RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **214767** (13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **388281**

(22) Data zgłoszenia: **15.06.2009**

(51) Int.Cl.
A61L 27/28 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania odpornej immunologicznie powłoki ochronnej na implantach medycznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
20.12.2010 BUP 26/10

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.09.2013 WUP 09/13

(73) Uprawniony z patentu:
AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA IM. STANISŁAWA STASZICA, Kraków, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
JACEK ROŃDA, Kraków, PL
JACEK SKŁADZIEŃ, Kraków, PL
BOGUSŁAW RAJCHEL, Kraków, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Barbara Kopta

PL 214767 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania odpornej immunologicznie powłoki ochronnej na implantach medycznych, zwłaszcza laryngologicznych, takich jak protezy narządu słuchu, krtani, tchawicy oraz kości twarzoczaszki.

Obecnie protezy wykonywane są z polietylenu, ceramiki, metalu lub stopów metalu. Mogą być one pokrywane warstwami ochronnymi.

Z polskiego opisu patentowego nr 181251 znany jest sposób wytwarzania warstw kompozytowych pasywno-węglowych na powierzchni wyrobów, a zwłaszcza implantów ze stali chromowo-niklowo-molibdenowych polega na tym, że warstwę pasywną wytwarza się przez elektropolerowanie w kąpieli zawierającej: kwas fosforowy o gęstości 1,70 g/cm^3 w ilości 55 - 65% wagowo, kwas siarkowy o gęstości 1,84 g/cm^3 w ilości 35 - 45% wagowo, acetanilid w ilości 40 - 60 g/dm^3, kwas szczawiowy w ilości 40 - 60 g/dm^3 z dodatkiem detergentu w ilości 0,3 - 30 g/dm^3, składającego się z glicerydów siarczanowych i alkiloarylosulfonianów przy gęstości anodowej prądu w zakresie 30 do 40 A/dm^2, temperaturze kąpieli 60 do 80°C i czasie 3 do 10 minut, a następnie prowadzi się pasywowanie w 30 do 40% roztworze kwasu azotowego w temperaturze 60 do 70°C przez 1 godzinę i suszy, a w drugim etapie nanosi się na warstwę pasywną warstwę węgla przez wprowadzenie do komory metanu przepływającego z natężeniem nie mniejszym niż 20 sccm, zachowując w komorze ciśnienie nie mniejsze niż 0,3 x 10^4 MPa i stosując ujemny potencjał autopolaryzacji elektrody wysokiej częstotliwości nie mniejszy niż 400 V i czas trwania procesu od 2 minut.

Z innego polskiego opisu patentowego nr 181770 znany jest sposób nanoszenia powłoki na powierzchnię implantów biomedycznych, który polega na tym, że na odtłuszczoną powierzchnię implantu nanosi się powłokę drogą elektroforezy zawiesiny cząstek węgla i hydroksypatytu o średnicy poniżej 0,5 μm w alkoholu, przy czym stosunek ilościowy cząstek węgla do cząstek hydroksyapatytu wynosi od 1:1 do 1:5, a zawartość fazy stałej w alkoholu wynosi 3 - 5% wagowych. Elektroforezę prowadzi się korzystnie przy napięciu 5-10V w czasie 20-30 sekund, a otrzymaną powłokę poddaje się suszeniu.

Znany jest również sposób wytwarzania warstw kompozytowych pasywno-węglowych na powierzchni wyrobów, zwłaszcza implantatów z odlewniczego stopu kobaltowo-chromowo-molibdenowego, (polski opis patentowy 183722), który polega na tym, że warstwę pasywną wytwarza się przez elektropolerowanie w kąpieli zawierającej: kwas fosforowy o gęstości 1,70 g/cm^3 w ilości 55 - 65% wag., kwas siarkowy o gęstości 1,84 g/cm^3 w ilości 35 - 45% wag., acetanilid w ilości 40 - 60 g/dm^3, kwas szczawiowy w ilości 40 - 60 g/dm^3, w temperaturze kąpieli 60-80°C, w czasie 3 do 10 minut, następnie prowadzi się pasywowanie w 30 - 40% roztworze kwasu azotowego, w temperaturze 60 do 70°C, przez 1 godzinę i suszy, a w drugim etapie nanosi się na warstwę pasywną warstwę węglową, przez wprowadzenie do komory metanu, przepływającego z natężeniem nie mniejszym niż 20 sccm, zachowując w komorze ciśnienie nie mniejsze niż 0,3 x 10^{-4} Pa i stosując ujemny potencjał autopolaryzacji elektrody wysokiej częstotliwości nie mniejszy niż 600 V i czas trwania procesu od 10 minut.

