MEDTEC China
CMDM
China Medical Device Manufacturer

医用涂层材料的新进展

郑学斌

中国科学院上海硅酸盐研究所

2013年3月14日

报告内容

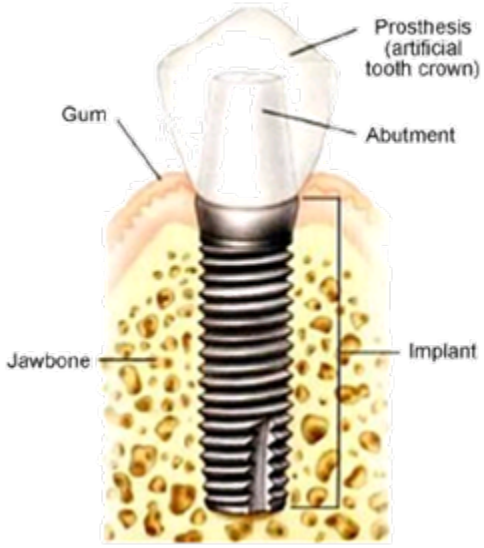
一、生物医用涂层概述

二、骨植入钛和羟基磷灰石涂层材料

三、新型医用涂层材料的研究进展

四、总结及展望

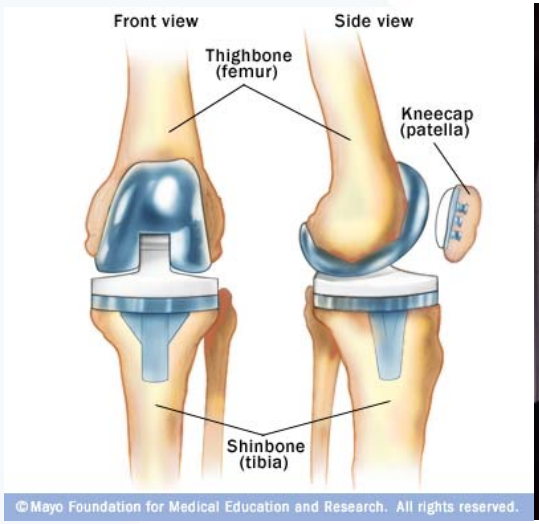
I、生物医用涂层概述



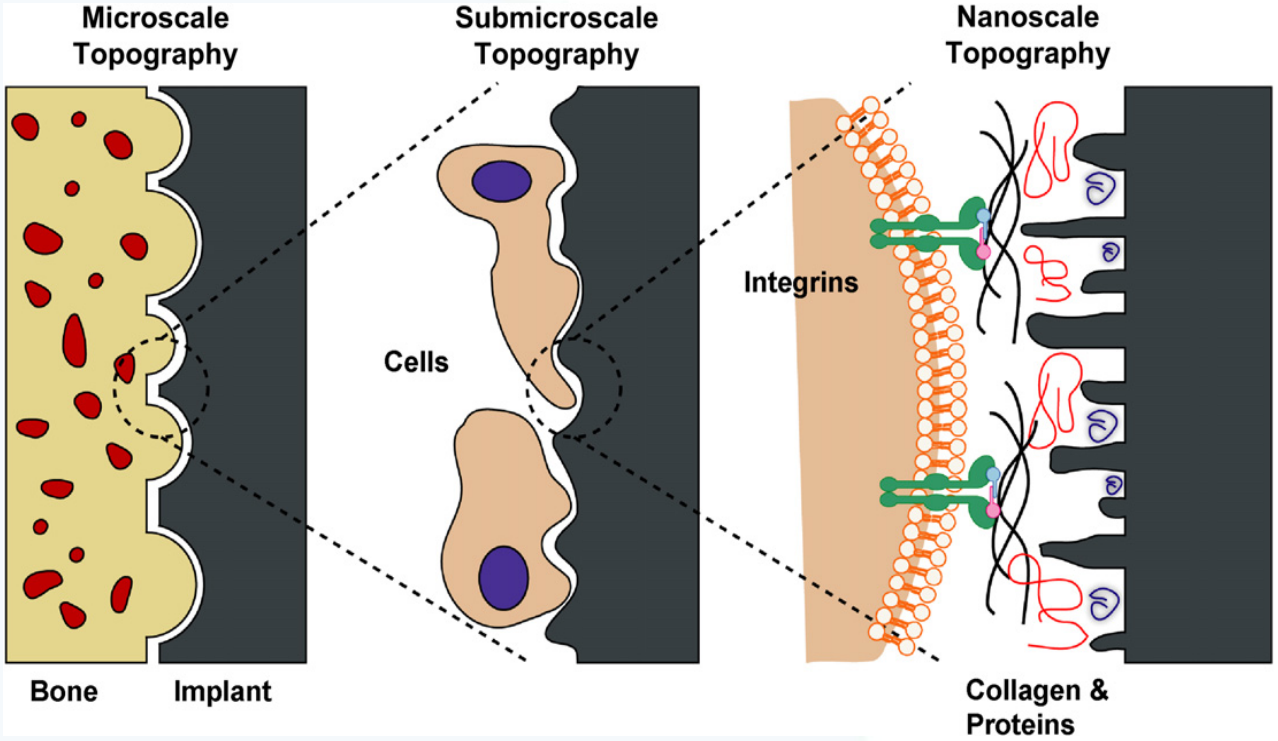
- 随着人口老龄化进程的加速，以及交通事故等导致的骨伤事故增多，对骨组织植入材料的需求逐年增加。以人工关节为例，目前我国每年约进行25万例髋和膝关节置换手术，且以每年15-20%的速度递增

➢ 金属植入体与生物涂层

- 不锈钢、钴铬钼、钛合金等金属材料是最常用的骨植入体材料，但不具生物活性
- 在金属植入体表面制备生物涂层，可利用金属材料良好的力学性能，同时又利用涂层材料优良的生物学性能，使植入体能够与骨组织紧密结合

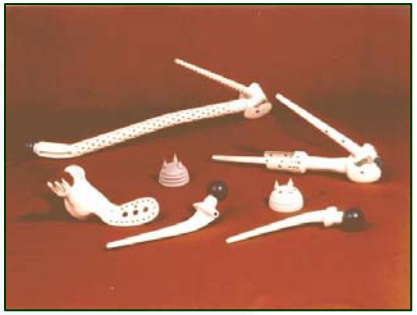


➢ 生物涂层的作用



- 生物涂层改变了骨植入材料的表面结构与组成，其微米、亚微观以及纳米尺度的特性均会对其骨整合性能产生影响

➢ 等离子体喷涂生物涂层



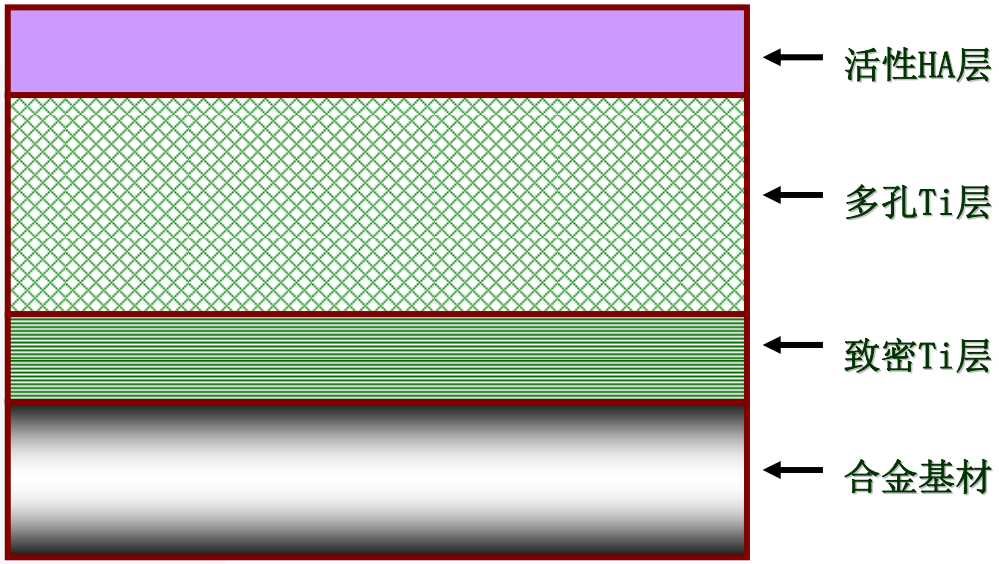
Al_2O_3、ZrO_2等氧化物涂层获国家发明三等奖（1983年）

羟基磷灰石制备关键技术获上海市科技进步二等奖（2002、2009年）

- 采用等离子体喷涂技术研制了Al_2O_3、ZrO_2等氧化物、多孔Ti和生物活性HA涂层材料，获国家发明和上海市科技进步奖

II、骨植入钛和羟基磷灰石涂层材料

真空等离子体喷涂



多层结构的人工关节涂层

- 采用真空等离子体喷涂技术研制了高结合强度（55MPa以上）的Ti涂层和高结晶度（65%以上）的HA涂层，并进行了多层结构设计，使其得以应用于人工髋关节等骨植入体产品

➢ 生产线

上 海 市

人工关节用真空等
灰石

上 海 市 企 业 标 准

Q/KYD 0054—2008

人工关节用真空等离子体喷涂钛—羟基磷灰石涂层

2008-10-28 发布 2008-10-28 实施

中国科学院上海硅酸盐研究所 发布

企业标准

生产线现场

- Q/KYD 0054-2008 《人工髋关节用真空等离子体喷涂钛涂层》
- Q/KYD 0055-2008 《人工髋关节用真空等离子体喷涂钛-羟基磷灰石涂层》

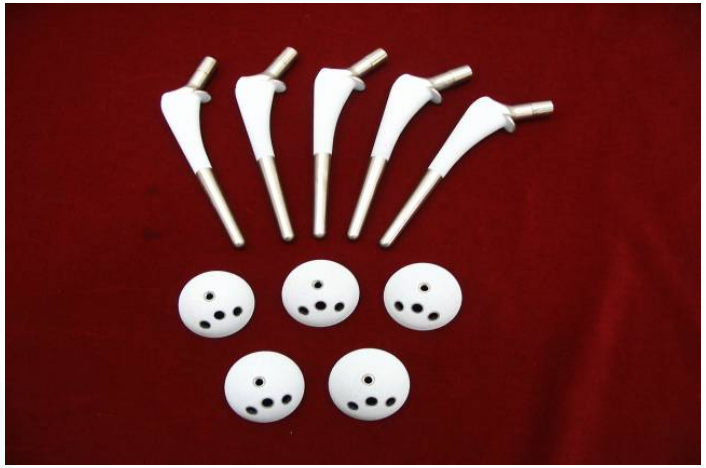
- 确定了植入物涂层的质量控制技术，制定了两项企业标准，建立了较为完善的生产线

➢ 人工髋关节

中华人民共和国
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
医疗器械注册证
REGISTRATION CERTIFICATE FOR MEDICAL DEVICE
注册号：国食药监械（准）字 2008 第 3460879 号
No. 0711141

中华人民共和国
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
医疗器械注册证
REGISTRATION CERTIFICATE FOR MEDICAL DEVICE
注册号：国食药监械（准）字 2008 第 3460850 号
No. 0710638

