

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **236821**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432647**

(22) Data zgłoszenia: **21.01.2020**

(51) Int. Cl.

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

C25D 11/26 (2006.01)

C25D 9/06 (2006.01)

C23C 22/03 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania warstw polimerowych na powierzchni tytanu
lub stopów tytanu na bazie polimeru z tlenkami**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
07.09.2020 BUP 19/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
22.02.2021 WUP 04/21

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
ALICJA KAZEK-KĘSIK, Dąbrowa Górnicza, PL
MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ, Gliwice, PL
WOJCIECH SIMKA, Katowice, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Magdalena Filipek-Marzec

PL 236821 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania warstw polimerowych na powierzchni tytanu lub stopów tytanu na bazie polimeru z tlenkami zwłaszcza do stosowania jako warstw w materiałach implantacyjnych.

Polibezwodniki alifatyczne stanowią, wśród polimerów biodegradowalnych, grupę o największej podatności na hydrolizę, co dyskwalifikuje je w wielu tradycyjnych zastosowaniach technicznych. Niestabilność hydrolityczną polibezwodników wykorzystano natomiast w zastosowaniach biomedycznych, szczególnie w układach kontrolowanego uwalniania leków, gdzie polibezwodniki pełnią funkcję matrycy/nośnika leku. Badania nad tego typu układami rozpoczął R. Langer i wsp. w latach 80-tych XX wieku (Rosen HB, Chang J, Wnek GE, Linhardt RJ, Langer R. Bioerodible polyanhydrides for controlled drug delivery. *Biomaterials* 1983, 4, 131–134). Wieloletnie prace badawcze doprowadziły do opracowania dwóch układów, obecnie dopuszczonych do stosowania w praktyce klinicznej, są to: Gliadel® – układ miejscowego dostarczania chemioterapeutyków (BCNU lub karmustyna) w terapii raka mózgu, oraz Septacin™ – implant do miejscowego dostarczania gentamycyny w infekcjach bakteryjnych tkanki kostnej (Jain JP, Kumar N, Chitkara D. Polyanhydrides as localized drug delivery carrier: An update. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2008, 5, 889–907).

Poli(bezwodnik adypinowy) (PADA), po raz pierwszy zsyntezowany ponad 90 lat temu [(Hill JW. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, 52, 4110)], jest jednym z wielu alifatycznych polibezwodników badanych w latach 90-tych pod kątem zastosowań jako matryca w kontrolowanym uwalnianiu leków (Albertsson A-C, Calfors J, Stureson C. Preparation and characterization of poly(adipic anhydride) microspheres for ocular drug delivery. *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, 62, 695–705; Edmund U, Albertsson A-C, Singh SK, Fogelberg I, Lundgren BO. Sterilization, storage stability and *in vivo* biocompatibility of poly(trimethylene carbonate)/poly(adipic anhydride) blends. *Biomaterials* 2000, 21, 945–955). Z publikacji pt.: „*In vitro* release of clomipramine HCl and buprenorphine HCl from poly adipic anhydride (PAA) and poly trimethylene carbonate (PTMC) blends”. (Dinarvand R., Alimorad M.M., Amanlou M., Akbari H.; *J Biomed Mater Res A.* 2005 Oct 1;75(1):185–91) znany jest sposób polimeryzacji polibezwodnika adypinowego, który potencjalnie może być zastosowany jako polimer uwalniający leki. Inny sposób syntezy polibezwodnika adypinowego przedstawiono w publikacji pt.: „Synthesis of Poly(Adipic Anhydride) by Use of Ketene” (Ann-Christine Albertsson & Stefan Lundmark, *Journal of Macromolecular Science: Part A – Chemistry* 25, 1986, 247–258). Z opublikowanych danych wynika, że degradacja hydrolityczna PADA jest procesem powierzchniowym, przebiegającym z dużą szybkością, w wyniku którego powstaje kwas adypinowy – produkt hydrolizy ugrupowań bezwodnikowych polimeru. W warunkach *in vivo*, kwas adypinowy jest metabolizowany w procesie β -oksydacji kwasów tłuszczowych.

Znane jest z patentu GB 1436473 zastosowanie kwasu adypinowego w produkcji materiałów ceramicznych zawierających cement, do zastosowań budowlanych. Natomiast nie ma w literaturze doniesień odnośnie zastosowania poli(bezwodnika adypinowego) do otrzymywania powłok tlenkowo-polimerowych na materiałach implantacyjnych do kości.

