した（図3）。サンドブラストにより予め粗くなっている場合、金属表面上のTiナノ構造体と同様のTiナノ構造体が、試験した非金属のすべてに構築された。図3に示す試験では、ポリスチレン、ガラス、コーゲン膜、およびポリ乳酸（PLA）の元の表面上、またはサンドブラストした表面上に、電子ビーム物理蒸着法（EB-PVD）を使用して、Tiを堆積した。

10

【0037】

D．非金属材料で形成したナノ球体

セラミックおよび半導体材料のナノ球状構造体は、本明細書に記載の方法に従って作製することができる（図4）。基材が微細粗面化されている限り、 SiO_2 およびSi EB-PVDの両方によって、Siウェハを含む金属および非金属の基材上に、ナノ球体が生じた。図4に示す試験では、走査電子顕微鏡写真が、金属および非金属の表面に創製した SiO_2 およびSiのナノ球体を表す。電子ビーム物理蒸着法（EB-PVD）を使用して、ポリスチレンおよびガラスの元の表面上、またはサンドブラスト表面上、Siウェハ、および機械処理または酸エッチングした（ $\text{HCl} - \text{H}_2\text{SO}_4$ ）チタン表面上に、 SiO_2 またはSiを堆積させた。

20

【0038】

E．異なる金属表面上に生じたナノ球体

チタン、またはチタン以外の金属のナノ球体、および金属材料のナノ球体が、異なる金属または（複数の）金属の基材上に生じた。図5に、サンドブラストおよび酸エッチングしたNiおよびCr上で、Tiナノ構造体を作製するのが成功したものを示す。共に周知の生体適合性合金であるTi合金またはCo-Cr合金上では、合金の表面がサンドブラストまたは酸エッチングにより微細粗面化されている場合、Tiナノ球体が生じた。表面は、機械加工（機械処理）、酸化アルミニウム $25\text{ }\mu\text{m}$ （SB25）によるサンドブラスト、フッ化水素酸および硫酸の二重エッチング（ $\text{HF} - \text{H}_2\text{SO}_4$ ）、または市販のエッチング剤（Et）により調製した。灰色で強調された画像は、ナノ球体構造がまったく作られていないかまたはほとんど作られていないことを表し、一方青で強調された画像は、高密度の均一でばらつきのものを表している。

30

【0039】

F．クロムまたはニッケルで形成したナノ球体

クロムまたはニッケルで形成したナノ球体を、異なる金属基材上の、粗さを有する表面上に、生じさせることができる。図6は、各種金属のマイクロ構造（微細粗面化されている）表面上のCrおよびNiのナノ球体を示すが、マイクロ構造表面上のナノ構造化を異種金属間で形成することができることを表し、ナノ構造化（ナノ球体の形成）に関する材料のタイプ、またはナノ構造体となる基材が、制限されないことを示している。表面は、機械加工（機械処理）、酸化アルミニウム $25\text{ }\mu\text{m}$ （SB25）によるサンドブラスト、フッ化水素酸および硫酸の二重エッチング（ $\text{HF} - \text{H}_2\text{SO}_4$ ）、または市販のエッチング剤（Et）により調製した。灰色で強調された画像は、ナノ球体構造がまったく作られていないかまたはほとんど作られていないことを表し、一方青で強調された画像は、高密度の均一でばらつきのものを表している。

40

【0040】

50

G．異なる堆積技術を用いて形成したナノ球体

スパッタリング技術も用いて、酸エッチングしたチタン表面上に、チタンを堆積させた。図7に、酸エッチング表面であるが機械仕上げ面ではない表面上に生じたナノ球状構造を表すが、各種蒸着技術を用いても、材料の表面および界面にナノ球体を形成するのが成功したことを示している。図7に、機械処理したTiまたは酸エッチングしたTi ($\text{HCl} - \text{H}_2\text{SO}_4$) 上にTiをスパッタコーティングした後の走査電子顕微鏡写真を示す。成功しなかったナノ球体構造化を灰色で強調し、一方ナノ構造化を青で強調する。図8は、スパッタ堆積技術を用いて、二酸化ジルコニウム表面上に、ナノ球体の形成が成功したことを示している。サンドブラストした酸化ジルコニウム上に、二酸化ジルコニウムをスパッタコーティングした結果、ナノ構造体が形成された。酸化ジルコニウムスパッタ堆積前後の、サンドブラストした酸化ジルコニウム表面のSEM画像。棒線 = 1 μm 。

