

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 685

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 3170

(22) Přihlášeno: 03.09.2001

(40) Zveřejněno: 12.12.2001

(Věstník č. 12/2001)

(47) Uděleno: 05.03.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.05.2003
(Věstník č. 5/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 23 F 1/00

A 61 F 2/28

(73) Majitel patentu:

STRNAD Jakub Ing., Praha, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Strnad Jakub Ing., Praha, CZ;

Strnad Zdeněk doc. Ing. CSc., Praha, CZ;

(74) Zástupce:

Kepáková Jana Ing., Na chobotě 1343, Praha 6, 16300;

(54) Název vynálezu:

Způsob úpravy povrchu titanových implantátů

(57) Anotace:

Pro dosažení texturovaného a hydratovaného submikroporézního povrchu implantátu se provádí moření opískovaného nebo mechanicky opracovaného povrchu v koncentrované kyselině chlorovodíkové nebo sírové 20 až 150 minut při 30 až 60 °C, leptání ve vodném roztoku 1 až 10 molárního hydroxidu alkalického kovu 1 až 24 h při 40 až 70 °C a loužením v deionizované vodě 2 až 40 minut při 18 až 40 °C v ultrazvukové myčce.

CZ 291685 B6

Způsob úpravy povrchu titanových implantátů

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu úpravy povrchu titanových implantátů, které jsou chirurgicky implantovatelné do živé kostní tkáně. Implantát vytvářený z titanu, jehož povrch je upraven podle vynálezu, vykazuje vynikající mechanické vlastnosti a současně má bioaktivní a osteokondukční vlastnosti, což urychluje vhojení implantátu a zajišťuje vznik stabilního a funkčního rozhraní mezi povrchem implantátu a kostním lůžkem.

10

Dosavadní stav techniky

15 Pro náhradu kostní tkáně je známa řada materiálů, zejména ze skupiny kovových materiálů, plastických polymerních látek, keramických materiálů a jejich kompozitů.

Všechny skupiny používaných materiálů pro kostní náhrady jsou neustále předmětem intenzivního výzkumu s cílem dosáhnout takových biologických, mechanických a chemických vlastností, aby se co nejvíce blížily vlastnostem nahrazované tkáně. Použitelnost jednotlivých materiálů pro implantace do živého organismu záleží na jejich vlastnostech, zejména na tkáňové biokompaktibilitě, enzymatické a hydrolytické stabilitě, chemických, fyzikálních, mechanických a dalších vlastnostech.

20

25 Biokompaktibilita každého implantátu je určována především vzájemnou interakcí mezi tkání hostitele a implantátem. Organismus se snaží každé cizí těleso izolovat od okolní tkáně, vytváří kolem něho demarkační vazivový obal a snaží se jej z těla vyloučit. Tloušťka stěny pouzdra kolem implantátu indukuje snášenlivost implantátu s tkání. Tenká stěna pouzdra charakterizuje dobrou snášenlivost materiálu, silná signalizuje vysoký stupeň odmítavé reakce. Samozřejmým požadavkem na kompatibilní látky je, že nesmí působit toxicky, vyvolávat tkáňové narkózy a zánětlivé reakce.

