

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
06. Dezember 2018 (06.12.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/220002 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/18 (2006.01) A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/30 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/064170

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Mai 2018 (30.05.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2017 111 784.9
30. Mai 2017 (30.05.2017) DE

(71) Anmelder: FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG
EINGETRAGENER VEREIN [DE/DE]; Hansastraße 27
c, 80686 München (DE).

(72) Erfinder: BURCHARDT, Malte; Am Hahnenkamp 5,
28325 Bremen (DE). FLADUNG, Thorsten; Am Goosort
40, 28865 Lilienthal (DE). FRIEDEMANN, Ariane; Suhr-
feldstraße 169, 28207 Bremen (DE). GRUNWALD, In-
go; Ulmenweg 22, 28865 Lilienthal (DE). NOURI SHIRA-

ZI, Shahram; Felix-von-Eckardt-Straße 48, 28279 Bremen
(DE). SALZ, Dirk; Violentstraße 33, 28195 Bremen (DE).

(74) Anwalt: EISENFÜHR SPEISER PATENTANWÄLTE
RECHTSANWÄLTE PARTGMBB; Postfach 10 60 78,
28060 Bremen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,

(54) Title: COATED SUBSTRATE HAVING A TITANIUM-CONTAINING COATING AND A MODIFIED TITANIUM OXIDE
COATING

(54) Bezeichnung: BESCHICHTETES SUBSTRAT MIT TITANHALTIGER BESCHICHTUNG UND MODIFIZIERTER
TITANOXIDBESCHICHTUNG

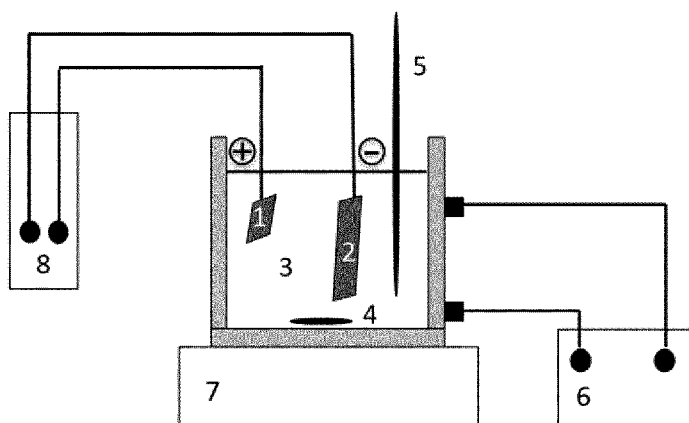


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a coated substrate, comprising a main body as a substrate and, arranged thereon, a first layer comprising or consisting of titanium and a second layer comprising or consisting of titanium oxide, the second layer having been produced from a starting layer by means of an MAO process in such a way that the first layer and the second layer result.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein beschichtetes Substrat, umfassend als Substrat einen Grundkörper sowie darauf angeordnet eine erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan und eine zweite Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid, wobei die zweite Schicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens so aus einer Ausgangsschicht erzeugt wurde, dass die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2018/220002 A1

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

Beschichtetes Substrat mit titanhaltiger Beschichtung und modifizierter
Titanoxidbeschichtung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein beschichtetes Substrat sowie ein Verfahren zur Herstellung entsprechender beschichteter Substrate mit Hilfe eines MAO-Verfahrens (micro arc oxidation = MAO). Die Erfindung betrifft ferner eine entsprechende Verwendung des MAO-Verfahrens.

Für Implantatmaterialien besteht aufgrund der weltweit steigenden Lebenserwartung und des höheren Durchschnittsalters der Bevölkerung in vielen Industrienationen zunehmender Bedarf.

Eine wesentliche Anforderung an Implantatmaterialien ist das Vorliegen einer hohen Biokompatibilität sowie eine ausreichende Sterilisierbarkeit und mechanische Stabilität. Als biokompatibel werden im Bereich der Implantate Materialien bezeichnet, die keinen negativen Einfluss auf den Empfänger (Mensch, Tier) haben und von diesem gut angenommen werden.

Insbesondere titanbasierte Materialien weisen eine exzellente Biokompatibilität und Sterilisierbarkeit auf, und sind aus diesem Grund für Implantate besonders geeignet. Seit mehr als 50 Jahren wird Titan als Implantatmaterial verwendet (vgl. D. M. Brunette et al., Titanium in Medicine. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001). Die Biokompatibilität von

Titan und Titanlegierungen beruht im Wesentlichen auf zwei Punkten. Dies ist zum einen die sehr positive Gewebeantwort auf Titanoberflächen und zum anderen das Ausbleiben von allergischen/immunologischen Reaktionen. Die guten Korrosions- und biokompatiblen Eigenschaften dieser Werkstoffe sind dabei auf die Bildung einer Titan-basierten Oxidschicht (TiO_2) auf der Oberfläche zurückzuführen.

Als nachteilig werden bei titanbasierten Anwendungsgegenständen, insbesondere bei Implantatmaterialien jedoch insbesondere die hohen Material- und Produktionskosten angesehen, die hauptsächlich durch die hohen Beschaffungs- und Verarbeitungskosten des Rohmaterials hervorgerufen werden. Zudem sind titanbasierte Materialien häufig mechanisch schwer zu bearbeiten und weisen nicht immer für alle Anwendungsszenarien optimale mechanische Eigenschaften, insbesondere hinsichtlich Dehnbarkeit und plastischer Verformbarkeit, auf.

Aus diesem Grund besteht ein Bedarf nach alternativen Implantatmaterialien. In der Medizintechnik (z.B. Prothetik und Frakturbehandlung) werden bereits Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen eingesetzt. Diese zeigen unter physiologischen Bedingungen gute Korrosionseigenschaften und weisen eine gute Sterilisierbarkeit auf. Als Nachteil dieser Materialien werden häufig das relativ hohe Gewicht, die geringe Verformbarkeit und die nicht hinreichende Biokompatibilität angeführt.

Eine weitere mögliche Alternative stellen polymere Werkstoffe (d.h. Kunststoffe wie z.B. Polyetheretherketon (PEEK) oder Polyethylen (PE)) dar, die seit einiger Zeit für Implantate genutzt werden (vgl. E. Wintermantel and S.-W. Ha, Medizintechnik: Life Science Engineering, 5th ed.: Springer, 2009). Diese Materialien werden aufgrund ihrer preisgünstigen und einfachen Herstellung sowie aufgrund ihrer günstigen Verarbeitungseigenschaften für eine breite Palette an Produkten, von Einwegartikeln bis hin zu Langzeit-Implantaten, eingesetzt. Hinsichtlich der Biokompatibilität und der Sterilisierbarkeit weisen polymere Werkstoffe jedoch zum Teil deutliche Nachteile gegenüber metallischen, insbesondere titanbasierten Werkstoffen auf, so dass diese mangelhaften Eigenschaften ihren Einsatz als Implantatmaterial derzeit stark einschränken.

Ein Beispiel für einen polymeren Werkstoff, der in bestimmten Bereichen der Medizintechnik als Nischenprodukt eingesetzt wird, sind PEEK-Materialien. Der Vorteil dieser Materialien beruht insbesondere auf den guten Materialeigenschaften und Verarbeitungsmöglichkeiten des PEEK. Implantate aus PEEK lassen sich im Vergleich zu Implantaten aus Titan deutlich kostengünstiger und einfacher herstellen. Nachteilig gegenüber dem Werkstoff Titan wirkt sich beim PEEK die geringere Biokompatibilität aus. Insbesondere kann die geringere Zelladhäsion auf PEEK Materialien zu einer Lockerung des gesamten Implantats führen, in welchem Fall beim Patienten betroffene Implantate ausgewechselt werden müssten (vgl. C.-M. Han et al., Biomaterials 31 (2010) 3465–3470; J. Althaus et al., Eur. J. Nanomed. 2012;4(1):7–15).

Die jeweiligen Nachteile von polymeren und titanbasierten Werkstoffen können durch eine geeignete Kombination dieser beiden Werkstoffe aufgehoben werden, so dass die Vorteile beider Materialien zum Tragen kommen. So kann eine Steigerung der Biokompatibilität und der Sterilisierbarkeit von PEEK durch das Aufbringen einer dünnen Titanschicht erreicht werden, die sich grundsätzlich durch eine zusätzliche Oberflächenbehandlung weiter optimieren lässt. Hierbei wird ausgenutzt, dass beide Eigenschaften im Wesentlichen von den Oberflächeneigenschaften des Implantats beeinflusst werden.

In der Patentliteratur wird die Beschichtung von Kunststoffen mit Titan durch unterschiedliche Verfahren, z.B. Sputtern, Plasma-Spritzen oder Plasma-Abscheidung, umfangreich beschrieben (vgl. EP 0631497 A1, US 6322588 B1, US 20060079900 A1, US 20090054986 A1, US 20090306782 A1, WO 07118856 A1, US 20070259427 A1, WO 2009068914 A1, US 20100262244 A1, WO 2011119617 A1, US 20130030544 A1, US 20130330688 A1, WO 8606617 A1). Diese Beschichtung kann auch eine strukturierte Oberfläche aufweisen (vgl. WO 2009097968 A2). Die Titanschichten erfahren jedoch im Stand der Technik keine weitere Oberflächenbehandlung zur Verbesserung der Biokompatibilität oder Sterilisierbarkeit.

Die Beschichtung des Substrates mit Titan allein ist jedoch in einigen Fällen nicht ausreichend, um die Biokompatibilität zu gewährleisten. Zusätzlich ist dann eine Oberflächenmodifikation notwendig, um an der Oberfläche der beschichteten Substrate, beispielsweise durch eine Titanoxidschicht, eine hohe Biokompatibilität zu erzeugen.

Die Erzeugung einer biokompatiblen TiO_2 -basierten Schicht ist für titanbasierten Substrate aus dem Stand der Technik bekannt. Die Erzeugung erfolgt dabei durch micro-arc oxidation (MAO; vgl. RU 2385740 C1, CN 103088348 A), durch Anodisation (CN 102912357 A) oder durch Sol-Gel-Verfahren (CN 102912357 A) beschrieben. Die DE 102006013115 A1 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Oxidschichten auf Implantaten, insbesondere auf metallischen Grundkörpern, aus aufgetragenen Metallschichten, insbesondere Niob und Tantal, mittels Anodisierung, wobei insbesondere porenfreie Oxidschichten erzeugt werden. Zudem offenbaren die EP 0248117 A2 und die WO 8905161 A1 die Erzeugung von Gleitschichten aus Oxiden der Elemente Ti, Al und Cr auf Titanimplantaten durch Abscheidung im Plasmastrom.

Als biokompatibles Material kann neben Titanoxid ebenfalls Calciumphosphat, bevorzugt in Form von Hydroxylapatit, eingesetzt werden, welches beispielsweise aus organischen Lösungsmitteln mit organometall-Precursoren auf Kunststoffen oder Metallen abgeschieden werden kann (vgl. US 20110282095 A1). Auf Titansubstraten können Calciumphosphat-basierte Schichten auch durch MAO-Verfahren erzeugt werden (US 20050019365 A1).