医疗器械注册证

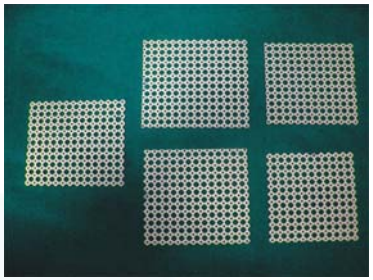


股骨柄与髋臼

- 国食药监械（准）字2008第3460850号
- 国食药监械（准）字2008第3460879号

- Ti和HA涂层已应用于髋关节植入体，并取得医疗器械注册证。生产人工关节假体10余万件，产生显著的社会经济效益

➢ 其他骨植入体产品



颅骨接合板

牙种植体

脊柱关节

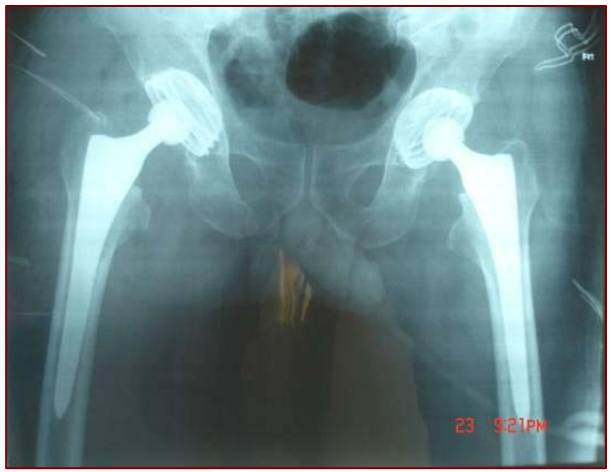
外固定螺钉

小型关节

定制人工关节

➢临床效果良好

- 人工关节柄与患者骨髓腔匹配良好，臼杯亦与真髋臼形成紧密配合。涂层材料与人体骨组织相容性良好

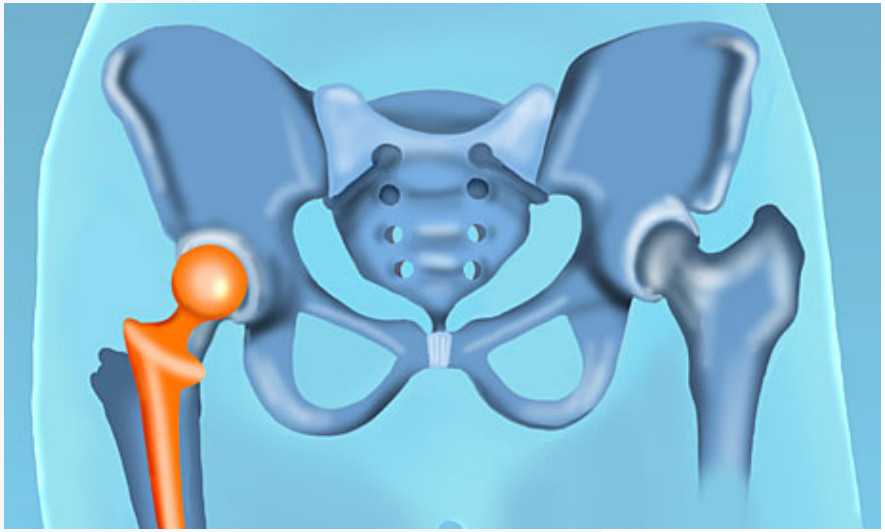


骨盆正位片

右侧髋关节

左侧髋关节

III、新型医用涂层材料的研究进展



- 目前人工骨植入产品仍然存在不足，主要表现为早期愈合较慢、长期稳定性不够等问题。例如，髋关节置换10年后松动率高达半数、再翻修率超过10%
- 研究获得结构、组分与人体骨组织更加匹配的新型生物活性涂层，是生物材料领域的重要课题

➢ 研究思路

Ti涂层
不具生物活性

HA涂层
结合强度低

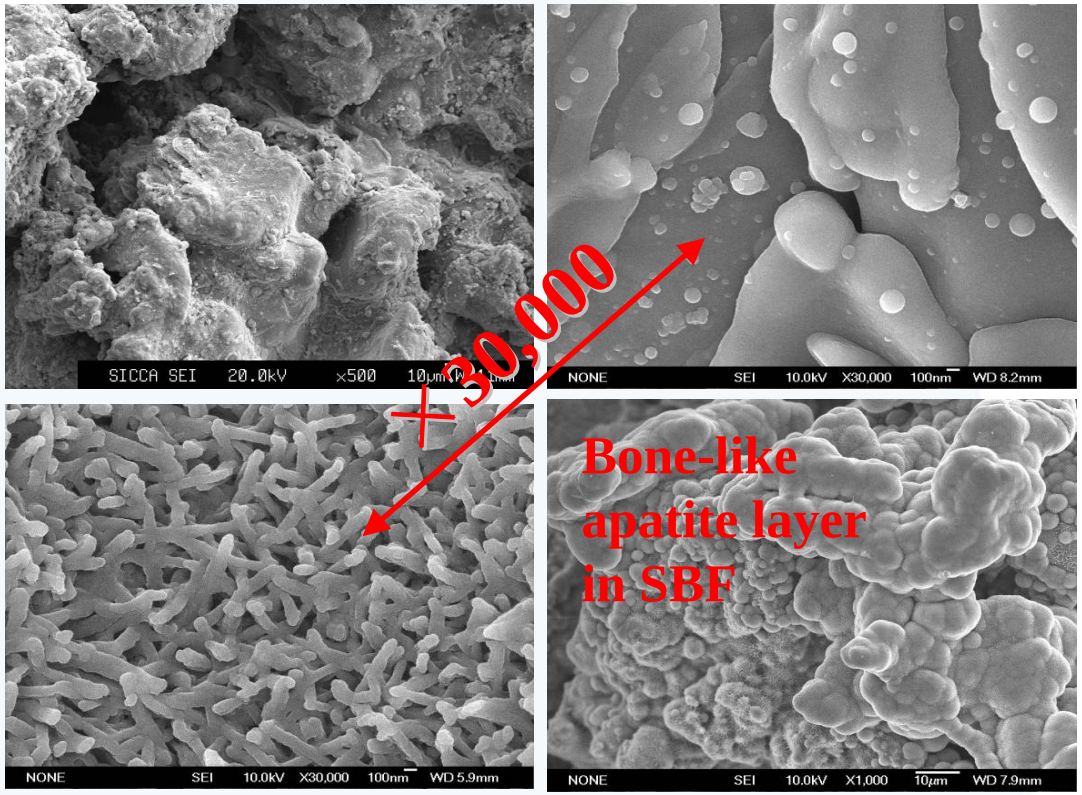
1 生物活性Ti涂层

- 分级结构的钛涂层
- 可调控亲疏水性的钛涂层
- 具类细胞外基质的钛涂层

2 高界面结合强度硅酸钙涂层

- 锆掺杂的硅酸钙涂层
- 抗菌型锌掺杂的硅酸钙涂层

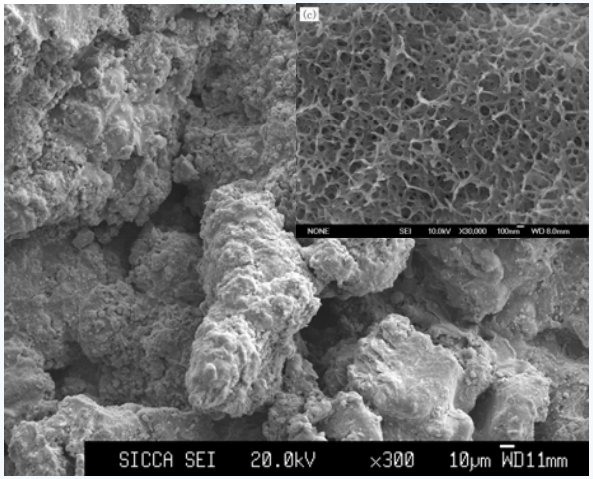
➢ 生物活性钛涂层

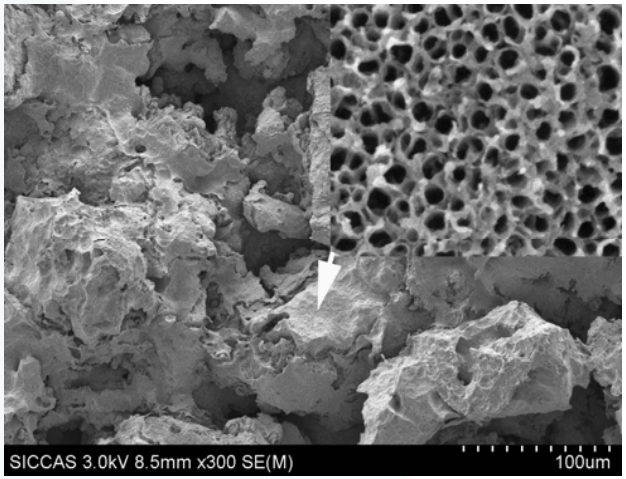


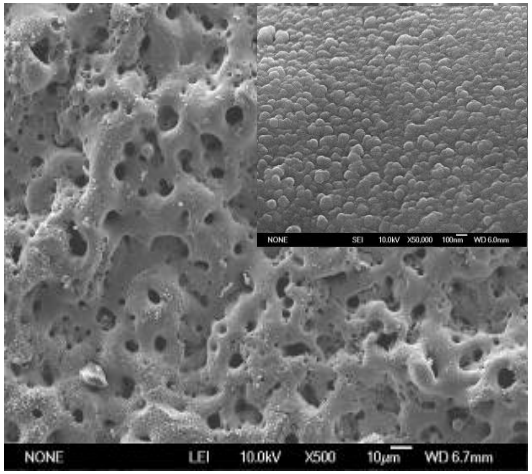
- J Mater. Sci.: Mater. Med., 2008, 19: 3603-3609
- Surface & Coating Technology, 2007, 202/3: 494-49
- 专利“一种改进型的电弧等离子体喷涂涂层及其制备方法”. （ZL 200710042289.3）