30

Vývoj materiálů pro kostní náhrady vede jednoznačně od materiálů biotolerantních (např. ocel) přes bioinertní (např. korund, titan) k materiálům bioaktivním (např. bioaktivní skla, bioaktivní sklokeramiky), které doznávají uplatnění v klinické praxi. Tvorba více nebo méně silného vazivového pouzdra je charakteristická pro biotolerantní a bioinertní materiály, což přináší nemalé obtíže při fixaci implantátů v organismu. Zejména při zatížení takto vhojeného implantátu může docházet ke vzniku nežádoucích lokálních napětí na rozhraní kosti a implantátu což může vést až k jeho vyloučení. Bioaktivní materiály naproti tomu, např. bioaktivní skla, sklokeramiky, synteticky připravený hydroxyapatit, reagují aktivně s biologickým systémem a komplex probíhajících reakcí vede k chemické vazbě s kostní tkání bez vzniku intermediální vazivové vrstvy. Tyto materiály jsou schopny vytvářet s tkání pevnou chemickou vazbu. Základní podmínkou pro vznik vazby mezi povrchem bioaktivního materiálu a živou kostní tkání je tvorba tenké povrchové vrstvy obohacené a Ca a P, která vzniká na povrchu bioaktivního materiálu jako výsledek interakce mezi implantátem a tělní tekutinou. Tato vrstva, z počátku amorfní, se s časem mění na polykrystalickou vrstvu apatitových aglomerátů chemicky a krystalograficky totožných s kostním apatitem. Je předpokládáno, že takto vzniklá apatitová vrstva má klíčovou úlohu při vzniku vazby povrchu implantátu s živou kostní tkání (*L. L. Hench: Bioactive glasses and glass-ceramics In: Handbook of Bioactive Ceramics, Vol. I, CRT Press, Boca Raton, Florida* 1990). Pro hodnocení bioaktivity materiálů se používají testy in vitro, kdy se sleduje schopnost materiálu indukovat precipitaci hydroxyapatitu na jeho povrchu při jeho expozici v roztoku modelující tělní tekutinu (SBF). Testy jsou prováděny při statickém nebo dynamickém (průtočném) uspořádání při teplotě lidského těla, tj. 37 °C. Hodnotí se změny koncentrací vápenatých a fosforečnanových iontů v simulované tělní tekutině (SBF) během testu a povrchy materiálu se hodnotí RTG difrakční analýzou, elektronovou mikrosondou a elektronovým mikroskopem

35

40

45

50

55

(T.Kokubo et. al.: *Chemical reaction of bioactive glass and glass-ceramics with a simulated body fluid (SBF)*, J. Mater. Sci: Material in medicine 1992, 3, 79–83, Z. Strnad: *Role of glass phase in bioactive glass-ceramics*, Biomaterials 1992, Vol. 13 No. 5, 317–320). Omezujícím faktorem většího rozšíření těchto bioaktivních materiálů na bázi skel a keramiky jsou jejich nízké mechanické charakteristiky, zejména pevnost v ohybu a lomová houževnatost.

Titan, v současné době nejrozšířenější materiál s vynikajícími mechanickými vlastnostmi, se však na rozdíl od bioaktivních materiálů jeví v interakci s kostní tkání jako bioinertní materiál. Nevytváří přímou vazbu s kostní tkání, jako je tomu u bioaktivních materiálů, a při nedokonalé kongruenci mezi kostním lůžkem a titanovým implantátem nebo nízké primární stabilitě implantátu dochází k vmezezení vazivové tkáně v důsledku nízkých osteokondukčních vlastností a tím k obtížnějšímu, méně kvalitnímu a dlouhodobějšímu vhojení implantátu. Proto je povrch titanových implantátů upravován nanášením bioaktivních povlaků, nejčastěji hydroxyapatitu plazmou (US patent 6 113 993). Nevýhody tohoto postupu spočívají v tom, že takto vytvořená vrstva apatitu je nestabilní a v tělním prostředí se resorbuje, nebo dochází k delaminaci povrchové vrstvy, což zamezuje zejména dlouhodobému, pevnému ukotvení implantátu v kosti (A.Piatelli et al.: *Light and confocal laser scanning microscopic evaluation of hydroxyapatite resorption patterns in medullary and cortical bone* Int. J. Oral Maxillofacial Implants 1993, 8, 309–315).

Jsou také známy úpravy povrchu titanu v alkalických roztocích (A. R. Prusi et al.: *The growth kinetics and optical properties of films under open circuit conditions on titanium surface in potassium hydroxide solution*, Corrosion Sci., 1994, 33, 153–164) nebo v hydroxydu sodném (S. Nishiguchi et al.: *The effect of heat treatment on bone bonding ability of alkali-treated titanium*, Bioceramics, Vol. 10, Edited by L. Sedel, C. Rey, Elsevier Science, Paris, 1997), kdy na povrchu titanu vzniká vrstva titaničitanu sodného. Nevýhodou tohoto postupu při aplikaci in vivo je rozpustnost povrchové vrstvy titaničitanu sodného, která umožňuje kontaminaci tkání ionty titanu a současně může docházet k vylouhování sodných iontů a k lokálními prudkému zvýšení pH, což působí nepříznivě na živé buňky a na rozhraní kosti a implantátu dochází k vmezezení vazivové tkáně.