Z polskiego opisu patentowego nr 200599 znany jest sposób wytwarzania ochronnych kompozytowych warstw powierzchniowych na stopach tytanu na implanty kostne polegający na tym, że na stopie tytanu wytwarza się w procesach azotowania lub węgloazotowania jarzeniowego dyfuzyjną warstwę azotowaną typu $TiN+Ti_2N+\alpha Ti(N)$ lub węgloazotowaną typu $Ti(C,N)+Ti_2N+\alpha Ti(N)$, po czym tak przygotowany detal poddaje się procesowi impulsowego laserowego osadzania powłoki składającej się z mieszaniny fosforanów wapna z dominującym udziałem hydroksyapatytu. Następnie kształtuje się strukturę i skład fazowy powłoki poprzez wygrzewanie w atmosferze powietrza i pary wodnej w temperaturze od 300 do 700°C.

Ze zgłoszenia P-374886 znany jest sposób wytwarzania kompozytowych powłok NCD/Ca-P na podłożach metalicznych stosowanych w medycynie i weterynarii wytwarzanych metodą plazmową, prowadzony w dwóch etapach wytwarzania na powierzchni podłoża implantu warstwy nanokrystalicznego diamentu i warstw hydroksyapatytowych, charakteryzuje się tym, że implant umieszcza się na elektrodzie wysokiej częstotliwości komory próżniowej reaktora plazmowego, po czym do elektrody doprowadza się energię o częstotliwości 13,56 MHz i wprowadza się do komory gaz węglonośny, przepływający z natężeniem od 10 do 90 sccm tak, aby ciśnienie w komorze wynosiło od 10 do 80 Pa, przy ujemnym potencjale autopolaryzacji elektrody wysokiej częstotliwości nie mniejszym niż 400 V. W tych warunkach utrzymuje się implant w czasie nie krótszym niż 2 minuty i nie dłuższym niż 30 minut. Następnie zmniejsza się dopływ gazu węglonośnego aż do całkowitego zamknięcia zaworów

i ogranicza się ujemny potencjał autopolaryzacji do poziomu od 50 do 150 V. Jednocześnie wpuszcza się do komory tlen o natężeniu przepływu w zakresie od 1 do 10 sccm. Takie parametry utrzymuje się przez czas 1 do 10 minut. Następnie zmniejsza się dopływ tlenu do komory i rozpoczyna się nakładanie warstw wapnia i fosforu.

W zgłoszeniu P-375648 przedstawiony jest sposób nakładania powłok biokompatybilnych i bioaktywnych na implantach metalicznych stosowanych w medycynie i weterynarii, zawierające wapń i fosfor, otrzymywanych metodą plazmowo wspomaganego nakładania z fazy gazowej w reaktorze plazmowym charakteryzuje się tym, że na elektrodzie wysokiej częstotliwości, umieszcza się implant. Po czym do elektrody doprowadza się energię o częstotliwości 13,56 MHz i wprowadza się do komory reaktora gaz nośny za pomocą którego nanosi się powłokę zawierającą wapń (Ca) i fosfor (P) bezpośrednio na metaliczny implant. W tym celu stosuje się plazmowo wspomagane nanoszenie z fazy gazowej. Plazmę generuje się częstotliwością 13,56 MHz. W zależności od parametrów procesu i związków wyjściowych stosuje się odpowiedni prekursor wapnia i prekursor fosforu.

Natomiast znany ze zgłoszenia P-376124 sposób wytwarzania gradientowych powłok kompozytowych węgiel/węgiel i hydroksyapatyt/hydroksyapatyt charakteryzuje się tym, że metaliczną osnowę implantu pokrywa się bioobojętną gradientową powłoką kompozytową, która przechodzi od warstwy węglowej, następnie przez warstwę złożoną z mieszaniny węgla i hydroksyapatytu, a kończy się bioaktywnym hydroksyapatytem. Przejście od warstwy węglowej do hydroksyapatytu uzyskuje się w sposób ciągły.

Każdy obcy materiał wprowadzony do ludzkiego organizmu po pewnym czasie pokrywa się tzw. biofilmem, złożonym z bakterii, grzybów wywołujących infekcje. Próbuje się temu zapobiec pokrywając protezki polimerami zawierającymi antybiotyki, jednak szybko występuje oporność drobnoustrojów na antybiotyk.