10

【0041】

H．ナノ構造化による骨 - チタン統合の増加

ナノ球体構造を有する、または有していないチタン埋植片の生体内固定を、生体力学的埋植片押込み試験を用いて検査した。ラット大腿に入れた酸エッチング埋植片を垂直に押し込み、破壊時点の力 (荷重変位曲線上の最大力) を圧入値として測定した。埋め込み後2週目の圧入値は、ナノ構造化後3倍に急増した (図9)。図9に示す試験では、Tiの電子ビーム物理蒸着をした場合としない場合の酸エッチング ($\text{HCl} - \text{H}_2\text{SO}_4$) チタン埋植片をラット大腿に入れ、埋め込み後2週目に、押し込み荷重に対する破壊強度を測定することにより、埋植片の生体力学的安定性を評価した。データを、平均値 \pm SD ($n = 5$) として示す。符号「*」は、データが、ナノ構造体埋植片および制御埋植片の間で、 $p < 0.0001$ で統計的に有意であることを示す。

20

【0042】

本発明の特定な実施形態を示し、記述するが、さらに広い範囲で本発明から逸脱せずに、変更および改変を行うことができることは、当分野の技術者には明らかであろう。したがって、添付した特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨および範囲内になるようなすべての変更および改変を、その範囲内に含むものである。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1a】微細粗面化前のチタン上のチタンナノ球状構造の作製を示す図である。
【図1b】微細粗面化前のチタン上のチタンナノ球状構造の作製を示す図である。
【図1c】微細粗面化前のチタン上のチタンナノ球状構造の作製を示す図である。
【図2a】堆積時間を変えることによるナノ球状構造の制御を示す図である。
【図2b】堆積時間を変えることによるナノ球状構造の制御を示す図である。
【図2c】堆積時間を変えることによるナノ球状構造の制御を示す図である。
【図2d】堆積時間を変えることによるナノ球状構造の制御を示す図である。
【図3】非金属表面上に作製されたTiナノ球体を示す、走査電子顕微鏡写真である。
【図4】セラミックおよび半導体のナノ構造化を示す図である。
【図5】様々に改質した合金、ニッケル、クロム表面上にTi電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD) した、走査電子顕微鏡写真である。
【図6】異種金属間のナノ構造化を示す図である。
【図7】異なる堆積技術を使用した、Ti表面のナノ構造化を示す図である。
【図8】二酸化ジルコニウム表面上のナノ球体形成を示す図である。
【図9】生体力学的押込み試験により評価した、ナノ構造促進骨 - チタン統合を示す図である。

