

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 631

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C25D 11/02 (2006.01)
C01G 5/00 (2006.01)
C01G 23/053 (2006.01)
C01G 23/00 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-545**
(22) Přihlášeno: **07.09.2016**
(40) Zveřejněno: **05.04.2017**
(Věstník č. 14/2017)
(47) Uděleno: **23.02.2017**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **05.04.2017**
(Věstník č. 14/2017)

(56) Relevantní dokumenty:
Y. Lai et al: „Fabrication of uniform Ag/TiO₂ nanotube array structures with enhanced photoelectrochemical performance“ New J. Chem. 34, 1335-1340 (2010); K. Xie et al: „Photoelectrocatalytic properties of Ag nanoparticles loaded TiO₂ nanotube arrays prepared by pulse current deposition“ Electrochimica Acta 55, 7211-7218 (2010).; A. Ewald et al: „Antimicrobial titanium/silver PVD coating on titanium“ BioMedical Engineering OnLine 2006, 5:22 doi: 10.1186/1475-924X-5-22, <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/26/6/062002/pdf>; M. Kulkarni et al: "Titanium nanostructures for biomedical applications" Nanotechnology 26 (2015) 062002.
CZ 2014-944 A3.

(73) Majitel patentu:
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze,
Praha 6, CZ

(72) Původce:
doc. Ing. Luděk Joska, CSc., Praha 2, CZ
Ing. Eva Průchová, Poděbrady, CZ
Ing. Jaroslav Fojt, Ph.D., Praha 7, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Vladimír Belfín, patentový zástupce, Litovická
305, 253 01 Hostivice

(54) Název vynálezu:
**Způsob vytváření nanostrukturovaného
povrchu s antibakteriální funkcí na
dvoufázových α + β slitinách titanu**

(57) Anotace:
Způsob vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí na dvoufázových α + β slitinách titanu, využitelný zejména u implantátů velkých kloubů, fixátorů, stomatologických implantátů a dalších prvků, aplikovaných do živého organismu nebo procházejících kožním krytím do kosti, spočívá v elektrochemickém vytvoření nanostrukturovaného povrchu a v následném elektrochemickém deponování Ag na tento nanostrukturovaný povrch. Po elektrochemickém vytvoření povrchové stabilní tubulární nanostruktury v podobě nanotrubeček o průměru 10 až 150 nm, délce 20 až 500 nm a hustotě nanotrubeček 50 až 800 μm^{-2} se přitom elektrochemické deponování Ag provádí jednak do nesourodých kavit o délce 0,5 až 5 μm a šířce 0,1 až 2 μm , vzniklých po alespoň částečném odleptání β fáze v průběhu procesu nanostrukturování vlivem odlišné elektrochemické ušlechtilosti fáze α a fáze β , a jednak na plochy ústí nanotrubeček, vymezených jejich vnějším a vnitřním průměrem.

CZ 306631 B6

Způsob vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí na dvoufázových $\alpha + \beta$ slitinách titanu

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí na dvoufázových $\alpha + \beta$ slitinách titanu, využitelného zejména v oblasti implantátů velkých kloubů, fixátorů, stomatologických implantátů a dalších prvků, aplikovaných do živého organismu nebo procházejících kožním krytím do kosti.

Dosavadní stav techniky

15 Nanostrukturování povrchu implantátů, zhotovených z titanu a jeho slitin, například ze slitin Ti-6Al-4V, Ti-3Al-2,5V, Ti-6Al-7Nb, Ti-5Al-2,5Fe, Ti-29Nb-13Ta-4,6Zr, Ti-17Zr, Ti13Nb13Zr, je dnes již poměrně dobře zvládnutým technologickým procesem a v publikacích je uváděno jako možný způsob úpravy povrchu implantátů. Je to dáno tím, že značný aktivní povrch nanostruktury umožňuje navázání jak biologicky aktivních látek, např. proteinů, tak léčivých prostředků. Nejběžnějším způsobem přípravy nanostrukturovaného povrchu titanu je přitom anodická oxidace ve vhodných prostředích s obsahem látek specificky reagujících s pasivní vrstvou, přičemž nanotrubky za těchto podmínek kolmo vyrůstají ze základního materiálu.

25 Z patentových spisů je z této oblasti známo např. řešení dle spisu WO 2006/104644, jehož předmětem je povrchově modifikovaný implantát z titanu, slitin titanu, tantalu, tantalových slitin, slitin na bázi nerezových ocelí, kobaltu, kobalto–chromových nebo kobalto–chrom–molybdenových slitin či slitin niobu nebo zirkonu s množstvím nanotrubíček, vytvořených na jeho povrchu. Vnitřní průměr pórů z nanotrubíček je zhruba mezi 15 až 100 nm, vnější průměr pórů z nanotrubíček je zhruba mezi 15 až 200 nm a výška nanotrubíček je mezi zhruba 15 až 5000 nm. Tvorba nanostrukturovaného povrchu dle tohoto spisu přitom probíhá obvykle v prostředí kyseliny fluorovodíkové či chromové.

