

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237207**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **425256**

(22) Data zgłoszenia: **17.04.2018**

(51) Int.Cl.

C25D 11/02 (2006.01)

C25D 9/06 (2006.01)

C23C 22/05 (2006.01)

A61L 27/06 (2006.01)

(54)

Sposób otrzymywania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

21.10.2019 BUP 22/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

22.03.2021 WUP 06/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ALICJA KAZEK-KĘSIK, Dąbrowa Górnicza, PL

MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ, Gliwice, PL

WOJCIECH SIMKA, Katowice, PL

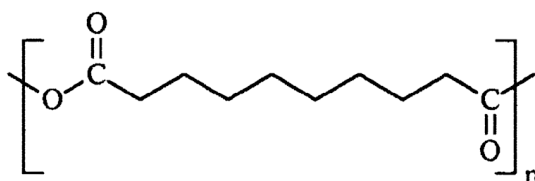
(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy

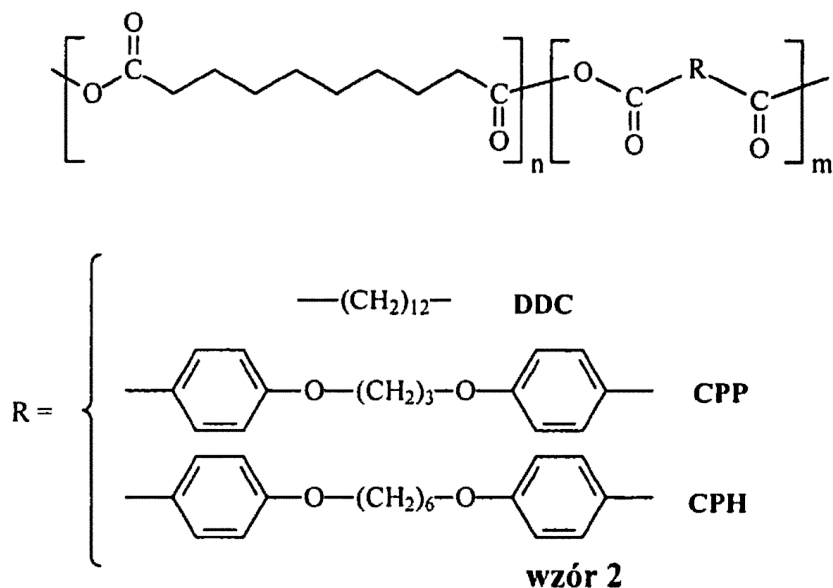
PL 237207 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych, które mogą zostać utworzone na powierzchni tytanu lub stopu tytanu przeznaczonych do produkcji implantów do tkanki twardej. Wynalazek może być stosowany w obszarze nauk ścisłych (dziedzina nauk chemicznych) jak i technicznych (inżynieria chemiczna, inżynieria materiałowa, technologia chemiczna) lub obszar nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz nauk o kulturze fizycznej. Z obszaru nauk ścisłych jak i technicznych znana jest grupa polimerów jakimi są polibezwodniki. Jest to grupa polimerów zaprojektowana i opracowana dla zastosowań biomedycznych, głównie jako nośniki do kontrolowanego dostarczania leków. Materiały te mogą być produkowane w oparciu o bazie poli(bezwodnik sebacynowy) (PSBA) (wzór 1) lub (ko)polibezwodników, pochodnych kwasu sebacynowego oraz innych kwasów dikarboksylowych (wzór 2).



wzór 1



wzór 2

W latach 80-tych XX, wieku alifatyczne polibezwodniki zostały zaproponowane przez Langerę i wsp. [Leong KW, Brott BC, Langer R. *Biodegradable polyanhydrides as drug carrier matrices. Characterization, degradation and release characteristics. J Biomed Mater Res* 1985; 19:941–55) jako matryce do kontrolowanego uwalniania leków. Połączenie hydrofobowego charakteru tych polimerów z niestabilnością hydrolityczną ugrupowań bezwodnikowych prowadzi do zjawiska erozji powierzchniowej. W 1996 r. materiał ten po dokonaniu oceny biogodności, został zatwierdzony przez US FDA jako nośnik leku [Katti DS, Lakshmi S, Langer R, Laurencin CT. *Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides. Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:933–61]. Polibezwodnikiem wykorzystywanym w handlowych preparatach leczniczych jest kopolimer 1,3-karboksy-fenoksy propanu i kwasu sebacynowego (PCPP-SBA). Został on zatwierdzony przez US FDA do stosowania jako nośnik do miejscowego, kontrolowanego dostarczania chemioterapeutyków (BCNU lub karmustyna) w terapii raka mózgu (Gliadel®). Produkty degradacji tego kopolimeru, wyjściowe kwasy dikarboksylowe, są nietoksyczne.

