RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **216437** (13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **386899**

(22) Data zgłoszenia: **22.12.2008**

(51) Int.Cl.
A61L 27/42 (2006.01)
A61L 27/30 (2006.01)
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/08 (2006.01)
A61L 27/04 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania aktywnej powłoki ochronnej na implantach medycznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.07.2010 BUP 14/10

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.04.2014 WUP 04/14

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

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

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Barbara Kopta

PL 216437 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania aktywnej powłoki ochronnej na implantach medycznych, zwłaszcza na elementach protez stawów biodrowych, kolanowych, barkowych i łokciowych.

Endoprotezy stawów posiadają jeden węzeł trący składający się z panewki lub plateau piszczeli albo rzepki, wykonanych najczęściej z wielkocząsteczkowego polietylenu oraz główki lub kłykci udowych albo części piszczelowej zwykle wykonanych ze stali, tytanu, stopów tytanu lub ceramiki. Powierzchnie implantów, jakie bezpośrednio stykają się z tkanką kostną, są często pokrywane warstwą biozgodną np. hydroksyapatytową (HAp - Ca10(PO4)6(OH)2) lub węglową.

W czasie eksploatacji endoprotezy zużywa się część wykonana z polietylenu oraz część wykonana z metalu, a drobne fragmenty o rozmiarach kilku mikrometrów powodują stany zapalne tkanek otaczających endoprotezę.

Znane są również powłoki diamentopodobne, które zmniejszają tarcie i zużycie powierzchni kontaktowych implantów a przez to wydłużają czas eksploatacji protez stawowych.

Z polskiego opisu patentowego nr 186179 znany jest sposób sporządzania endoprotezy stawu, zwłaszcza stawu biodrowego, który polega na tym, że trzon metalowy i panewkę metalową endoprotezy pokrywa się w temperaturze do 200°C spoiwem zawierającym siarkę od 30% do 99,5 wagowych, sadzę od 0% do 1% wagowych, krzemionkę od 0% do 70% wagowych, tlenek glinu od 0% do 70% wagowych, węglan wapnia od 0% do 70% wagowych, bioszkło od 0% do 70% wagowych, hydroksyapatyt od 0% do 70% wagowych, włókno szklane od 0% do 30% wagowych, włókno węglowe od 0% do 30% wagowych, włókno z tlenku glinu od 0% do 30% wagowych, włókno polipropylenowe lub polietylenowe od 0% do 30% wagowych, a do warstwy tego spoiwa przytwierdza się przez napylanie, wciskanie lub wtłaczanie ziarna biozgodnego korundu o średnicy poniżej 2 mm lub ziarna węglanu wapnia, bioszkła lub o tym samym uziarnieniu hydroksyapatytu wszystkie o temperaturze wyższej od 200°C, przy czym pokryte warstwą spoiwa części endoprotez bezpośrednio wsuwa się w przygotowane łoże w kości albo też łączy się je z kością za pomocą biozgodnego kompozytu cementowego. Spoiwo może być wykorzystane zarówno do sporządzania endoprotez wsuwanych bezpośrednio w obręb kości jak i połączonych z kością za pośrednictwem kompozytu cementowego.

Z innego polskiego zgłoszenia P357458 znany jest sposób wytwarzania implantów węglowych z aktywną biologicznie powierzchnią dla chirurgii kostnej, polegający na nagrzaniu włóknistego podłoża węglowego do temperatury 950-1100°C, a następnie nasyceniu go pirowęglem w atmosferze gazu obojętnego, charakteryzuje się tym, że prowadzi się syntezę fosforanu wapniowego w powierzchniowych warstwach podłoża w postaci kompozytu węglowego z wodnego roztworu elektrolitu, zawierającego jony wapniowe i fosforanowe o stosunku molowym Ca/P wynoszącym od 1,66 do 1,69 przy stałym potencjale elektrycznym wynoszącym 1,6 - 2,0 V w temperaturze wynoszącej korzystnie 50-90°C, a po wyjęciu suszy się i wygrzewa w atmosferze gazu obojętnego.