35 Závažným problémem, doprovázejícím implantační zásahy, je i v současné době nebezpečí bakteriálního útoku, přičemž kritická je tato situace zejména ve skupině pacientů s oslabeným imunitním systémem. Klinicky je tento problém post–operativně řešen globální nebo lokální medikací, nicméně důsledkem může být i nutnost revizního operačního zásahu.

Možností, jak předejít uvedeným problémům, je antimikrobiální úprava povrchu implantátů. Tvorba baktericidních povrchů je diskutována v řadě publikací, praktická aplikace však doposud není známa. Například v publikaci „Nanostructured titanium–silver coatings with good antibacterial activity and cytocompatibility fabricated by one–step magnetron sputtering Bai, Long; Hang, Ruiqiang; Gao, Ang; Zhang, Xiangyu; Huang, Xiaobo; Wang, Yueyue; Tang, Bin; Zhao, Lingzhou; Chu, Paul K. Applied Surface Science (2015), 355, 32–44“ je uváděna úprava povrchu magnetronovým naprašováním Ti–Ag. Obdobná úprava je uváděna i v publikaci „Fabrication of bioactive, antibacterial TiO₂ nanotube surfaces, coated with magnetron sputtered Ag nanostructures for dental applications, Uhm, Soo–Hyuk; Lee, Sang–Bae; Song, Doo–Hoon; Kwon, Jae–Sung; Han, Jeon–Geon; Kim, Kyoung–Nam, Journal of Nanoscience and Nanotechnology (2014), 14(10), 7847–7854“.

50 Vrstvy, obsahující Ti a Ag, které jsou vytvářeny hydrotermálními postupy, jsou známy např. z publikace „In situ construction of a titanate–silver nanoparticle–titanate sandwich nanostructure on a metallic titanium surface for bacteriostatic and biocompatible implants, Ren, Na; Li, Rui; Chen, Limei; Wang, Guancong; Liu, Duo; Wang, Yingjun; Zheng, Lin; Tang, Wei; Yu, Xiaoqiang; Jiang, Huaidong; et al, Journal of Materials Chemistry (2012), 22(36), 19151–19160“.

Z publikace „Antimicrobial and osteogenic effect of Ag-implanted titanium with a nanostructured surface, Zheng, Yanhua; Li, Jinbo; Liu, Xuanyong; Sun, Jiao, International Journal of Nanomedicine (2012), 7, 875-884“ je známá kombinace těchto postupů s magnetronovým naprašováním.

5

Magnetronové naprašování stříbra na titanovou nanostrukturu je pak známo z článku „Tailoring of antibacterial Ag nanostructures on TiO₂ nanotube layers by magnetron sputtering, Uhm, Soo-Hyuk; Song, Doo-Hoon; Kwon, Jae-Sung; Lee, Sang-Bae; Han, Jeon-Geon; Kim, Kyoung-Nam, Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials (2014), 102B(3), 592–603“ a z článku „Fabrication of bioactive, antibacterial TiO₂ nanotube surfaces, coated with magnetron sputtered Ag nanostructures for dental applications, Uhm, Soo-Hyuk; Lee, Sang-Bae; Song, Doo-Hoon; Kwon, Jae-Sung; Han, Jeon-Geon; Kim, Kyoung-Nam, Journal of Nanoscience and Nanotechnology (2014), 14(10), 7847–7854“.

10

15

Využití značně velké aktivní plochy nanostrukturovaných povrchů pro kotvení antibakteriálních léčiv je diskutováno v člancích „Exclusion of side effects with a silver coated tumor-megaendo-prosthesis in humans, By Donati F; Di Giacomo G; Ziranu A; Spinelli S; Perisano C; Maccauro G; Rosa M A, Journal of biological regulators and homeostatic agents (2015), 29(4 Suppl), 149–55“ a „Evaluation of osseous integration of PVD-silver-coated hip prostheses in a canine model By Hauschild Gregor; Hards Jendrik; Gosheger Georg; Ahrens Helmut; Holi Steffen; Stoeppler Sandra; Blaske Franziska; Wehe Christoph; Karst Uwe, BioMed research international (2015), 2015, 292406“.