Równolegle prowadzi się leczenie przy użyciu autoszczepionek oraz podaje chorym wirusy tzw. fagi, które likwidują problem infekcji na jakiś czas, jednak powraca on na nowo, przysparzając powikłań.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania powłoki na implantach laryngologicznych, która eliminowałaby nawracające infekcje.

Istota wynalazku polega na tym, że na powierzchnie implantów, które stykają się z żywą tkanką pacjenta, w pierwszym etapie w warunkach wysokiej próżni, korzystnie 10^{-6} hPa (mbar), nanosi się nanowarstwę o strukturze węglowej, korzystnie diamentopodobnej (DLC). W drugim etapie powierzchnię tę domieszkuje się lokalnie poprzez bombardowanie mieszaniną co najmniej dwóch metali M_1 i M_2, korzystnie srebra Ag, i tytanu Ti, uzyskanych w wyniku rozpylania jonowego, przy czym energia cząstek bombardujących musi być poniżej bariery potencjału węgla, tj. około 50 eV, a stosunek metalu szlachetnego M_1 do innego metalu z szeregu elektrochemicznego M_2 na powierzchni implantu powinien spełniać następujący warunek $0.5 \leq \frac{N_{M1}}{N_{M2}} \leq 1.0$, gdzie N_{M1} i N_{M2} są koncentracjami, najkorzystniej srebra i tytanu, przy czym stosunek $M_1 : M_2$ jest dobrany optymalnie do pożądanej dla danego implantu intensywności nano-elektrolizy i zawiera się w granicach 50:50 do 20:80, a czas depozycji jest zależny od wydajności prądowej źródła jonów i wynosi od 60 do 120 min.

W innej wersji warstwę nanosi się w jednym etapie, rozpylając tarczę wykonaną z mieszaniny węgla i co najmniej dwóch metali (M_C i M_1 oraz M_2), korzystnie Ti i Ag, przy czym skład rozpylanej tarczy określa relacja $M_C : M_1 : M_2$ = (57±20)% C: (24±15)% M_1: (19±15)% M_2, energia cząstek bombardujących wynosi około 50 eV, a stosunek metalu szlachetnego M_1 do metalu z szeregu elektrochemicznego M_2 na powierzchni implantu określa zależność $0.5 \leq \frac{N_{M1}}{N_{M2}} \leq 1.0$, czas depozycji mieszaniny M_C, M_1, M_2 wynosi od 90 do 150 min.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się warstwę o własnościach antyseptycznych.

W wyniku tej depozycji na powierzchni implantu powstają agregaty (klastry) atomów i jonów metali M_1 i M_2. Agregaty te stanowią potencjalne nano-elektrody w środowisku stanowiącym elektrolit, na przykład biofilmu.

Sąsiadujące ze sobą obszary powierzchniowe o różnym składzie chemicznym tworzą wiele nano-ogniw. W mokrym lub nawet wilgotnym środowisku występuje nano-elektroliza i dzięki temu protezki laryngologiczne wykazują bioaktywność powierzchniową w zwalczaniu biofilmu, który ma odczyn kwaśny.

P r z y k ł a d 1

Oczyszczoną powierzchnię uniwersalnej protezki przedstawionej na fig. 1, która jest wykorzystywana do rekonstrukcji łańcucha kosteczek słuchowych, pokrywa się najpierw powłoką węglową na wszystkich powierzchniach. Powłokę tego typu nakłada się stosując dwuwiązkową metodę osadzania

jonowego, wspomaganego dodatkową wiązką jonów, w której głównym źródłem atomów węgla dla formowanej powłoki jest tarcza węglowa bombardowana wiązką jonów gazu szlachetnego o energii jonów większej od 100 eV. Po wykonaniu powłoki węglowej powierzchnie protezki bombarduje się strumieniem złożonym z mieszaniny jonów i atomów srebra i tytanu. Strumień ten jest generowany przez rozpylanie tarczy metalowej wykonanej z drobnoziarnistego spieku cząsteczek Ag i Ti. Rozpylanie tej tarczy następuje pod wpływem wiązki jonów Ar^+ o energii co najmniej 5 keV. W eksperymencie zastosowano wiązkę jonów Ar^+ o natężeniu 0.2 mA. Jeśli w powłoce ma znaleźć się 50% Ag i 50% Ti to rozpylana tarcza powinna zawierać 58% Ti i 42% Ag. Współczynniki rozpylania (sputtering) dla wiązki rozpylającej argonu Ar+ o energii 15 keV, która pada na rozpylaną tarczę pod kątem 67°, wynoszą odpowiednio:

- 2.97 atom/jon dla węgla,
- 5.35 atom/jon dla tytanu.