- 建立了大孔径钛涂层制备技术，结合生物活化改性方法，在孔壁上构建纳米或亚微米级结构微孔，赋予其良好的生物活性

➢ 钛涂层的分级结构







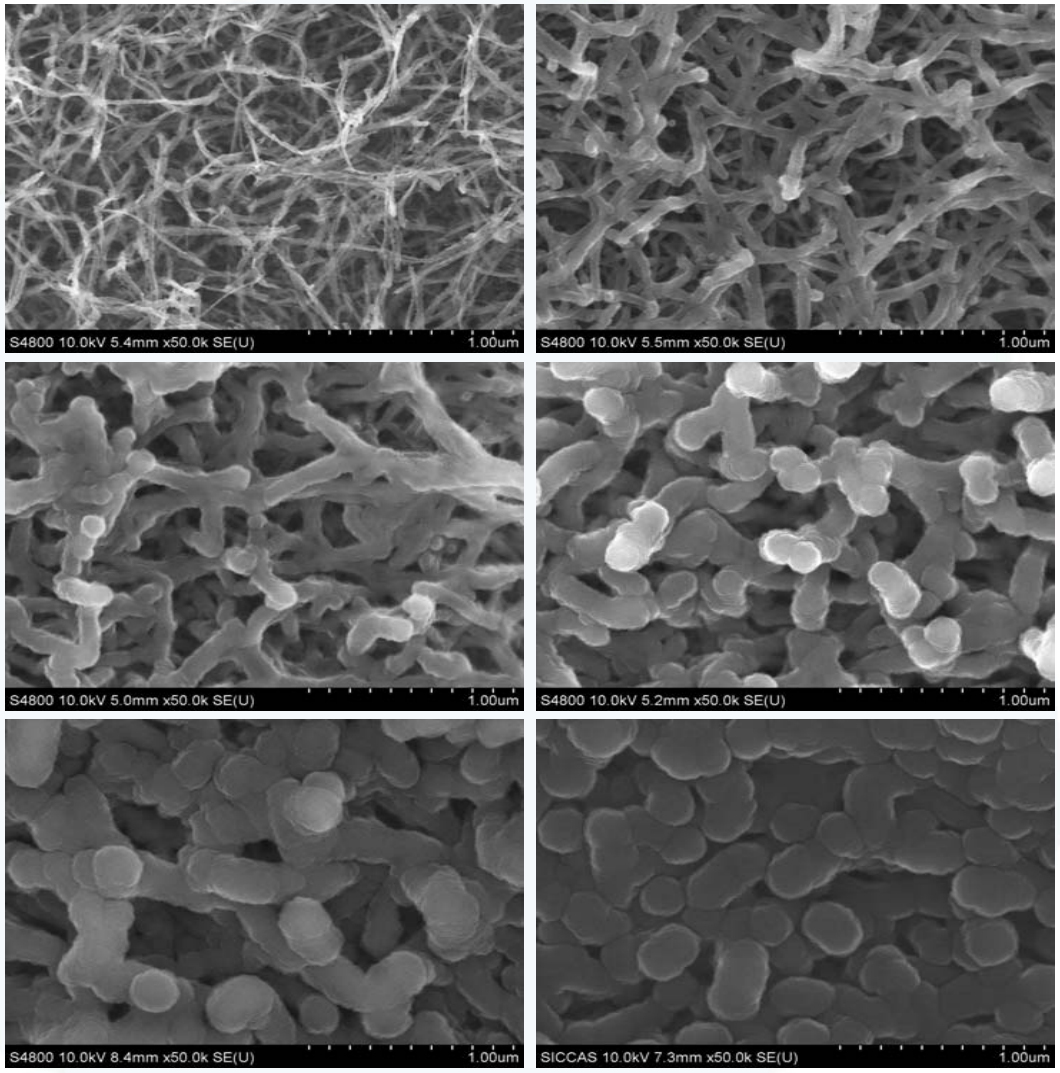
化学方法

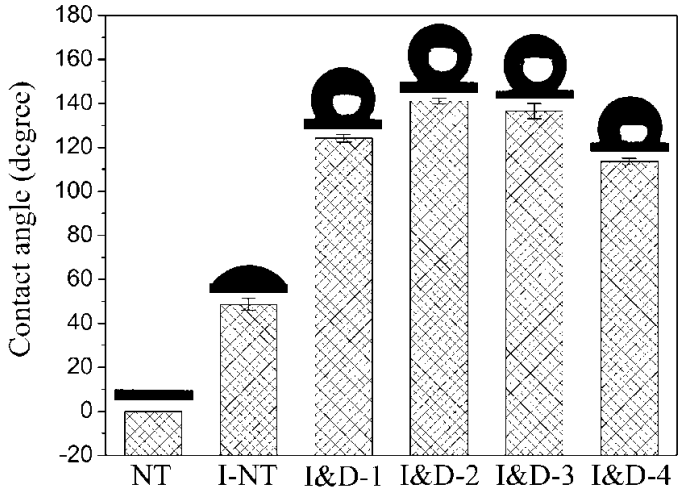
电化学方法

- J Mater Sci, 2012, 47:1411-1417
- Surface and Coatings Technology, 2010, 204/20: 3265
- 专利 “钛涂层表面快速生成磷灰石的活化方法”（200810042045.X）