30

40

【図 2 a】

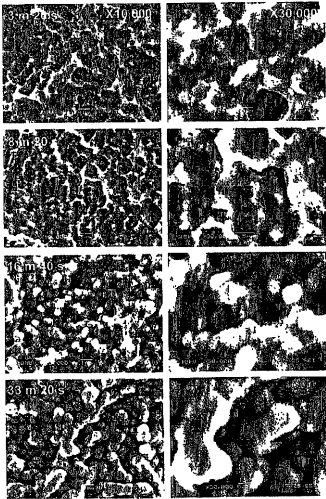


FIG. 2a

【図 2 b】

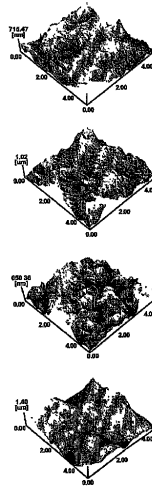
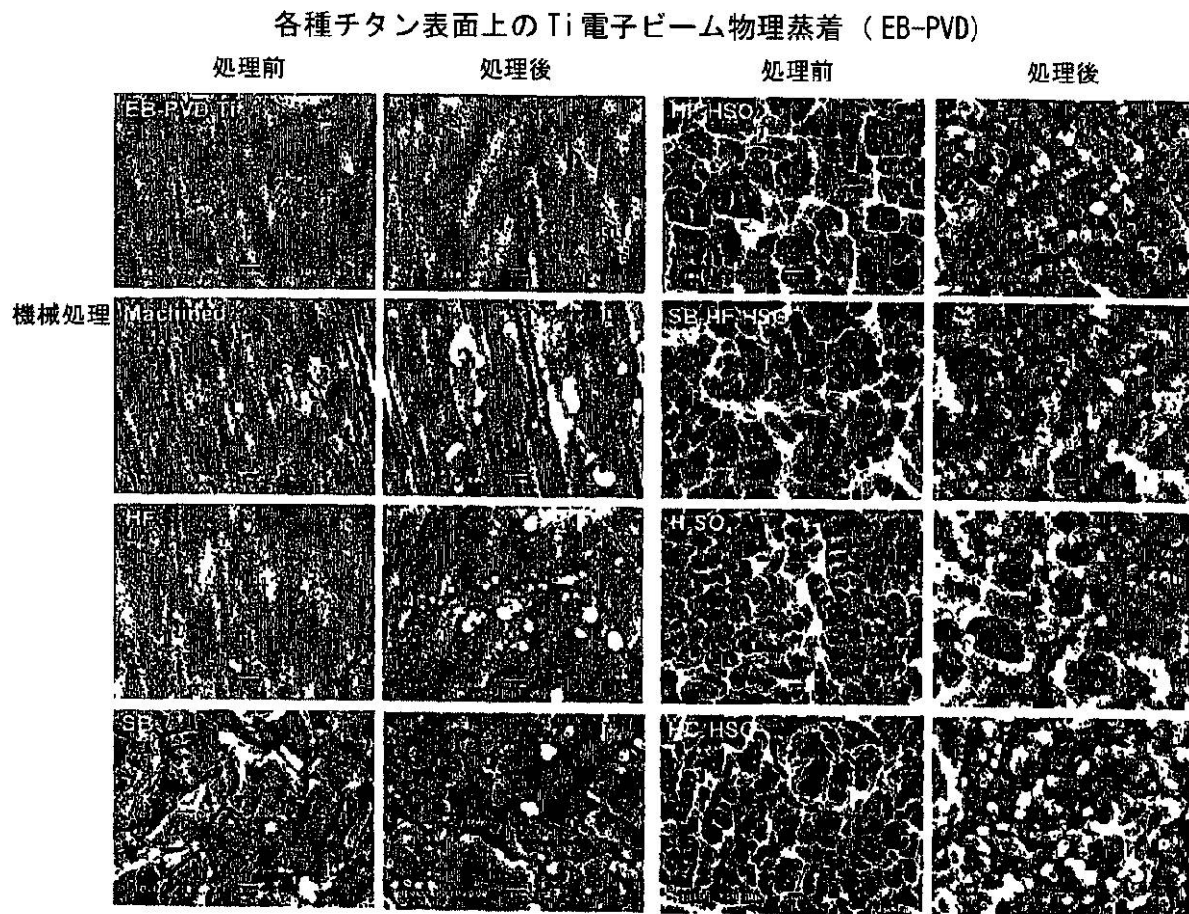
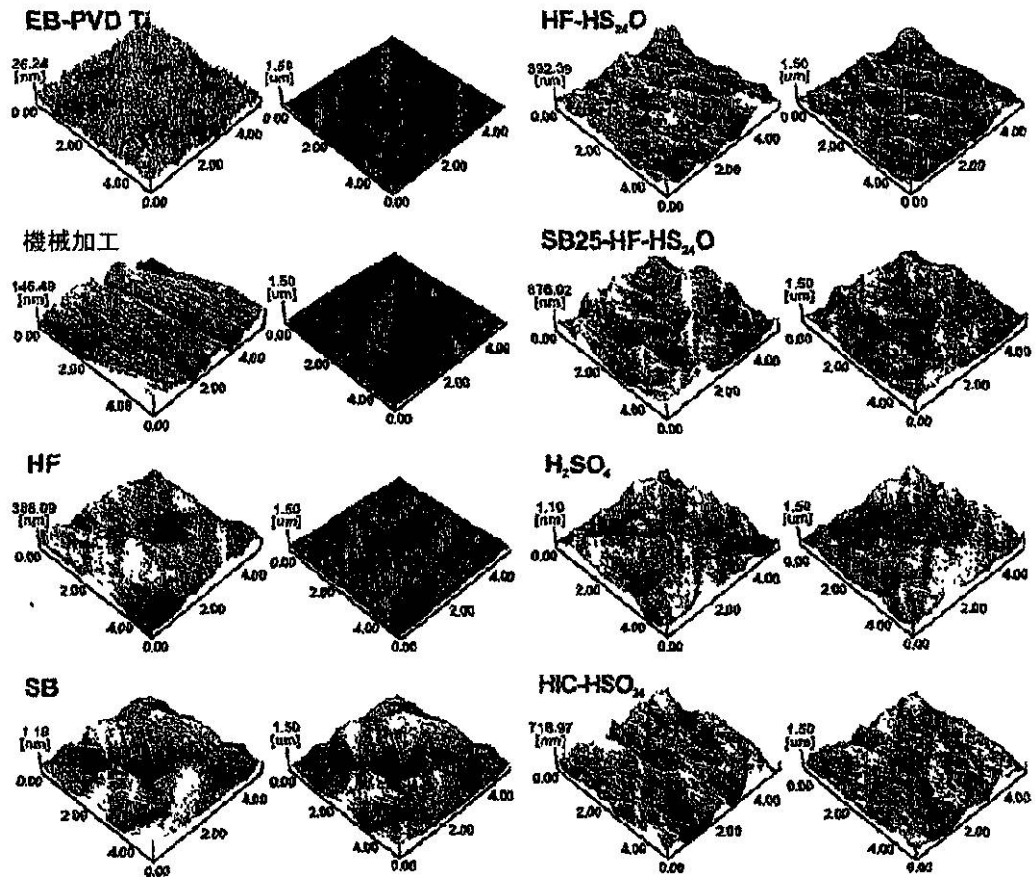