Znany jest z EP3488877 sposób otrzymywania powłok na powierzchni implantów porowatych warstw polimerowych, które składają się z warstwy polimerowej oraz warstwy zawierającej biokompatybilny materiał. W dokumencie tym przedstawiono trzy warstwowy materiał, który w swoim składzie może zawierać kolagen. Znane jest zastosowanie polimerów oraz cyklicznych ligandów peptydów do pokrycia materiałów implantacyjnych stosowanych w kardiochirurgii jako stenty (US2019247539). Znane jest wykorzystanie materiałów polimerowych do otrzymywania rusztowań kostnych (skafoldów) do regeneracji oraz wypełniania ubytków kostnych (US2019255221). Znany z dokumentu WO2018076003 jest sposób otrzymywania kompozytów opartych na magnezie oraz polimerach, gdzie polimer stanowi część otrzymanego kompozytu, a nie jest наносzony na jego powierzchnię.

Znany jest ze zgłoszenia patentowego P.425256 sposób otrzymywania powłok tlenkowo-polimerowych, gdzie zastosowano polimer oparty na bazie kwasu sebacynowego lub innych kwasów karboksylowych. Sposób ten różni się od proponowanego sposobu otrzymywania powłok z zastosowaniem polimeru na bazie kwasu adypinowego tym, że kwas adypinowy jest innym związkiem chemicznym. Jego czas degradacji w płynach fizjologicznych jest znacznie krótszy, otrzymywane są inne produkty degradacji a substancje czynne biologiczne oraz inne substancje aktywne uwalniane są w znacznie krótszym czasie. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w zależności od zastosowanej substancji, aktywnie biologicznie zmienny jest czas degradacji warstwy polimerowej opartej na kwasie adypinowego.

Celem wynalazku jest opracowanie takiego sposobu otrzymywania warstw polimerowych na powierzchni tytanu lub stopów tytanu, który pozwoli na otrzymanie materiału, z którego z górnej warstwy w krótkim czasie uwalniana jest substancja aktywna biologicznie lub bioaktywna.

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania warstw polimerowych na powierzchni tytanu lub stopów tytanu na bazie polimeru z tlenkami charakteryzujący się tym, że tytan lub stop tytanu utlenia się anodowo w kąpeli wodnej zawierającej podfosforyn wapnia o stężeniu $0,001 \text{ mol/dm}^3$ – 10 mol/dm^3 stosując napięcie zaciskowe w zakresie od 0,1 V do 800 V, anodową gęstością prądu w zakresie 5–500 A/dm² a następnie tak utleniony tytan lub stop tytanu umieszcza się w roztworze polimeru na bazie pochodnej kwasu adypinowego, rozpuszczalnika korzystnie dichlorometanu i ZnO i/lub CuO i/lub Cu₂O i/lub Ag₂O i/lub AgO, a następnie suszy. Korzystnie utlenianie prowadzi się w czasie od 1 s do 10 minut. Korzystnie roztwór polimeru stanowi polimer na bazie kwasu adypinowego i rozpuszczalnik w proporcji 1:100–20:100. Korzystnie pochodną kwasu adypinowego jest poli(bezwodnik adypinowy). Korzystnie pochodną kwasu adypinowego jest (ko)polibezwodnik. Korzystnie tytan lub stop tytanu umieszcza się w roztworze polimeru metoda zanurzeniową. Korzystnie roztwór i tytan lub stop tytanu umieszcza się w zamkniętym pojemniku i wstrząsa. Korzystnie do roztworu polimeru dodaje się nierozpuszczalne związki ZnO i/lub CuO i/lub Cu₂O i/lub Ag₂O i/lub AgO w ilości od 0,1 g/L do 100 g/L na roztwór korzystnie jako roztwór lub proszek, a następnie mieszamy.