- 分别采用化学、电化学方法在钛涂层表面形成与自然骨类似的分级结构

➢化学处理与等离子体注入联合方法

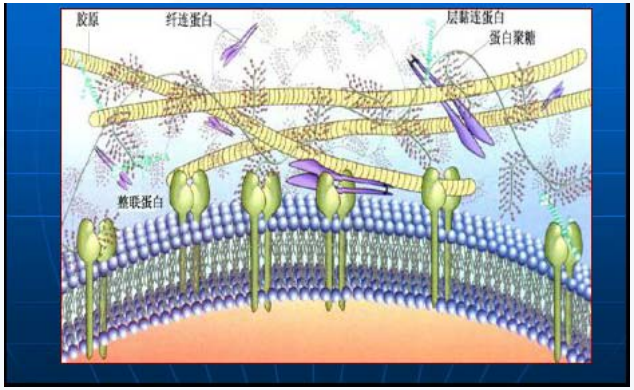




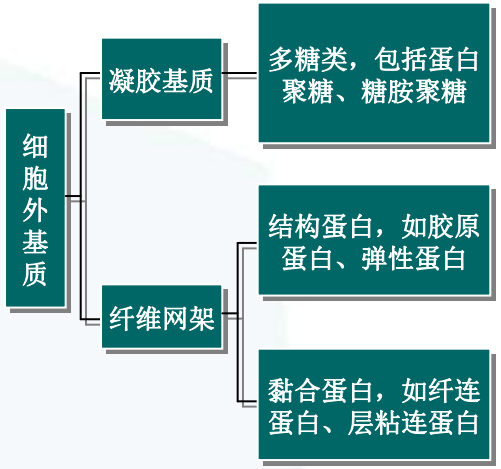
- 调控钛表面纳米结构形貌，从而调控其亲疏水性

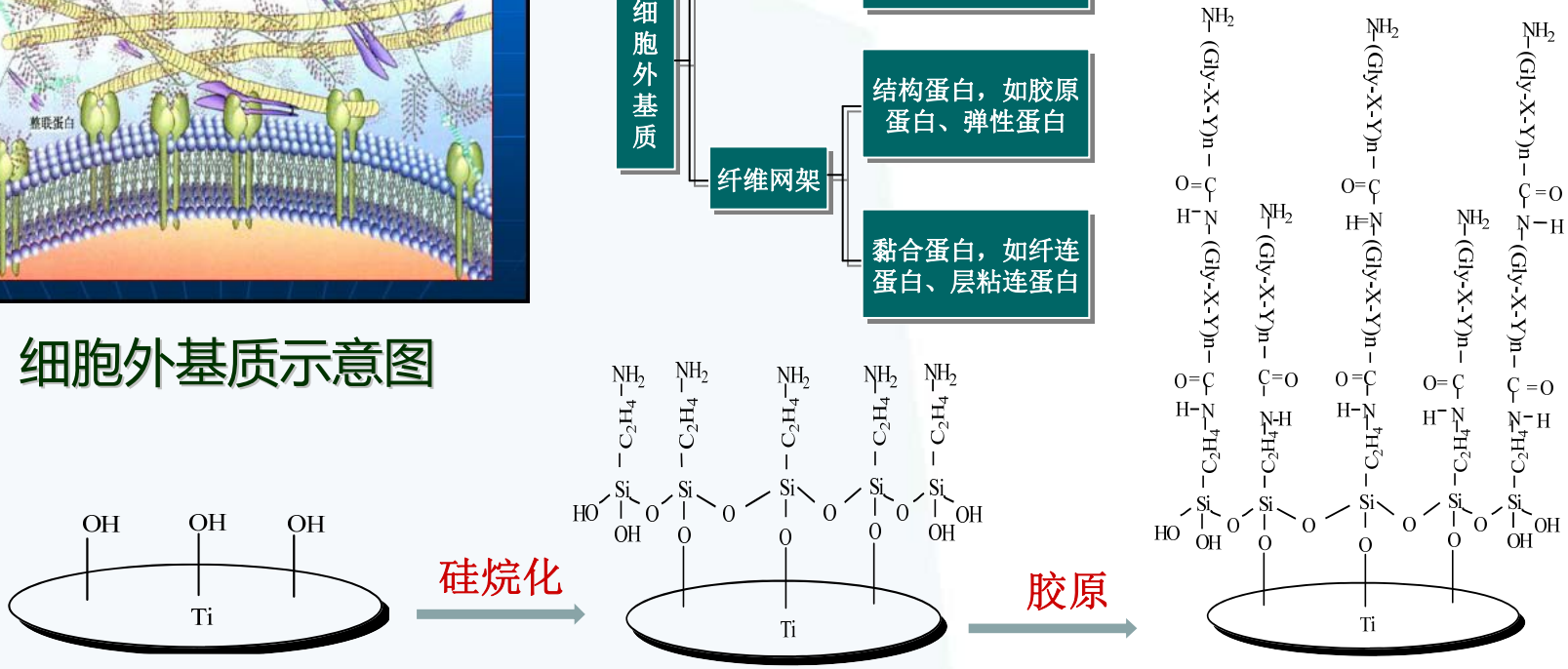
- Nanotechnology, 2011, 22(13): 135302

➢ 生物化学方法



细胞外基质示意图



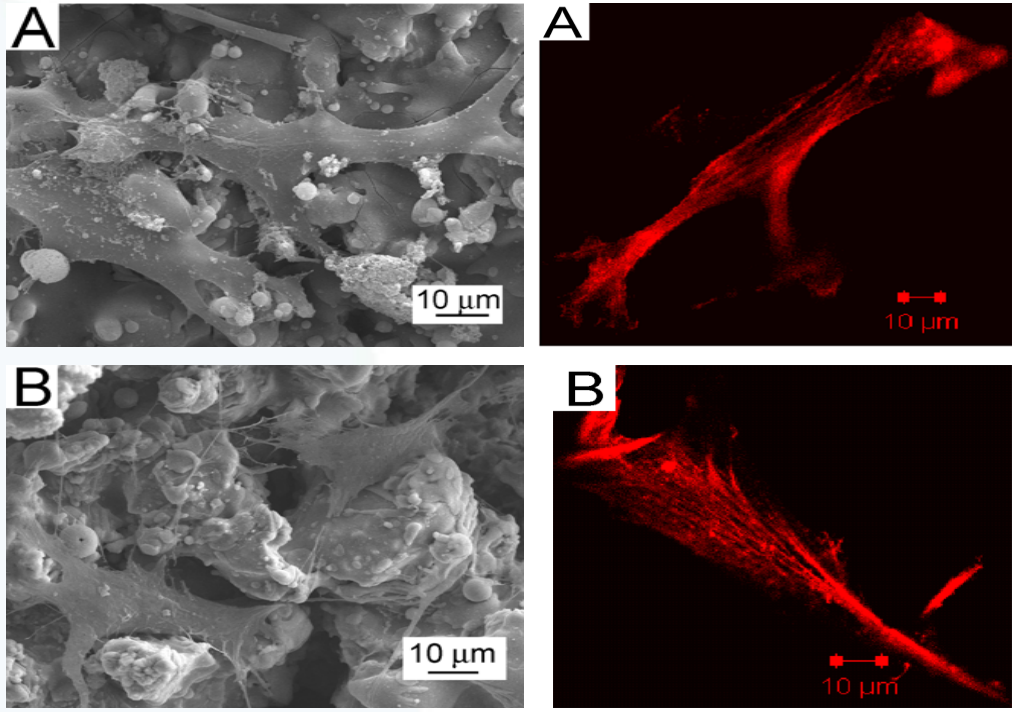


- 通过生物化学方法在钛涂层表面嫁接胶原、透明质酸等，构建类细胞外基质结构，进一步改善其生物活性

➢ 生物活性钛涂层的细胞相容性

常规钛涂层

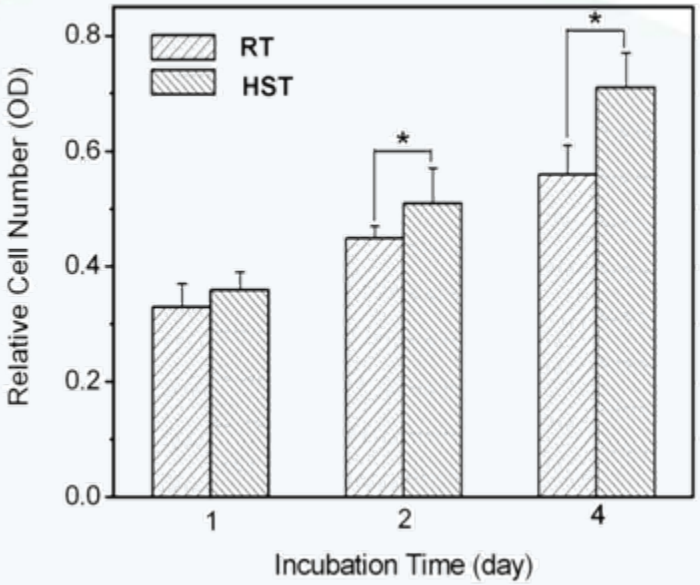
生物活性钛涂层



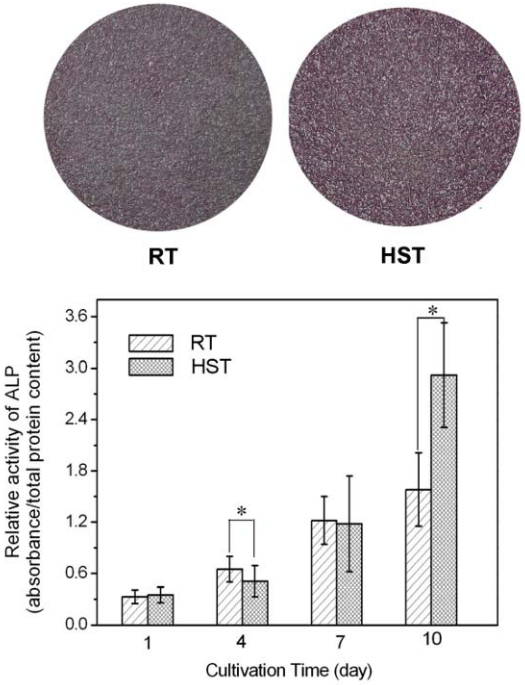
- Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2011, 11, 1–4

- 成骨细胞在生物活性钛涂层表面粘附24 hr后，伪足更多，骨架更清晰，表明细胞相容性有明显改善

➢ 体外成骨性能



细胞增殖

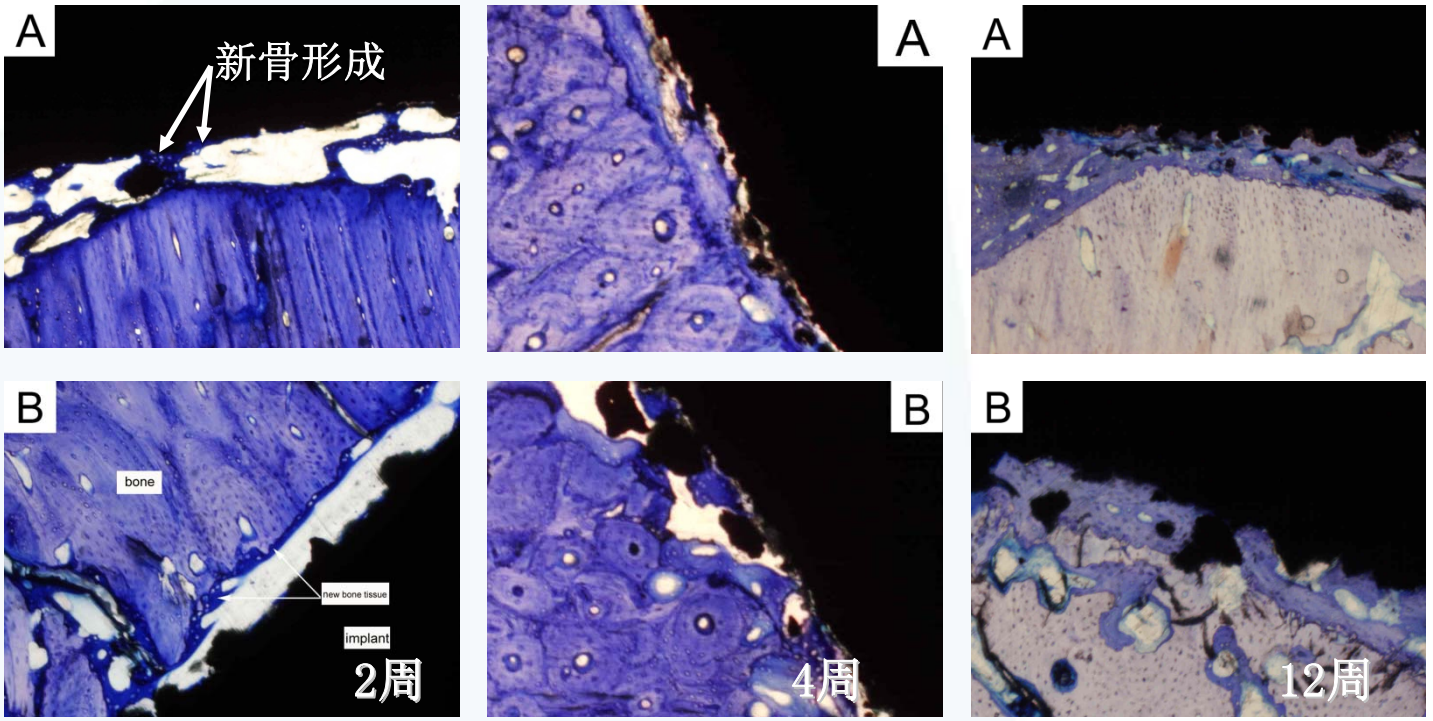


ALP表达

- J Mater Sci, 2012, 47(3): 1411-1417

- 细胞增殖和碱性磷酸酶（ALP）表达均有明显提高，显示了生物活性钛涂层较强的早期成骨性能

➢ 体内成骨性能



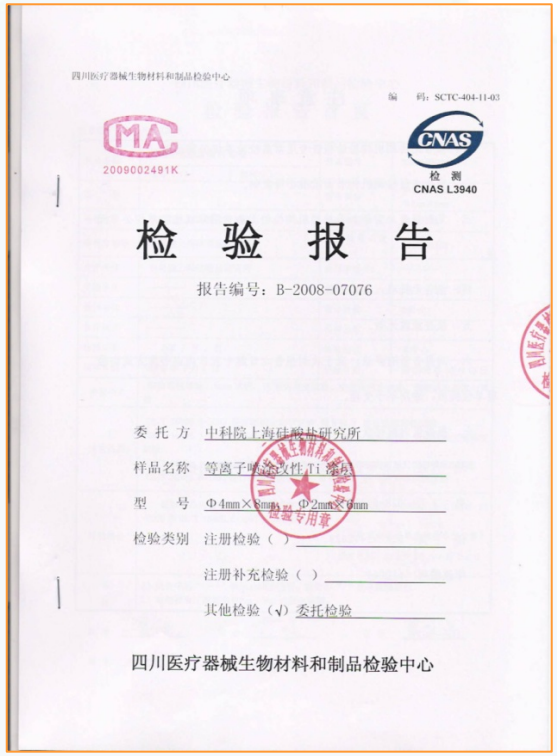
改性钛涂层

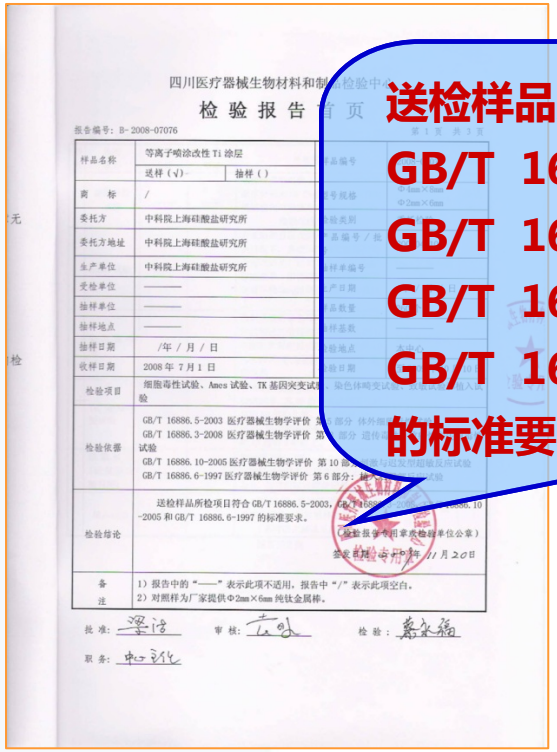
常规钛涂层

- Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2011, 11：1-4

- 生物活性钛涂层植入狗股骨2周后， 表面发现新骨形成，4周后涂层与骨接触率明显高于常规涂层，验证了良好的早期成骨性能

➢ 生物安全性检测



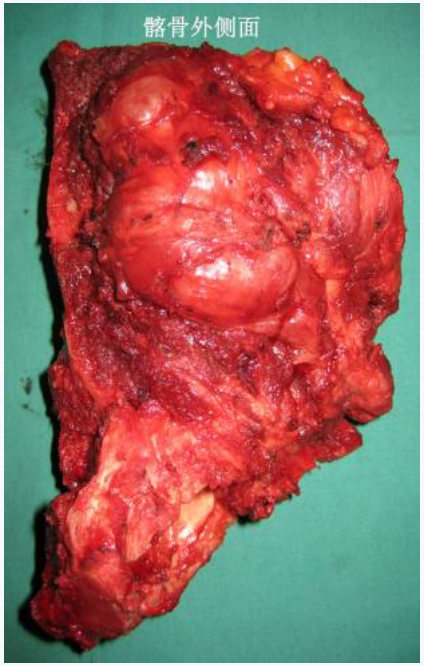


送检样品所检项目符合
GB/T 16886.5-2003
GB/T 16886.3-2008
GB/T 16886.10-2005
GB/T 16886.6-1997
的标准要求。