Sowohl für beschichtete als auch für unbeschichtete Kunststoffoberflächen finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten zur gezielten Oberflächenmodifikation (vgl. M. Knebel,

„elements39 - Quaterly Science Newsletter“, Evonik, 2, 2012; M. Becker et al., The Scientific World Journal, p. Article ID 616535, 2013; S. M. Kurtz and J. N. Devine, Biomaterials, vol. 28, no. 32, pp. 4845-4869, 2007; P. K. Chu et al., Materials Science and Engineering: R: Reports, vol. 36, no. 5-6, pp. 143-206, 2002). Die in der Literatur dargestellten Verfahren sind jedoch nicht in der Lage, gleichzeitig sowohl die morphologischen als auch die chemischen und physikalischen Eigenschaften der PEEK-Oberfläche gezielt zu modifizieren. Im Bereich der Oberflächenvorbehandlung von titanbasierten Implantaten kommen vorwiegend Strahlverfahren und nasschemische Ätzmethoden zum Einsatz (vgl. H. Kim et al., Biomedical Material, vol. 3, no. 2, p. 025011, 2008; C. N. Elias et al., Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, vol. 1, no. 3, pp. 234-242, 2008). Eine weitere Möglichkeit zur Vorbehandlung von Titanwerkstoffen bieten unterschiedliche Anodisierprozesse, die in verschiedenen Elektrolyten multifunktionale Oberflächen erzeugen, welche gute biokompatible Eigenschaften aufweisen (vgl. V. M. Frauchiger et al., Biomaterials, vol. 25, pp. 593-606, 2004). Diese Verfahren sind jedoch nicht auf allen titanbeschichteten Substraten, insbesondere PEEK-Substraten, anwendbar. Zudem wurden durch Ionenimplantation von Titan in PEEK-Substrate strukturierte Oberflächen hergestellt (vgl. CN 103242551 A). Ebenfalls existieren Beschreibungen, Titanoxid aus einem organischen Lösungsmittel mit organometall-Precursor (vgl. US 20060161256 A1) oder mittels ionischer Plasmaabscheidung (US 20050003019 A1) auf Kunststoffoberflächen abzuscheiden.

Unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen war es die primäre Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein beschichtetes Substrat, insbesondere zur Verwendung als Implantat anzugeben, das mehrere oder möglichst viele der folgenden Anforderungen erfüllt:

- Herstellbarkeit mit einem effizienten und sicheren Verfahren, wobei hauptsächlich leicht verfügbare Materialien, deren Darstellung bzw. Gewinnung weniger aufwendig ist, als die Darstellung bzw. Gewinnung von Titan und die leichter verarbeitbar sind als Titan, zum Einsatz kommen;
- Hervorragende mechanische Eigenschaften und ausgezeichnete Beständigkeit des beschichteten Substrates, insbesondere bei mechanischer Belastung;
- Hohe Langzeitstabilität und hohe Zuverlässigkeit nach der Implantation;
- Sehr gute Sterilisierbarkeit und/oder antibakterielle photokatalytische Eigenschaften;
- Ausgezeichnete Biokompatibilität.

Darüber hinaus war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines entsprechenden beschichteten Substrates. Weitere (Teil-)Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den beigefügten Patentansprüchen und der vorliegenden Beschreibung.

Die vorstehend genannten Aufgaben werden durch beschichtete Substrate, Verfahren und Verwendungen gelöst, wie sie in den beigefügten Ansprüchen definiert sind. Bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen, insbesondere werden die Aufgaben gelöst durch

ein beschichtetes Substrat umfassend

- als Substrat einen Grundkörper

sowie darauf angeordnet

- eine erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan

und

- eine zweite Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid,

wobei die zweite Schicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens so aus einer Ausgangsschicht erzeugt wurde, dass die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren.

Ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat umfasst als das zu beschichtende Substrat einen Grundkörper sowie auf diesem angeordnet zumindest zwei voneinander unterscheidbare, d.h. insbesondere bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung unterschiedliche, Schichten.

Bevorzugt sind dabei erfindungsgemäße beschichtete Substrate zur Verwendung als Implantat.

Der Grundkörper ist hinsichtlich seiner Abmessungen grundsätzlich nicht beschränkt.

Auf dem Grundkörper angeordnet ist eine erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan. Dies bedeutet, dass der Grundkörper ganz oder zumindest in Teilen mit einer ersten Schicht bedeckt ist, die sich hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung von der Zusammensetzung des Grundkörpers unterscheidet.

Die erste Schicht besteht bevorzugt überwiegend (auf die Stoffmenge bezogen), besonders bevorzugt vollständig aus metallischem Titan, wobei der Fachmann versteht, dass durchaus geringe Verunreinigungen vorliegen können. Bevorzugt ist der Gehalt an solchen Verunreinigungen in der ersten Schicht $\leq 0,5$ Gew.-%, besonders bevorzugt $\leq 0,1$ Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht.

Die erste Schicht kann auch lediglich Titan umfassen. Das Titan muss dabei in metallischer Form, das heißt als elementares Titan oder in Form einer Ti-Legierung vorliegen. Eine

Schicht, die beispielsweise aus Titansulfid besteht und somit Ti-Atome umfasst, ist im Sinne der vorliegenden Erfindung keine erste Schicht umfassend Titan.

Die erste Schicht umfasst bevorzugt ≤ 10 Gew.-% Niob und/oder Tantal, besonders bevorzugt ≤ 5 Gew.-% Niob und/oder Tantal, insbesondere bevorzugt überhaupt kein Niob und/oder Tantal, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht.

Ebenfalls auf dem Grundkörper angeordnet ist eine zweite Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid. Das bedeutet, dass die Oberfläche des Grundkörpers bzw. die Oberfläche des Grundkörpers bedeckende erste Schicht ganz oder zumindest teilweise mit einer zweiten Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid überzogen ist.

Die zweite Schicht kann neben Titanoxid auch andere Verbindungen, insbesondere Calciumphosphate, umfassen.

Der Begriff Titanoxid bezeichnet sämtliche binären chemischen Verbindungen der Elemente Titan und Sauerstoff, insbesondere jedoch Titan(II)-Oxid, Titan(III)-Oxid und Titan(IV)-Oxid. Der Fachmann weiß, dass das bei der elektrochemischen Oxidation von Titan vornehmlich gebildete Oxid das Titan(IV)-Oxid ist. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass in geringem Maße auch Titanoxide gebildet werden, in denen das Titan eine Oxidationsstufe kleiner als 4 aufweist. Bevorzugt sind jedoch beschichtete Substrate, wobei die zweite Schicht Titan(IV)-Oxid, d.h. TiO_2 , umfasst oder aus Titan(IV)-Oxid besteht.

Bevorzugt umfasst die zweite Schicht zumindest eine der in der Natur vorkommenden Modifikationen des Titan(IV)-Oxids, d.h. bevorzugt umfasst die zweite Schicht Rutil und/oder Anatas und/oder Brookit. Besonders bevorzugt umfasst die zweite Schicht ≥ 50 Gew.-%, besonders bevorzugt ≥ 75 Gew.-%, Anatas, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht.

Erfindungsgemäß wurde die zweite Schicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens so aus einer Ausgangsschicht erzeugt, dass die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren. Das bedeutet, dass die erste Schicht und die zweite Schicht beide aus einer Ausgangsschicht erzeugt wurden, in dem ein Teil der Ausgangsschicht durch ein MAO-Verfahren zu der zweiten Schicht oxidiert wurde. Der verbleibende, nicht oxidierte Teil der Ausgangsschicht bildet im erfindungsgemäßen beschichteten Substrat die erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan. Demnach entspricht die Ausgangsschicht, aus der die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren, hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung im Wesentlichen der ersten Schicht. Dies bedeutet, dass auch die Ausgangsschicht Titan umfasst oder aus Titan besteht.

Der Ausdruck „MAO-Verfahren“ bezeichnet die „micro-arc oxidation“ (MAO). Dieses Verfahren ist dem Fachmann auch als „plasma electrolytic oxidation“ (PEO) bekannt. Es handelt sich um ein elektrochemisches Oberflächenbehandlungsverfahren zur Erzeugung von Oxidschichten auf Metallen. Das MAO-Verfahren kann grundsätzlich mit dem Anodisieren verglichen werden, verwendet jedoch deutlich höhere Spannungen, sodass es zu Entladungen kommt, die durch das resultierende Plasma die Struktur der gebildeten Oxidschicht bzw. der Oberfläche modifizieren.

Ein beispielhafter schematischer Aufbau des MAO-Verfahrens lässt sich Figur 1 entnehmen. Das zu beschichtende Substrat (1) wird als Anode mit einem Netzteil (8) verbunden und in einen Elektrolyt (3) eingegeben. Die Kathode (2) wird von elementarem Titan gebildet. Über den Rührfisch (4), das Thermometer (5), die Pumpe mit Wasserkühlung (6) und die Magnetrührplatte (7) lassen sich die Beschichtungsbedingungen weiter einstellen. Der MAO-Prozess kombiniert somit die elektrochemische Oxidation der Oberfläche mit einer Hochspannungsfunkenbehandlung und resultiert daher in einer charakteristischen Oberflächenmorphologie und Struktur der Oxidschicht.

Das MAO-Verfahren erzeugt im Gegensatz zur Anodisierung dicke, kompakte Oxidschichten mit porösem Charakter, wobei die Titanoxidschicht insbesondere auch schwefelfrei ist. Die charakteristische Morphologie der erhaltenen Oberfläche resultiert aus der Funkenentladung im MAO-Verfahren. Diese Entladung dringt in die zu oxidierende Schicht ein und hinterlässt eine kraterförmige Ausnehmung. Um die Ausnehmungen herum entstehen aus dem verdrängten Material dicke und kompakte Oxidschichten, die teilweise auch aus der ursprünglichen Oberfläche herausragen.

Der Fachmann ist durch die optische, insbesondere lichtmikroskopische, Inspektion der Oberfläche bzw. des Querschnitts der Schicht im Anschliff mit einem Rasterelektronenmikroskop in der Lage festzustellen, ob eine Schicht durch das MAO-Verfahren hergestellt wurde.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass, unabhängig von der chemischen Zusammensetzung des Grundkörpers, eine sehr gute Sterilisierbarkeit und eine ausgezeichnete Biokompatibilität sowie antibakterielle photokatalytische Eigenschaften mit erfindungsgemäßen beschichteten Substraten erzielt werden können, die als Substrat einen Grundkörper umfasst sowie darauf angeordnet eine erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan und eine zweite Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid, wobei die zweite Schicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens so aus einer Ausgangsschicht erzeugt wurde, dass die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren.

Die überraschend vorteilhaften Eigenschaften werden vermutlich durch die besondere Struktur der mittels MAO-Verfahren erzeugten zweiten Schicht umfassend oder bestehend

aus Titanoxid verursacht. Hierbei sind vermutlich insbesondere die verfahrensbedingten kraterförmigen Ausnehmung und die resultierende hohe Oberfläche sowie das Vorliegen guter Verankerungsmöglichkeiten für diesen überraschenden Effekt verantwortlich.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei das beschichtete Substrat ein Implantat ist.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu ≥ 80 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 99 Gew.-%, besonders bevorzugt zu $\geq 99,9$ Gew.-%, aus einem oder mehreren Materialien besteht, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Metallen, Keramiken, Polymeren und deren Kompositen, bevorzugt aus Polymeren oder Stählen besteht, besonders bevorzugt aus Polyetheretherketon besteht.

Entsprechende bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind besonders vorteilhaft, weil ihre mechanischen Eigenschaften sowie ihre Haltbarkeit und Beständigkeit, bedingt durch den hohen Anteil der angegebenen Materialien an der Gesamtmasse des Grundkörpers, maßgeblich durch die entsprechenden Eigenschaften der Materialien, d.h. von Metallen, Keramiken, Polymeren und deren Kompositen, bestimmt werden. Metalle, Keramiken und Polymere sowie deren Komposite weisen jeweils für den Einsatz als Implantat besonders günstige mechanische Eigenschaften auf und sind anderen Materialklassen, wie beispielsweise Gläsern, auch hinsichtlich ihrer Verarbeitbarkeit überlegen.