Ze zgłoszenia P-317174 znany jest sposób wytwarzania aktywnej warstwy na powierzchni implantów medycznych, który polega na tym, że na oczyszczoną powierzchnię implantu nanosi się warstwę krzemionkowo-wapniową poprzez zanurzenie implantu w zolu krzemionkowo-wapniowym przy stosunku molowym SiO_2: CaO wynoszącym 0,8 - 1,0 i wynurzanie go, korzystnie ze stałą prędkością, po czym otrzymaną warstwę wygrzewa się, korzystnie w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze 400-700°C.

Z polskiego zgłoszenia patentowego P-380604 znana jest cienka folia jednowarstwowa z tworzyw sztucznych o właściwościach antyseptycznych z tworzyw sztucznych zawierająca rozproszone srebro w ilości od 0,0005 do 0,5% wagowych w stosunku do masy tej warstwy charakteryzuje się tym, że 10-30% wagowych srebra występuje w postaci jonowej o wielkości cząstek do 10 nm oraz 70-90% wagowych cząstek występuje w postaci metalicznej o wielkości cząstek 10-100 nm, oraz że zawiera dwutlenek tytanu w ilości od 0,0001 do 0,05% wagowych. Folia może składać się z więcej niż jedna warstw bazowych z tworzyw sztucznych. Na pierwszej i/lub drugiej powierzchni zewnętrznej warstwy bazowej (2) ułożona jest warstwa aktywna (1) wykonana z tworzywa sztucznego, która zawiera rozproszone srebro w postaci metalicznej w ilości od 0,0005 do 0,5% wagowych w stosunku do masy tej warstwy. Przedmiotem zgłoszenia jest też sposób otrzymywania tych folii.

Z polskiego opisu patentowego 207772 (P-374886) znany jest sposób wytwarzania kompozytowych powłok NCD/Ca-P na podłożach metalicznych stosowanych w medycynie i weterynarii wytwarzanymi metodą plazmową, prowadzony w dwóch etapach, wytwarzania na powierzchni podłoża im-

plantu, warstwy nanokrystalicznego diamentu i wytwarzaniu warstw hydroksyapatytowych, który polega na tym, że wyjałowiony 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, korzystnie metan, 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, przy czym 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, a następnie zmniejsza się dopływ tlenu do komory i rozpoczyna się nakładanie warstw wapnia i fosforu.

Z francuskiego opisu patentowego FR2833495 znana jest powłoka na metalowych implantach np. stopów tytanu nakładana metodą plazmową (PVD), składająca się z amorficznego węgla, który dyfunduje do metalu po nałożeniu warstwy amorficznego węgla. Na tę warstwę nakłada się następne warstwy fluoroapatytu i hydroxyapatytu metodą fizycznego osadzania z fazy gazowej (PVD), (*Physical Vapour Deposition*), w celu wytworzenia gęstej warstwy, która powstaje na skutek procesów fizykochemicznych zachodzących na styku z warstwą polikrystalicznego węgla.

Żadne z tych rozwiązań nie pozwala zapobiec zakażeniom bakteryjnym powstającym wokół implantu.

Celem wynalazku jest takie zmodyfikowanie warstwy powierzchniowej endoprotezy, aby wyeliminować infekcje tkanki miękkiej w okolicach stawu zastąpionego protezą.