20

25

Vlastnostem stříbra nanoseného na nanostruktuře a antibakteriální účinnosti jsou věnovány články „Effects of silver concentrations on microstructure and properties of nanostructured titania films, Zhang, Xiangyu; Li, Meng; He, Xiaojing; Huang, Xiaobo; Hang, Ruiqiang; Tang, Bin, Materials & Design (2015), 65, 600–605“ a „Long-lasting in vivo and in vitro antibacterial ability of nanostructured titania coating incorporated with silver nanoparticles, Cheng, Hao; Li, Yong; Huo, Kaifu; Gao, Biao; Xiong, Wei, Journal of Biomedical Materials Research, Part A (2014), 102A(10), 3488-3499“.

30

35

Z oblasti nanostrukturovaných antibakteriálních povrchů titanu byl dále publikován i článek „Antibacterial and bioactive nanostructured titanium surfaces for bone integration, Ferraris, S.; Venturello, A.; Miola, M.; Cochis, A.; Rimondini, L.; Spriano, S., Applied Surface Science (2014), 311, 279–291“ a článek „Osseointegration of titanium with an antimicrobial nanostructured noble metal coating, Svensson, Sara; Suška, Felicia; Emanuelsson, Lena; Palmquist, Anders; Norlindh, Birgitta; Trobos, Margarita; Baeckros, Helen; Persson, Linda; Rydja, Gunilla; Ohlander, Mattias; et al, Nanomedicine (2013), 9(7), 1048–1056“.

40

45

Z existujících patentových spisů je známé např. řešení dle spisu CN 105343929, který je zaměřen na několikastupňové chemické zpracování povrchu, spis CN 105154862 se týká kotvení antibakteriálního preparátu na silanizovaném povrchu titanu a obsahem spisu CN 105132880 je metoda společné iontové implantace stříbra a dusíku do titanu. Řešení dle spisu CN 104878351 spočívá na plazmové depozici stříbra na povrch slitiny nikl–titan, podle spisu CN 104674320 je na povrchu titanu či jeho slitiny hydrotermálním způsobem vytvořena vrstva obsahující Zn jako baktericidní komponentu a podle spisu CN 104357814 je na základním materiálu deponováno stříbro pomocí vazné organické vrstvy. Obdobná řešení jsou dále popsána i ve spisech US 2013/0306484, WO 2013/018118 a WO 2015/148800.

50

Úkolem nyní předkládaného vynálezu je, na rozdíl od výše uvedených známých řešení, taková úprava a zpracování povrchu kovových biomateriálů na bázi dvoufázových slitin titanu, založená na dvoustupňové elektrochemické modifikaci povrchu těchto materiálů, vedoucí ke vzniku tubulární nanostruktury s deponováním stříbrem. Zároveň je cílem tohoto vynálezu zachování možnosti syčení této nanostruktury s deponováním stříbrem dalšími léčivými přípravky.

55

Samotná operace tvorby nanostruktury je známá ze zveřejněné přihlášky vynálezu CZ PV 2014–944. V jejím rámci nejprve probíhá potenciodynamická a poté potenciostatická anodická polarizace a operace je zakončena opět potenciodynamickým poklesem potenciálu.

5 Obecně jsou sice známy způsoby elektrochemického – galvanického pokovování, kdy se kationty kovu, obsažené v příslušném roztoku, působením stejnosměrného proudu na katodě z roztoku redukují a povlakuji vodivý předmět tenkou vrstvou materiálu, nicméně tyto způsoby jsou vesměs používány pro kompaktní hladké povrchy a nikoli pro tubulárně nanostrukturované povrchy biomateriálů za účelem zajištění jejich antibakteriálního působení. Příkladem takového způsobu je například i řešení dle spisu CZ 286909, jehož předmětem je způsob elektrochemického vytváření povrchových vrstev pomocí impulzového proudu. Při provádění tohoto způsobu se nejméně během počátečního impulzu elektrického napětí a/nebo elektrického proudu na ploše, která se má opatřit touto vrstvou, dosáhne tvoření zárodků vylučovaného materiálu, načež se prostřednictvím nejméně jednoho dalšího impulzu dosáhne růstu zárodků vylučovaného materiálu a jeho pokračujícího usazování. Během fáze tvorby zárodků se provádí zvýšení elektrického napětí a/nebo proudu ve více stupních, kdy doba mezi zvýšeními je mezi 0,1 a 30 sekundami, přičemž změny proudové hustoty se provádějí ve stupních od 1 až 6 mA/cm².