Czas depozycji określono jako 60 min. Struktura gęstości powierzchniowej jest określona następująco: 20% Ag : 80% Ti. Grubość warstwy Ti-Ag powinna spełniać warunek: $g_{war} \geq 0.1$ μm.

Powstała w ten sposób powłoka jest aktywna biologicznie w środowisku biofilmu bakteryjnego (pH $\in$ 3 ÷ 10) ze względu na występowanie zjawiska nano-elektrolizy między cząsteczkami metali.

P r z y k ł a d 2

Protezka strzemiączka, pokazana na fig. 2, składa się z pręcika wykonanego z Nitinolu (NiTi) i tłoczka. Nitinol jest materiałem z pamięcią kształtu. Pręcik z nitinolu pokrywa się mieszaniną tytanu, srebra i węgla, stosując dwuwiązkową metodę rozpylania jonowego wspomaganego dodatkową wiązką jonów, w której źródłem atomów tytanu, srebra i węgla jest tarcza tytanowo-węglowo-srebrna o składzie: 57% C : 24% Ti: 19% Ag bombardowana wiązką jonów gazu szlachetnego.

Pręcik obrabia się powierzchniowo w nano-skali w stanie wyjściowym, tj. kiedy jest wyprostowany. Struktura gęstości powierzchniowej pręcika z nitinolu jest następująca: 65% C : 20% Ag : 15% Ti.

P r z y k ł a d 3

Powierzchnię górną kowadełka, przedstawionego na fig. 3, pokrywa się warstwami węgla oraz mieszaniną srebra i tytanu zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie 1.

P r z y k ł a d 4

Dren nazywany T-rurką (T-tube) i przedstawiony na fig. 4 pokrywa się warstwami węgla i mieszaniną srebra i tytanu na zaznaczonych na rysunku powierzchniach, zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie 1.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania odpornej immunologicznie powłoki ochronnej na implantach medycznych wykorzystujący metody nanoszenia powłok w wysokiej próżni, **znamienny tym**, że na powierzchnie implantów, które stykają się z żywą tkanką pacjenta, w pierwszym etapie w warunkach wysokiej próżni, korzystnie 10-6 hPa (mbar) nanosi się nanowarstwę o strukturze węglowej, korzystnie diamentopodobnej (DLC), po czym w drugim etapie domieszkuje się ją lokalnie poprzez bombardowanie powierzchni, mieszaniną cząstek co najmniej dwóch metali M_1 i M_2, korzystnie srebra Ag i tytanu Ti, uzyskaną w wyniku rozpylania tarczy wykonanej z mieszaniny Ag i Ti, przy czym energia cząstek bombardujących musi być poniżej bariery potencjału węgla, tj. około 50 eV, a stosunek koncentracji metalu szlachetnego M_1 do innego metalu z szeregu elektrochemicznego M_2 na powierzchni implantu powinien spełniać następujący warunek: $0.5 \leq \frac{N_{M1}}{N_{M2}} \leq 1.0$, gdzie N_{M1} i N_{M2} są koncentracjami najkorzystniej srebra i tytanu, przy czym stosunek $M_1 : M_2$ jest dobrany optymalnie do pożądanego dla danego implantu efektu nanoelektrolizy i wynosi od 50:50 do 20:80, a czas depozycji wynosi 60 do 120 min.

2. Sposób wytwarzania odpornej immunologicznie powłoki ochronnej na implantach medycznych wykorzystujący metody nanoszenia powłok w wysokiej próżni, **znamienny tym**, że na powierzchnie implantów, które stykają się z żywą tkanką pacjenta nanosi się warstwę w jednoetapowym procesie, rozpylając tarczę wykonaną z mieszaniny węgla i co najmniej dwóch metali (M_C i M_1 oraz M_2), korzystnie Ti i Ag, przy czym skład rozpylanej tarczy określa relacja $M_C : M_1 : M_2$ = (57±20)% C: (24±15)% M_1: (19±15)% M_2, energia cząstek bombardujących wynosi około 50 eV, a stosunek metalu szlachetnego M_1 do innego metalu z szeregu elektrochemicznego M_2 na powierzchni implantu określa zależność $0.5 \leq \frac{N_{M1}}{N_{M2}} \leq 1.0$ a czas depozycji mieszaniny M_C, M_1, M_2 wynosi od 90 do 150 min.