Istota wynalazku polega na tym, że na powierzchnie trące i powierzchnie sąsiadujące tzn. pobocznice implantu, będącego endoprotezą stawu ortopedycznego lub innym trwałym wszczepem stosowanym w medycynie, nanosi się, wykorzystując metody adhezyjne w warunkach wysokiej próżni 10^{-6} mbar, odporną na ścieranie powłokę węglową o strukturze diamentopodobnej określonej przez stosunek $\frac{sp_3}{sp_2+sp_3} > 0.2$ (gdzie sp_2 jest hybrydyzacją wiązań pomiędzy atomami węgla w graficie, a sp_3 jest hybrydyzacją charakterystyczną dla diamentu), przy czym źródłem atomów węgla jest tarcza grafitowa, którą bombarduje się wiązką jonów gazu szlachetnego lub odparowuje światłem laserowym. Następnie na wybrane fragmenty powierzchni pokrytej warstwą węglową nanosi się atomy, co najmniej dwóch metali wybranych z szeregu elektrochemicznego (napięciowego) poprzez bombardowanie powierzchni diamentopodobnej wiązkami jonów lub atomów metali i formuje się obszary domieszkowane metalami, które stanowią mini-elektrody, przy czym relacja między wysokością elektrody w_1 a jej szerokością L jest następująca: $w_1 \geq 0.5L$. Szerokość elektrody L określa się z zależności $L \geq \sqrt[3]{V_{kom}}$, gdzie V_{kom} jest średnią wielkością komórek w torebce stawowej. Odległości między mini-elektrodami wynoszą $s \approx L$, natomiast głębokość zagnieżdżenia elektrody w warstwie węglowej wynosi w_2 2 ÷ 5 nm. Początkowo, w celu zapewnienia odpowiedniej adhezji optymalna energia bombardujących cząstek powinna być mniejsza od 100 eV a następnie w celu formowania powłoki metalicznej musi być obniżona poniżej bariery potencjału węgla, tj. do około 50 eV.

Powstałe, sąsiadujące ze sobą obszary różniące się składem pierwiastkowym tworzą wiele mikro-ogniw, dzięki którym powierzchnia endoprotezy wykazuje bioaktywność molekularną zapobiegającą powstawaniu biofilmu wywołującego stany zapalne w okolicach implantowanego stawu.

Powłoka otrzymana sposobem według wynalazku jest odporna na uszkodzenia mechaniczne, na jakie jest narażona w trakcie przeprowadzania operacji, zabezpiecza również węzeł kinematyczny implantu przed tarciem suchym, które może być przyczyną powstawania efektów dźwiękowych, występujących podczas ruchu.

Najważniejszą zaletą jest zapewnienie aseptyki współpracujących powierzchni, co eliminuje odczyny zapalne w okolicach ruchomych elementów endoprotez.

Sposób według wynalazku jest zilustrowany rysunkami, na których fig. 1 przedstawia schemat ideowy powstałych warstw gdzie 1 - metal pierwszy, 2 - metal drugi, 3 - warstwa diamentopodobna, 4 - podłoże, a 5 - warstwa utworzona z metalu pierwszego lub drugiego i węgla.

Fig. 2 zawiera schemat położenia powstałych mini-elektrod: gdzie 1 - katoda (metal pierwszy), 2 - anoda-(metal drugi), 3 - warstwa węglowa, 4 - podłoże.

Na fig. 3 pokazano panewkę stawu biodrowego w widoku od czoła z powłokami naniesionymi sposobem wg wynalazku, gdzie 1 - warstwa diamentopodobna, 2 - metal pierwszy, 3 - metal drugi,

a na fig. 4 pokazano tę panewkę stawu biodrowego w widoku przestrzennym, pokrytą aktywną powłoką sposobem wg wynalazku, gdzie 1 - warstwa diamentopodobna, 2 - metal pierwszy, 3 - metal drugi. Fig. 5 natomiast ilustruje wkładkę stawu kolanowego, gdzie na powierzchni (1) i (2) naniesiono warstwę diamentopodobną, a powierzchni bocznej (3) naniesiono metale sposobem wg wynalazku pokazanego schematycznie na fig. 1 i fig. 2.

P r z y k ł a d 1

Oczyszczoną jonowo powierzchnię panewki stawu biodrowego, (fig. 3), wykonaną z wielkocząsteczkowego polietylenu pokrywa się najpierw odporną na ścieranie powłoką węglową (1) o strukturze diamentopodobnej określonej przez stosunek $\frac{sp_3}{sp_2+sp_3} > 0.2$ (gdzie sp_2 jest hybrydyzacją wiązań pomiędzy atomami węgla w graficie, a sp_3 jest hybrydyzacją charakterystyczną dla diamentu).