20 Obdobné řešení, vedoucí ke vzniku makrotextury deponovaného kovu, je předmětem patentového spisu US 6478943. Dle spisu US 2013/0196128, jehož předmětem je elektrochemické vytváření nanostrukturovaných povrchů, např. biomateriálů na bázi titanu a jeho slitin, lze nanotrubičky vytvářet v elektrolytu obsahujícím fluorid stříbrný, přičemž změna polarity zdroje po fázi nanostrukturování vede k plošnému elektrochemickému vyloučení Ag. Regulace množství vyloučeného stříbra na tomto povrchu je dána koncentrací Ag v roztoku a délkou expozice, přičemž 25 technika vylučování Ag je intensiostatická, probíhající při konstantním napětí. Nevýhodou tohoto řešení, jakož i řešení dle spisu US 2013/0306484, týkajícího se zejména laserového zpracování povrchu, je ale zejména skutečnost, že je jimi sice dosaženo takového antibakteriálního chování, vedoucího ke snížení nebezpečí vzniku post-operativních infekcí, ale již nemusí být zachována i možnost sycení nanostruktury dalšími léčivými přípravky, což je ostatně nevýhoda i všech dalších řešení dle výše zmiňovaných patentových spisů a zveřejněných publikací a článků.

Podstata vynálezu

35 Tento úkol je do značné míry vyřešen způsobem vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí na dvoufázových $\alpha + \beta$ slitinách titanu, využitelným zejména u implantátů velkých kloubů, fixátorů, stomatologických implantátů a dalších prvků, aplikovaných do živého organismu nebo procházejících kožním krytím do kosti, a spočívajícím v elektrochemickém vytvoření povrchové stabilní tubulární nanostruktury v podobě nanotrubeček o průměru 10 až 150 nm, 40 délce 20 až 500 nm a hustotě nanotrubeček 50 až 800 μm^{-2} , při kterém zároveň dochází vlivem odlišné elektrochemické ušlechtilosti fáze α a fáze β k alespoň částečnému odleptání β fáze a vzniku nesourodých kavit o délce 0,5 až 5 μm a šířce 0,1 až 2 μm , a v následném elektrochemickém deponování Ag na tento nanostrukturovaný povrch podle předkládaného vynálezu. Podstata tohoto vynálezu spočívá v tom, že 70 až 90 % hmotn. Ag z jeho celkového množství se deponuje 45 v kavitách po odleptání β fáze a 10 až 30 % hmotn. Ag na plochách ústí nanotrubiček, přičemž deponování Ag probíhá z nosného, kyslíku zbaveného, elektrolytu s obsahem iontů Ag^+ kvantitativně galvanostaticky pulzně s konstantní velikostí pulzů, jejichž počet, délka a délka uklidňující periody mezi nimi je dána požadovaným výsledným množstvím a rozmístěním deponovaného Ag na a/nebo v nanostruktuře.

50 Operace tvorby nanostruktury, která předchází deponování Ag, musí probíhat způsoby, umožňujícími zároveň odleptání β fáze, a to např. způsobem dle v popisu známého stavu techniky zmíněné zveřejněné přihlášky vynálezu CZ PV 2014–944, při němž nejprve probíhá potenciodynamická anodická polarizace a poté potenciostatická anodická polarizace, přičemž celá tato operace 55 je zakončena opět potenciodynamickým poklesem potenciálu. Potenciodynamická anodická pola-

rizace se provádí zvyšováním potenciálu nanostrukturovaného povrchu na hodnoty 10 až 40 V průměrnou rychlostí 0,001 až 2 V/s, nejlépe pak 0,1 V/s. Následující potenciostatická polarizace probíhá na dosažené hodnotě potenciálu po dobu 500 až 6000 sekund, optimálně pak 2000 s. Po potenciostatické polarizaci následující potenciodynamický pokles potenciálu probíhá rychlostí 100 V/s až 0,001 V/s, přičemž rychlejší pokles potenciálu se používá u $\alpha + \beta$ slitin titanu. Potenciál je řízen proti referenční elektrodě, s výhodou Ag/AgCl/Cl⁻ (3 mol/l), označované jako ACLE, která v tomto případě musí být v plastovém provedení nebo vložená do plastové např. Luginovy kapiláry uzavřené látkou Agar. Elektroda je situována do vzdálenosti 10 až 50 mm od upravovaného povrchu. Polarizace probíhá v elektrickém poli vytvořeném mezi vzorkem a válcovou pomocnou elektrodou nebo vzorkem a jednou až čtyřmi tyčovými pomocnými elektrodami obklopujícími vzorek. Elektrody mohou být vyrobeny z dobře elektricky vodivého inertního materiálu, s výhodou z platiny nebo skelného grafitu. Vzdálenost pomocných elektrod se může pohybovat v rozsahu 10 až 200 mm od upravovaného povrchu. Polarizace probíhá v síranu amonném koncentrace 0,1 až 2 mol/l, nejlépe pak 1 mol/l, s přídavkem 0,1 až 1 % hmotn., nejlépe 0,2 % hmotn. fluoridu amonného, příp. v elektrolytu z kyseliny fosforečné koncentrace 1 mol/l s přídavkem 0,2 až 2 % hmotn., nejlépe 0,6 % hmotn. fluoridu sodného.