Besonders bevorzugt sind hinsichtlich der Materialklasse für das Substrat Polymere und Stähle. Beide Materialklassen zeichnen sich durch eine hohe Verfügbarkeit, eine hohe Beständigkeit und eine leichte Verarbeitbarkeit aus. Besonders bevorzugt wird Polyetheretherketon (PEEK) eingesetzt, welches wegen seiner guten mechanischen, thermischen und chemischen Eigenschaften bevorzugt ist. Zudem besitzt PEEK eine hohe Beständigkeit gegen Lösungsmittel, starke Säuren sowie gegen Hydrolyse und ist daher vorteilhaft. Es zeichnet sich zudem durch eine sehr geringe Wasseraufnahme aus. Des Weiteren ist PEEK selbst im gewissen Maße biokompatibel, sodass die Biokompatibilität des beschichteten Substrats vorteilhafterweise auch dann hoch ist, wenn der Grundkörper nicht vollständig von der zweiten Schicht bedeckt ist.

Bevorzugt ist auch ein erfindungsgemäßes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei der Grundkörper PEEK und einen Füllstoff umfasst.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die erste Schicht zu ≥ 70 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht.

und/oder

wobei die erste Schicht eine Dicke im Bereich von 0,25 bis 20 μm , bevorzugt 0,25 bis 10 μm , weiter bevorzugt im Bereich von 1 bis 6 μm , aufweist.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate zeigen in der Praxis eine besonders vorteilhafte Verbundfestigkeit. Bei der Oxidation mit Hilfe des MAO-Verfahrens sollte beachtet werden, dass neben der Ausgangsschicht nicht auch der unterliegende Grundkörper oxidiert wird. Aus diesem Grund ist es zielführend, dass unter der zweiten Schicht, als Überrest der Ausgangsschicht, eine erste Schicht des angegebenen Dicken verbleibt. Da die im Wesentlichen keramische bzw. kristalline zweite Schicht häufig eine zu geringe Adhäsion zu den im Grundkörper eingesetzten Materialien zeigt, ist es ebenfalls vorteilhaft, wenn die erste Schicht eine Mindestdicke behält, d.h. wenn bei der Herstellung nicht die Oxidation nahezu der gesamten Ausgangsschicht erfolgt.

Aufgrund von Kosten- und Verfügbarkeitsaspekten sowie ggf. der nachteiligen Verarbeitungseigenschaften des Titans gegenüber dem Material des Grundkörpers können jedoch dickere Titanschichten nachteilig sein.

Die Dicke der Schicht wird als mittlere Dicke der Schicht mit dem Rasterelektronenmikroskop an einem durchgeschnittenen (Querschnitt) und angeschliffenen beschichteten Substrat bestimmt. Hierbei wird die Dicke der Schicht an 20 verschiedenen Punkten des im Querschnitt betrachteten beschichteten Substrates bestimmt und das arithmetische Mittel gebildet.

Vorzugsweise werden die vorstehend als bevorzugt bezeichneten Merkmale miteinander kombiniert, dass bedeutet bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die erste Schicht zu ≥ 80 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht

und

wobei die erste Schicht eine Dicke im Bereich von 1 bis 6 μm aufweist.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die zweite Schicht zu ≥ 60 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 70 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht,

und/oder

wobei die zweite Schicht eine Dicke im Bereich von 0,1 bis 100 μm , bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 μm , besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 20 μm aufweist.

Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn die zweite Schicht einen besonders hohen Anteil an Titanoxid aufweist. Die Anwesenheit anderer Verbindungen in der zweiten Schicht kann sich hingegen negativ auf die Biokompatibilität und/oder die Sterilisierbarkeit des beschichteten Substrates auswirken.

Die angegebenen Dickenbereiche für die zweite Schicht sind bevorzugt, weil es bei kleineren Schichtdicken zu einer nicht vollständigen Ausprägung der Eigenschaften der zweiten Schicht kommt. Insbesondere die durch das MAO-Verfahren bedingte Ausbildung von Poren in der Oberfläche der zweiten Schicht ist bei niedrigeren Schichtdicken manchmal unvollständig.

Besonders große Schichtdicken erweisen sich nicht nur bei der Herstellung als erheblich aufwendiger, sondern können in manchen Fällen auch die Verbundfestigkeit des beschichteten Substrates reduzieren, da die Kohäsion in dicken keramischen bzw. kristallinen Schichten verschlechtert sein kann. Darüber hinaus ergibt sich bei großen Schichtdicken ein ungünstigeres Verhältnis zwischen Oberfläche und Volumen (d.h. zu der Masse der zweiten Schicht und zu dem in der Herstellung benötigten Materialbedarf), sodass entsprechende bevorzugte Substrate besonders effizient hinsichtlich des Materialbedarfs sind.

Die Dicke der Schicht wird als mittlere Dicke der Schicht mit dem Rasterelektronenmikroskop an einem durchgeschnittenen und angeschliffenen beschichteten (Querschnitt) Substrat bestimmt. Hierbei wird die Dicke der Schicht an 20 verschiedenen Punkten des im Querschnitt betrachteten beschichteten Substrates bestimmt und das arithmetische Mittel gebildet.

Vorzugsweise werden die vorstehend als bevorzugt bezeichneten Merkmale miteinander kombiniert, dass bedeutet bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die zweite Schicht zu ≥ 70 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht,

und

wobei die zweite Schicht eine Dicke im Bereich von 0,5 bis 50 μm , besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 20 μm aufweist.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die zweite Schicht über MAO-Poren verfügt, deren Verhältnis von Tiefe t , bestimmt als Differenz zwischen dem höchsten Punkt auf dem Grat der Pore und deren tiefsten Stelle, zum größten Durchmesser d , bestimmt am Grat der Pore in der senkrechten Draufsicht, ≥ 0.5 , bevorzugt ≥ 1 , besonders bevorzugt ≥ 2 ist,

wobei die Zahl der MAO-Poren bevorzugt im Bereich von 200 bis 2500 MAO-Poren pro cm^2 , weiter bevorzugt im Bereich von 500 bis 1500 MAO-Poren pro cm^2 , besonders bevorzugt im Bereich von 600 bis 800 MAO-Poren pro cm^2 , liegt,

wobei bevorzugt der Grund der MAO-Poren von Titanoxid gebildet wird,

wobei vorzugsweise der Flächenanteil der Oberfläche des Substrates mit MAO-Poren 1-30 (Flächen-%), bevorzugt 2-15 (Flächen-%), besonders bevorzugt 3-10 (Flächen-%) beträgt,

und/oder

wobei die zweite Schicht zu $\geq 40\%$, bevorzugt zu $\geq 50\%$, besonders bevorzugt $\geq$ zu 60% kristallin ist

und/oder

wobei die zweite Schicht Calciumphosphat umfasst

und/oder

wobei die zweite Schicht eine photokatalytische Aktivität aufweist.

Der Grat der Pore ist im Sinne der vorliegenden Anmeldung im Zweifelsfall die eine geschlossene theoretische Linie, die um die MAO-Pore herum auf der Probenoberfläche so angeordnet ist, dass

- a) sämtliche der in der senkrechten Draufsicht von der Linie umschlossenen Bereiche der MAO-Pore tiefer liegen als der höchste Punkt des Grates,
- b) jede Veränderung der Anordnung der Linie (z.B. durch ein Verschieben der bestehenden Linie oder durch eine Vergrößerung oder Verkleinerung der Linie) zu einer Abnahme der mittleren Höhe des Grates führt,
- c) und dabei die in der senkrechten Draufsicht umschlossene Fläche minimal ist.

Hierbei wird die Höhe jeweils entlang einer Achse bestimmt, die den tiefsten Punkt der MAO-Pore mit dem Mittelpunkt der in der senkrechten Draufsicht vom Grat umschlossenen Fläche verbindet.

Die Oberfläche der zweiten Schicht wird maßgeblich durch das bei der Erzeugung der zweiten Schicht verwendete MAO-Verfahren bestimmt, wobei die zweite Schicht vorteilhafterweise über MAO-Poren verfügt. MAO-Poren sind gekennzeichnet durch ein Verhältnis von Tiefe t , bestimmt als Differenz zwischen dem höchsten Punkt auf dem Grat der Pore und deren tiefsten Stelle, zum größten Durchmesser d , bestimmt am Grat der Pore in der senkrechten Draufsicht, ≥ 0.5 .

Eine hohe Biokompatibilität und Sterilisierbarkeit zeigt sich insbesondere dann, wenn die Zahl der MAO-Poren im Bereich von 200 bis 2500 MAO-Poren pro cm^2 liegt. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, dass das beschichtete Substrat eine besonders hohe Oberfläche hat, die viele Verankerungsmöglichkeiten bietet. Die Porosität der zweiten Schicht darf jedoch auch nicht zu hoch werden, da anderenfalls die Verbundstärke des beschichteten Substrates, insbesondere die Kohäsion in der zweiten Schicht, reduziert wird.

Die Bestimmung der Zahl der MAO-Poren erfolgt auf einer Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme der Oberfläche (Feldemissionsrasterelektronenmikroskop der Marke FEI Helios 600 (DualBeam), Beschleunigungsspannung 0,35 – 30 KV, Arbeitsabstand 1 – 10 mm, Auflösung: 0,9 nm bei 15 KV, direkte Aufsicht). Die Porenanzahl wird an den erzeugten REM Abbildungen automatisch in Image J (freeware zum Download im Internet, entwickelt vom National Institutes of Health NIH, USA) ausgezählt. Zuerst werden hierfür die Größenverhältnisse des Bildes festgelegt indem die Pixel des Größenbalkens berechnet werden. Anschließend werden die Poren in einem binären Bild bestimmt. Hierfür wird die Funktion „Image, Threshold“ verwendet, wodurch aus dem vorhandenen Bild die dunkel hinterlegten Bereiche, also die Löcher bzw. Poren, herausgesucht werden. Mit der „Analyze Particles“-Funktion werden die Poren automatisch ausgezählt.

Vorteilhafterweise ist auch der Grund von MAO-Poren von einer Titanoxidschicht bedeckt, so dass sich auch am Grund der MAO-Poren, d.h. an der ganzen Oberfläche des beschichteten Substrates, die Vorteile der Titandioxid Beschichtung ergeben.

Die Belegung der Oberfläche des beschichteten Substrates mit MAO-Poren ist ein Maß für die Zahl und Größe der durch das MAO-Verfahren erzeugten Poren und gibt das Verhältnis der Öffnungsfläche sämtlicher MAO-Poren zur Gesamtoberfläche des Substrats in der senkrechten Draufsicht an. Zur Bestimmung der Belegung der Oberfläche wird auf einer Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme der Oberfläche (Feldemissionsrasterelektronenmikroskop der Marke FEI Helios 600 (DualBeam), Beschleunigungsspannung 0,35 – 30 KV, Arbeitsabstand 1 – 10 mm, Auflösung: 0,9 nm bei 15 KV, direkte Aufsicht) der von den

MAO-Poren belegte Anteil der betrachteten Gesamtoberfläche bestimmt. Die Belegte Fläche wird an den erzeugten REM Abbildungen, wie vorstehend erläutert automatisch in Image J (freeware zum Download im Internet, entwickelt vom National Institutes of Health NIH, USA) ausgewertet. Die Belegung der Oberfläche des Substrates mit MAO-Poren kennzeichnet somit im Sinne der vorliegenden Anmeldung die Porosität, d.h. die Ausfüllung, der obersten Lage der zweiten Schicht in der 2D-Projektion.

Da die Biokompatibilität des beschichteten Substrates maßgeblich verbessert wird, wenn an der Oberfläche das kristalline Titanoxid vorliegt, ist es bevorzugt, dass die zweite Schicht zu einem großen Teil kristallin ist. Für entsprechende bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate zeigt sich insbesondere auch eine besonders ausgeprägte Oberflächenhärte, wodurch eine besonders positive Beständigkeit erreicht wird. Zudem wandelt sich kristallines Titandioxid im Gegensatz zu amorphen Titandioxid thermodynamisch besonders stabil, so dass besonders stabile beschichtete Substrate erhalten werden.

Erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind dann bevorzugt, wenn die zweite Schicht, zusätzlich zum Titanoxid auch Calciumphosphat, insbesondere Hydroxylapatit, umfasst. Das Vorliegen von Calciumphosphat ist besonders vorteilhaft, weil Calciumphosphat eine zusätzliche bioaktive Substanz darstellt, die auf der Oberfläche des beschichteten Substrats vorliegt. Das Calciumphosphat führt in vielen Fällen zu einer verbesserten Zelladhäsion am beschichteten Substrat. Entsprechend bevorzugte beschichtete Substrate können zudem besonders einfach hergestellt werden, wenn das MAO-Verfahren in einem Elektrolyten erfolgt, der Calcium- und Phosphat-Ionen umfasst.

Bevorzugt sind darüber hinaus erfindungsgemäße beschichtete Substrate, die über eine mittels dem MAO-Verfahren nanostrukturierte und teilweise kristalline TiO_2 -Oberfläche verfügen, die in Verbindung mit der photokatalytischen Aktivität von Titandioxid eine photokatalytische Aktivität aufweisen. Diese photokatalytische Aktivität der zweiten Schicht ist vorteilhaft, weil auf diesem Weg die Sterilisation des beschichteten Substrates beispielsweise durch UV-Licht erfolgen bzw. durch UV-Licht unterstützt werden kann.

Besonders bevorzugt werden vorstehend als bevorzugt oder besonders bevorzugt bezeichnete Merkmale miteinander kombiniert.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die Ausgangsschicht unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, bevorzugt eines PVD-Verfahrens, besonders bevorzugt eines Sputter-Verfahrens, erzeugt wurde.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind vorteilhaft, weil sie eine hohe Verbundfestigkeit zeigen. Durch das MAO-Verfahren resultieren sowohl die erste Schicht als auch die zweite Schicht aus der ursprünglich auf dem Grundkörper applizierten Ausgangsschicht, deren Oberfläche mit dem MAO-Verfahren oxidiert wird. Die Adhäsion zwischen der ersten Schicht und dem Grundkörper wird somit wesentlich auch durch das Verfahren bestimmt, mit dem die Ausgangsschicht erzeugt wurde. Bevorzugt wird die Ausgangsschicht, aus der die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren, unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder eines CVD-Verfahrens hergestellt. Diese Begriffe bezeichnen physikalische bzw. chemische Gasphasenabscheidungsverfahren. Entsprechende Verfahren sind dem Fachmann bekannt.

Die Erzeugung der Ausgangsschicht mit Hilfe dieser Verfahren ist bevorzugt, weil PVD- und CVD-Verfahren eine einfache und zuverlässige Beschichtung des Grundkörpers ermöglichen und dabei insbesondere zu einer besonders gleichmäßigen, dichten und defektarmen Ausgangsschicht mit einer sehr genau einstellbaren chemischen Zusammensetzung führen. Dabei ist die Adhäsion entsprechender Schichten am Grundkörper besonders hoch.

Aus mittels PVD- oder CVD-Verfahren hergestellten Ausgangsschichten kann mit dem MAO-Verfahren eine besonders vorteilhafte zweite Schicht erzeugt werden, die gemeinsam mit der verbleibenden ersten Schicht eine hohe Adhäsion am Grundkörper aufweist.

Besonders bevorzugt zur Aufbringung ist das Sputter-Verfahren welches auch als Kathodenzerstäubung bezeichnet wird. Bei diesem Vorgang werden Metallatome aus einem Festkörper durch Beschuss mit energiereichen Ionen herausgelöst und in die Gasphase überführt. Durch Abscheidung der herausgelösten Atome auf der Oberfläche des Grundkörpers wird die entsprechende Schicht erzeugt.

Das zum Erzeugen der Ausgangsschicht verwendete Verfahren beeinflusst die Struktur und die Eigenschaften der aus der Ausgangsschicht resultierenden ersten Schicht und lässt sich in erfindungsgemäßen beschichteten Substraten aus den Eigenschaften der ersten Schicht erkennen.

Ganz besonders bevorzugt ist auch ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei die Ausgangsschicht unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens erzeugt wurde, wobei vorzugsweise zwischen dem Substrat und einer Gegenelektrode durch eine BIAS-Spannung ein elektrisches Feld erzeugt wurde.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei die Oberfläche des Grundkörpers vor der Beschichtung ganz oder zumindest in Bereichen durch mechanische Behandlung und/oder chemische Behandlung modifiziert wurde, wobei vorzugsweise die Oberfläche in den modifizierten Bereichen eine gemittelte Rautiefe R_z im Bereich von 1 bis 200 μm , bevorzugt im Bereich von 2 bis 100 μm , aufweist und/oder

wobei die Oberfläche des Grundkörpers vor der Beschichtung ganz oder zumindest in Bereichen durch Plasmaätzung modifiziert wurde und/oder

wobei zwischen dem Grundkörper und der ersten Schicht eine dritte Schicht angeordnet ist, die unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens erzeugt wurde,

wobei die dritte Schicht vorzugsweise durch das PECVD-Verfahren erzeugt wurde,

wobei die dritte Schicht besonders bevorzugt unter Verwendung einer BIAS-Spannung erzeugt wurde

und/oder

wobei die dritte Schicht vorzugsweise aus anorganischen Materialien besteht

und/oder

vorzugsweise eine Schichtdicke $\leq 1 \mu\text{m}$ aufweist.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind deshalb vorteilhaft, weil sie über eine besonders hohe Adhäsion zwischen dem Grundkörper sowie der ersten Schicht verfügen, so dass eine besonders hohe Verbundfestigkeit resultiert.

Ursächlich für diese vorteilhafte Eigenschaft ist die vorhergehende Oberflächenaktivierung des Grundkörpers, die in einer verbesserten Adhäsion der aufgetragenen Ausgangsschicht bzw. der ersten Schicht am Grundkörper resultiert. An dieser Grenzfläche zeigt sich häufig der geringste Zusammenhalt des Systems, so dass die Verbesserung der Adhäsion an dieser Grenzfläche unmittelbar die gesamte Verbundfestigkeit des beschichteten Substrates verbessert.

Durch die mechanische und/oder chemische Behandlung der Oberfläche des Grundkörpers kommt es neben einer Reinigung des Grundkörpers insbesondere zu einer Aufrauung der Oberfläche und damit zu einer Oberflächenvergrößerung. Die Adhäsion zwischen zwei Schichten ist regelmäßig proportional zu der Oberfläche der Kontaktfläche, sodass die vorteilhaften Verbundstärken erfindungsgemäßer beschichteter Substrate hierdurch erklärt werden können.

Verfahren zur mechanischen Behandlung sind dem Fachmann bekannt und umfassen beispielsweise das Schleifen oder das Drehen. Die chemische Behandlung erfolgt durch Kontaktieren der Oberfläche des Grundkörpers mit einer gegenüber dem Grundkörper reaktiven Chemikalie und wird auch als Beizen bezeichnet. Abhängig vom Substrat handelt es sich bei der verwendeten Chemikalie beispielsweise um eine starke Säure oder eine starke Lauge.

Die gemittelte Rautiefe R_z ist die Summe aus der Höhe der größten Profilspitze und der Tiefe des größten Profiltals innerhalb einer Einzelmessstrecke l_r , wobei R_z aus Mittelung der Ergebnisse von 5 Einzelmessstrecken ergibt. Die Höhe der größten Profilspitze und die Tiefe des größten Profiltals werden für jede der 5 Einzelmessstrecken an einem angeschnittenen (Querschnitt) und angeschliffenen Grundkörper bestimmt.

Die Oberfläche des Grundkörpers kann bevorzugt auch durch Plasmaätzung aktiviert werden, sodass bevorzugte erfindungsgemäß beschichtete Substrate mit einer besonders hohen Haltbarkeit und Verbundfestigkeit erhalten werden. Besonders bevorzugt ist die Plasmaätzung für Kunststoffsubstrate, da es bei diesen über den Reinigungs- und Aufrauungseffekt hinaus auch zu einer chemischen Modifikation der Oberfläche durch die im Plasma enthaltenen reaktiven Spezies kommt, die eine darüber hinausgehende chemische oder physikalische Anbindung der später aufgetragenen Ausgangsschicht ermöglichen.

Zudem lässt sich eine hohe Verbundfestigkeit auch durch das Aufbringen einer haftvermittelnden dritten Schicht mittels eines PVD- oder CVD-Verfahrens realisieren. Dieser Vorgang wird häufig ebenfalls dem Bereich der Oberflächenaktivierung zugerechnet. Hierfür wird eine haftvermittelnde dritte Schicht auf der Oberfläche des Grundkörpers aufgebracht, die eine höhere Adhäsion zum Grundkörper und zu der Ausgangsschicht, bzw. der ersten Schicht zeigt als es die Ausgangsschicht bzw. die erste Schicht zum Grundkörper zeigt. Entsprechende haftvermittelnde Schichten bestehen vorzugsweise aus anorganischen Materialien und sind dem Fachmann bekannt. Entsprechende bevorzugte erfindungsgemäß beschichtete Substrate weisen somit zwischen dem Grundkörper und der ersten Schicht eine entsprechende dritte Schicht auf. Besonders günstige Verbesserungen der Verbundfestigkeit zeigen sich insbesondere dann, wenn Dicke der dritten Schicht $\leq 1 \mu\text{m}$ ist. Besonders vorteilhaft ist es, wenn die dritte Schicht durch das PECVD-Verfahren, d.h. durch plasmaunterstützte chemische Gasphasenabscheidung, erzeugt wurde. Die Dissoziation der Moleküle des Reaktionsgases erfolgt beim PECVD-Verfahren durch die beschleunigten Elektronen im Plasma. Im Plasma werden Radikale und Ionen erzeugt, die die Schichtabscheidung auf dem Substrat bewirken. Die Gastemperatur im Plasma erhöht sich dabei vorteilhafterweise nur geringfügig, sodass im Gegensatz zur CVD-Verfahren auch temperaturempfindlichere Materialien beschichtet werden können.

Der Aufbau eines entsprechenden bevorzugten erfindungsgemäßen beschichteten Substrats ist in Figur 2, Teil e) schematisch dargestellt. Auf dem Grundkörper (1) sind die dritte Schicht (2), die erste Schicht (3) und die zweite Schicht (4) angeordnet.

Insbesondere bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu $\geq 99,9$ Gew.-% aus Polyetheretherketon besteht

und

wobei zwischen dem Grundkörper und der ersten Schicht eine dritte Schicht angeordnet ist, die unter Verwendung des PECVD-Verfahrens erzeugt wurde,

wobei die dritte Schicht vorzugsweise unter Verwendung einer BIAS-Spannung erzeugt wurde

und/oder

wobei die dritte Schicht vorzugsweise aus anorganischen Materialien besteht

und/oder

vorzugsweise eine Schichtdicke $\leq 1 \mu\text{m}$ aufweist.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind deshalb vorteilhaft, weil sie über eine besonders hohe Adhäsion zwischen dem Grundkörper und den auf diesem angeordneten Schichten sowie eine besonders hohe Korrosionsstabilität verfügen. Durch die Beschichtung unter Verwendung des PECVD-Verfahren wird eine besonders große Kontaktfläche zwischen dem Grundkörper und der dritten Schicht erhalten sowie eine besonders innige Verzahnung zwischen dem Grundkörper und der dritten Schicht erhalten, die zu einer besonders hohen Verbundfestigkeit führen. Dieser vorteilhafte Effekt wird dadurch erzielt, dass das Beschichten und die Oberflächenaktivierung im PECVD-Verfahren in einem Schritt, d.h. gleichzeitig, erfolgen.