Powłokę tego typu buduje 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, wybrane fragmenty powierzchni płaskiej pobocznicy bombarduje się strumieniem jonów i/lub atomów, pokrywając ją naprzemiennymi podobszarami domieszkowanymi metalami, tworząc elektrody ((1) i (2) uwidocznione na fig. 2). Przykładowo, elektrody Au i Ag mogą być formowane metodą rozpylania tarczy metalowej przy użyciu wiązki jonów Ar^+ o energii co najmniej 5 keV niezbędnej do uzyskania strumienia energetycznych atomów i jonów Au oraz Ag. W przeprowadzonym eksperymencie formowania elektrod zastosowano wiązkę jonów Ar^+ o natężeniu 0.2 mA do jonowego rozpylania tarcz Au i Ag. Pokrywaną powierzchnią przesłonięto układem diafragm szczelinowych. Dzięki temu można było uformować elektrody o wysokości 1 mikrometra na powierzchni powłoki węglowej pokrywającej pobocznicę.

Układ diafragm jest zawieszony obrotowo w taki sposób, aby można było osadzać jony i atomy najpierw jednego metalu (2), a później drugiego (3) (fig. 1), zachowując regularne odstępy między nimi.

Najpierw implantuje się elektrody $M_1 = Ag$ a następnie elektrody $M_2 = Au$. Zamiast $M_1 = Ag$ można zastosować $M_1 = Ti$.

W celu zapewnienia odpowiedniej energii osadzanych jonów do rozpylania tarczy wykonanej z Ag lub Au zastosowano wiązkę jonów Ar^+ o energii, co 15 keV. Podobnie do osadzania cienkiej warstwy metalu, np. złota, srebra, tytanu, itp., można zastosować źródła jonów tych metali umożliwiające uzyskanie wiązek jonów metali o energiach dochodzących do kilkuset elektronowoltów.

Natężenie prądu wiązki jonów było równe 0.2 mA a czas depozycji był równy 30 min.

Powstała w ten sposób aktywna powłoka z mikro-ogniwami oddziałuje z biofilmem, który składa się głównie z wody, stanowiącej od 75% do 90% masy biofilmu.

W środowisku biofilmu, gdzie pH $\in$ 3 ÷ 10, anodowa oksydacja wody może produkować anionorodniki ponadtlenkowe O_2 (g)

$$2H_2O \rightarrow 4H^+ + O_2\,(g) + 4e^-.$$

Podczas gdy na katodzie produkowane są aniony hydroksylowe OH, które zawierają jeden atom tlenu i jeden atom wodoru zgodnie z równaniem:

$$2H_2O + 2e^- \rightarrow H_2\,(g) + 2OH^-.$$

Ponadto, jeśli w środowisku występuje kwas azotowy HNO_3, to w roztworze wodnym, może on całkowicie (93% w 0.1 mol/L) zjonizować na anion reszty kwasowej, NO_3^- i kation hydryniowy H_3O^+ zgodnie z równaniem:

$$HNO_3 + H_2O \rightarrow H_3O^+ + NO_3^-$$

Wówczas, na katodzie może zajść proces denitryfikacji, który opisany jest następującymi równaniami:

$$NO_3^- + 2H^+ + 2e^-\ NO_2^- + H_2O$$
$$NO_2^- + 3H^+ + 3e^- \rightarrow 0.57N_2 + OH^- + H_2O$$

P r z y k ł a d 2

Oczyszczoną jonowo powierzchnię panewki stawu barkowego, wykonaną z wielkocząsteczkowego polietylenu pokrywa się najpierw odporną na ścieranie powłoką węglową o strukturze diamentopodobnej o koncentracji wiązań sp_3 większej niż 15%, gdzie sp_3 jest hybrydyzacją wiązań pomiędzy atomami węgla w diamencie.