Pro následné deponování Ag je z tohoto hlediska důležité v průběhu tvorby nanostruktury alespoň částečné odleptání fáze B u dvoufázových $\alpha + \beta$ slitin titanu, kterých se řešení dle tohoto vynálezu týká, a vytvoření výše zmiňovaných kavit resp. nehomogenit vzniklých tímto odleptáním. Elektrochemický proces depozice Ag pak musí probíhat pouze specifickou pulzní technikou, spočívající v opakování kombinace totožných katodických galvanostatických pulzů a prodlev bez polarizace. Naladění této kombinace je klíčové pro lokalizaci deponovaného stříbra do kavit po odleptané fázi B. Proces je tedy veden tak, že dochází preferenčně k depozici stříbra v nehomogenitách povrchu a jen částečně na ploše, přičemž lze předem vypočítat jednoznačně kvantitativně množství vyloučeného stříbra. To vyplývá ze skutečnosti, že je expoziční galvanostatický režim limitován potenciálově tak, že jedinou probíhající elektrochemickou reakcí je redukce Ag⁺ iontů. Potenciálové omezení této podmínky je dáno rovnováhou reakce HVH2 při příslušném pH. Minimální pracovní potenciál musí být o 100 mV kladnější, než odpovídá této rovnováze. Maximální potenciál nemusí být limitován, elektroda je připojena k zápornému pólu zdroje a její potenciál je vždy takový, aby k vylučování stříbra docházelo.

Podstata vynálezu spočívá dále v tom, že deponování Ag se s výhodou provádí celkem 5 až 100 katodickými pulzy o velikost proudu -0,05 až -1,00 mA/cm² a délce pulzu 1 až 10 sekund. Velikostí proudu a délkou pulzu je dán náboj na vyloučení stříbra, přičemž čím jsou méně záporné hodnoty proudu, kratší pulzy a menší počet opakování, tím je množství deponovaného Ag nižší a naopak, přičemž při deponování Ag, které by probíhalo mimo tyto parametry by již hrozilo nebezpečí, že buď dojde z hlediska smyslu vynálezu k nežádoucímu rovnoměrnému rozptřeni Ag po nanostrukturovaném povrchu nebo naopak k jeho výrazné lokalizované depozici ve formě objemných útvarů.

Pokud se jedná o nosný elektrolyt s obsahem iontů Ag⁺, ze kterého deponování Ag provádí, tento se pro zbavení kyslíku před depozicí podrobuje probublávání inertním plynem, a to nejlépe dusíkem čistoty rovné nebo lepší než 99,9 % obj. po dobu 1 až 2 hodiny. Samozřejmě jako inertní plyn lze použít Ar, He či jejich směsi, nicméně za cenu vyšších nákladů.

Jak je již uvedeno výše je zhruba 70 až 90 % hmotn. Ag z jeho celkového množství deponováno v kavitách po odleptané β fázi a 10 až 30 % hmotn. Ag na plochách ústí nanotrubiček. Výsledkem celého procesu podle vynálezu je tak povrchová struktura, obsahující zrna stříbra v povrchových nehomogenitách a povlak ústí nanotrubeček deponovaným stříbrem. Vlastní nanotrubičky zůstávají otevřené, a proto může být jejich velká aktivní plocha využita např. k fixaci léčebných prostředků, proteinů, růstových faktorů atd. Na rozdíl od výše uvedených známých řešení, např. dle spisu US 2013/0196128, u něhož tvorba nanostruktury a depozice stříbra probíhá v podstatě ve stejném elektrolytu pouze změnou polarity, je výsledek procesu dle předkládaného vynálezu, docílen výše uváděnou volbou a kombinací parametrů procesu, tj. velikostí proudu, délkou pulzu,

počtem pulzů, délkou uklidňující periody, přičemž proces depozice stříbra probíhá v jiném elektrolytu, než ve kterém se prováděla tvorba nanostruktury.

5 Zásadní výhodou řešení je z hlediska pooperačních stavů skutečnost, že se Ag z implantovaného dílce s touto povrchovou úpravou uvolňuje po implantaci z jeho celé dostupné plochy tj. z povrchu nanotrubiček a z kavit, čímž se vytvoří prvotní bariera proti bakteriálnímu ataku. Tento stav umožní překonat kritický časový úsek těsně po operaci. Pokud by bylo stříbro deponováno pouze v souvislé vrstvě na ploše, docházelo by k jeho rovnoměrnému uvolňování až do vyčerpání deponovaného množství. Tato situace není z dlouhodobého hlediska žádoucí, protože trvale vysoká koncentrace iontů stříbra může působit cytotoxicky a též vést k ukládání stříbra v měkkých tkáních. U nanostrukturovaného povrchu dle vynálezu dochází po odreagování volně dostupného stříbra z ústí nanotrubiček k následnému dlouhodobějšímu efektu uvolňování stříbra z výrazně menší plochy povrchových nehomogenit resp. kavit. Plochou zdroje stříbra je dán pokles uvolňovaného množství.