生物安全性检验报告（编号B-2008-07076）

- 生物活性钛涂层顺利通过国家生物材料检测中心的检验，表明具有临床使用所要求的生物安全性

➢ 临床试验（上海第九人民医院）



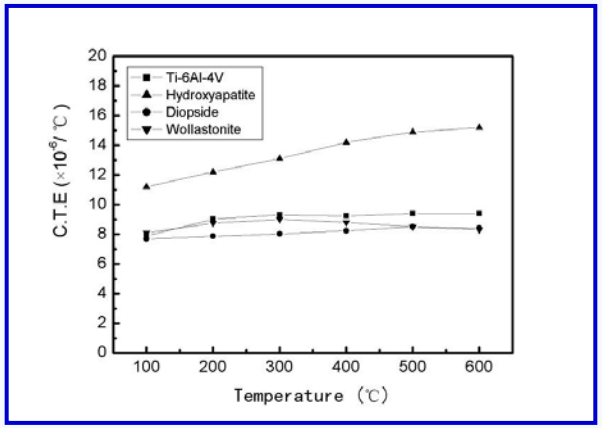
个体化半骨盆假体

（男，41岁，右髂骨软骨肉瘤术后复发）

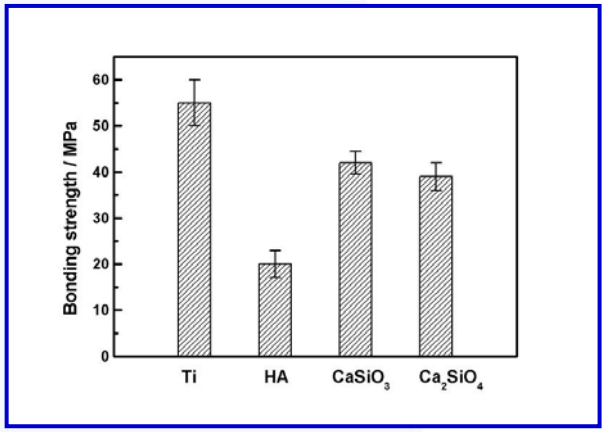
- 临床试验表明，改性钛涂层假体体内相容性良好，有效地恢复患者的机体功能，具有广阔的应用前景

高结合强度硅酸钙类涂层

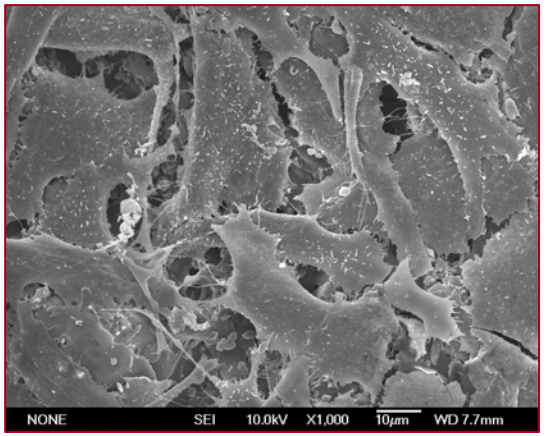
- 硅酸钙类涂层结合强度高，可解决磷酸钙类生物材料（如HA涂层）结合强度偏低、使用寿命短的问题
- 我们前期的研究还显示，硅酸钙类涂层的生物活性良好



热膨胀系数



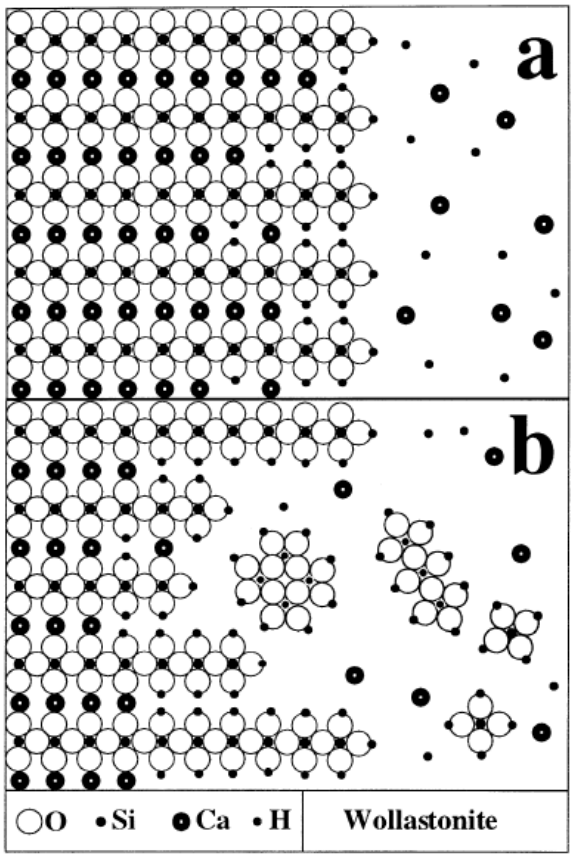
涂层结合强度

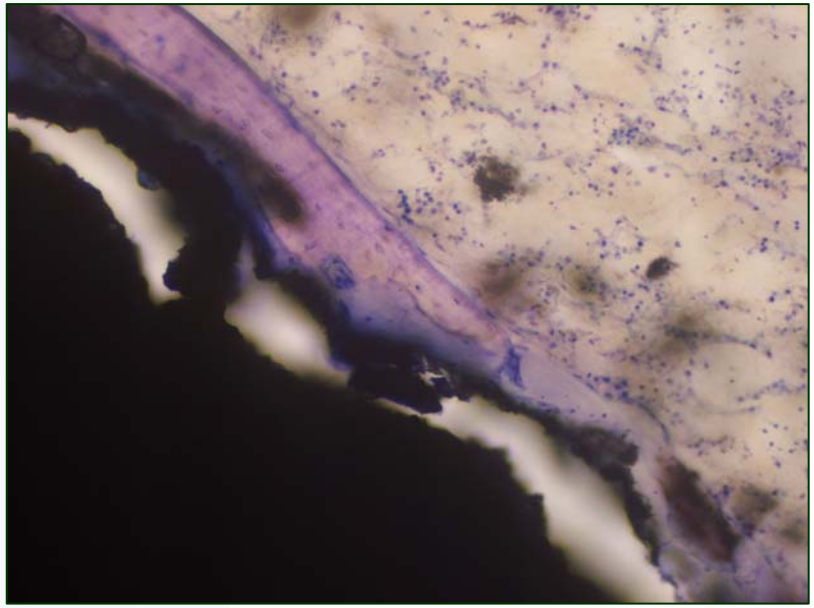


细胞培养试验

- Biomaterials 26 (2005) 3455-3460.
- Surface & Coatings Technology, 2004, 200(7): 2420-2427

➢ 硅酸钙涂层的稳定性

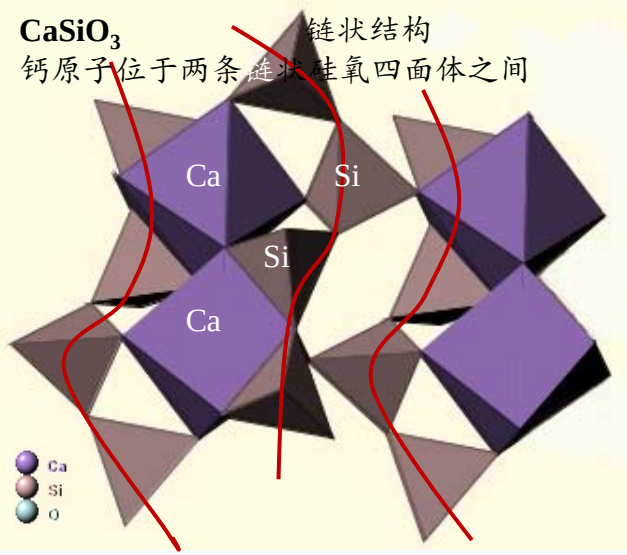




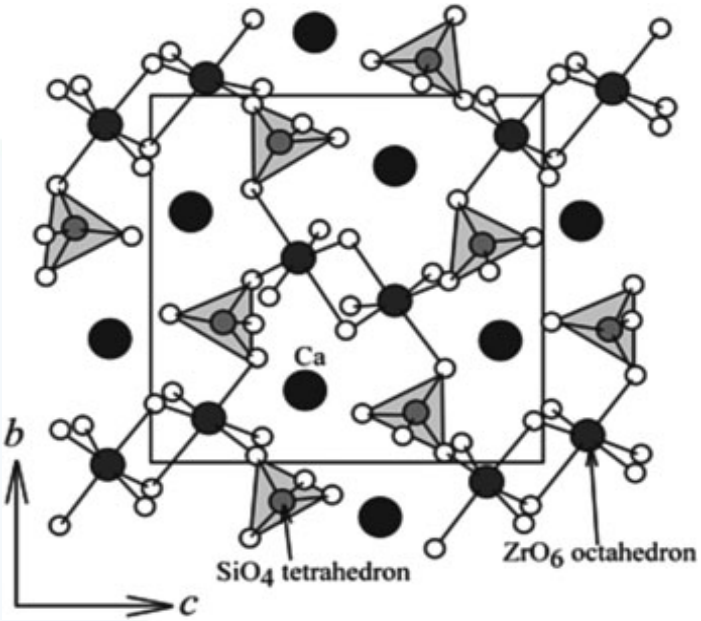
涂层与新骨之间存在缝隙

- 硅酸钙类涂层需解决的问题是在生理环境中的稳定性不高，降解过快，与新骨生长速度不匹配

➢ 复合硅酸钙涂层



硅灰石晶体结构

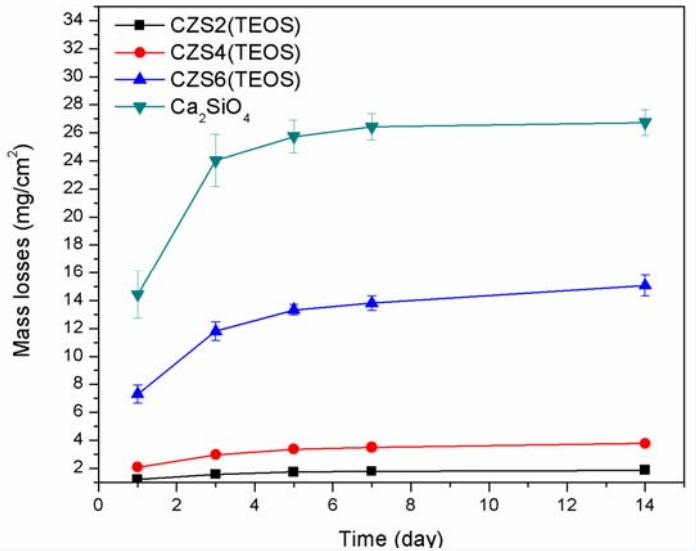


锆掺杂的硅酸钙晶体结构

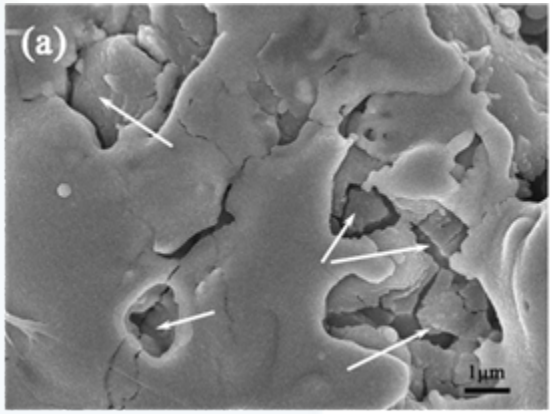
- Acta Biomaterialia 5 (2009) 2331–2337
- J. Thermal Spray Technology, 2007, 16(4): 588-592
- 专利“一种硅酸镁涂层－钛或钛合金硬组织替代材料及制备方法”（200810042046.4）