Znana jest również technika utleniania anodowego tytanu, jego stopów jak i innych metali w celu nadania powierzchni metalu określonych właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Metoda ta stosowana jest między innymi do utworzenia porowatych warstw tlenkowych na powierzchni tytanu lub jego stopu. Technika utleniania anodowego pozwala na modyfikację warstwę wierzchniej metali zaporowych. Na ich powierzchni może zostać utworzona warstwa tlenkowa o różnej morfologii powierzchni oraz składzie chemicznym. Dobranie odpowiednich parametrów utleniania anodowego powierzchni metali zaporowych może korzystnie wpłynąć na bioaktywność modyfikowanego powierzchniowo metalu oraz przyspieszyć proces osteointegracji.

Z polskiego opisu patentowego PL407486 znany jest sposób utleniania anodowego tytanu, jego stopów w roztworze zawierającym związki wapnia, fosforu oraz krzemiany wapnia. Proces utleniania anodowego można prowadzić stosując wysokie napięcia zaciskowe do 600 V. Z amerykańskiego opisu patentowego US2014377449 (A1) znana jest metoda utleniania anodowego tytanu w kąpielach zawierających związki wapnia i fosforu oraz następnie zastosowanie immersji utlenionej powierzchni metalu w alkalicznym roztworze wodorotlenku sodu.

Z innego patentu chińskiego CN102115902 (A) znane jest utlenianie anodowe tytanu oraz jego stopów w kąpielach zawierających kwas fosforowy oraz glukonian sodu. Efektem utleniania anodowego jest utworzenie warstw o różnej grubości oraz ich barwie.

Ponadto z patentu KR20130070395 (A) znane są sposoby utleniania anodowego niobu w roztworze kwasu fosforowego, kwasu fluorodoworowego, prowadząc proces w temperaturze kąpeli od -5°C – 20°C oraz stosując niższe napięcia zaciskowe w zakresie od 5 do 30 V.

Z patentu GB989800 (A) znany jest sposób utleniania anodowego niobu i tantalum w kąpeli zawierającej kwas fosforowy w ilości 1.8–600 mMol/kg z dodatkiem 25–90% glikolu.

Z patentu US2016168742 (A1) znany jest natomiast sposób utleniania anodowego stopu aluminium w kąpeli zawierającej kwas siarkowy(VI) o stężeniu od 150 g/L do 230 g/L z różnymi dodatkami m.in. 0.5 mg/L–25 mg/L kwasu adypinowego lub kwasu szczawiowego.

Z innego opisu patentowego WO 2013/155618 znany jest sposób otrzymywania powierzchni o właściwościach antybakteryjnych w wyniku zastosowania technik elektrochemicznych do modyfikacji różnych metali. W patencie tym przedstawiono metodę utleniania anodowego oraz możliwość utworzenia warstw zawierających związki srebra, złota, cynku, niklu, cyny, kadmu, jak również palladu oraz platyny. Przedstawiono również sposób otrzymywania porowatych warstw zawierających antybiotyki, substancje przeciwwirusowe lub przeciwgrzybiczne.

Znane są sposoby otrzymywania materiałów hybrydowych wykorzystujących metodę zanurzeniową, w tym metodę sol-gel. Znane jest z patentu US2018016465 (A1) sposób otrzymywania hybrydowych materiałów organiczno-nieorganicznych opartych na wodnych roztworach poliuretanów. Natomiast z patentu US2017130061 (A1) znany jest sposób otrzymywania warstw tlenkowo-polimerowych na powierzchni metalu z zastosowaniem polimeru jakim jest parylen oraz metody chemicznego osadzenia z fazy gazowej. W rozwiązaniu tym zastosowano powłokę parylenową, którą najpierw naniesiono na powierzchnię metalu, a następnie utworzona została warstwa tlenku wybranego metalu. W patencie US2017133292 (A1) przedstawiono natomiast sposób otrzymywania warstw polimerowych parylenowych zwiększających odporność na korozję modyfikowanego powierzchniowo metalu. W patentach tych powłoka parylenowa może być stosowana jako element w wybranych podzespołach urządzeń elektronicznych. Natomiast z patentu US2010196621 (A1) znany jest sposób otrzymywania warstw hybrydowych na powierzchni magnezu, które mogą znaleźć zastosowanie w medycynie. Sposób otrzymywania takich warstw oparty jest na wykorzystaniu techniki plazmowej oraz metody sol-gel. Otrzymywanie tych warstw jest wieloetapowe, ponadto rozwiązanie to dedykowane jest do degradującego w płynach fizjologicznych materiału jakim jest magnez.