FIG. 2b

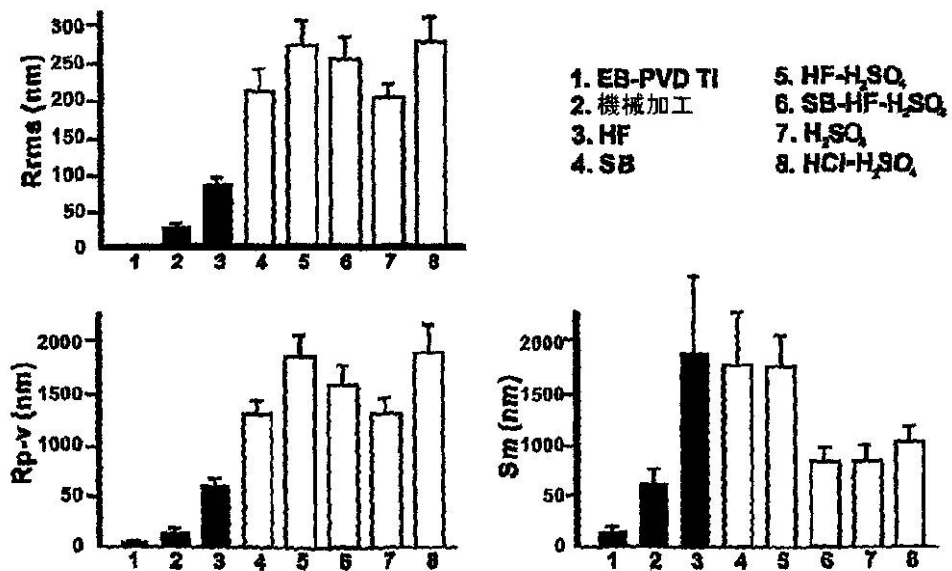
【図 1 a】



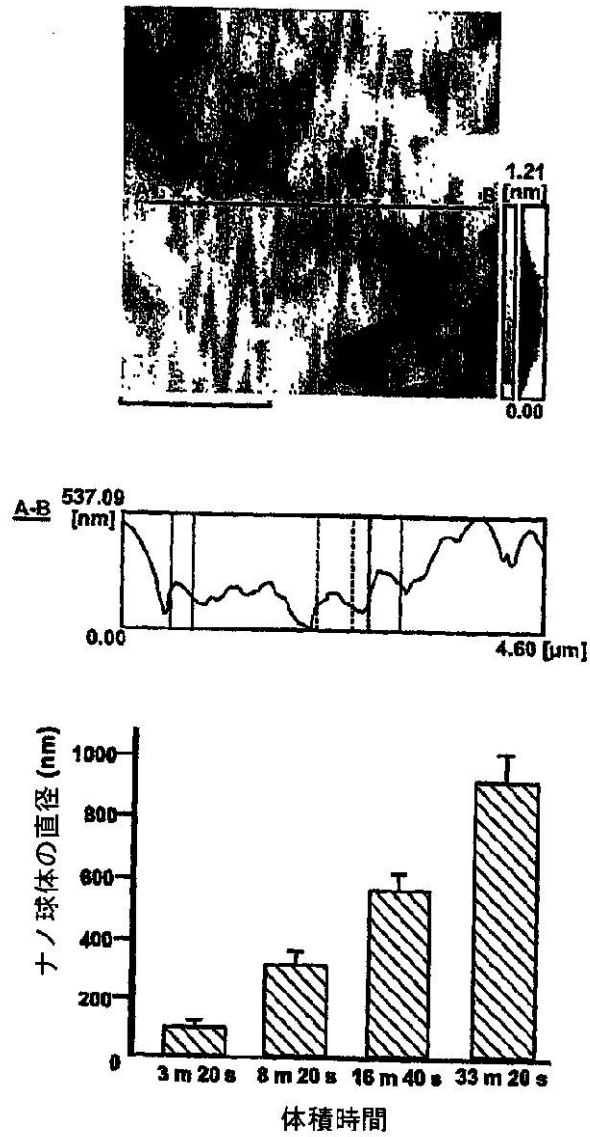