Powłokę tworzy się na całej powierzchni górnej, tj. powierzchni czaszy oraz płaskim pierścieniu zwanym pobocznicą.

Powłokę tego typu buduje 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.

Po wykonaniu powłoki węglowej, wybrane fragmenty powierzchni płaskiej pobocznicy bombarduje się wiązką atomów i jonów wybranego metalu, pokrywając ją naprzemiennymi podobszarami domieszkowanymi metalami, tworząc elektrody o wysokości i szerokości około 1 mikrometra. Natężenie prądu wiązek jonowych jest dobrane w zależności od materiału, z którego formuje się elektrodę. Energia wiązki musi być taka, aby zasięg wiązki jonów bombardujących tarczę grafitową był co najmniej równy kilku nanometrom w celu zapewnienia niezbędnej adhezji cząstek osadzanych na elektrodzie.

P r z y k ł a d 3

Wkładkę stawu kolanowego, pokazaną na fig. 5, pokryto nanostukturalną warstwą sposobem jak w przykładzie 1 i przykładzie 2. Powierzchnia górna pokryta jest powłoką diamentopodobną (1), natomiast powierzchnia boczna (2) pokryta jest powłoką diamentopodobną z naprzemiennymi obszarami metalicznymi, tworzącymi mikroelektrody.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania aktywnej powłoki ochronnej na implantach medycznych, polegający na tym, że nanosi się diamentopodobną powłokę węglową metodami adhezyjnymi w warunkach wysokiej próżni, **znamienny tym**, że na powierzchnie trące i powierzchnie sąsiadujące tzn. pobocznice implantu, będącego endoprotezą stawu ortopedycznego lub innym trwałym wszczepem stosowanym w medycynie, nanosi się, w warunkach wysokiej próżni 10^{-6} mbar, odporną na ścieranie powłokę węglową o strukturze diamentopodobnej określonej przez stosunek $\frac{sp_3}{sp_2+sp_3}$ >0.2, przy czym źródłem atomów węgla jest tarcza grafitowa, którą bombarduje się wiązką jonów gazu szlachetnego o energii bombardujących cząstek mniejszej od 100 eV, lub odparowuje się światłem laserowym, a następnie na wybranych fragmentach powierzchni pokrytej warstwą węglową osadza się jony co najmniej dwóch metali, wybranych z szeregu elektrochemicznego, poprzez bombardowanie powierzchni diamentopodobnej wiązkami jonów lub atomów metali o energii poniżej bariery potencjału węgla ok. 50 eV, i formuje się obszary domieszkowane metalami, które stanowią mini-elektrody, przy czym relacja między wysokością elektrody w_1 a jej szerokością L jest następująca: $w_1 \geq 0.5$ L, natomiast szerokość elektrody L określa się zależnością $L \geq \sqrt[3]{V_{kom}}$, a odległości między mini-elektrodami wynoszą: $s \approx L$, natomiast głębokość zagnieżdżenia elektrody w warstwie wynosi co najmniej w_2 2 ÷ 5 nm.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na warstwie węglowej osadza się jony metali szlachetnych srebra, złota, tytanu.