Die Verwendung einer BIAS-Spannung, d.h. einer Beschleunigungsspannung zwischen dem Substrat und der Elektrode, bei der Erzeugung der dritten Schicht lässt sich im Zweifelsfall am erfindungsgemäßen Substrat daran erkennen, dass die Konzentration der Bestandteile der dritten Schicht in den oberflächennahen Bereichen des Grundkörpers, d.h. im Bereich des Grundkörper an der Kontaktfläche zur dritten Schicht, gegenüber dem restlichen Grundkörper erhöht ist.

Demgemäß besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei die Konzentration an Bestandteilen, aus denen die dritte Schicht besteht, in der Oberfläche des Grundkörpers bis zu einer Tiefe von 20 µm gegenüber dem restlichen Grundkörper erhöht ist.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei der Verbund aus Grundkörper, und sämtlichen Schichten

über eine Haftfestigkeit von ≥ 3 MPa, bevorzugt ≥ 4 MPa, verfügt

und/oder

bei Zugbelastung senkrecht zur Substratoberfläche ein Kohäsionsbruch im Grundkörper erfolgt.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate sind besonders vorteilhaft, weil die Adhäsion der die Biokompatibilität und Sterilisierbarkeit bedingenden Schichten besonders hoch ist und entsprechende beschichtete Substrate somit besonders belastbar sind, ohne dass es zu einem Versagen der Beschichtung, beispielsweise durch Abplatzen, kommt. Entsprechende erfindungsgemäß beschichtete Substrate sind somit auch für besonders anspruchsvolle Anwendung geeignet, in denen die beschichteten Substrate über längere Zeiträume starken mechanischen Belastungen ausgesetzt sind. Besonders vorteilhaft sind entsprechende erfindungsgemäße beschichtete Substrate auch, weil die Belastbarkeit des entsprechenden Substrates im Wesentlichen durch die mechanischen Eigenschaften des Grundkörpers bestimmt wird und die Adhäsion der Beschichtung am Grundkörper größer ist als die Kohäsionskräfte im Grundkörper selbst. Damit kommt es zu einem Kohäsionsbruch im Grundkörper, bevor es zu einem Versagen der Beschichtung kommt. Dies ist für die Verarbeitung und die Anpassung der beschichteten Substrate an die in der Praxis gestellten Anforderungen besonders günstig.

Die erfindungsgemäßen und bevorzugten erfindungsgemäßen beschichteten Substrate sind, wie aus den vorstehenden Ausführungen deutlich wird, durch eine Schichtstruktur gekennzeichnet, wobei die erste Schicht zwischen dem Grundkörper und der zweiten Schicht, wobei eine gegebenenfalls vorhandene dritte Schicht zwischen dem Grundkörper und der ersten Schicht liegt.

Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu ≥ 99 Gew.-%, aus Polyetheretherketon besteht

und/oder

wobei die erste Schicht zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht

und/oder

wobei die zweite Schicht zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht

und/oder

wobei die erste Schicht vollständig zwischen dem Substrat und der zweiten Schicht angeordnet ist

und/oder

wobei die Ausgangsschicht unter Verwendung eines Sputter-Verfahrens erzeugt wurde.

Zudem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines beschichteten Substrats nach einem der vorangehenden Ansprüche, umfassend die Schritte:

- a) Bereitstellen eines Grundkörpers
- b) Beschichten des Grundkörpers mit einer Ausgangsschicht umfassend oder bestehend aus Titan
- c) Oxidieren der vom Grundkörper abgewandten Seite der Ausgangsschicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens zur Erzeugung einer zweiten Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid und einer ersten Schicht umfassend oder bestehend aus Titan.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders vorteilhaft, weil es besonders einfach und unanfällig für Störungen ist sowie unter Verwendung etablierter Beschichtungsverfahren durchgeführt werden kann. Zudem ist das Verfahren besonders Prozesssicher und führt zu Produkten mit einer besonders konstanten Qualität. Darüber hinaus weist das Verfahren eine hohe Flexibilität hinsichtlich des einzusetzenden Grundkörpers auf.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu ≥ 80 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 99 Gew.-%, besonders bevorzugt zu $\geq 99,9$ Gew.-%, aus einem oder mehreren Materialien besteht, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Metallen, Keramiken, Polymeren und deren Kompositen, bevorzugt

aus Polymeren oder Stählen besteht, besonders bevorzugt aus Polyetheretherketon besteht

und/oder

wobei das beschichtete Substrat ein Implantat ist

und/oder

wobei die Ausgangsschicht zu ≥ 70 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht

und/oder

wobei die zweite Schicht zu ≥ 50 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 70 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht,

und/oder

wobei die zweite Schicht über MAO-Poren verfügt, deren Verhältnis von Tiefe t , bestimmt als Differenz zwischen dem höchsten Punkt auf dem Grat der Pore und deren tiefsten Stelle, zum größten Durchmesser d , bestimmt am Grat der Pore in der senkrechten Draufsicht, ≥ 0.5 , bevorzugt ≥ 1 , besonders bevorzugt ≥ 2 ist,

wobei die Zahl der MAO-Poren bevorzugt im Bereich von 200 bis 2500 MAO-Poren pro cm^2 , weiter bevorzugt im Bereich von 500 bis 1500 MAO-Poren pro cm^2 , besonders bevorzugt im Bereich von 600 bis 800 MAO-Poren pro cm^2 , liegt,

wobei bevorzugt der Grund der MAO-Poren von Titanoxid gebildet wird,

wobei vorzugsweise der Flächenanteil der Oberfläche des Substrates mit MAO-Poren 1-30 (Flächen-%), bevorzugt 2-15(Flächen-%), besonders bevorzugt 3-10 (Flächen-%) beträgt

und/oder

wobei die zweite Schicht zu $\geq 40\%$, bevorzugt $\geq 50\%$, besonders bevorzugt $\geq 60\%$ kristallin ist

und/oder

wobei die zweite Schicht Calciumphosphat umfasst.

Ein entsprechend bevorzugtes erfindungsgemäßes Verfahren ist vorteilhaft, weil mit diesem Verfahren bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate, wie sie vorstehend offenbart werden, hergestellt werden können. Die vorstehend offenbarten Vorteile treffen entsprechend auf das bevorzugte erfindungsgemäße Verfahren zu.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet),

wobei das Beschichten in Schritt b) unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, bevorzugt eines PVD-Verfahrens, besonders bevorzugt eines Sputter-Verfahrens, erfolgt

und/oder

wobei vor Schritt b) die Oberfläche des Grundkörpers ganz oder zumindest in Bereichen durch mechanische Behandlung und/oder chemische Behandlung und/oder durch Plasmaätzung modifiziert wird

und/oder

wobei vor Schritt b) der Grundkörper mit einer dritten Schicht beschichtet wird, wobei die dritte Schicht

unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, vorzugsweise unter Verwendung des PECVD-Verfahrens, erzeugt wird,

wobei die dritte Schicht besonders bevorzugt unter Verwendung einer BIAS-Spannung erzeugt wurde

und/oder

aus anorganischen Materialien besteht

und/oder

eine Schichtdicke $\leq 1 \mu\text{m}$ aufweist.

Ein entsprechend bevorzugtes erfindungsgemäßes Verfahren ist bereits deshalb vorteilhaft, weil mit diesem Verfahren bevorzugte erfindungsgemäße beschichtete Substrate, wie sie vorstehend offenbart werden, hergestellt werden können. Die vorstehend offenbarten Vorteile treffen entsprechend auf das bevorzugte erfindungsgemäße Verfahren zu.

Entsprechend bevorzugte erfindungsgemäße Verfahren sind jedoch auch deshalb besonders vorteilhaft, weil der Einsatz von Verfahren der Oberflächenaktivierung, d.h. durch mechanische Behandlung, chemische Behandlung, Plasmaätzung und/oder die Applikation einer Haftvermittlerschicht, die Prozesssicherheit wesentlich erhöht wird, da es durch die verbesserte Adhäsion der Beschichtung am Grundkörper zu einem geringeren Anteil an Ausschuss und Fehlproduktion kommt.

Figur 2 zeigt schematisch die als Zwischen- bzw. Endprodukt in einem beispielhaften bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Substrate. Teil a) zeigt schematisch den unbehandelten und unbeschichteten Grundkörper (1). Die Oberfläche des Grundkörpers wird in Teil b) aufgeraut und in Teil c) mit einer als Haftvermittler fungierenden dritten Schicht (2) beschichtet. In Teil d) erfolgt die Applikation der Ausgangsschicht auf die dritte Schicht. In Schritt e) werden durch das MAO-Verfahren aus der Ausgangsschicht die erste Schicht (3) und die zweite Schicht (4) erzeugt, so dass ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat erhalten wird.

Bevorzugt ist auch ein erfindungsgemäßes Verfahren (vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet), wobei der Grundkörper PEEK und einen Füllstoff umfasst.

Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung des MAO-Verfahrens zum Herstellen eines erfindungsgemäßen beschichteten Substrats und/oder in einem erfindungsgemäßen Verfahren.

Die erfindungsgemäße Verwendung des MAO-Verfahrens ist besonders vorteilhaft, weil sie zum Herstellen eines erfindungsgemäßen Substrates und/oder in einem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgen kann.

Teil der Erfindung ist außerdem die Verwendung eines erfindungsgemäßen beschichteten Substrates als Implantat. Wie bereits oben ausführlich angedeutet, ist die erfindungsgemäß vorzusehende Beschichtung besonders gut sterilisierbar und biokompatibel, sodass sie sich für den genannten Verwendungszweck selbstverständlich besonders eignet.

Figurenbeschreibung:

Figur 1 offenbart schematisch einen beispielhaften Aufbau des MAO-Verfahrens. Das zu beschichtende Substrat (1) wird als Anode mit einem Netzteil (8) verbunden und in einen Elektrolyt (3) eingegeben. Die Kathode (2) wird von elementarem Titan gebildet. Über den Rührfisch (4), das Thermometer (5), die Pumpe mit Wasserkühlung (6) und die Magnetrührplatte (7) lassen sich die Beschichtungsbedingungen weiter einstellen.

Figur 2 offenbart schematisch die als Zwischen- bzw. Endprodukt in einem beispielhaften bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Substrate. Teil a) offenbart schematisch den unbehandelten und unbeschichteten Grundkörper (1). Die Oberfläche des Grundkörpers wird in Teil b) aufgeraut und in Teil c) mit einer als Haftvermittler fungierenden dritten Schicht (2) beschichtet. In Teil d) erfolgt die Applikation der Ausgangsschicht auf die dritte Schicht. In Schritt e) werden durch das MAO-Verfahren aus der Ausgangsschicht die erste Schicht (3) und die zweite Schicht (4) erzeugt, so dass ein erfindungsgemäßes beschichtetes Substrat erhalten wird.

Die Bestimmung der Zusammensetzung des Substrates sowie sämtlicher Schichten erfolgt durch die Kombination von REM/EDX mit XPS wie nachfolgend am Beispiel erläutert.

Die Untersuchungen am Rasterelektronenmikroskop wurden mit einem Feldemissions-Rasterelektronenmikroskop (FESEM) der Marke FEI Helios 600 (DualBeam) durchgeführt. Die Abbildungen der Oberflächen der untersuchten angeschliffenen Probenquerschnitte wurden bei einer Beschleunigungsspannung von 0,35-30 kV in einem Arbeitsabstand von 1-10 mm erzeugt. Die spezifizierte Auflösung des Gerätes beträgt 0,9 nm bei 15 kV und optimalem Arbeitsabstand bzw. 1 nm bei 15 kV im Koinzidenzpunkt. Zur Bildgebung wurden für die Sekundär- oder die Rückstreuелектронен ein Everhart-Thornley- oder ein In-Lense-Detektor verwendet. Die Oberflächen werden auf ihre elementare Zusammensetzung mit Hilfe eines Elektronenstrahls hin untersucht. Die von den enthaltenen Elementen zurückgestrahlte Energie ist jeweils spezifisch für das angeregte Atom, welches somit identifiziert werden kann. Die Ergebnisse werden für 20 Messpunkte aufgenommen und das arithmetische Mittel gebildet.