Rysunki

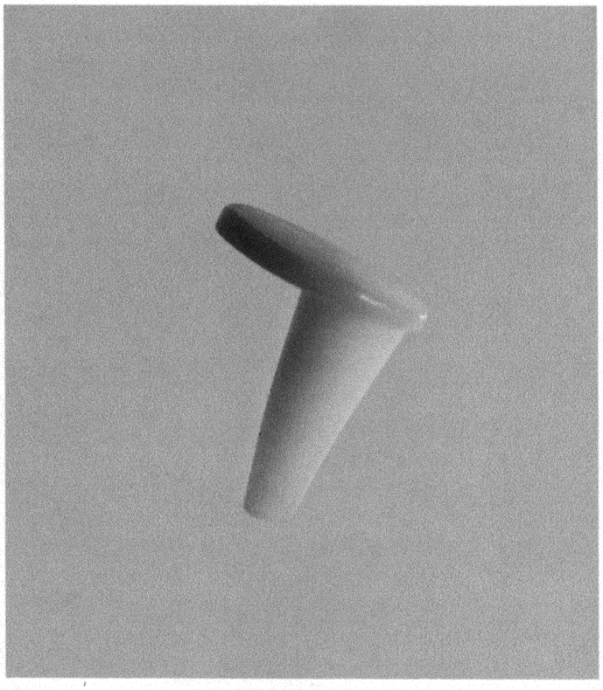

fig 1

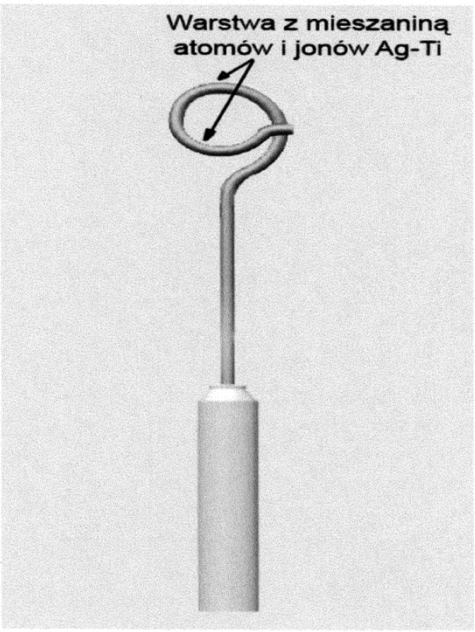

fig 2

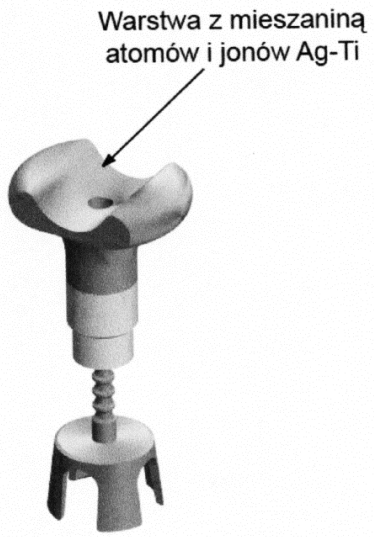

fig 3.

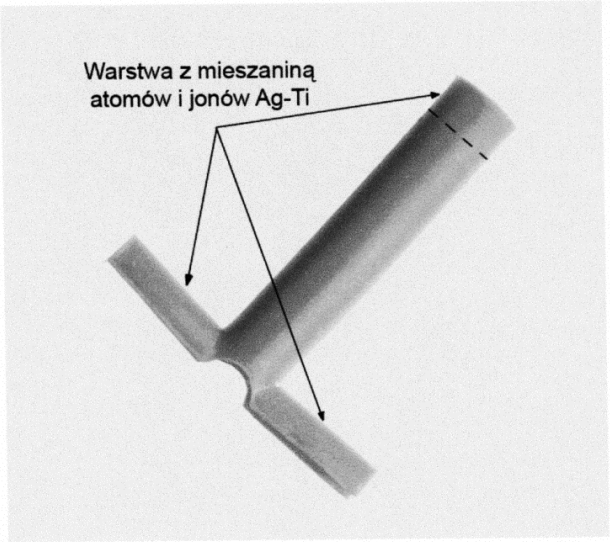

fig 4

Departament Wydawnictw UP RP
Cena 2,46 zł (w tym 23% VAT)