Dále jsou známy úpravy titanových implantátů z hlediska jejich drsnosti a textury, které sledují zlepšení osteointegrace a které byly realizovány zejména použitím pískování (Wennerberger A. et al.: *Experimental study of turned and gritblasted screw-shaped implants with special emphasis on effect of blasting materials and surface topography*, Biomaterials 1996, 17, 15–22) nebo leptáním kyselinami, například kyselinou fluorovodíkovou a následně směsí kyselin chlorovodíkové a sírové, jak je uvedeno v US patentu 5 876 453, nebo US patentu 5 603 338. Takto upravené povrchy při vzájemné interakci se simulovanou tělní tekutinou však neindukují tvorbu kostního apatitu, jako tomu je u bioaktivních, osteokondukčních materiálů, což ukazuje na bioinertní chování těchto povrchů. Nízké osteokondukční vlastnosti, neschopnost indukovat hydroxyapatit na povrchu implantátu v rozsahu simulované tělní tekutiny (SBF) a vmezezení vazivové tkáně mezi povrchem implantátu a kosti v testech in vivo, byly pro pískované povrchy dokumentovány (Z.Strnad et al.: *Effect of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on the osteoconductivity of commercially pure titanium implants* Int. Journal of Oral and Maxillofacial Implants 2000, Vol. 15, No. 4, 483–490).

Podstata vynálezu

Tyto nevýhody odstraňuje způsob podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že k dosažení makro a mikro texturovaného, submikroporézního hydratovaného a hydrofilního povrchu titaničitanového implantátu se v inertní atmosféře moří opískovaný, nebo jinak mechanicky opracovaný povrch titanového implantátu v koncentrované kyselině chlorovodíkové nebo kyselině sírové po dobu 20 až 150 min, při teplotě 30 až 60 °C a dále se leptá ve vodném roztoku 1 až 10 molárního hydroxidu alkalického kovu po dobu 1 až 24 hod při teplotě 40 až 70 °C s následným loužením povrchu v deionizované vodě při teplotě 18 až 40 °C po dobu 2 až 40 minut ultrazvukem. Moření

se provádí 35 až 37 % hmotn. kyselinou chlorovodíkovou nebo 3 až 4 molární kyselinou sírovou a leptání se provádí 1 až 10 molárním hydroxidem sodným.

- 5 Makrotexturovaného povrchu je dosaženo pískováním, obráběním, broušením nebo jiným mechanickým opracováním povrchu, který tak získává reliéf o střední rozteči nerovností větší než 10 μm (obr. 1a). Chemickou úpravou v kyselině za uvedených podmínek vzniká mikrodrsný povrch a zároveň je zachována makrotextura, vzniklá předchozím mechanickým opracováním (obr. 1b). Střední rozteč nerovností, vzniklých úpravou v kyselině je 0,5 až 10 μm . Po leptání povrchu v hydroxidu alkalického kovu je povrch implantátů loužen v deionizované vodě, kdy
10 dochází k iontové výměně H_3O^+ za alkalické ionty a vzniká submikroporézní hydratovaný povrch (obr. 1c), schopný indukovat tvorbu apatitu v tělní tekutině.

Přehled obrázků na výkresech

- 15 Obr. 1a Makrotexturovaný povrch, získaný pískováním.
Obr. 1b Mikrodrsný povrch, vytvořený na makrotexturovaném povrchu.
Obr. 1c Submikroporézní hydratovaný povrch, vytvořený na makrotexturovaném a mikrodrsném povrchu.
- 20 Obr. 2 Titanové implantáty válcového tvaru o délce 10 mm a průměru 3,7 mm s podélnými drážkami o hloubce 1, 0,5 a 0,2 mm.
Obr. 3 IČ (DRIFT) spektrum titanových vzorků a) jejichž povrch byl upraven způsobem podle vynálezu a b) strojně obrobeného povrchu.
- 25 Obr. 4a Časová závislost koncentrace fosforečnanových iontů v simulované tělní tekutině (SBF) během, dynamického testu pro upravený vzorek podle vynálezu podle příkladu 2 pro vzorek titanu se strojně obrobeným povrchem. Fáze interakce: I–adsorpce, II–indukční doba, II–krystalový růst.
Obr. 4b Časová závislost koncentrace vápenatých iontů v simulované tělní tekutině (SBF) během dynamického testu pro upravený vzorek podle vynálezu podle příkladu 2 a pro
30 vzorek titanu se strojně obrobeným povrchem.
- Obr. 5 Snímek (SEM) povrchu upraveného povrchu titanu podle příkladu 2 po 5 dnech expozice v SBF, ukazující vyloučené krystaly apatitu.
Obr. 6 Elektronová mikroanalýza krystalů apatitu, vzniklých na povrchu upraveného titanu podle příkladu 2 po expozici v SBF po dobu 7 dní.
- 35 Obr. 7 RTG difraktogram vzorku, připraveného podle příkladu 3 po expozici v SBF po dobu 4 dnů (HA = hydroxyapatit, Ti = titan).
Obr. 8 Relativní intenzity hlavní difrakční linie hydroxyapatitu analyzovaných vzorků, exponovaných v SBF po dobu 2, 4, 7, 5 a 15 dnů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