Zur Unterstützung der REM/EDX Ergebnisse wird die Oberfläche mit XPS auf ihre elementare Zusammensetzung hin untersucht. Dadurch wird die Information der chemischen Bindung der Elemente erhalten. Jedes ermittelte Element besitzt eine spezifische Bindungsenergie, welche charakteristisch für dieses ist und somit auch zur Analyse dient. XPS-Messungen (ESCA-Messungen) wurden mit dem Spektrometer KRATOS AXIS Ultra der Firma Kratos Analytical durchgeführt. Die Kalibrierung des Messgerätes wurde so vorgenommen, dass der aliphatische Anteil des C 1s Peaks bei 285,00 eV liegt. Die Analyse kammer war mit einer Röntgenquelle für monochromatisierte Al K α -Strahlung, einer Elektronenquelle als Neutralisator und einem Quadrupolmassenspektrometer ausgerüstet. Weiterhin verfügte die Anlage über eine magnetische Linse, welche die Photoelektronen über einen Eintrittsschlitz in einen Halbkugelanalysator fokussierte. Während der Messung zeigte die Oberflächennormale auf den Eintrittsschlitz des Halbkugelanalysators. Die Passenergie betrug bei der Bestimmung der Stoffmengenverhältnisse jeweils 160 eV. Bei der Bestimmung der Peak-Parameter betrug die Passenergie jeweils 20 eV. Als Referenzmaterial wurde das Polydimethylsiloxan Silikonöl DMS-T23E der Firma Gelest Inc. (Morrisville,

USA) verwendet. Dieses trimethylsiloxyl-terminierte Silikonöl besitzt eine kinematische Viskosität von 350 mm²/s ($\pm 10\%$) und eine Dichte von 0,970 g/mL bei 25 °C sowie ein mittleres Molekulargewicht von ca. 13650 g/mol. Das ausgewählte Material zeichnet sich durch einen extrem geringen Anteil an verdampfbaren Bestandteilen aus: nach 24 Stunden bei 125 °C und 10⁻⁵ Torr Vakuum wurden weniger als 0,01% flüchtige Anteile nachgewiesen (nach ASTM-E595-85 und NASA SP-R0022A). Das Silikonöl wurde mit Hilfe eines Spin-Coating-Prozesses als 40 bzw. 50 nm dicke Schicht auf einen Siliziumwafer aufgetragen; dabei wurde als Lösemittel Hexamethyldisiloxan verwendet. Mit der oben beschriebenen Vorgehensweise ergibt sich für das Silikonöl DMS-T23E die in Tabelle 1 angegebene atomare Zusammensetzung. Die Bindungsenergien der Elektronen sind ebenfalls aufgeführt.

Tab. 1 Chemische Zusammensetzung und Bindungsenergie von Silikonöl DMS-T23E

Element	Si	O	C
Konzentration [Atom-%]	24,76	25,40	49,84
Bindungsenergie [eV]	102,39	532,04	285,00

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen weiter erläutert.

Beispiel 1:

Ein Grundkörper bestehend zu ≥ 99 Gew.-% aus PEEK (PEEK-Substrat) wird in einem ersten Schritt mit einer Haftvermittlungsschicht versehen. Hierzu wird das Substrat mittels eines ionenunterstützten Hochfrequenz (HF)-Plasmapolymerisationsprozesses beschichtet. Als Precursoren für die Primerschicht werden Hexamethyldisiloxan (HMDSO) und Sauerstoff verwendet. Der Plasmareaktor hat ein Volumen von 50 cm x 50 cm x 50 cm und wird mit Hilfe einer Turbodrumpumpe (520 l/s) evakuiert. Die Substrate werden auf der 30 cm x 20 cm großen Elektrodenplatte befestigt. Nach dem Erreichen des Basisdrucks von $1 \cdot 10^{-4}$ mbar, wird der Sputterätzprozess ($O_2=80$ sccm, $U_{Bias}=800$ V, $t=60$ s) durchgeführt. Anschließend wird HMDSO mit einem Fluss von 2 sccm in den Reaktor eingelassen, ohne dass das Plasma ausgeschaltet wird. Der Plasmagenerator regelt die eingespeiste Leistung so, dass sich eine BIAS-Spannung von 800 V einstellt. Nach einer Beschichtungszeit von 300 s wird der HMDSO-Fluss auf 0 sccm gesetzt, um abschließend die Oberfläche für 30 s zu aktivieren ($O_2=80$ sccm, $U_{Bias}=800$ V).

Die Metallisierung des vorbeschichteten PEEK-Substrats erfolgt im gleichen Reaktor durch HF-Magnetronputtern. Das Magnetron hat einen Durchmesser von 250 mm. Als Targetmaterial wird metallisches Titan (Reinheit: 99,9 %) verwendet. Als Arbeitsgas wird, nachdem der Basisdruck von $1 \cdot 10^{-6}$ mbar erreicht wurde, Argon mit einem Fluss von 120 sscm in die Kammer gegeben. Die Sputterleistung beträgt konstant 2000 W. Es wird ein Abstand von 45 cm von Target und Substrat gewählt, so dass keine thermische Belastung des PEEK-Substrats erfolgt. Nach einer Prozessdauer von 2 Stunden wird eine 4 µm dicke Titanschicht auf dem PEEK-Substrat erhalten.

Beispiel 2:

Ein Grundkörper bestehend zu ≥ 99 Gew.-% aus PEEK (PEEK-Substrat) wird in einem ersten Schritt mit einer Haftvermittlungsschicht versehen. Hierzu wird das Substrat mittels eines ionenunterstützten Hochfrequenz (HF)-Plasmapolymerisationsprozesses beschichtet. Als Precursoren für die Primerschicht werden Hexamethyldisiloxan (HMDSO) und Sauerstoff verwendet. Der Plasmareaktor hat ein Volumen von 50 cm x 50 cm x 50 cm und wird mit Hilfe einer Turbodrumpumpe (520 l/s) evakuiert. Die Substrate werden auf der 30 cm x 20 cm großen Elektrodenplatte befestigt. Nach dem Erreichen des Basisdrucks von $1 \cdot 10^{-4}$ mbar, wird der Sputterätzprozess ($O_2=80$ sccm, $U_{Bias}=800$ V, $t=60$ s) durchgeführt. Anschließend wird HMDSO mit einem Fluss von 2 sccm in den Reaktor eingelassen, ohne dass das Plasma ausgeschaltet wird. Der Plasmagenerator regelt die eingespeiste Leistung so, dass sich eine BIAS-Spannung von 800 V einstellt. Nach einer Beschichtungszeit von 300 s wird der HMDSO-Fluss auf 0 sccm gesetzt, um abschließend die Oberfläche für 30 s zu aktivieren ($O_2=80$ sccm, $U_{Bias}=800$ V).

Die Metallisierung des vorbeschichteten PEEK-Substrats erfolgt im gleichen Reaktor durch DC-Magnetronsputter. Das Magnetron hat einen Durchmesser von 250 mm. Als Targetmaterial wird metallisches Titan (Reinheit: 99,9 %) verwendet. Als Arbeitsgas wird, nachdem der Basisdruck von $1 \cdot 10^{-6}$ mbar erreicht wurde, Argon mit einem Fluss von 120 sscm in die Kammer gegeben. Die Sputterleistung beträgt konstant 3000 W. Es wird ein Abstand von 45 cm von Target und Substrat gewählt, so dass keine thermische Belastung des PEEK-Substrats erfolgt. Nach einer Prozessdauer von 15 Stunden wird eine 4 µm dicke Titanschicht auf dem PEEK-Substrat erhalten.

Beispiel 3:

Zur Erzeugung der porösen Titandioxid-Oberflächen wurden die in Beispiel 1 und Beispiel 2 hergestellten Substrate mit Hilfe des MAO-Verfahrens behandelt, um die Proben E1 und E2 zu erhalten. Zur MAO-Behandlung wurde ein Calciumphosphat-Elektrolyt verwendet.

Als Spannungsquelle wurde das Netzteil EA PS 8360 15T (0 - 360 V, 0 – 15 A, 1500 W) der Firma EA Elektro-Automatik GmbH & Co. KG (Viersen, Deutschland) verwendet. Ausgehend von einer Startspannung von $V_{\min} = 1$ V wurde die Spannung über 180 s auf $V_{\max} = 220$ -300 V erhöht und dort für eine Haltezeit von 900 s gehalten.

Zur MAO-Behandlung wurde eine Zwei-Elektrodenschaltung (Arbeitselektrode, Gegenelektrode) angewendet und das Gerät zusätzlich mit einem Schutzkontakt an einer Steckdose geerdet. Die in Beispiel 1 und Beispiel 2 hergestellten Substrate dienten als Arbeitselektrode/Anode, wohingegen ein weiteres Titanblech als Gegenelektrode/Kathode eingesetzt wurde. Das ganze System wurde während der Messung mit zirkulierendem Eiswasser gekühlt, um die Temperaturerhöhung während der Behandlung zu kompensieren und um eine Temperatur von 17 – 30 °C zu gewährleisten.

Mit steigendem Anodenpotential erfolgt das Wachstum einer anodischen Oxidschicht auf der Oberfläche, welche zunächst den Ladungsaustausch zwischen Anode und Kathode erschwert. Sobald der Strom ansteigt, beginnt die Phase der plasmaelektrolytischen Oxidation mit optischer und akustischer Funkenentladung. Am Ende des MAO-Verfahrens wurden die in Beispiel 1 und Beispiel 2 hergestellten Substrate mit einer 5 µm Dicken zweiten Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid beschichtet.

Beispiel 4:

Das gemäß Beispiel 3 erhaltene erfindungsgemäß beschichtete Substrat E1 wurden mittels unterschiedlicher zellbiologischer Untersuchungen auf seine Biokompatibilität und Toxizität getestet. Der Vergleich erfolgt mit der Probe V1 (unbeschichtetes PEEK Substrat).

Es wurden zwei Arten von Zellen für die jeweiligen zellbiologischen Tests auf den jeweiligen Oberflächen verwendet. Für das Verhalten der Zellen wurden humanoide Osteoblasten MG-63 (CLS no. 800125, Eppelheim, Deutschland) aus dem Osteosarkoma eines 14 Jahre alten Kaukasiers und die MG-63 Zellen im Mc Coy's 5A Medium mit L-Glutamin kultiviert. Für den Zytotoxizitätstest wurden Maus Fibroblasten L929 (DMZ no: ACC 2, Braunschweig, Deutschland) aus dem Binde- und Fettgewebe einer männlichen C3H/An Maus verwendet. Die Zelllinie L929 wurde im RPMI 1640 mit L-Glutamin kultiviert. Das Medium wurde mit 10% fetalem bovines Serum ergänzt mit 100 U Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin supplementiert. Die Inkubation wurde in einem 5% CO₂ Zellinkubator inCu Safe MCO-18 AIC (Sanyo Electric Co., Moriguchi, Japan) mit IR Sensor bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Luftfeuchte regelte ein Wasserbad GFL 1003 (Gesellschaft für Labortechnik GmbH, Burgwedel, Deutschland).