15 Kromě využití specifického charakteru nanovrstvy, z níž je stříbro uvolňováno v podstatě dvoufázově, tj. nejprve z celého povrchu a poté pouze z kavit, je další výhodou způsobu dle vynálezu jednoduchost celého procesu a dosažení kvalitní fixace stříbra. Množství stříbra a tím délku jeho antibakteriálního účinku lze zároveň precizně dávkovat nastavením elektrochemických parametrů depozice. Stav povrchu lze upravovat v rozmezí existence oblastí diskretních zrn stříbra v kavitách po odleptané β fázi a stříbra deponovaného na ústí nanotrubiček až po kompaktní, fixně lpící celoplošnou vrstvu. Tloušťka se může pohybovat od uvedeného nesouvislého pokrytí až do případného překrytí nanostruktury, přičemž kromě hraničního stavu překrytí povrchu, zůstává významná část plochy nanostruktury k dispozici pro fixaci léčebných přípravků, růstových faktorů atd.

Objasnění výkresů

30 Nanostrukturovaný povrch s antibakteriální funkcí na dvoufázových $\alpha + \beta$ slitinách titanu, vytvořený způsobem podle vynálezu, je pro objasnění blíže dokumentován na obrázcích jeho příkladného provedení, kde znázorňuje:

Obr. 1 – Nanostrukturovaný povrch slitiny Ti-6Al-4V před depozicí Ag

35

Obr. 2 – Nanostrukturovaný povrch slitiny z obr. 1 po lokalizované depozici Ag

Obr. 3 – Množství stříbra uvolňovaného z nanostrukturovaného povrchu vzorku v závislosti na čase

40

Obr. 4 – Množství stříbra uvolňovaného ze vzorku bez povrchové nanostruktury v závislosti na čase

Příklady uskutečnění vynálezu

45 V příkladném provedení vynálezu se před elektrochemickým vytvářením nanostruktury na povrchu slitiny Ti-6Al-4V tento povrch nejprve upraví na drsnost $R_a=0,5 \mu\text{m}$, odmastí se v ultrazvukové lázni v izopropylalkoholu a acetonu a poté osuší vzduchem teploty do 50°C . V rámci následujícího procesu nanostrukturování nejprve probíhá potenciodynamická anodická polarizace, poté potenciostatická anodická polarizace a finální potenciodynamický pokles potenciálu. Potenciodynamická anodická polarizace se provádí zvyšováním potenciálu anody na hodnotu 20 V/ACLE průměrnou rychlostí $0,1 \text{ V/s}$, navazující potenciostatická anodická polarizace na dosažené hodnotě potenciálu trvá 2000 sekund a potenciodynamický pokles potenciálu probíhá rychlostí 10 V/s . Expozice je realizována v roztoku síranu amonného koncentrace 1 mol/l s přidav-

55

kem 0,2 % hmotn. fluoridu amonného. Tímto postupem se vytvoří povrchová stabilní tubulární nanostruktura v podobě nanotrubelek o průměru 10 až 150 nm, délce 20 až 500 nm a hustotě nanotrubelek 50 až 800 μm^2 , tj. v podstatě stejně jako výše citované přihlášky vynálezu PV 2014–944.

5

Po vytvoření nanostruktury následuje elektrochemické deponování Ag, které se směřuje přednostně do nesourodých kavit o délce 0,5 až 5 μm a šířce 0,1 až 2 μm , vzniklých po odleptání β fáze v průběhu procesu nanostrukturování vlivem odlišné elektrochemické ušlechtilosti fáze α a fáze β , a zároveň i na plochy ústí nanotrubelek, vymezených jejich vnějším a vnitřním průměrem. Toto deponování Ag probíhá z nosného elektrolytu s odstraněným kyslíkem a obsahujícího ionty Ag^+ kvantitativně galvanostaticky pulzně s konstantní velikostí pulzů, jejichž počet, délka a délka uklidňující periody mezi nimi je dána požadovaným výsledným množstvím a rozmístěním deponovaného Ag na a/nebo v nanostruktuře.