- 在硅酸钙体系中加入不同的金属组分，如锆、锌、钛、镁等，形成新的硅酸盐晶体结构，改善其在生理环境中的稳定性

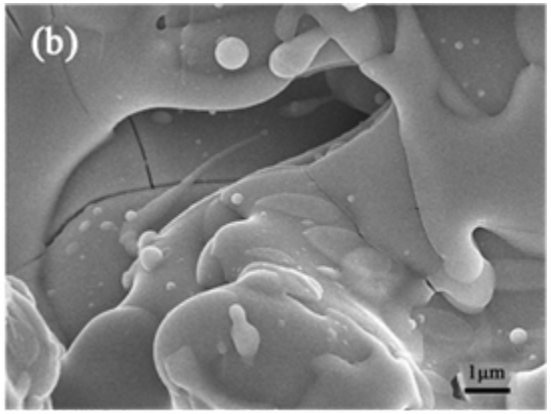
➢ 锆改性的硅酸钙涂层（CZS）



生理溶液中的质量损失



纯硅酸钙涂层



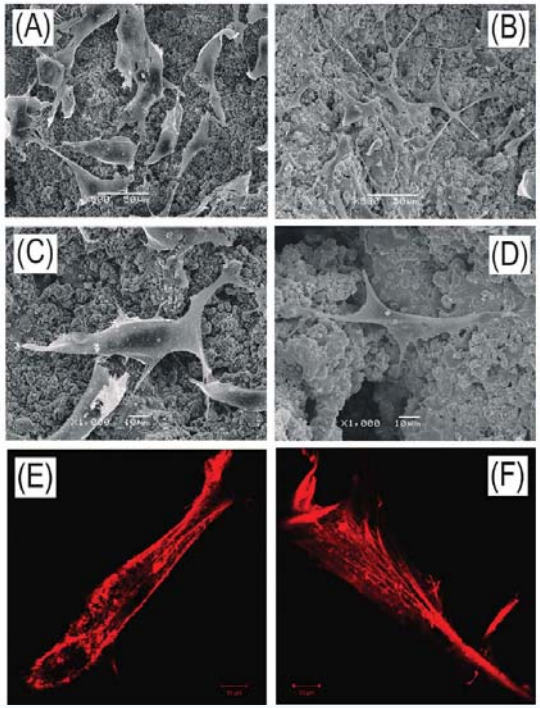
Zr改性硅酸钙涂层

生理溶液中浸泡7 d后的涂层表面形貌

- Applied Surface Science, 2010, 256: 4677-4681.
- Journal of Thermal Spray Technology, 2010, 19(6): 1171-1178.
- 专利“$Ca_3ZrSi_2O_9$涂层-钛合金的骨替换材料及制备方法”（200910198407.9）

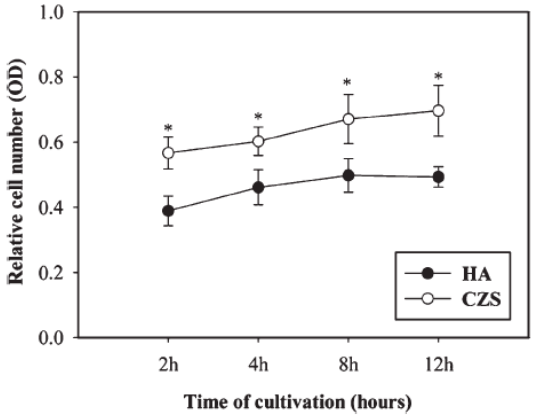
- 锆改性硅酸钙涂层在生理溶液中的稳定性显著提高，其降解速率还略低于临床应用的HA涂层

➢ 细胞相容性

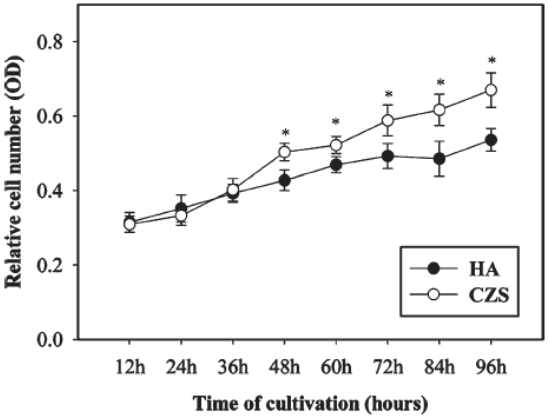


HA　　CZS

细胞粘附



细胞增殖

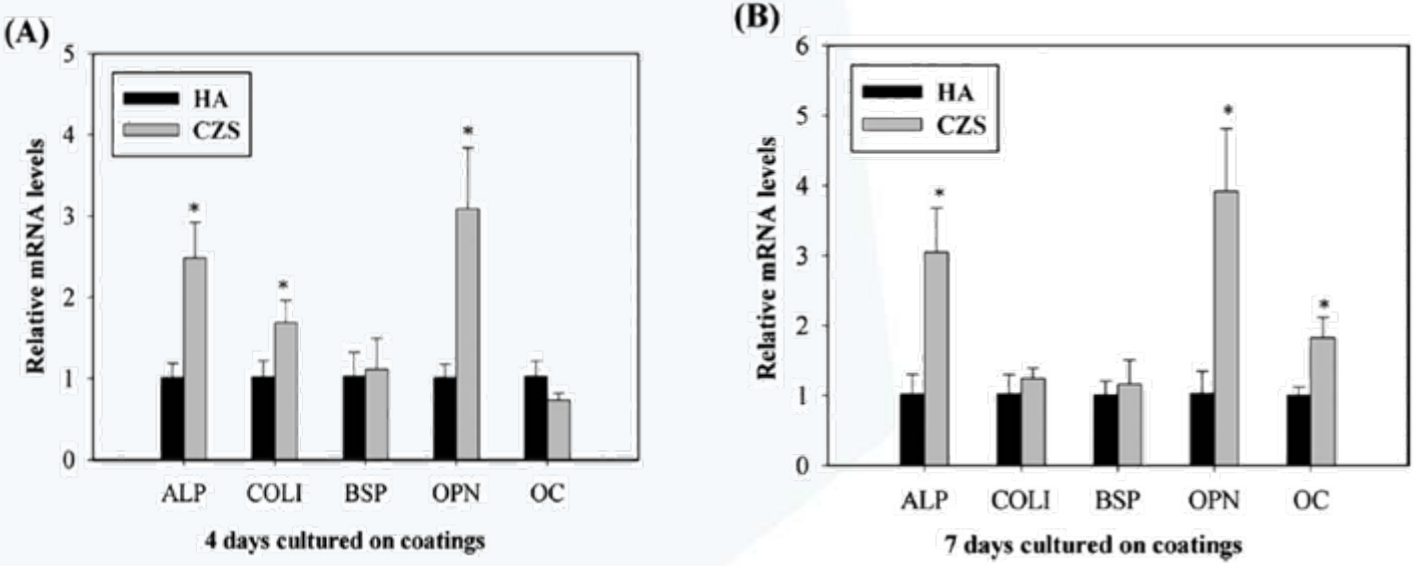


- Journal of Thermal Spray Technology, 2009, 18(4): 678-685

- 人骨髓基质干细胞（hBMSCs）培养试验显示，细胞在CZS涂层表面的粘附和增殖能力均比HA涂层更强

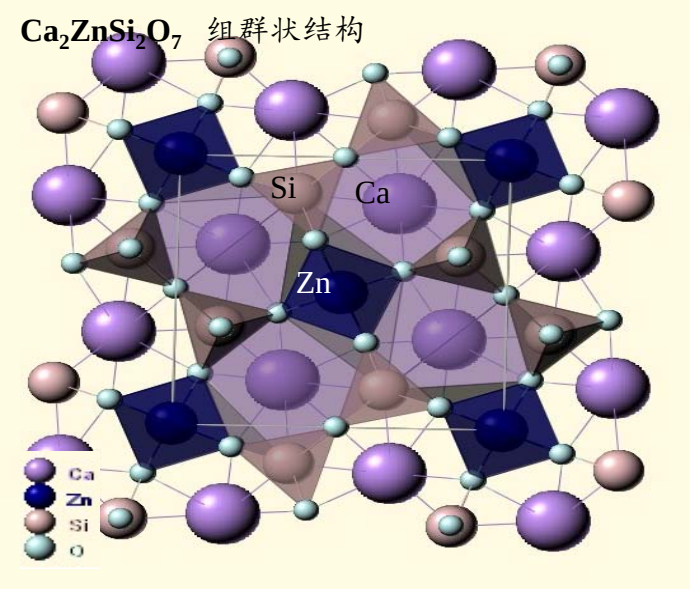
➢ 成骨性能

- ALP（细胞早期骨性分化指标）高于HA涂层 ；
- 中晚期中的OPN（骨桥蛋白）、 OC和Cbfa1（ runt区转录因子之一，为骨骼形成和发育所必需）等成骨基因表达亦高于HA涂层，说明CZS涂层具有更好的诱导细胞成骨分化能力。