Wynalazek wskazuje, że czas degradacji warstwy polimerowej otrzymanej na powierzchni wcześniej utlenionych implantów tytanowych wynosi od pierwszych kilku minut do 48 godzin. Po pierwszych 8 godzinach zanurzenia implantów z powłoką tlenkową-polimerową na bazie kwasu adypinowego, ilość powstałego kwasu adypinowego jako produktu degradacji polimeru wynosi ponad 60%. Proponowany sposób otrzymywania warstw tlenkowo-polimerowych opartych na bazie kwasu adypinowego daje możliwość otrzymania materiału, z którego z górnej warstwy uwalniania jest substancja aktywna biologicznie lub bioaktywna substancja chemiczna już w pierwszych 30 minutach.

Wynalazek został uwidoczniiony w poniższych przykładach wykonania, które nie wyczerpują wszystkich wariantów wykonania zgodnie z wynalazkiem.

P r z y k ł a d I

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej tytanu (Grade 4) stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu $0,5 \text{ mol/dm}^3$. Proces prowadzi się w temperaturze 5°C stosując anodową gęstość prądu 100 mA/cm², napięcie 300 V i czas trwania procesu 5 minut. Następnie, na utlenioną powierzchnię metalu, naniesiony zostaje polimer z 1% (w/v) roztworu polibezwodnika adypinowego) (PADA) w dichlorometanie w ilości 1 g polimeru, 100 ml dichlorometanu i nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO w ilości 15 g/L, a sam roztwór miesza przez 15 s.

Szybkość zanurzania próbki utlenionej do roztworu polimeru wynosi 2 cm/min, czas przebywania próbki utlenionej w roztworze polimeru wynosi 30 s, szybkość wyciągania próbki wynosi 2 cm/min a czas jej suszenia w temperaturze otoczenia wynosi 30 min.

P r z y k ł a d II

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej stopu Ti-6Al-4V stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu 4 mol/dm^3 . Proces prowadzi się w temperaturze 15°C stosując anodową gęstość prądu 100 mA/cm², napięcie 600 V i czas trwania procesu 5 minut. Następnie na utlenioną powierzchnię metalu naniesiony zostaje polimer z 1,5% (w/v) roztworu poli(bezwodnika adypinowego) (PADA) w dichlorometanie w ilości 0.2 polimeru, 10 ml dichlorometanu i tlenku miedzi(I) CuO w ilości 10 g/L, a sam roztwór miesza przez 30 s.

Szybkość zanurzania próbki utlenionej do roztworu, polimeru wynosi 1 cm/min, czas przebywania próbki utlenionej w roztworze polimeru wynosi 60 s, szybkość wyciągania próbki wynosi 1 cm/min a czas jej suszenia w temperaturze otoczenia wynosi 5 min.

P r z y k ł a d III

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej stopu Ti-13Nb-13Zr stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu $10, \text{ mol/dm}^3$. Proces prowadzi się w temperaturze 35°C stosując anodową gęstość prądu 150 mA/cm², napięcie 450 V i czas trwania procesu 5 minut.

Następnie utleniony anodowo stop tytanu umieszcza się w pojemniku zawierającym roztwór polimeru z 10% roztworu (ko)polibezwodnika w dichlorometanie w ilości 0,2 polimeru i 10 ml dichlorometanu i tlenku miedzi(II) Cu₂O w ilości 15 g/L. Przed umieszczeniem tytanu sam roztwór mieszano 30 s. Pojemnik zamyka oraz ręcznie operator wstrząsa zamknięty pojemnik przez 10 sekund.

P r z y k ł a d IV

Przykład IV różni się tym od przykładu 1, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się tlenek srebra(II) AgO w ilości 5 g/L.

P r z y k ł a d V

Przykład V różni się tym od przykładu II, że zamiast tlenku miedzi do roztworu dodaje się tlenek srebra(I) Ag₂O w ilości 10 g/L.

P r z y k ł a d VI

Przykład VI różni się tym od przykładu III, że zamiast tlenku miedzi do roztworu dodaje się mieszaninę tlenku cynku(II) i nierozpuszczalnego związku tlenku miedzi(I) CuO w ilości po 5 g/L każdy.

P r z y k ł a d VII

Przykład VII różni się tym od przykładu III, że zamiast tlenku miedzi do roztworu dodaje się mieszaninę tlenku cynku(II) i nierozpuszczalnego związku tlenku miedzi(II) Cu₂O w ilości po 7 g/L.