15

V tomto konkrétním příkladu provedení se deponování Ag provádí 10ti katodickými pulzy o velikost proudu $-0,7 \text{ mA/cm}^2$ a délce pulzu 1 sekunda, přičemž délka uklidňující periody bez polarizace mezi jednotlivými pulzy je 60 sekund. Nosný elektrolyt s obsahem iontů Ag^+ , v tomto případě směs dusičnanu draselného KNO_3 a dusičnanu stříbrného AgNO_3 , obsahující v molárním množství 0,01 mol/dm^3 dusičnanu draselného a 0,005 mol/dm^3 dusičnanu stříbrného se pro odstranění kyslíku před zahájením depozice Ag podrobuje probublávání dusíkem o čistotě 99,9 % obj. po dobu 1,5 hodiny.

Vnější povrch této nanostrukturované dvoufázové $\alpha + \beta$ slitiny Ti–6Al–4V před depozicí Ag, jak byl dosažen v tomto příkladném provedení vynálezu po vytvoření nanostruktury, je zřejmý z obr. 1, na němž jsou zřetelně patrné ohraničené tmavší nesourodé strukturální nehomogenity nanostrukturovaného povrchu v podobě kavit, nepravidelně rozmístěných po celé ploše nanostrukturovaného povrchu a vytvořených odleptáním fáze β v průběhu nanostrukturování. Většinu plochy tohoto nanostrukturovaného povrchu pak tvoří vlastní nanotrubičky na α fázi.

Povrch této nanostrukturované dvoufázové $\alpha + \beta$ slitiny Ti–6Al–4V, jak byl dosažen v tomto příkladném provedení vynálezu po elektrochemickém deponování Ag, je pak zřejmý z obr. 2, na němž jsou rovněž zřetelně patrné bílé plochy s přednostně deponovaným Ag do těchto kavit, přičemž zbývající část deponovaného Ag je nanenesena na čela nanotrubiček resp. na čelní plochy těchto nanotrubiček, vymezených jejich vnějším a vnitřním průměrem. Podstatná většina ústí nanotrubiček na α fázi, vystupujících na obr. 2 jako černé body, zůstává otevřená pro aplikaci dalších podpůrných léčebných prostředků do jejich vnitřního prostoru.

Dvoufázové uvolňování stříbra z takto vytvořeného nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí, jako jedna ze základních výhod řešení dle vynálezu, je dále dokumentováno pomocí obr. 3, na němž je graficky znázorněno množství uvolňovaného stříbra v závislosti na čase z nanostrukturovaného vzorku po jeho implantaci do modelu prostředí živého organismu. Zřetelně je z něho v první fázi patrné masivní a rychlé uvolňování stříbra na počátku expozice, po němž ve druhé fázi následuje pokles uvolňování stříbra v podstatě až do jeho vyčerpání.

Pouze pro porovnání je na obr. 4 znázorněno množství uvolňovaného stříbra v závislosti na čase ze srovnatelného nanostrukturovaného vzorku, tj. ze vzorku s hladkým povrchem, u něhož dochází k nepřetržitému uvolňování elektrochemicky naneseného stříbra konstantní rychlostí. S implantáty, u kterých je elektrochemická depozice stříbra provedena na jejich hladké povrchy, je kromě toho nutno manipulovat velmi obezřetně, neboť soudržnost deponovaného stříbra s těmito povrchy je, na rozdíl od nanostrukturovaných povrchů, minimální.

50

Průmyslová využitelnost

Způsob vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí podle vynálezu je aplikovatelný na v podstatě libovolný typ podpůrných prostředků a implantátů vnějšími fixátory počínaje, přes standardní stomatologické či ortopedické implantáty, až po rozměrné onkologické kloubní náhrady a lze jím modifikovat povrch takových $\alpha + \beta$ slitin titanu, jako např. Ti-6Al-4V, Ti-3Al-2,5V, Ti-6Al-7Nb, Ti-5Al-2,5Fe, Ti-29Nb-13Ta-4,6Zr, Ti-17Zr, Ti13Nb13Zr a dalších.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob vytváření nanostrukturovaného povrchu s antibakteriální funkcí na dvoufázových $\alpha + \beta$ slitinách titanu, využitelný zejména u implantátů velkých kloubů, fixátorů, stomatologických implantátů a dalších prvků, aplikovaných do živého organismu nebo procházejících kožním krytím do kosti, spočívající v elektrochemickém vytvoření povrchové stabilní tubulární nanostruktury v podobě nanotrubek o průměru 10 až 150 nm, délce 20 až 500 nm a hustotě nanotrubek 50 až 800 μm^{-2} , při kterém zároveň dochází vlivem odlišné elektrochemické ušlechtilosti fáze α a fáze β k alespoň částečnému odleptání β fáze a vzniku nesourodých kavit o délce 0,5 až 5 μm a šířce 0,1 až 2 μm , a v následném elektrochemickém deponování Ag na tento nanostrukturovaný povrch, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že 70 až 90 % hmotn. Ag z jeho celkového množství se deponuje v kavitách po odleptané β fázi a 10 až 30 % hmotn. Ag na plochách ústí nanotrubíček, přičemž deponování Ag probíhá z nosného, kyslíku zbaveného, elektrolytu s obsahem iontů Ag^+ kvantitativně galvanostaticky pulzně s konstantní velikostí pulzů, jejichž počet, délka a délka uklidňující periody mezi nimi je dána požadovaným výsledným množstvím a rozmístěním deponovaného Ag na nanostruktuře a/nebo v nanostruktuře.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že deponování Ag se provádí 5 až 100 katodickými pulzy o velikost proudu $-0,05$ až $-1,00 \text{ mA/cm}^2$ a délce pulzu 1 až 10 sekund, přičemž délka uklidňující periody bez polarizace mezi jednotlivými pulzy je 10 až 120 sekund.