- 45 Skupina 4 ks válcových titanových implantátů o délce 10 mm a průměru 3,7 mm s podélnými drážkami o hloubce 1 mm, 0,5 mm a 0,2 mm (obr. 2) a skupina 24 ks titanových vzorků ve tvaru destiček o průměru 8 mm a síle 1 mm byly opískovány použitím korundového prášku o zranění 50 až 150 μm při tlaku 600 až 700 kPa. Obě skupiny vzorků byly mořeny v 360 ml hmotnostně 37% kyseliny chlorovodíkové, v inertní atmosféře argonu při teplotě 40 °C po dobu 90 minut.
50 Potom byl povrch implantátů omyt destilovanou vodou. Povrch vzorků byl leptán ve 200 ml 5 M

roztoku hydroxidu sodného při teplotě 60 °C po dobu 4 hodin. Po odstranění zbytků roztoku hydroxidu sodného třinásobnou dekantací ve 400 ml destilované vody byly vzorky louženy v deionizované vodě při teplotě 20 °C po dobu 10 minut v ultrazvukové myčce. vzorky byly potom sušeny v sušárně při 120 °C.

5 Takto upravené vzorky byly použity pro hodnocení jejich vlastností. Vzorky ve formě destiček v počtu 22 ks byly použity pro určení velikosti povrchu metodou B.E.T. (ASAP 2010M, Micromeritics, USA) a zbývající 2 ks destiček byly použity pro stanovení míry hydratace metodou DRIFT (Difúzně reflexní infračervená spektroskopie). Válcové implantáty byly použity
10 pro hodnocení osteokondukčních vlastností implantací na zvířecím modelu.

Povrch vzorků upravený způsobem podle vynálezu vykazoval z měření B.E.T. 74,5x větší povrch jednotkové plochy vzorku ve srovnání s povrchem jednotkové plochy vzorku s hladkým leštěným povrchem. Z měření IČ spektroskopie povrchu upravený způsobem vynálezu vykazoval vysokou
15 intenzitu pásu spektra (3384 cm^{-1}), odpovídající OH skupinám, ve srovnání se vzorky strojně obrobeného titanu, svědčící o vysoké hydrataci upraveného povrchu (obr. 3).

4 ks válcových implantátů s upraveným povrchem podle vynálezu byly implantátovány do tibie psa do válcového otvoru o průměru 3,7 mm na dobu pěti týdnů. Jako referenční vzorky byly
20 použity titanové implantáty s mechanicky obrobeným povrchem identického tvaru. Vrůst kosti do drážek implantátů byl hodnocen histometricky. Přímý kontakt mezi kostí a povrchem implantátu v drážce hluboké 1 mm byl vytvořen ze 78 % v drážce hluboké 0,5 mm, ze 75 % a v drážce hluboké 0,2 mm téměř z 90 %, což svědčí o vysokých osteokondukčních vlastnostech povrchu implantátů. Pro porovnání s referenčními vzorky s mechanicky obrobeným povrchem byla
25 procenta vytvořeného přímého kontaktu mezi kostí a povrchem implantátu pro drážku hlubokou 1 mm ze 39 %, pro drážku hlubokou 0,5 mm z 59 % a pro drážku hlubokou 0,2 mm z 50 %.

Příklad 2

30 Skupina 10 ks titanových vzorků ve tvaru destiček o průměru 8 mm a síle 1 mm byla opískována použitím korundovaného prášku o zrnění 50 až 150 mμ při tlaku 600 až 700 kPa. Dále 10 g titanových třísek bylo připraveno strojním obrobením. Obě skupiny vzorků byly mořeny ve 120 ml hmotnostně 37% kyseliny chlorovodíkové v inertní atmosféře argonu při teplotě 40 °C po
35 dobu 90 minut. Potom byl povrch implantátů omyt destilovanou vodou. Povrch vzorků byl dále leptán v 70 ml 5M roztoku hydroxidu sodného při teplotě 60 °C po dobu 4 hodin. Po odstranění zbytků roztoku hydroxidu sodného třinásobnou dekantací ve 150 ml destilované vody byly vzorky louženy v deionizované vodě při teplotě 20 °C po dobu 10 minut v ultrazvukové myčce. Vzorky byly potom sušeny v sušárně při 120 °C.