Niedogodnością powyższych rozwiązań jest brak możliwości uwolnienia z warstw substancji biologicznie czynnych o kierunkowym działaniu, w celu zapobiegania lub leczenia infekcji bakteryjnych. Z warstw tlenkowych nie zostanie również uwolniony w krótkim czasie lek przeciwwirusowy lub immunosupresyjny. Ponadto, wprowadzona forma wybranej substancji czynnej może zostać zmieniona pod względem składu chemicznego podczas procesu utleniania anodowego.

Celem wynalazku jest otrzymanie hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych, gdzie warstwa tlenkowa może zostać zdegradowana w roztworze fizjologicznym w krótkim czasie, do 10 dni. Stwierdzono nieoczekiwanie podczas prowadzonych prac badawczych, że w celu otrzymania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych można zastosować związki z grupy polibezwodników.

Z otrzymanych warstw tlenkowo-polimerowych na bazie polimeru na bazie pochodnych kwasu sebacynowego (wzór 1) lub (ko)polibezwodników, jako pochodnych kwasów dikarboksylowych (wzór 2) zostają uwolnione leki do sztucznego roztworu fizjologicznego podczas pierwszej godziny immersji powłok. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że z warstwy polimerowej naniesione na warstwę tlenkową, uwalniane do roztworu fizjologicznego są substancje takie jak: amoksycylina, doksy-cyklina, wankomycyna, cefazolin. Substancje te stosowane są w leczeniu zapaleń wokół implantowa-nego materiału dentystycznego. Stężenie leku w warstwie tlenkowej jest wystarczające, aby otrzymany materiał z hybrydową powłoką tlenkową-polimerową wykazywał właściwości antybakteryjne względem wybranych szczepów bakterii np. *Staphylococcus aureus* lub *Staphylococcus epidermidis*.

Sposób otrzymywania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych polega na tym, że po-wierzchnię tytanu, stopu tytanu utlenia się anodowo w kąpeli zawierającej podfosforyn wapnia o stęże-niu $0,001 \text{ mol/dm}^3$ – 10 mol/dm^3 lub w kąpeli zawierającej zawiesinę bioaktywnego związku w zakresie od $0,1 \text{ g/L}$ do 1000 g/L , przy napięciu zaciskowym w zakresie od $0,1 \text{ V}$ do 600 V , anodowej gęstości prądu w zakresie 5 – 5000 A/dm^2 , proces prowadzi się w temperaturze 20 – 30°C , w czasie 5 – 10 minut, a następnie prowadzi się obróbkę powierzchni z zastosowaniem techniki zanurzeniowej, po czym utle-niony powierzchniowo metal zanurza się w roztworze polimeru na bazie pochodnych kwasu sebacyno-wego, następnie suszy.

Korzystnie zawiesinę bioaktywnego związku stanowi krzemian wapnia (CaSiO_3) lub ortofosforan wapnia $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ lub krzemian dwutlenku (SiO_2).

Korzystnie utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) (wzór 1).

Korzystnie utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze (ko)polibez-wodników, jako pochodnych kwasów dikarboksylowych (wzór 2).

Korzystnie utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze (ko)polibez-wodników, jako pochodnych kwasu sebacynowego.

Korzystnie do roztworu polimeru (wzór 1 lub wzór 2) dodaje się antybiotyk lub lek przeciwzapalny, lub lek immunosupresyjny, lub lek przeciwgrzybiczny, lub lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu tkanek twardych okołowszczepowych, w ilości od $0,0001 \text{ g/L}$ do 1000 g/L .

Korzystnie do roztworu polimeru (wzór 1 lub wzór 2) dodaje się nierozpuszczalne związki fosfo-ranów wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$) lub krzemianów wapnia (CaSiO_3), lub dwutlenku krzemu (SiO_2) w ilości od $0,1 \text{ g/L}$ do 100 g/L .