Rysunki

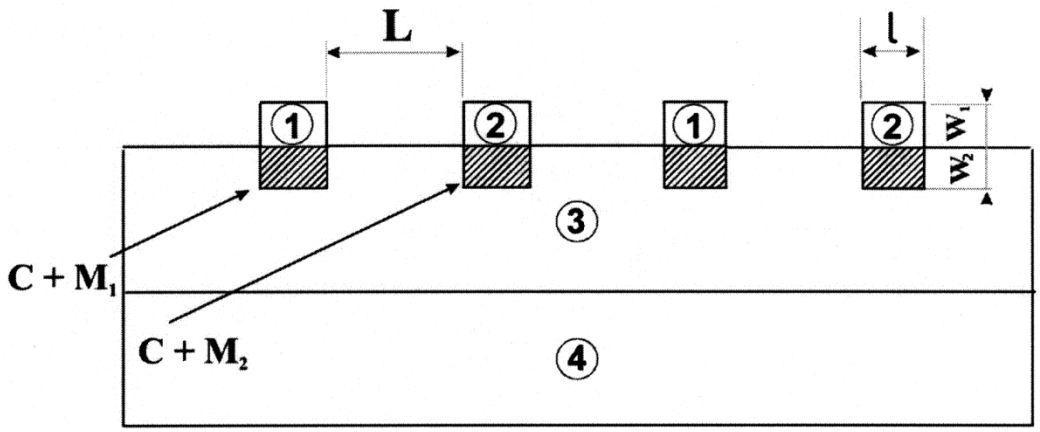

Fig1

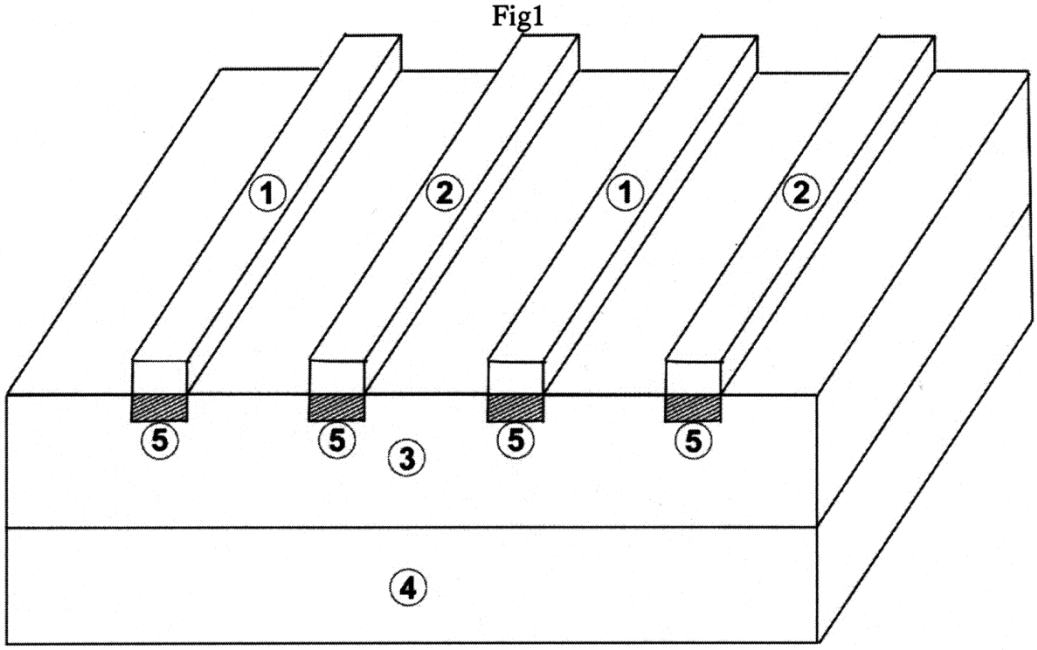

Fig2

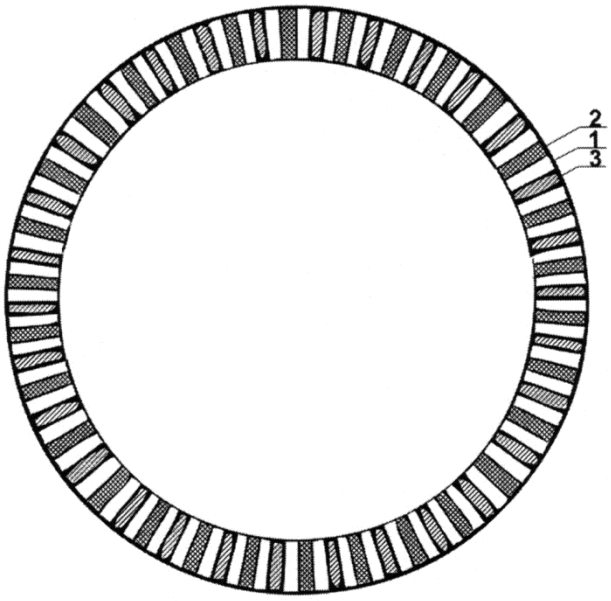

Fig3