40 Bioaktivita takto připravených vzorků byla hodnocena testy in vitro, kde byla sledována schopnost povrchu vzorků vyvolat precipitaci hydroxyapatitu na povrchu vzorků v prostředí roztoku simulované tělní tekutiny (SBF). Vzorky byly exponovány v roztoku SBF s koncentrací iontů:

45

SBF	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
[mmol]	142	5.0	1.5	2.5	131	5	1	1

Vzorky ve formě třísek byly testovány dynamickou metodou a byly sledovány časové závislosti změn koncentrací vápenatých a fosforečnanových iontů v roztoku SBF. Do 5 minut došlo k adsorpci vápenatých a fosforečnanových iontů na povrch vzorků, což se projevilo poklesem
50 koncentrací těchto iontů v roztoku SBF (obr. 4a, b). Po 20 minutách došlo k růstu krystalů apatitu na povrchu vzorků, jak bylo potvrzeno pozorováním v elektronovém mikroskopu (obr. 5) a analýzou elektronovou mikrosondou na vzorcích destiček, kde test byl prováděn statickou metodou (obr. 6).

Příklad 3

- 5 Skupina 20 ks válcových titanových implantátů šroubového tvaru o délce 10 mm a průměru 3,7 mm a skupina 4 ks titanových vzorků ve tvaru destiček o průměru 8 mm a síle 1 mm byly opískovány použitím korundového prášku o zrnění 100 až 200 mμ při tlaku 600 až 700 kPa. Obě skupiny vzorků byly mořeny v 360 ml 4M kyseliny sírové v inertní atmosféře argonu při teplotě 60 °C po dobu 3 h. Potom byl povrch vzorků omyt destilovanou vodou. Povrch vzorků byl dále
- 10 leptán ve 200 ml 5M roztoku hydroxidu sodného při teplotě 60 °C po dobu 6 hodin. Po odstranění zbytků roztoku hydroxidu sodného třínásobnou dekantací ve 400 ml destilované vody byly vzorky louženy v deionizované vodě při teplotě 20 °C po dobu 12 minut v ultrazvukové myčce. Vzorky byly potom sušeny v sušárně při 120 °C.
- 15 Takto upravené vzorky byly exponovány v roztoku simulované tělní tekutiny a v časových intervalech byly zkoumány RTG difrakční analýzou. Za dva dny po expozici v SBF byl na povrchu vzorků identifikován krystalický hydroxyapatit (obr. 7 a obr. 8).

20 Průmyslové využití

- Způsobem podle vynálezu získaný titanový, chemicky upravený implantát, vykazující bioaktivní a osteokondukční vlastnostmi dosud pozorované zejména u bioaktivních skelných, sklokeramických nebo keramických materiálů lze využít pro výrobu dentálních, ortopedických, spinálních a
- 25 jiných kostních implantátů, s výhodou v těch indikacích, kde dochází k vysokému mechanickému zatížení. Chemická úprava povrchu implantátu dovoluje uplatnit samořezný tvar implantátu a tak umožňuje jeho vysokou primární stabilitu. Hydratace povrchu zajišťuje rychlou interakci materiálu s krví, která vede k tvorbě kostního apatitu a urychluje osifikaci kostního lůžka, což přispívá ke spolehlivé a dlouhodobé funkčnosti implantátu.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