Korzystnie do roztworu polimeru (wzór 1 lub wzór 2) dodaje się nierozpuszczalne związki fosfo-ranów wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$) lub krzemianów wapnia (CaSiO_3), lub dwutlenku krzemu (SiO_2) w ilości od $0,1 \text{ g/L}$ do 100 g/L oraz antybiotyk lub lek przeciwzapalny, lub lek immunosupresyjny, lub lek przeciwgrzybiczny, lub lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu tkanek twardych oko-łowszczepowych, w ilości od $0,0001 \text{ g/L}$ do 1000 g/L .

Przedmiot wynalazku objaśniono w poniższych przykładach wykonania.

Przykład 1

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej tytanu stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu $0,1 \text{ mol/dm}^3$. Proces prowadzi się w temperaturze 20°C stosując anodową gęstość prądu 100 mA/cm^2 , napięcie 10 V i czas trwania procesu 5 minut. Następnie na utlenioną powierzchnię metalu nanosi się polimer z 3% roztworu poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) w dichlorometanie. Szybkość zanurzania próbki utlenionej do roztworu polimeru wynosi 2 cm/min , czas przebywania próbki utlenionej w roztworze polimeru wynosi 60 s , szybkość wyciągania próbki wynosi 2 cm/min , po czym suszy w temperaturze otoczenia w czasie 15 min .

Przykład 2

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej stopu tytanu Ti-15Mo stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu $0,05 \text{ mol/dm}^3$. Proces prowadzi się w temperaturze 20°C stosując ano-dową gęstość prądu 150 mA/cm^2 , napięcie 300 V i czas trwania procesu 5 minut. Następnie na utlenioną powierzchnię metalu nanosi się polimer z 3% roztworu poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) w di-chlorometanie z dodatkiem 2 g/L amoksycyliny lub klindamycyny lub cefzolin lub doksy-cykliny. Szybkość zanurzania próbki, utlenionej do roztworu polimeru wynosi 1 cm/min , czas przebywania próbki utlenionej w roztworze polimeru wynosi 60 s , szybkość wyciągania próbki wynosi 1 cm/min , po czym suszy w temperaturze otoczenia w czasie 15 min .

Przykład 3

W procesie modyfikacji warstwy wierzchniej stopu tytanu Ti-6Al-7Nb stosuje się kąpiel zawierającą podfosforyn wapnia o stężeniu $0,1 \text{ mol/dm}^3$. Proces prowadzi się w temperaturze 20°C stosując anodową gęstość prądu 150 mA/cm^2 , napięcie 450 V i czas trwania procesu 5 minut . Następnie na utlenioną powierzchnię metalu nanosie się polimer z 3% roztworu poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) w dichlorometanie z dodatkiem 1 g/L fosforanu wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Szybkość zanurzania próbki utlenionej do roztworu polimeru wynosi 1 cm/min , czas przebywania próbki utlenionej w roztworze polimeru wynosi 60 s , szybkość wyciągania próbki wynosi 1 cm/min , po czym suszy w temperaturze otoczenia w czasie 15 min .

Proponowane rozwiązanie obejmuje zastosowanie dwóch technik – plazmowego utleniania elektrochemicznego oraz techniki zanurzeniowej do modyfikacji powierzchni tytanu oraz jego stopu. Na wcześniej utlenionej powierzchni metalu, warstwa polimeru na bazie poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) (wzór 1) lub (ko)polibezwodników, pochodnych kwasu sebacynowego oraz innych kwasów dikarboksyłowych (wzór 2) może zostać utworzona stosując metodę zanurzeniową. Roztwór z polimerem stanowi również podstawę do naniesienia na utlenioną powierzchnię metalu wybranej substancji biologicznie czynnej. Zastosowanie kontrolowanego uwalniania leku z szybko degradującej warstwy polimerowej powoduje, że powierzchnia materiału posiada właściwości antybakteryjne, lub przeciwwirusowe. Szybka degradacja warstwy polimerowej pozwala na zastosowaniu minimalnej ilości substancji aktywnej na powierzchni materiału, aby efektywnie działać przeciwko zapaleniom np. septycznym. Ponadto, porowata warstwa tlenkowa pod warstwą polimeru sprzyja procesowi osteointegracji. Proponowane rozwiązanie dotyczy sposobu otrzymywania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych o kontrolowanym czasie degradacji warstwy polimerowej oraz możliwości otrzymania warstw polimerowych z substancjami o określonych właściwościach biologicznych.