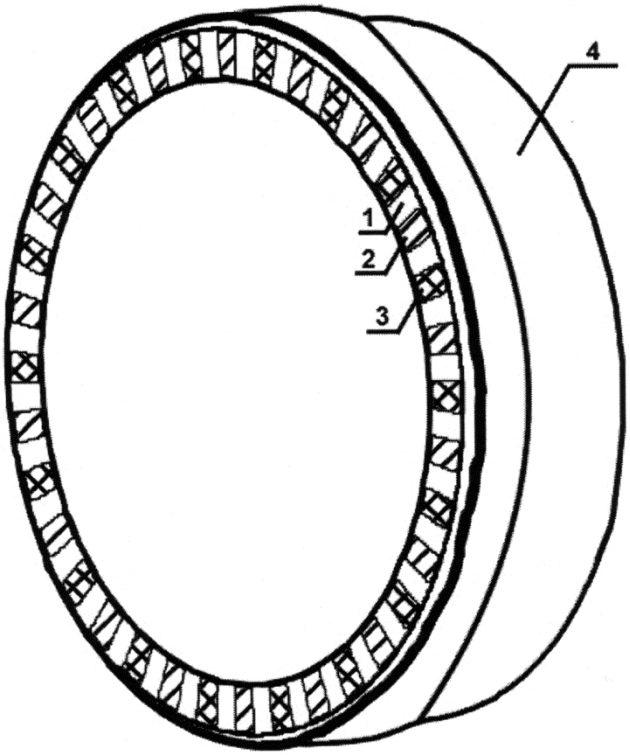

Fig4

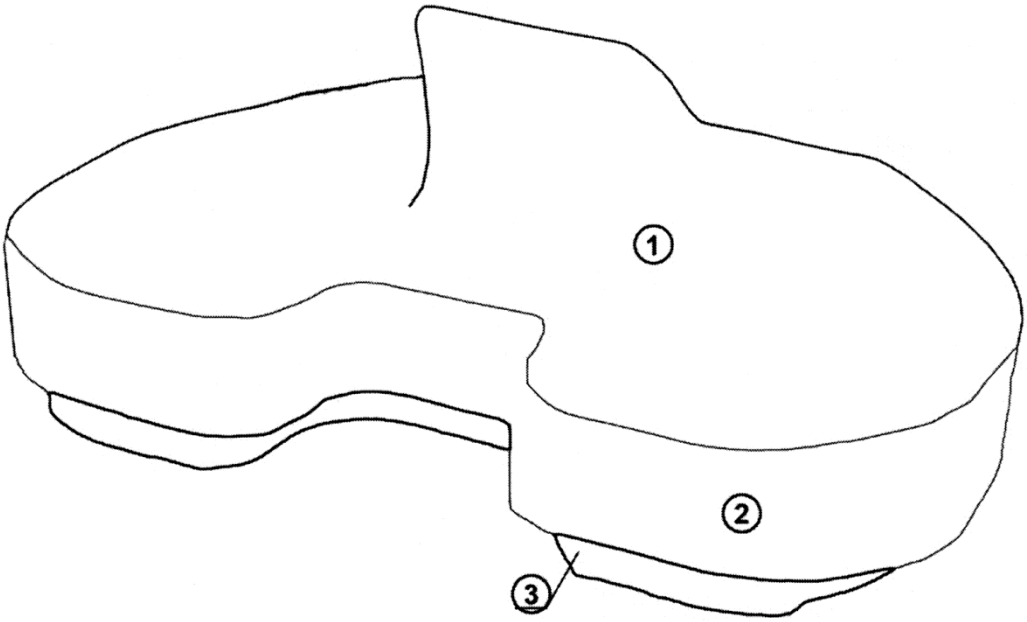

fig5

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