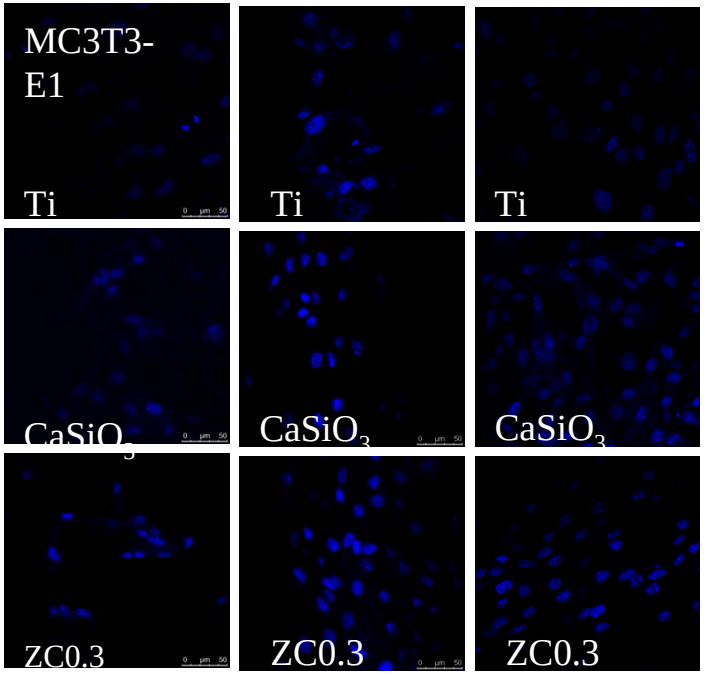


- Journal of Biomedical Materials Research , 2010, 95B(1): 192-201

➢ 锌改性硅酸钙涂层



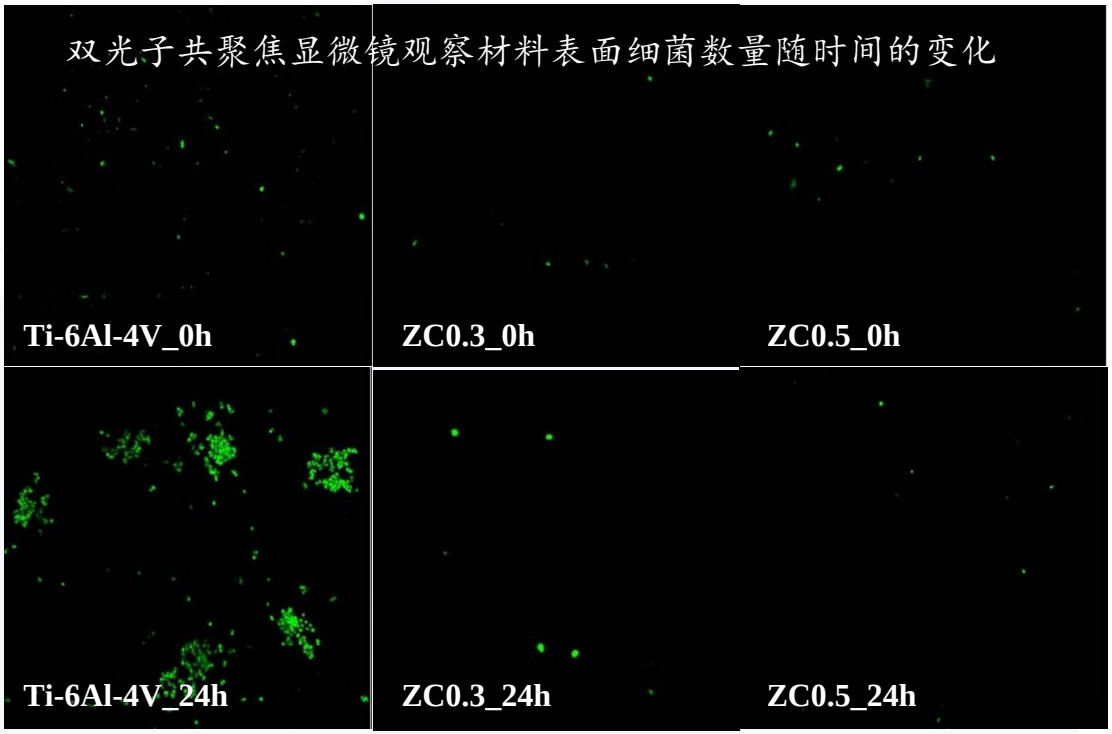
晶体结构



激光共聚焦观察细胞增殖

- 锌掺杂硅酸钙涂层的稳定性亦较高，这和其晶体结构有关
- 具有良好细胞相容性
- 且具有抗菌性能

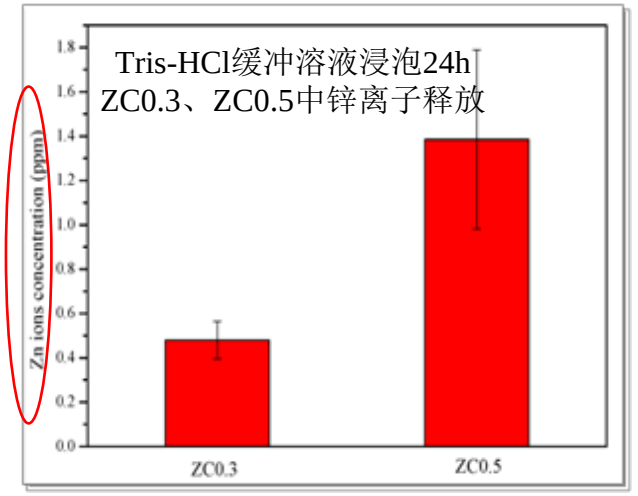
- 专利“一种抗降解、抗菌型生物涂层及其制备方法和应用”.（专利申请号：201010523208.3）

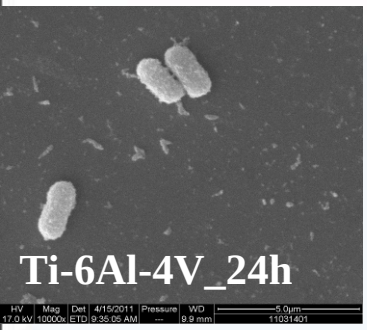


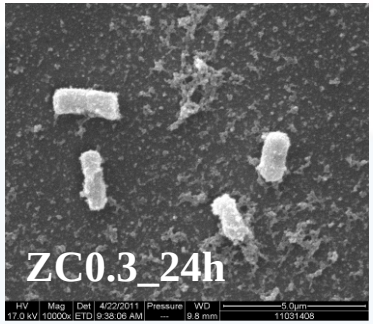
➢ 抗菌性能

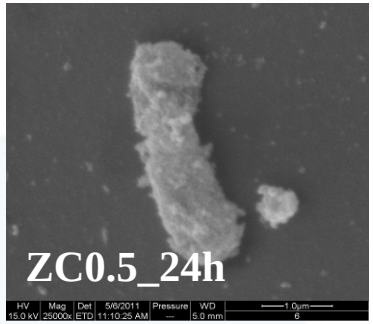
选择金葡菌作为实验菌种

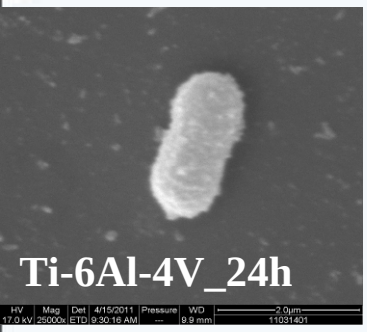
- 抗菌率达93%
- 与锌离子释放有关
- J Mater Sci: Mater Med (2011) 22:2781–2789