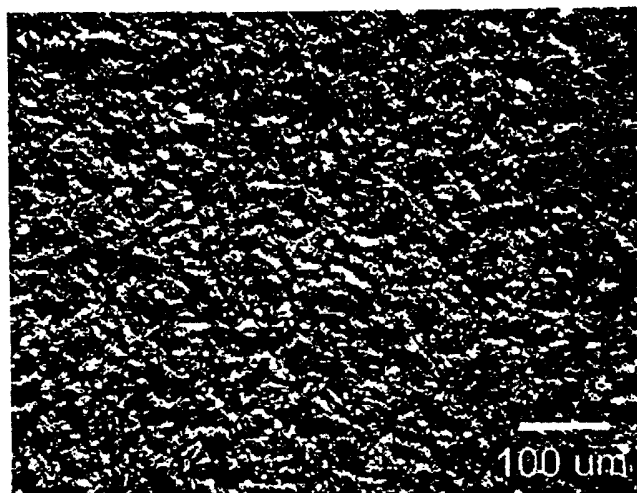
1. Způsob úpravy povrchu titanových implantátů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že k dosažení jejich texturovaného a hydratovaného submikroporézního povrchu se opískovaný nebo strojně opracovaný povrch moří v inertní atmosféře kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou po dobu 20 až 150 minut při teplotě 30 až 60 °C, dále se leptá ve vodném roztoku hydroxidu alkalického
- 40 kovu po dobu 1 až 24 h při teplotě 40 až 70 °C s následným loužením povrchu ultrazvukem v deionizované vodě při teplotě 18 až 40 °C po dobu 2 až 40 minut.

2. Způsob úpravy podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že moření se provádí kyselinou chlorovodíkovou 35 až 37% hmotn. nebo 3 až 4molární kyselinou sírovou a leptání se
- 45 provádí 1 až 10molárním hydroxidem sodným.

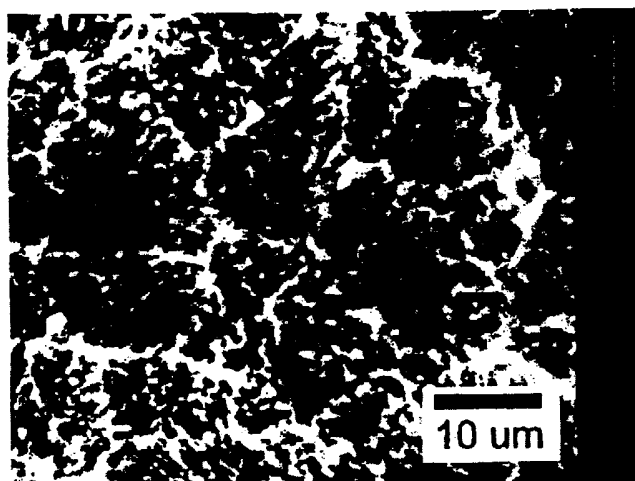
50

4 výkresy

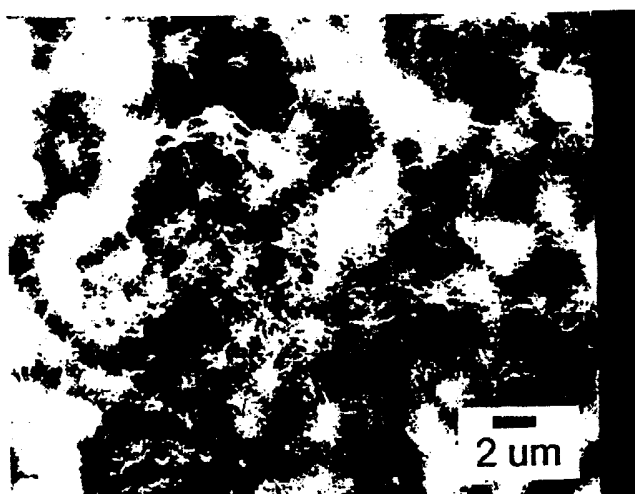
Obr.1a



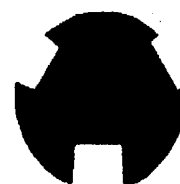
Obr.1b



Obr.1c



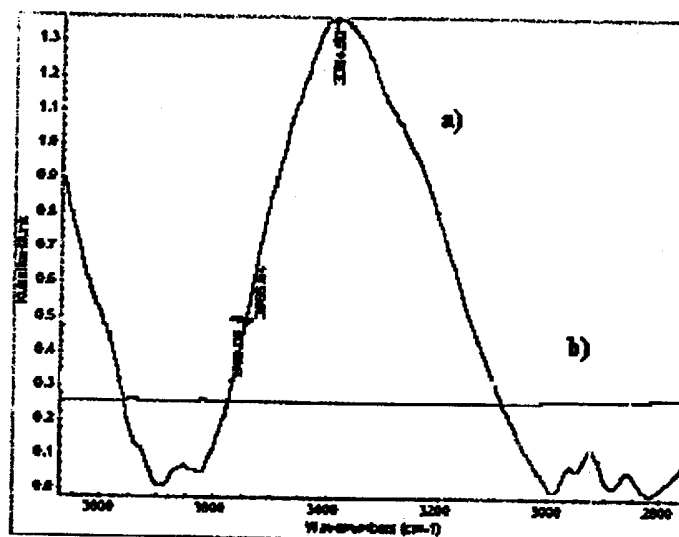
Obr.2.