Das Verhalten der Osteoblasten MG-63 wurde nach der Normensammlung der DIN EN ISO 10993-5 untersucht. Die Präparation der Zellkulturen erfolgte unter einem sterilen Abzug Microbiological Safety Cabinet HERAsafe® KS18 (Thermo Scientific, Waltham, USA). Die Inkubation wurde im 5% CO₂ Zellinkubator inCu Safe durchgeführt. Zur Untersuchung

wurden 10 ml Medium und 4,5 ml Zell-Suspension á $3,3 \times 10^5$ Zellen pro 1 ml auf jede Probe aufgebracht. Die Inkubationszeit der Substrate betrug 24 Stunden. Die Zellen wurden nach 24 Stunden auf der Oberfläche der Substrate mit 4%igem Formaldehyd für 10 Minuten fixiert. Nach der Fixierung wurden die Zellkerne mit DAPI 25 µl /ml (5 mg / ml in Wasser) und die Zellfilamente mit Alexa Fluor 568 Phalloidin 6,6 µmol / l eingefärbt. Aufgrund der Eigenfluoreszenz von PEEK wurde die Probe V1 mit einem anderen Farbstoff, dem Carbol-Fuchsin (1:2 Verdünnung mit PBS) eingefärbt. Die Proben E1 und V1 wurden mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopie auf ihre Fähigkeit zur Zelladhäsion untersucht. Verwendet wurde hierfür das Zeiss Mikroskop AxioImager M1 mit AxioCam MRC Digitalmamera und der Software Axio Vision, ausgestattet mit einer Quecksilberdampf-Lampe der Firma X-Cite 120 series, UV-Filter 600 und 400 nm, 2/3" CCD-Sensor mit 6,45 µm x 6,45 µm großen Pixeln und RGB-Farbfilttern.

Zur Quantifizierung der gesteigerten Biokompatibilität der Probe E1 wurde eine Zellauszählung vorgenommen. Hier wurden für jede der Proben E1, V1 und V3 jeweils drei Proben angefertigt, von denen jeweils drei Bilder aufgenommen wurden. Die Zellauszählung erfolgte mit dem frei verfügbaren Programm ImageJ. Die Bilder der Zellkerne werden zuerst in einen binären Modus umgewandelt, um die Kerne mit dem Befehl „Analyze Particle“ auszuzählen.

Tab. 2 Ausgezählte Zellenanzahl pro Flächeneinheit

Substrat	V1	E1
Zellen pro mm ²	235 ± 10	414 ± 85

Die Ansiedelung vieler Zellen auf den Substraten deutet auf eine gute Biokompatibilität hin.

Die Zytotoxizität wurde indirekt nach der Normensammlung DIN EN ISO 10993-5 (2009) getestet. Die Fibroblasten L929 wurden im Inkubator unter körperlchen Bedingungen bei 37 °C und 5% CO₂ nach DIN EN ISO 10993-12 (2007) in 2 ml Medium inkubiert. Das Zellmedium wurde auf eine Zelldichte von ca. 10⁴ Zellen pro Probefläche (1,5 cm²) angepasst. Das komplette Substrat wurde in der Zellsuspension inkubiert und demnach lösen sich mögliche toxische Bestandteile aus dem gesamten Substrat in die Zellsuspension und nicht nur von der zu untersuchenden Oberfläche. Die Zytotoxizität der Proben kann mit dem Reagenz WST-1 untersucht werden. Das farblose Reagenz dient im Versuch als Indikator zur quantitativen Bestimmung von lebensfähigen Zellen. Das Tetrazoliumsals (farblos bis schwach rot) wird durch die mitochondriale Dehydrogenase in lebenden Zellen zu einem Formazan-Derivat abgebaut und erscheint dann intensiv rot. Das erhaltene Zellmedium wurde mit 100 µl WST-1 Reagenz für 3 Stunden im Inkubator bei gegebenen Bedingungen belassen. Das erhaltene rote Formazan konnte im Spektrometer mit einer Wellenlänge von 450 nm und 620 nm als Hintergrund vermessen und durch die optische Dichte

bestimmt werden. Der Viabilitätswert der Zellen sollte nicht unter 70% im Vergleich zur Negativkontrolle liegen. Eine Negativkontrolle dient als Viabilitätswert mit 100% lebenden Zellen. Die Auswertung der Daten erfolgte nach DIN EN ISO 10993-5 mit Hilfe der Multimode Reader Software MikroWin 2000 (BioTek Instruments, Bad Friedrichshall, Deutschland). Die Formel zur Berechnung der Viabilität der Zellen im Zytotoxizitätstest im Bezug auf 100% der Negativkontrolle lautet (OD_{450nm} : Mittelwert der Absorption der Negativkontrolle; OD_{450s} : Mittelwert der Absorption der Proben):

$$Viabilität \% = \frac{100 \cdot OD_{450s}}{OD_{450nm}}$$

Wie erwartet nimmt die Negativkontrolle einen Wert von 100% und die Positivkontrolle einen Wert von ca. 0-5% an. Die Negativkontrolle dient als Referenz in welcher alle Zellen als lebend angesehen werden können. Die Positivkontrolle generiert tote Zellen und dient dazu, die Funktionsfähigkeit des Nachweisverfahrens zu demonstrieren.

Die untersuchten Proben E1 und V1 weisen einen vergleichbaren Wert von ca. 90% der Viabilität auf. Eine Abnahme der Zellviabilität auf nicht weniger als 70% weist auf eine nicht toxische Wirkung hin. Gemäß der DIN EN ISO 10993-5 sind Werte größer gleich als 70% im Vergleich zur Negativkontrolle als biokompatibel zu bewerten. Insoweit weisen die untersuchten Substrate eine sehr hohe Viabilität der aufgebrachten Zellen auf, was darauf hin deutet, dass die Zellen durch die Oberflächen nicht negativ beeinflusst werden. Die Zellen befinden sich lebend auf den Proben und können somit gut am Implantat anwachsen. Wenn bereits die Zellen im direkten Kontakt mit der Implantatoberfläche eine hohe Vitalität aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass das Gewebe im Bereich der Implantation ebenso verträglich auf das Implantat reagiert.

Tab. 3 Zytotoxizitätsergebnisse der untersuchten Substrate E1 und V1 sowie die WST-1-Reduktion der Proben im Vergleich zur Negativ- (NK) und Positivkontrolle (PK)

NK	PK	E1	V1
100 %	5 %	90-95 %	90-95 %

Beispiel 5:

Die photokatalytische Aktivität wurde durch Beobachten des Abbaus von wässrigem Methylblau (MB, AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland) gemessen. Ein UV / Vis-Spektrometer Cary®50 Conc (Varian Inc., Agilent Technologies, Santa Clara, USA) wurde

verwendet, um die Änderung der Absorption von Methylenblau nach UV-Beleuchtung zu erhalten.

Die Probe E1 und ein unbeschichtetes Titan Substrat als Referenzmaterial wurden in 3 ml der hergestellten 37 mM Methylenblaulösung (MB) eingelegt und mit einer 25 W UV-Lampe (Schwarzlicht) bestrahlt (Phillips, Deutschland). Nach jeweils einem Tag wurde die Lösung aus jeder Probe mit dem UV / Vis-Spektrometer vermessen. Da MB einen Absorptionspeak bei ca. 664 nm aufweist, wurde die Region von 450 nm bis 800 nm mit dem Spektrometer aufgenommen. Als Referenzmaterial wurde das photokatalytisch aktive P25 AEROXIDE® (Evonik Industries AG, Essen, Germany; 80% Anatas, 20% Rutil) verwendet.

Für die Probe E1 konnte eine gegenüber Titan erhöhte photokatalytische Aktivität festgestellt werden. Die Abnahme der Absorptionsintensität im Gegensatz zu reinem Methylenblau und Titan ist deutlich in Tabelle 4 zu erkennen. Das verwendete P25 zersetzte das Methylenblau erwartungsgemäß nach einem Tag nahezu vollständig. Die Intensität der Absorptionspeaks der Probe E1 nimmt sehr stark ab, was auf eine hohe photokatalytische Aktivität hinweist.

Tab. 4 Absorption bei 664 nm Wellenlänge nach einem Tag UV-Bestrahlung

Substrat	E1	Titan	MB	P25
Absorption	0,1499	0,458	0,528	0,021

Beispiel 6:

Die Oberfläche des hergestellten Substrats E1 wurde mit Hilfe des Programmes ImageJ Version 1.48v (National Institute of Health, USA) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5 Oberflächenbeschaffenheit der hergestellten Substrate

Substrat	E1
Porenzahl /Poren pro cm ²	2127 ± 2
Oberflächenbelegung	5,2%
Porentiefe /µm	6,30 ± 0,15
Porendurchmesser /µm	1,34 ± 0,24

Patentansprüche

1. Beschichtetes Substrat, umfassend

- als Substrat einen Grundkörper

sowie darauf angeordnet

- eine erste Schicht umfassend oder bestehend aus Titan

und

- eine zweite Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid,

wobei die zweite Schicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens so aus einer Ausgangsschicht, die stofflich zusammengesetzt war, wie es die erste Schicht ist, erzeugt wurde, dass die erste Schicht und die zweite Schicht resultieren.

2. Beschichtetes Substrat nach Anspruch 1,

wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu ≥ 80 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 99 Gew.-%, besonders bevorzugt zu $\geq 99,9$ Gew.-%, aus einem oder mehreren Materialien besteht, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Metallen, Keramiken, Polymeren und deren Kompositen, bevorzugt aus Polymeren oder Stählen besteht, besonders bevorzugt aus Polyetheretherketon besteht

und/oder

wobei das beschichtete Substrat ein Implantat ist.

3. Beschichtetes Substrat nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

wobei die erste Schicht zu ≥ 70 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht

und/oder

wobei die erste Schicht eine Dicke im Bereich von 0,25 bis 20 μm , bevorzugt im Bereich von 1 bis 6 μm , aufweist.

4. Beschichtetes Substrat nach einem der vorangehenden Ansprüche,

wobei die zweite Schicht zu ≥ 60 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 70 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht,

und/oder

wobei die zweite Schicht eine Dicke im Bereich von 0,1 bis 100 μm , bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50 μm , besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 20 μm aufweist.

5. Beschichtetes Substrat nach einem der vorangehenden Ansprüche,

wobei die zweite Schicht über MAO-Poren verfügt, deren Verhältnis von Tiefe t , bestimmt als Differenz zwischen dem höchsten Punkt auf dem Grat der Pore und deren tiefsten Stelle, zum größten Durchmesser d , bestimmt am Grat der Pore in der senkrechten Draufsicht, ≥ 0.5 , bevorzugt ≥ 1 , besonders bevorzugt ≥ 2 ist,

wobei die Zahl der MAO-Poren bevorzugt im Bereich von 200 bis 2500 MAO-Poren pro cm^2 , weiter bevorzugt im Bereich von 500 bis 1500 MAO-Poren pro cm^2 , besonders bevorzugt im Bereich von 600 bis 800 MAO-Poren pro cm^2 , liegt,

wobei bevorzugt der Grund der MAO-Poren von Titanoxid gebildet wird,

wobei vorzugsweise der Flächenanteil der Oberfläche des Substrates mit MAO-Poren 1-30 (Flächen-%), bevorzugt 2-15 (Flächen-%), besonders bevorzugt 3-10(Flächen-%) beträgt,

und/oder

wobei die zweite Schicht zu $\geq 40\%$, bevorzugt zu $\geq 50\%$, besonders bevorzugt $\geq$ zu 60% kristallin ist

und/oder

wobei die zweite Schicht Calciumphosphat umfasst

und/oder

wobei die zweite Schicht eine photokatalytische Aktivität aufweist.

6. Beschichtetes Substrat nach einem der vorangehenden Ansprüche,

wobei die Ausgangsschicht unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, bevorzugt eines PVD-Verfahrens, besonders bevorzugt eines Sputter-Verfahrens, erzeugt wurde.