【図 1 b】



【図 1 c】

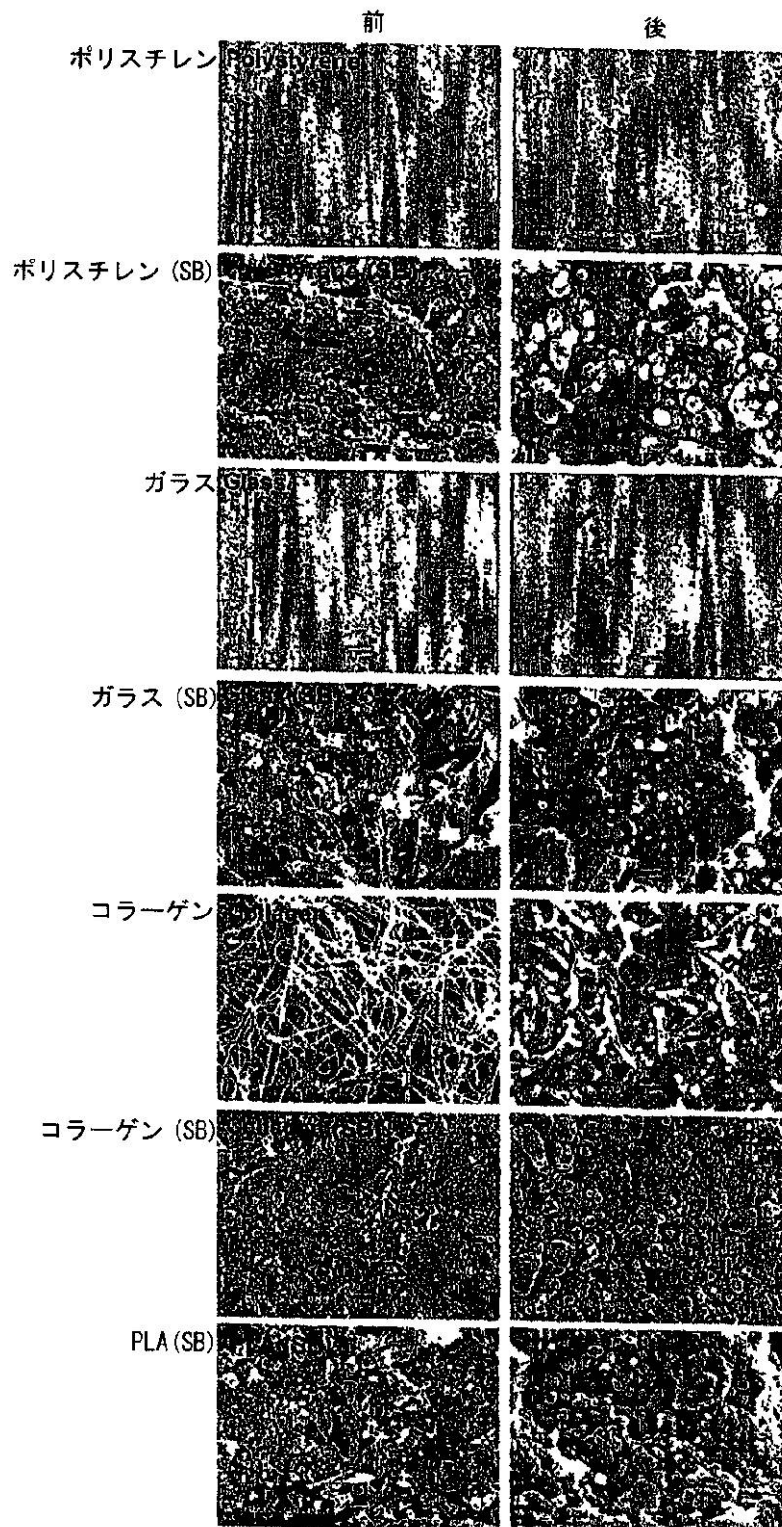


【図 2 c】

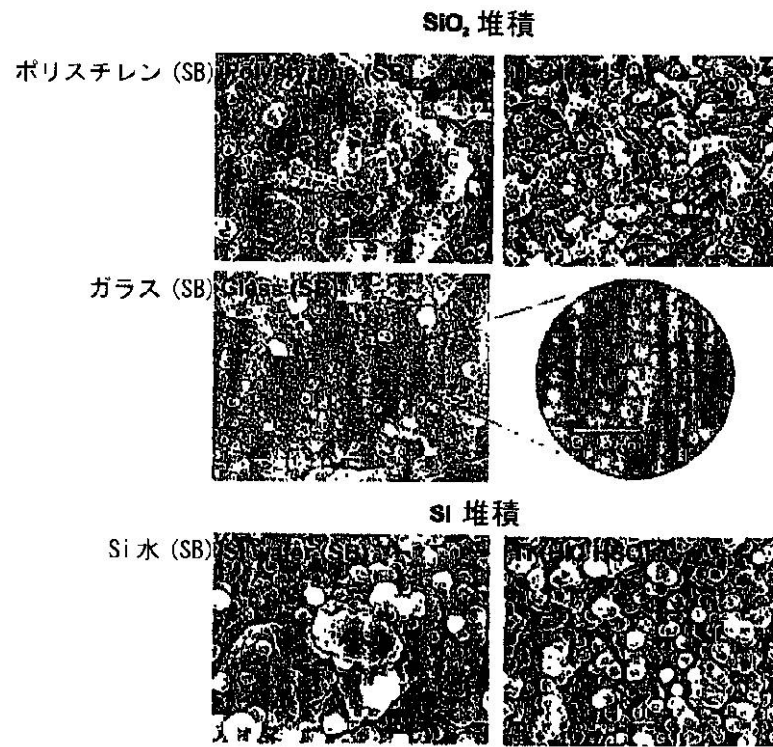