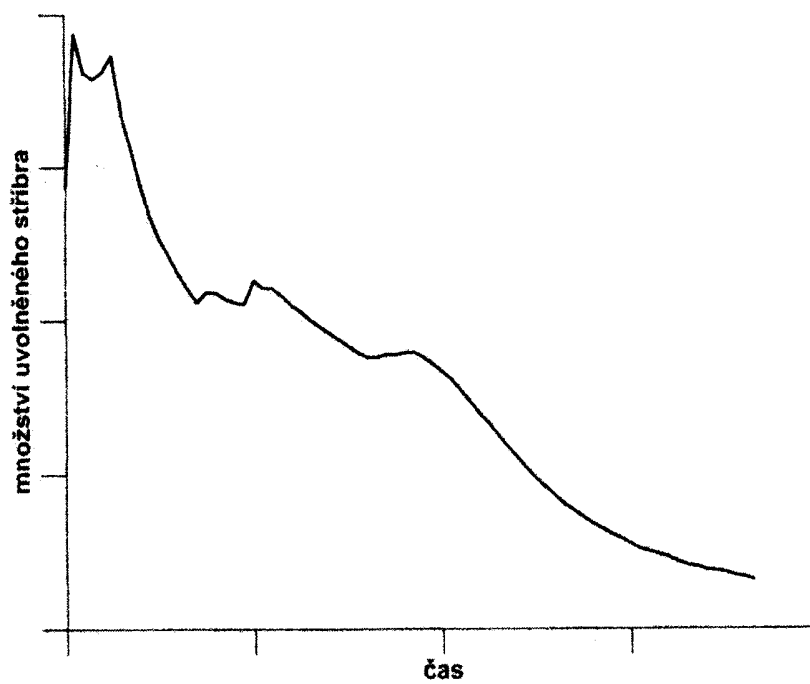
3 výkresy



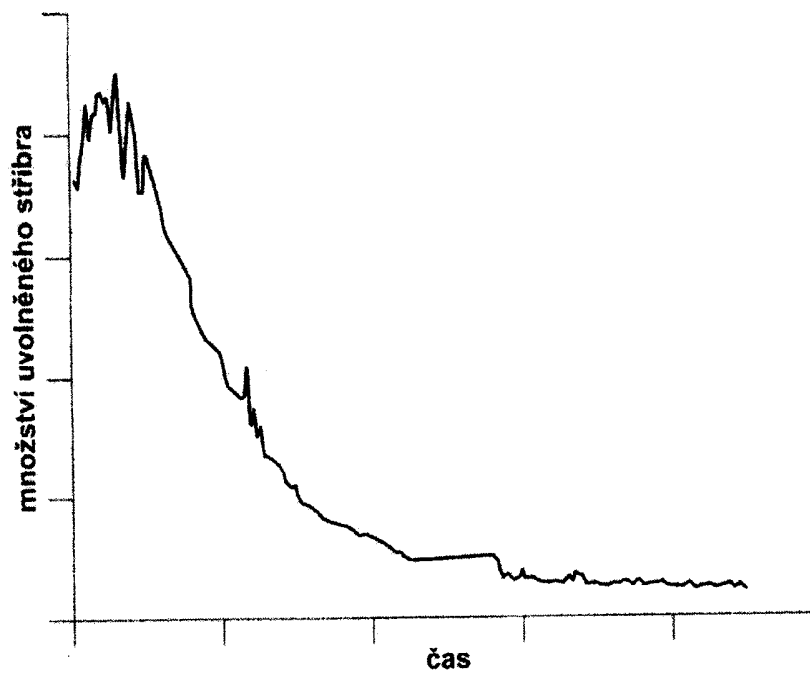
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

Konec dokumentu