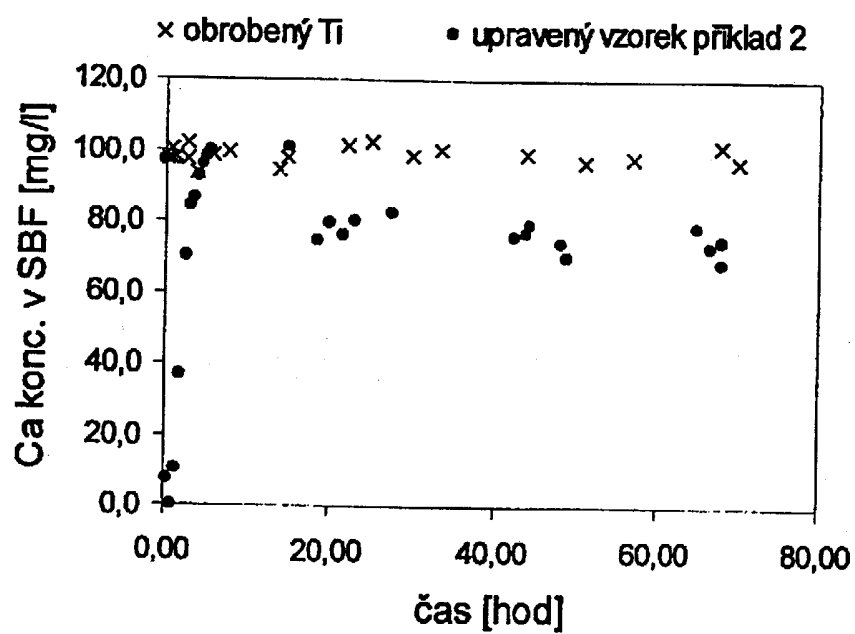
boční pohled

čelní pohled

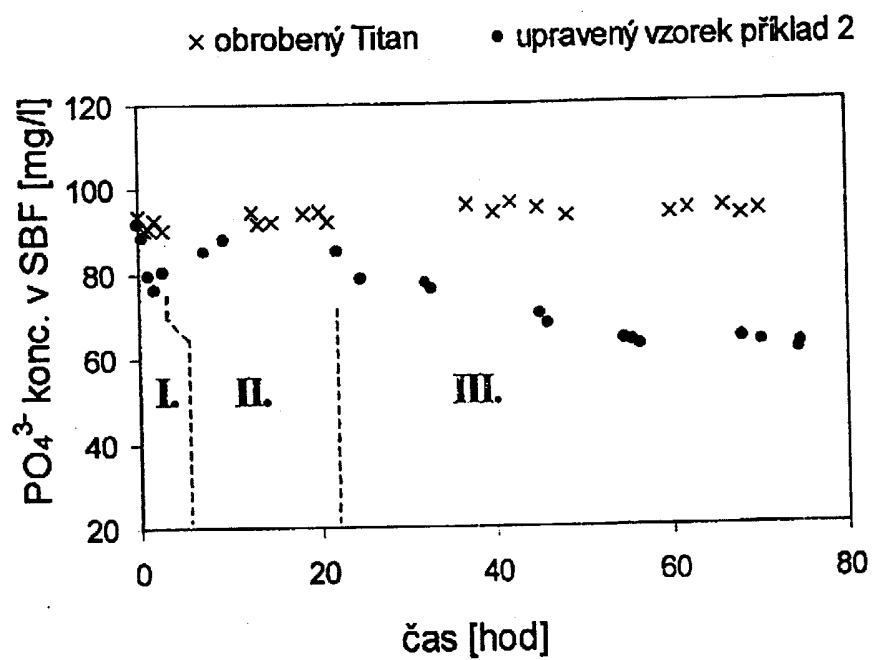
Obr.3



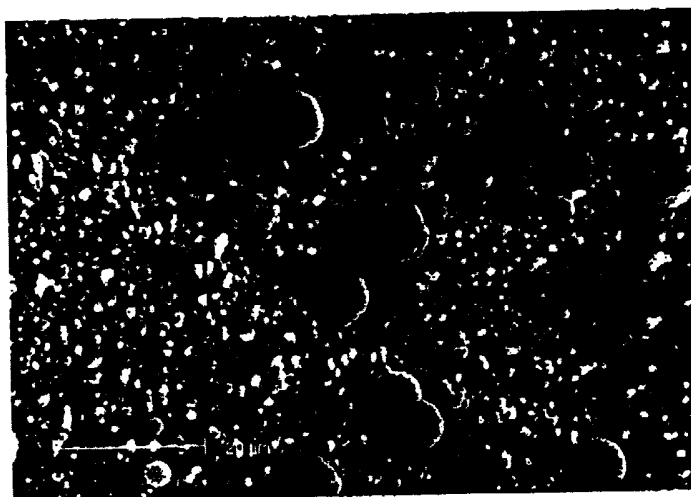
Obr.4a