7. Beschichtetes Substrat nach einem der vorangehenden Ansprüche,

wobei die Oberfläche des Grundkörpers vor der Beschichtung ganz oder zumindest in Bereichen durch mechanische Behandlung und/oder chemische Behandlung modifiziert wurde, wobei vorzugsweise die Oberfläche in den modifizierten Bereichen eine gemittelte Rautiefe R_z im Bereich von 1 bis 200 μm , bevorzugt im Bereich von 2 bis 100 μm , aufweist

und/oder

wobei die Oberfläche des Grundkörpers vor der Beschichtung ganz oder zumindest in Bereichen durch Plasmaätzung modifiziert wurde

und/oder

wobei zwischen dem Grundkörper und der ersten Schicht eine dritte Schicht angeordnet ist, die unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens erzeugt wurde,

wobei die dritte Schicht vorzugsweise aus anorganischen Materialien besteht und/oder vorzugsweise eine Schichtdicke $\leq 1 \mu\text{m}$ aufweist.

8. Beschichtetes Substrat nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei der Verbund aus Grundkörper und sämtlichen Schichten

über eine Haftfestigkeit von $\geq 3 \text{ MPa}$, bevorzugt $\geq 4 \text{ MPa}$, verfügt

und/oder

bei Zugbelastung senkrecht zur Substratoberfläche ein Kohäsionsbruch im Substrat erfolgt.

9. Verfahren zum Herstellen eines beschichteten Substrats nach einem der vorangehenden Ansprüche, umfassend die Schritte:

- a) Bereitstellen eines Grundkörpers
- b) Beschichten des Grundkörpers mit einer Ausgangsschicht umfassend oder bestehend aus Titan
- c) Oxidieren der vom Grundkörper abgewandten Seite der Ausgangsschicht unter Verwendung eines MAO-Verfahrens zur Erzeugung einer zweiten Schicht umfassend oder bestehend aus Titanoxid und einer ersten Schicht umfassend oder bestehend aus Titan.

10. Verfahren nach Anspruch 9,

wobei der Grundkörper bezogen auf die Gesamtmasse des Grundkörpers zu ≥ 80 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, weiter bevorzugt ≥ 99 Gew.-%, besonders bevorzugt zu $\geq 99,9$ Gew.-%, aus einem oder mehreren Materialien besteht, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Metallen, Keramiken, Polymeren und deren Kompositen, bevorzugt aus Polymeren oder Stählen besteht, besonders bevorzugt aus Polyetheretherketon besteht

und/oder

wobei das beschichtete Substrat ein Implantat ist

und/oder

wobei die Ausgangsschicht zu ≥ 70 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 95 Gew.-% aus Titan besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der ersten Schicht

und/oder

wobei die zweite Schicht zu ≥ 60 Gew.-%, bevorzugt zu ≥ 70 Gew.-%, weiter bevorzugt zu ≥ 80 Gew.-%, besonders bevorzugt zu ≥ 90 Gew.-% aus Titanoxid besteht, bezogen auf die Gesamtmasse der zweiten Schicht,

und/oder

wobei die zweite Schicht über MAO-Poren verfügt, deren Verhältnis von Tiefe t , bestimmt als Differenz zwischen dem höchsten Punkt auf dem Grat der Pore und deren tiefsten Stelle, zum größten Durchmesser d , bestimmt am Grat der Pore in der senkrechten Draufsicht, ≥ 0.5 , bevorzugt ≥ 1 , besonders bevorzugt ≥ 2 ist,

wobei die Zahl der MAO-Poren bevorzugt im Bereich von 200 bis 2500 MAO-Poren pro cm^2 , weiter bevorzugt im Bereich von 500 bis 1500 MAO-Poren pro cm^2 , besonders bevorzugt im Bereich von 600 bis 800 MAO-Poren pro cm^2 , liegt,

wobei bevorzugt der Grund der MAO-Poren von Titanoxid gebildet wird,

wobei vorzugsweise die Belegung der Oberfläche des Substrates mit MAO-Poren 1-30 (Flächen-%), bevorzugt 2-15 (Flächen-%), besonders bevorzugt 3-10 (Flächen-%) beträgt,

und/oder

wobei die zweite Schicht zu $\geq 40\%$, bevorzugt $\geq 50\%$, besonders bevorzugt $\geq 60\%$ kristallin ist

und/oder

wobei die zweite Schicht Calciumphosphat umfasst.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10,

wobei das Beschichten in Schritt b) unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, bevorzugt eines PVD-Verfahrens, besonders bevorzugt eines Sputter-Verfahrens, erfolgt

und/oder

wobei vor Schritt b) die Oberfläche des Grundkörpers ganz oder zumindest in Bereichen durch mechanische Behandlung und/oder chemische Behandlung und/oder durch Plasmaätzung modifiziert wird

und/oder

wobei vor Schritt b) der Grundkörper mit einer dritten Schicht beschichtet wird, wobei die dritte Schicht

unter Verwendung eines PVD-Verfahrens oder CVD-Verfahrens, vorzugsweise unter Verwendung des PECVD-Verfahrens, erzeugt wird,

wobei die dritte Schicht besonders bevorzugt unter Verwendung einer BIAS-Spannung erzeugt wurde

und/oder

aus anorganischen Materialien besteht

und/oder

eine Schichtdicke $\leq 1 \mu\text{m}$ aufweist.

12. Verwendung des MAO-Verfahrens

zum Herstellen eines beschichteten Substrats nach einem der Ansprüche 1 bis 8

und/oder

in einem Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11.

13. Verwendung eines beschichteten Substrates nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Implantat.

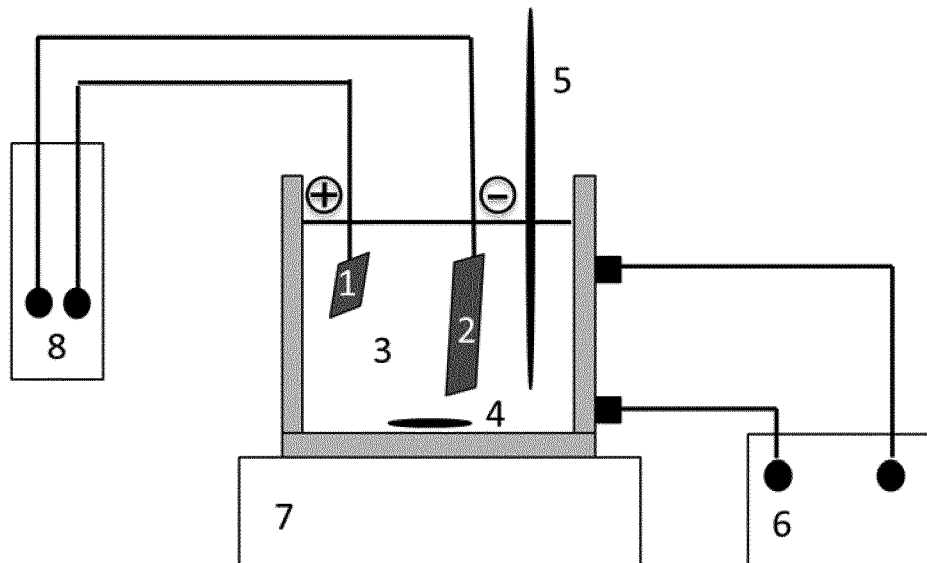
Abbildungen

Fig. 1

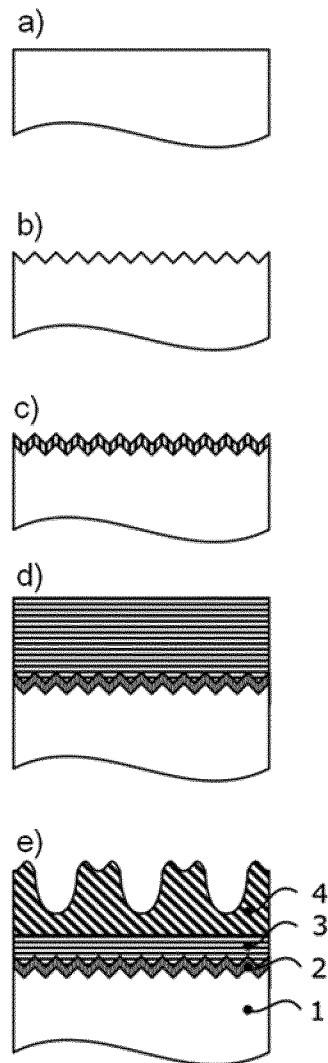


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/064170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 27/18 (2006.01)i; A61L 27/30 (2006.01)i; A61L 27/50 (2006.01)i; A61L 27/56 (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 19809932 C1 (AESCULAP AG & CO KG [DE]) 28 October 1999 (1999-10-28) column 1, lines 3-6 column 2, lines 7-33 claims	1-4,6,8
X	DE 102005053247 A1 (FRICKE MARTIN [DE]) 16 May 2007 (2007-05-16) page 3, paragraphs 9-11,13 page 4, paragraphs 17-19 page 5, paragraph 40 claims	1-8,13
X	WO 2011026201 A2 (UNIV LEUVEN KATH; BRAEM ANNABEL [BE]; MATTHEYS TINA [BE]; NEIRINCK BRA) 10 March 2011 (2011-03-10) page 1, lines 5-17 page 4, line 7 - page 5, line 7 page 37, lines 1-26 page 38, lines 15-23 page 48, lines 21-31 claims	1-6,8-10,12,13
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 August 2018		Date of mailing of the international search report 28 August 2018
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Van den Bulcke, H Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/064170**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Thomson Scientific, London, GB; , Vol. 2013, No. 51, AN 2013-D10306, abstract No. 0, Retrieved from: DATABASE WPI [online] XP002783758 & CN 102797010 A (HUIYIN INST TECHNOLOGY) 28 November 2012 (2012-11-28) abstract	1-6,8-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/064170

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
DE	19809932	C1	28 October 1999	NONE	
DE	102005053247	A1	16 May 2007	AT 451940 T	15 January 2010
				DE 102005053247 A1	16 May 2007
				EP 1945280 A2	23 July 2008
				US 2008262607 A1	23 October 2008
				WO 2007054192 A2	18 May 2007
WO	2011026201	A2	10 March 2011	NONE	
CN	102797010	A	28 November 2012	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61L27/18 A61L27/30 A61L27/50 A61L27/56 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61L		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 09 932 C1 (AESCULAP AG & CO KG [DE]) 28. Oktober 1999 (1999-10-28) Spalte 1, Zeilen 3-6 Spalte 2, Zeilen 7-33 Ansprüche	1-4,6,8
X	DE 10 2005 053247 A1 (FRICKE MARTIN [DE]) 16. Mai 2007 (2007-05-16) Seite 3, Absätze 9-11,13 Seite 4, Absatz 17-19 Seite 5, Absatz 40 Ansprüche	1-8,13
	----- -/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. August 2018		28/08/2018
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Van den Bulcke, H

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2011/026201 A2 (UNIV LEUVEN KATH; BRAEM ANNABEL [BE]; MATTHEYS TINA [BE]; NEIRINCK BRA) 10. März 2011 (2011-03-10) Seite 1, Zeilen 5-17 Seite 4, Zeile 7 - Seite 5, Zeile 7 Seite 37, Zeilen 1-26 Seite 38, Zeilen 15-23 Seite 48, Zeilen 21-31 Ansprüche -----	1-6, 8-10,12, 13
X	DATABASE WPI Week 201351 Thomson Scientific, London, GB; AN 2013-D10306 XP002783758, & CN 102 797 010 A (HUAIYIN INST TECHNOLOGY) 28. November 2012 (2012-11-28) Zusammenfassung -----	1-6,8-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/064170

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19809932	C1	28-10-1999	KEINE

DE 102005053247	A1	16-05-2007	AT 451940 T 15-01-2010
			DE 102005053247 A1 16-05-2007
			EP 1945280 A2 23-07-2008
			US 2008262607 A1 23-10-2008
			WO 2007054192 A2 18-05-2007

WO 2011026201	A2	10-03-2011	KEINE

CN 102797010	A	28-11-2012	KEINE