【 図 3 】

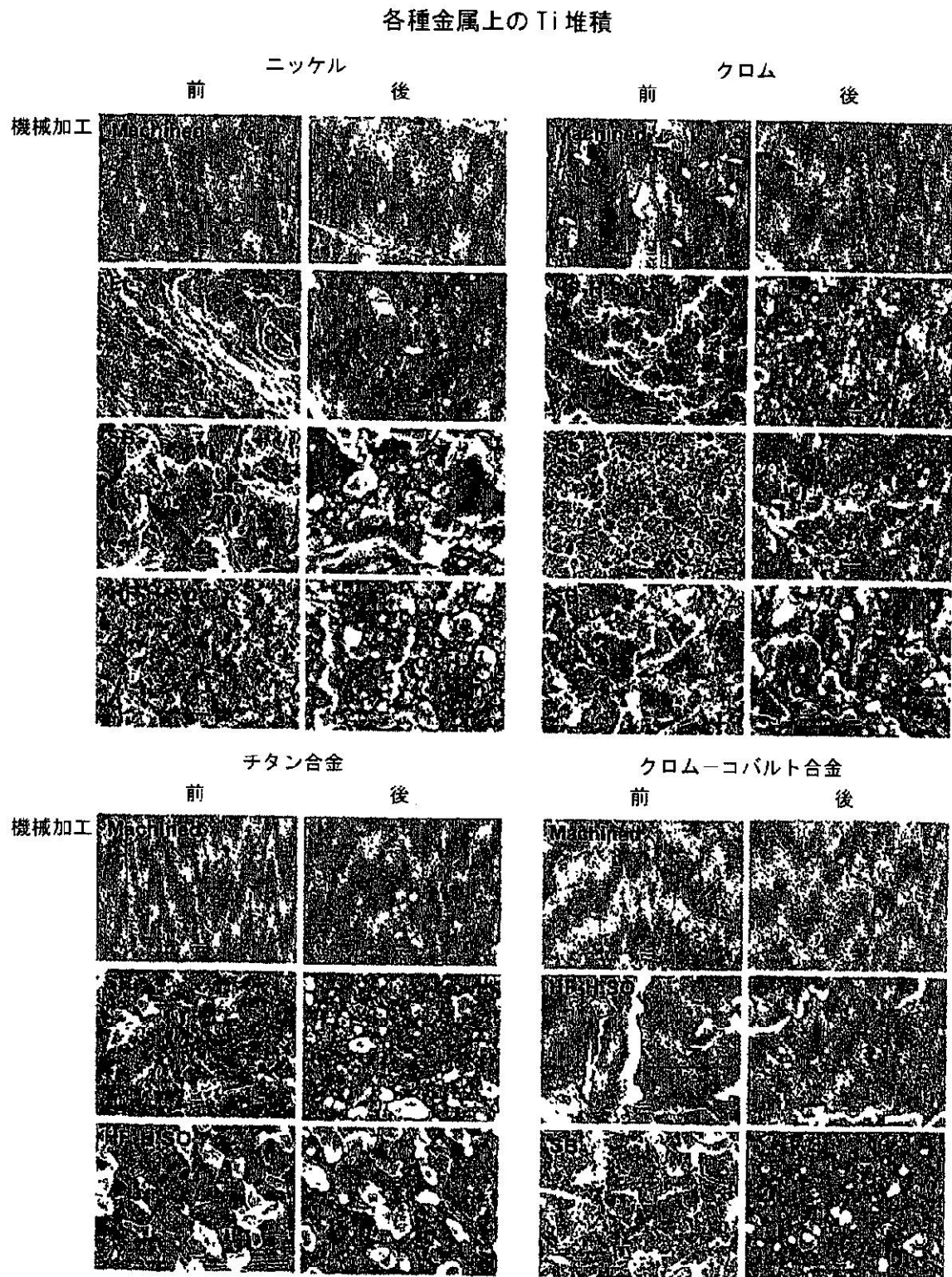
非金属表面上の Ti 電子ビーム物理蒸着 (EB-PVD)