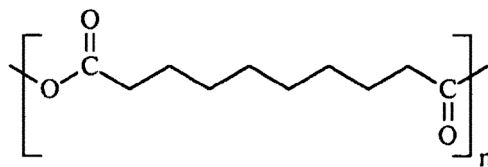
Zaletą rozwiązania według wynalazku jest zastosowanie poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) (wzór 1) lub (ko)polibezwodników, pochodnych kwasu sebacynowego oraz innych kwasów dikarboksyłowych (wzór 2) jako szybko degradujących materiałów polimerowych do powlekania utlenionych anodowo powierzchni stopów tytanu. Kopolimeryzacja kwasu sebacynowego i innych hydrofobowych komonomerów umożliwia otrzymanie (ko)polibezwodników o kontrolowanej szybkości degradacji, w zależności od składu kopolimeru.

Zastrzeżenia patentowe

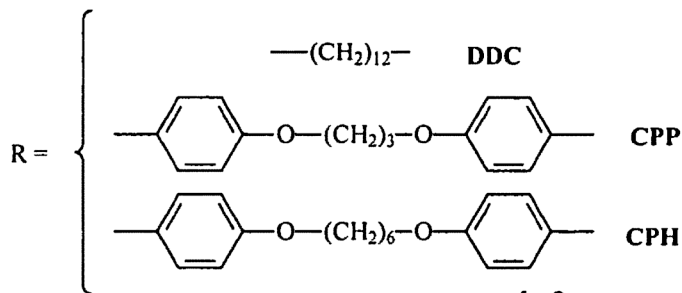
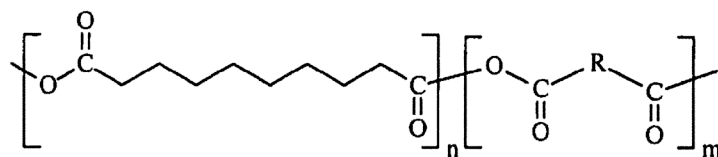
1. Sposób otrzymywania hybrydowych warstw tlenkowo-polimerowych, **znamienny tym**, że powierzchnię tytanu, stopu tytanu utlenia się anodowo w kąpeli zawierającej podfosforyn wapnia o stężeniu $0,001 \text{ mol/dm}^3$ – 10 mol/dm^3 lub w kąpeli zawierającej zawiesinę bioaktywnego związku w zakresie od $0,1 \text{ g/L}$ do 1000 g/L , przy napięciu zaciskowym w zakresie od $0,1 \text{ V}$ do 600 V , anodowej gęstości prądu w zakresie 5 – 5000 A/dm^2 , proces prowadzi się w temperaturze 20 – 30°C , w czasie 5 – 10 minut , a następnie prowadzi się obróbkę powierzchni z zastosowaniem techniki zanurzeniowej, po czym utleniony powierzchniowo metal zanurza się w roztworze polimeru na bazie pochodnych kwasu sebacynowego, następnie suszy.
2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że zawiesinę bioaktywnego związku stanowi krzemian wapnia (CaSiO_3) lub ortofosforan wapnia $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ lub krzemian dwutlenku (SiO_2).
3. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze poli(bezwodnika sebacynowego) (PSBA) (wzór 1).
4. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze (ko)polibezwodników, jako pochodnych kwasów dikarboksyłowych (wzór 2).
5. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że utleniony powierzchniowo tytan lub stop tytanu zanurza się w roztworze (ko)polibezwodników, jako pochodnych kwasu sebacynowego.
6. Sposób według zastr. 1–4, **znamienny tym**, że do roztworu polimeru (wzór 1 lub wzór 2) dodaje się antybiotyk lub lek przeciwzapalny, lub lek immunosupresyjny, lub lek przeciwgrzybiczny, lub lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu tkanek twardych okołowszczepowych, w ilości od $0,0001 \text{ g/L}$ do 1000 g/L .

7. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że do roztworu polimeru (*wzór 1* lub *wzór 2*) dodaje się nierozpuszczalne związki fosforanów wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$) lub krzemianów wapnia (CaSiO_3), lub dwutlenku krzemu (SiO_2) w ilości od 0,1 g/L do 100 g/L.
8. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że do roztworu polimeru (*wzór 1* lub *wzór 2*) dodaje się nierozpuszczalne związki fosforanów wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$) lub krzemianów wapnia (CaSiO_3), lub dwutlenku krzemu (SiO_2) w ilości od 0,1 g/L do 100 g/L oraz antybiotyk lub lek przeciwzapalny, lub lek immunosupresyjny, lub lek przeciwgrzybiczny, lub lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu tkanek twardych okołowszczepowych, w ilości od 0,0001 g/L do 1000 g/L.

Rysunki



wzór 1



wzór 2