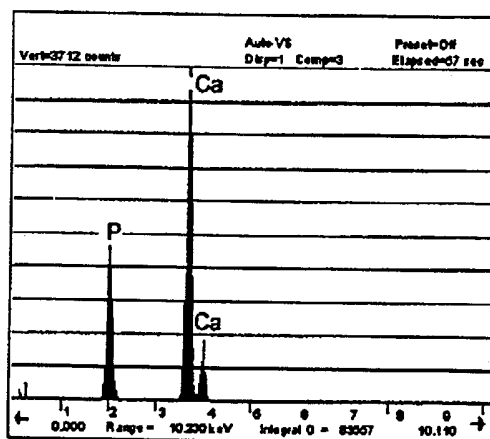
Obr.4b



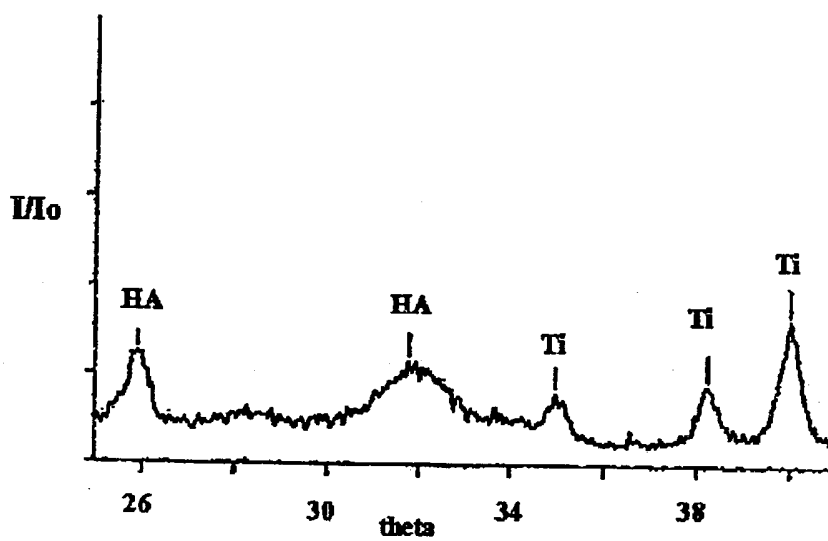
Obr.5



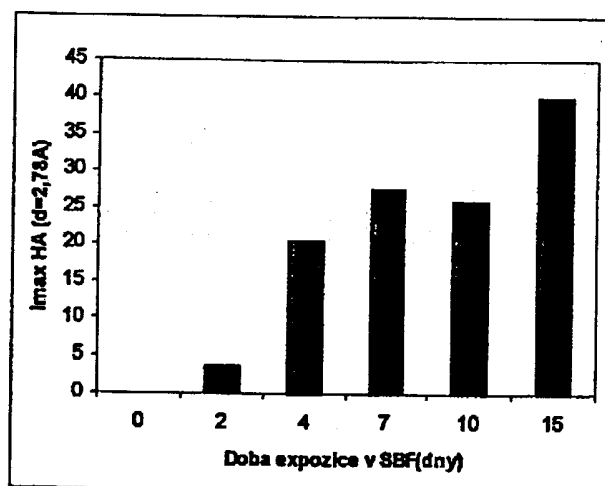
Obr.6



Obr.7



Obr.8



Konec dokumentu