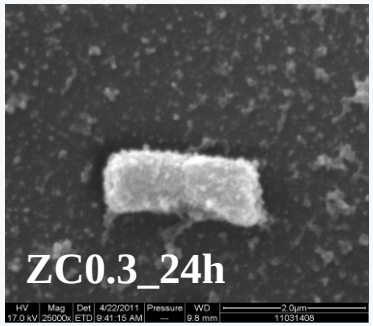


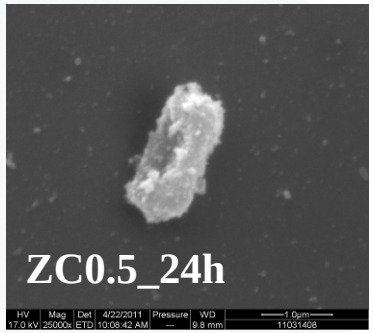








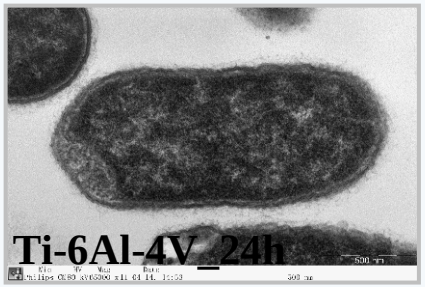


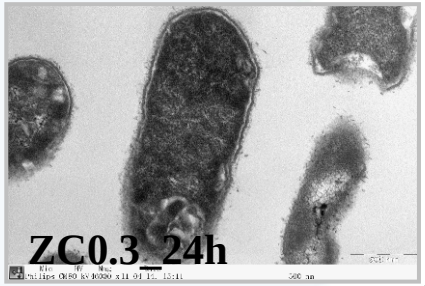


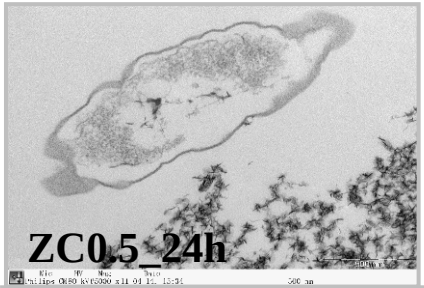
➢ 抗菌机理

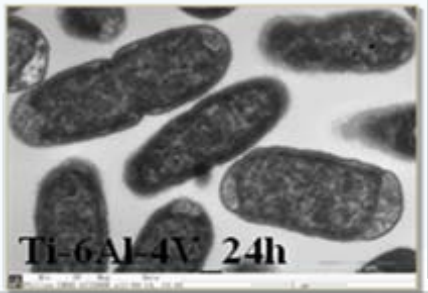
选择大肠杆菌作为实验菌种

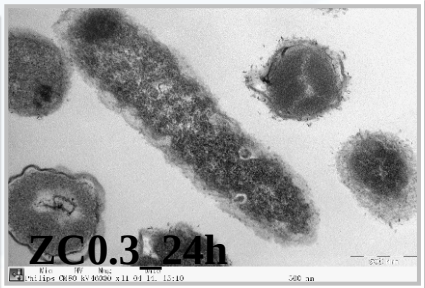
- 使细菌的细胞壁受到损伤，产生扭曲和破损

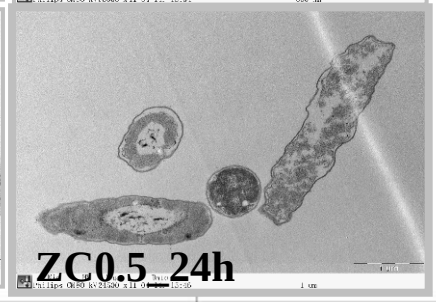




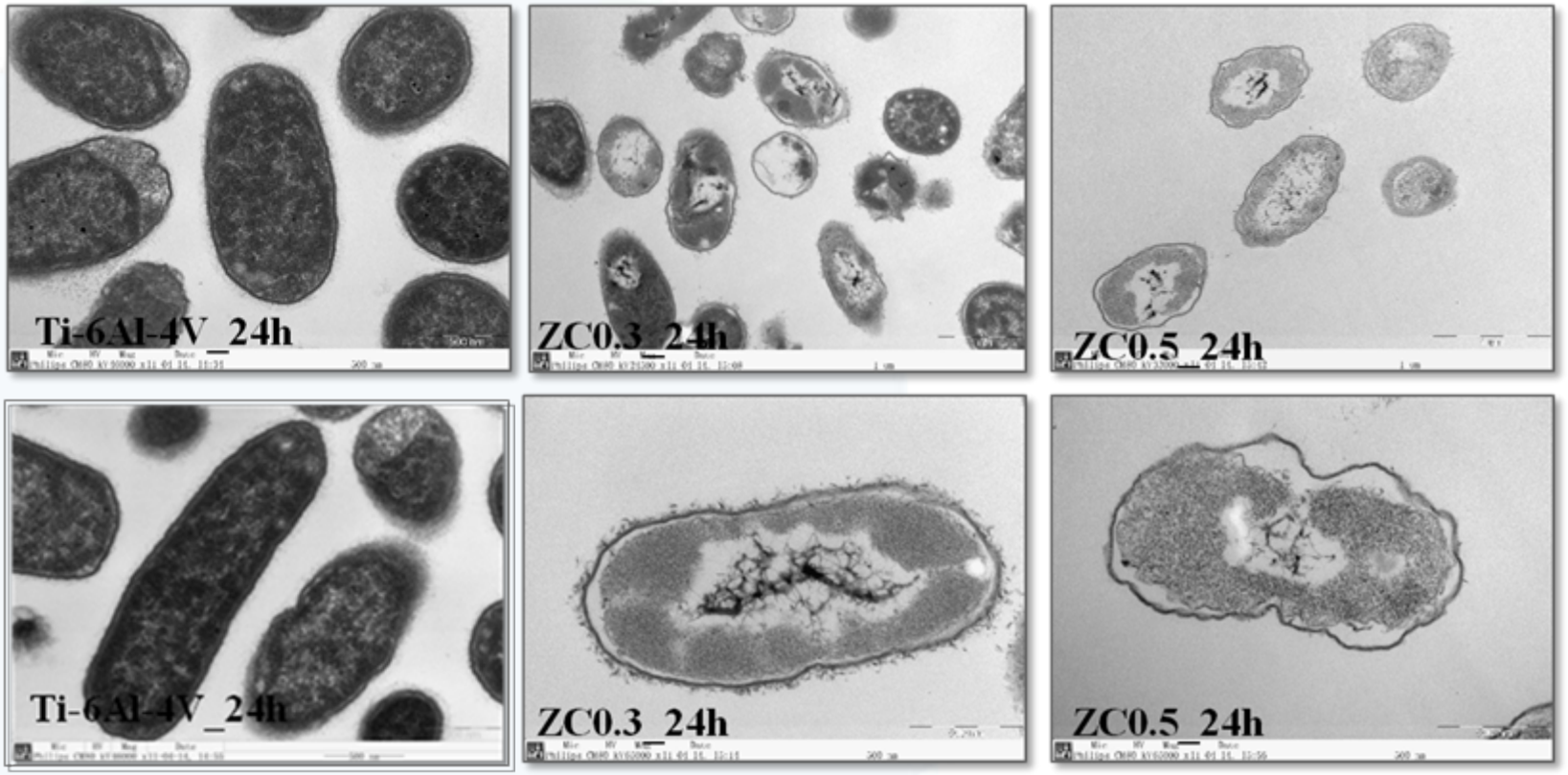






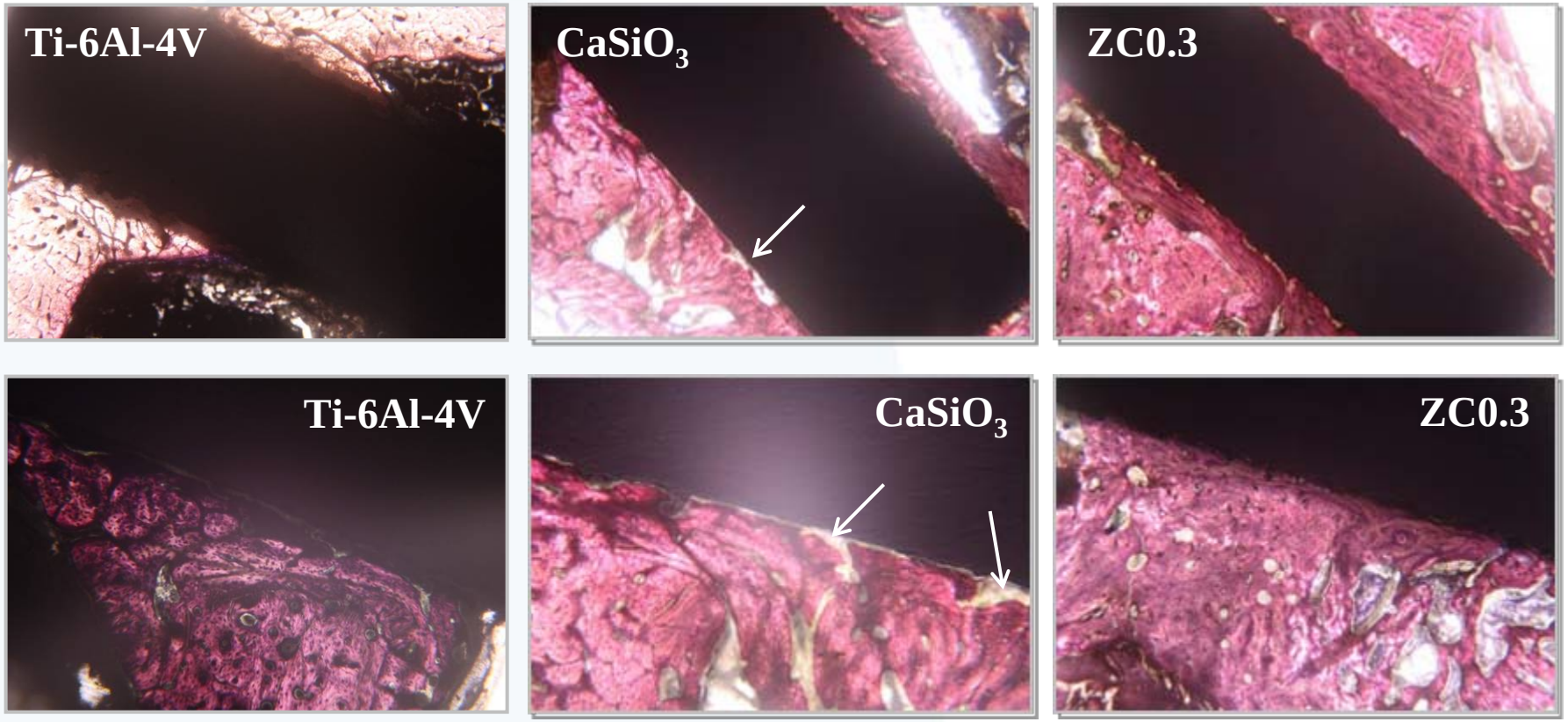


➢ 抗菌机理



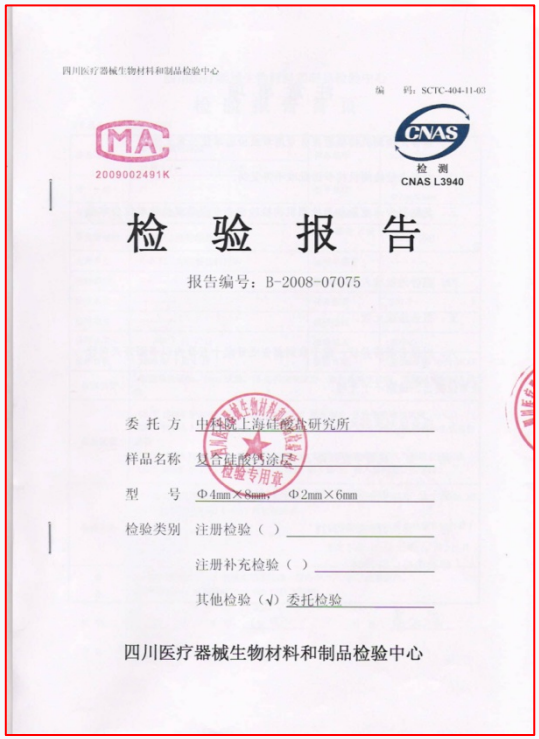
- 使细胞内部蛋白质和DNA分子损失活性，最终导致细菌死亡
  - J Mater Sci: Mater Med, 2013 24(1): 171–178

➢ 体内组织相容性



- 植入成年大白兔股骨缺损部位4周后，骨细胞长入并填补与涂层间的缝隙，而$CaSiO_3$涂层与骨组织间界面中仍能够观察到骨细胞腔隙

➢ 生物安全性检测



四川医疗器械生物材料和制品检验中心

编　码：SCTC-404-11-03

CMA 2009002491K　CNAS 检测 CNAS L3940

检　验　报　告

报告编号：B-2008-07075

委 托 方　中科院上海硅酸盐研究所

样品名称　复合硅酸钙涂层

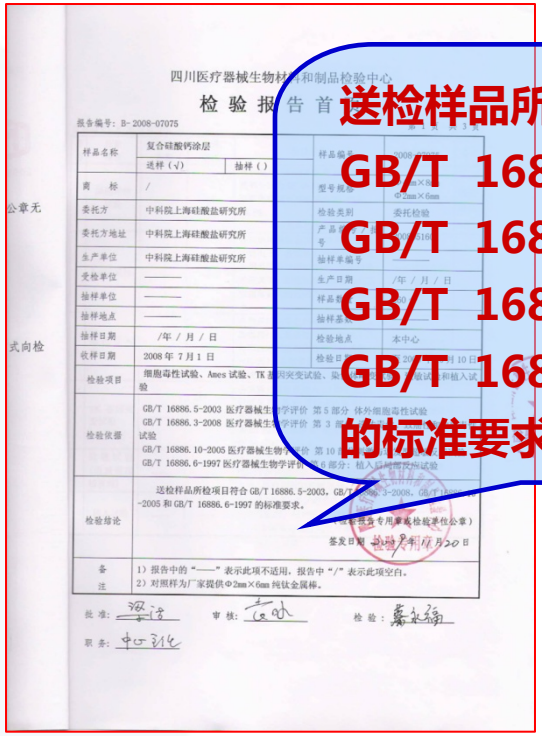
型　　号　Φ4mm×6mm　Φ2mm×6mm

检验类别　注册检验（ ）

注册补充检验（ ）

其他检验（√）委托检验

四川医疗器械生物材料和制品检验中心



四川医疗器械生物材料和制品检验中心

检 验 报 告 首

报告编号：B-2008-07075

样品名称	复合硅酸钙涂层
	送样（√）　抽样（ ）
商　标	/
委托方	中科院上海硅酸盐研究所
委托方地址	中科院上海硅酸盐研究所
生产单位	中科院上海硅酸盐研究所
受检单位	——
抽样单位	——
抽样地点	——
抽样日期	/年 / 月 / 日
收样日期	2008 年 7 月 1 日
检验项目	细胞毒性试验、Ames 试验、TK 基因突变试验、
检验依据	GB/T 16886.5-2003 医疗器械生物学评价 第5部分 体外细胞毒性试验 GB/T 16886.3-2008 医疗器械生物学评价 第3部分 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价 第10部分 刺激与迟发型超敏反应试验 GB/T 16886.6-1997 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验
检验结论	送检样品所检项目符合 GB/T 16886.5-2003，GB/T 16886.3-2008，GB/T 16886.10-2005 和 GB/T 16886.6-1997 的标准要求。 （检验报告专用章或检验单位公章） 签发日期 2008 年 7 月 20 日
备注	1）报告中的"——"表示此项不适用，报告中"/"表示此项空白。 2）对照样为厂家提供Φ2mm×6mm纯钛金属棒。

批准：　审核：　检验：

职务：

送检样品所检项目符合
GB/T 16886.5-2003
GB/T 16886.3-2008
GB/T 16886.10-2005
GB/T 16886.6-1997
的标准要求。

生物安全性检验报告（编号B-2008-07075）

- 氧化锆改性的硅酸钙涂层顺利通过国家生物材料检测中心的检验，具有临床使用所要求的生物安全性

Ⅳ、总结及展望

- 真空等离子喷涂技术制备的Ti和HA涂层，可显著改善植入体与骨组织间的结合，已成功应用于人工关节等骨植入体产品
- 针对现有生物涂层的不足之处，采用化学、电化学、等离子体注入、生物化学等多种方法对钛涂层进行生物活化改性。改性涂层具有较强的早期成骨能力，生物安全性良好，有望用作新一代骨植入材料
- 发展的硅酸钙类复合涂层具有高结合强度，在生理环境中稳定性优良，还可赋予骨植入体抗菌性能，呈现出良好的应用前景

谢谢大家！