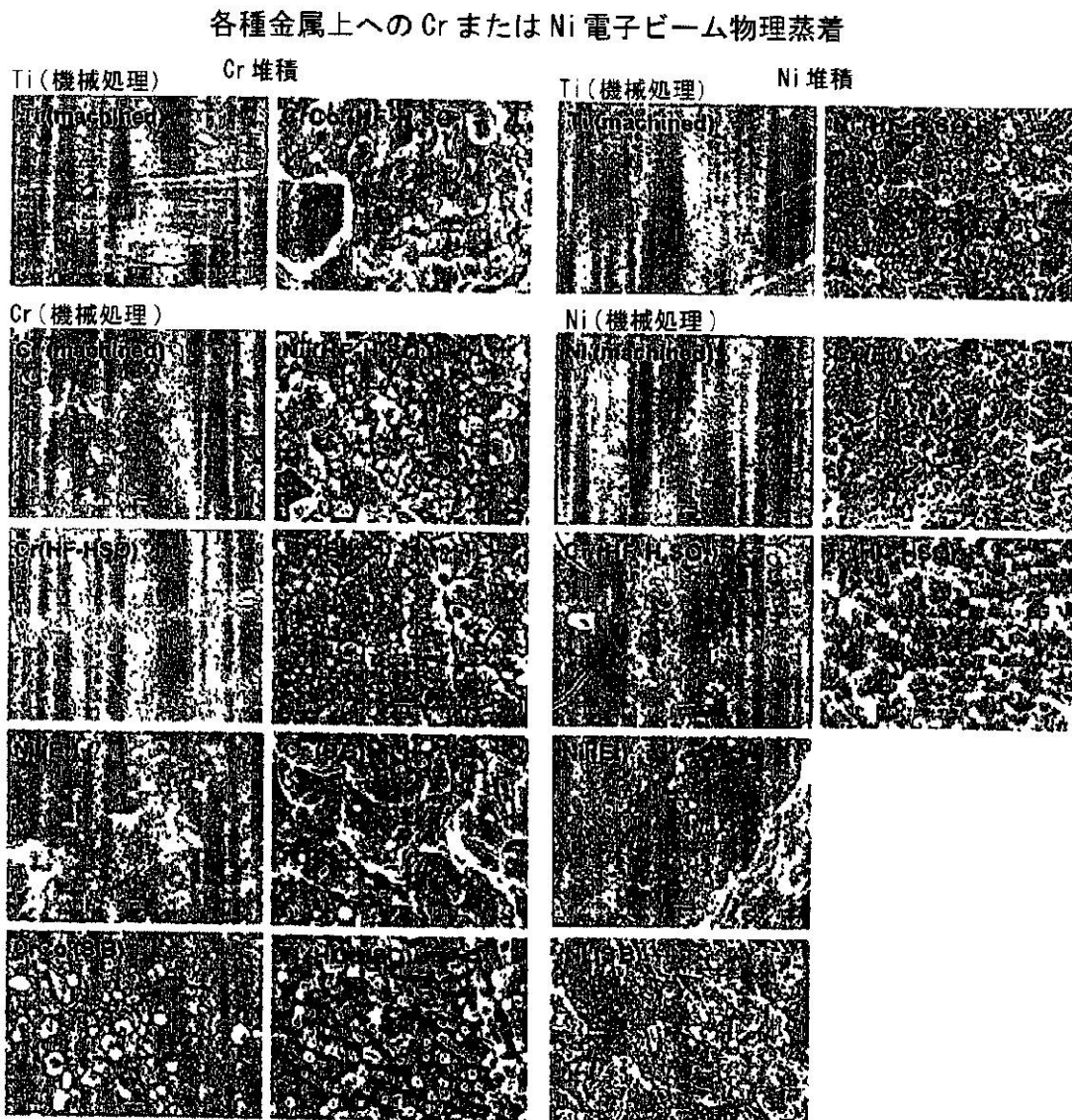
【 図 4 】



【 図 5 】



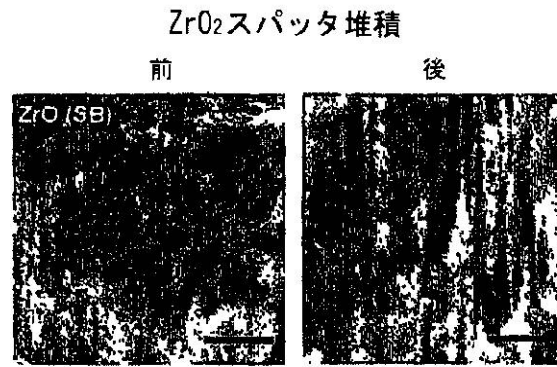
【 図 6 】



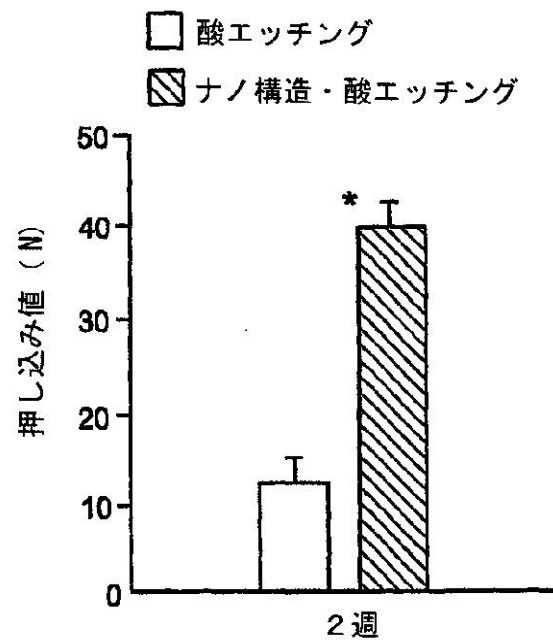
【 図 7 】



【図 8】



【図 9】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/10281						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: B32B 9/00 (2006.01) USPC: 428/701,698 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 428/701,698 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NPL's Searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPAT, OCR, US-PCPUB, DEWIN, JPO								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5,726,524 (Debe) 10 March 1998 (10.03.1998), whole document, abstract, claim 1</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,726,524 (Debe) 10 March 1998 (10.03.1998), whole document, abstract, claim 1	1-22
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	US 5,726,524 (Debe) 10 March 1998 (10.03.1998), whole document, abstract, claim 1	1-22						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 18 September 2006 (18.09.2006)		Date of mailing of the international search report 08 JAN 2007						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Jennifer McNeil Telephone No. 571-272-1700 Jacqueline A. Whitfield Special Project Asst.						

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 2 3 C 14/02 Z

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72)発明者 小川 隆広

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 0 2 4 , ロサンゼルス, 9 1 9 リヴァリング
アヴェニュー ナンバー 3 0 6

Fターム(参考) 4C081 AB02 AB06 AC03 BA13 CG02 CG04 CG08 DA01 DB07
4K029 AA02 AA06 AA07 AA09 AA11 AA21 AA22 BA07 BA12 BA17
BA35 BA46 BB03 CA01 CA05 DB03 DB20 DB21 DC03 FA01
FA02