P r z y k ł a d VIII

Przykład VIII różni się tym od przykładu III, że zamiast tlenku miedzi do roztworu dodaje się mieszaninę nierozpuszczalnego związku tlenku miedzi(I) CuO i tlenku srebra(II) AgO w ilości po 10 g/L.

P r z y k ł a d IX

Przykład IX różni się tym od przykładu II, że zamiast tlenku miedzi do roztworu dodaje się mieszaninę nierozpuszczalnego związku tlenku miedzi(I) CuO i tlenku srebra(I) Ag₂O w ilości po 10 g/L.

P r z y k ł a d X

Przykład X różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się mieszaninę nierozpuszczalnego związku tlenku miedzi(II) Cu₂O i tlenku srebra(II) AgO w ilości po 10 g/L.

P r z y k ł a d XI

Przykład XI różni się tym od przykładu 1, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku miedzi(II) Cu₂O oraz tlenku srebra(I) Ag₂O w ilości po 10 g/L.

P r z y k ł a d XII

Przykład XII różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO oraz nierozpuszczalny związek tlenku srebra(I) Ag₂O w ilości po 9 g/L.

P r z y k ł a d XIII

Przykład XIII różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) i nierozpuszczalny związek tlenku srebra (II) AgO w ilości po 20 g/L.

P r z y k ł a d XIV

Przykład XIV różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO, nierozpuszczalny związek tlenku miedzi(I) CuO i nierozpuszczalny związek tlenku srebra(II) AgO w ilości po 20 g/L.

P r z y k ł a d XV

Przykład XV różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO, nierozpuszczalny związek tlenku miedzi(II) Cu₂O i nierozpuszczalny związek tlenku srebra(II) AgO w ilości po 10 g/L.

P r z y k ł a d XVI

Przykład XVI różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO, nierozpuszczalny związek tlenku miedzi(I) CuO i nierozpuszczalny związek tlenku srebra(I) Ag₂O w ilości po 5 g/L.

P r z y k ł a d XVII

Przykład XVII różni się tym od przykładu I, że zamiast tlenku cynku do roztworu dodaje się nierozpuszczalny związek tlenku cynku(II) ZnO, nierozpuszczalny związek tlenku miedzi(II) Cu₂O i nierozpuszczalny związek tlenku srebra(I) Ag₂O w ilości po 3 g/L.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania warstw polimerowych na powierzchni tytanu lub stopów tytanu na bazie polimeru z tlenkami, **znamienny tym**, że tytan lub stop tytanu utlenia się anodowo w kąpieli wodnej zawierającej podfosforyn wapnia o stężeniu 0,001 mol/dm³–10 mol/dm³ stosując napięcie zaciskowe w zakresie od 0,1 V do 800 V, anodową gęstością prądu w zakresie

- 5–500 A/dm² a następnie tak utleniony tytan lub stop tytanu umieszcza się w roztworze polimeru na bazie pochodnej kwasu adypinowego, rozpuszczalnika korzystnie dichlorometanu i ZnO i/lub CuO i/lub Cu₂O i/lub Ag₂O i/lub AgO, a następnie suszy.
2. Sposób wg zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się w czasie od 1 s do 10 minut.
 3. Sposób wg zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że roztwór polimeru stanowi polimer na bazie kwasu adypinowego i rozpuszczalnik w proporcji 1:100–20:100.
 4. Sposób wg zastrz. 1, 2 lub 3, **znamienny tym**, że pochodną kwasu adypinowego jest poli(bezwodnik adypinowy).
 5. Sposób wg zastrz. 1, 2 lub 3, **znamienny tym**, że pochodną kwasu adypinowego jest (ko)polibezwodnik.
 6. Sposób według zastrz. od 1 do 5, **znamienny tym**, że tytan lub stop tytanu umieszcza się w roztworze polimeru metoda zanurzeniową.
 7. Sposób według zastrz. od 1 do 5, **znamienny tym**, że roztwór i tytan lub stop tytanu umieszcza się w zamkniętym pojemniku i wstrząsa.
 8. Sposób według zastrz. od 1 do 7, **znamienny tym**, że do roztworu polimeru dodaje się nierozpuszczalne związki ZnO i/lub CuO i/lub Cu₂mO i/lub Ag₂O i/lub AgO w ilości od 0,1 g/L do 100 g/L każdy na roztwór korzystnie jako roztwór lub proszek, a następnie mieszamy.