



(51) МПК
A61L 27/06 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009143206/15**, **23.11.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.11.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **23.11.2009**

(45) Опубликовано: **10.07.2011** Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **RU 2154463 C1**, **20.08.2000**. **RU 2004122909**
A, **10.04.2005**. **RU 2372101 C1**, **10.11.2009**.

Адрес для переписки:

**634050, г.Томск, пр. Ленина, 30, ГОУ ВПО
 "Томский политехнический университет",
 отдел правовой охраны результатов
 интеллектуальной деятельности**

(72) Автор(ы):

**Твердохлебов Сергей Иванович (RU),
 Игнатов Виктор Павлович (RU),
 Степанов Игорь Борисович (RU),
 Сивин Денис Олегович (RU),
 Шахов Владимир Павлович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования "Томский политехнический
 университет" (RU)**

(54) КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЕ ПОКРЫТИЕ НА ИМПЛАНТАТЕ И СПОСОБ ЕГО НАНЕСЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской техники. Описано кальций-фосфатное биологически активное покрытие на имплантате, которое относится к области медицинской техники, а именно к биологически совместимым покрытиям, обладающим свойствами остеоинтеграции, и может быть использовано в стоматологии, травматологии и ортопедии при изготовлении высоконагруженных костных имплантатов из различных конструкционных материалов, например, из нержавеющей стали. Покрытие выполнено двухслойным. На основу из конструкционного материала нанесен промежуточный слой толщиной 5-50 мкм,

выполненный из металла вентильной группы, например, титана. Последующий слой кальций-фосфатных соединений сформирован электрохимическим методом анодирования титана в растворе фосфорной кислоты с добавками соединений кальция до сверхпересыщенного состояния в режиме искрового или дугового разрядов. Промежуточный слой из титана формируют в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда. Способ нанесения кальций-фосфатных биологически активных покрытий на имплантаты из металлических конструкционных материалов является простым, быстрым и экономичным. 2 н. и 1 з.п. ф-лы.

RU 2 4 2 3 1 5 0 C 1

RU 2 4 2 3 1 5 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61L 27/06 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009143206/15, 23.11.2009**

(24) Effective date for property rights:
23.11.2009

Priority:

(22) Date of filing: **23.11.2009**

(45) Date of publication: **10.07.2011 Bull. 19**

Mail address:

**634050, g.Tomsk, pr. Lenina, 30, GOU VPO
"Tomskij politekhnicheskij universitet", otdel
pravovoj okhrany rezul'tatov intellektual'noj
dejatel'nosti**

(72) Inventor(s):

**Tverdokhlebov Sergej Ivanovich (RU),
Ignatov Viktor Pavlovich (RU),
Stepanov Igor' Borisovich (RU),
Sivin Denis Olegovich (RU),
Shakhov Vladimir Pavlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija "Tomskij
politekhnicheskij universitet" (RU)**

(54) CALCIUM-PHOSPHATE BIOLOGICALLY ACTIVE COATING OF IMPLANT AND METHOD OF DEPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medical equipment. What is described is a calcium-phosphate biologically active coating of an implant which refers to medical equipment, namely, to biologically compatible coatings exhibiting the osteointegration properties, and can be used in dentistry, traumatology and orthopaedics for manufacturing of high-loaded bone implants of various structural materials, e.g. stainless steel. The coating is double-layer. A base made of a structural material is coated with an intermediate layer of the thickness 5-

50 mcm made of a valve metal, e.g. titanium. The next layer of calcium-phosphate compounds is generated by an electrochemical method of titanium anodising in a phosphoric acid solution with added calcium compounds to over-saturation in a spark or arc discharge mode. An intermediate titanium layer is formed in continuous vacuum-arc discharge plasma.

EFFECT: method of calcium-phosphate biologically active coating deposition on the implants made of metal structural materials is simple, fast and efficient.

3 cl, 3 ex

Изобретение относится к области медицинской техники, а именно к биологически совместимым кальций-фосфатным покрытиям, обладающим свойствами остеointegrации, и может быть использовано в стоматологии, травматологии и ортопедии при изготовлении высоконагруженных костных имплантатов из конструкционных материалов, например, из нержавеющей стали.

В настоящее время широко распространены имплантаты из титана или его сплавов с оксидной поверхностной пленкой и с нанесенным на эту поверхность слоем биоактивного кальций-фосфатного соединения, в частности гидроксиапатита. Такое покрытие может формироваться методом газотермического [плазменного или газоплазменного напыления (SU 1743024)]. Этот метод дает невысокую прочность сцепления покрытия с титановой основой из-за большого различия термо- и биомеханических характеристик металла основы и материала покрытия.

Известен способ изготовления имплантатов с плазмонапыленным многослойным покрытием (RU 2146535). Способ изготовления осуществляется методом плазменного напыления на титановую основу имплантата покрытий различной дисперсности и толщины, состоящих из пяти слоев: первых двух из порошка титана или гидрида титана различной дисперсности, последующих двух слоев из смеси титана или гидрида титана с гидроксиапатитом кальция, отличающихся содержанием компонентов в слоях, и наружного, пятого слоя из гидроксиапатита кальция. Составы слоев обеспечивают максимальную прочность сцепления с прилегающими слоями. Напыление ведут послойно при различных режимах, обеспечивающих плавный переход от компактной структуры титановой основы имплантата через многослойную систему переходного покрытия к тонкому биологически активному поверхностному пористому слою. Многослойное покрытие на поверхности имплантата выполняет также роль амортизатора (демпфера), что максимально приближает созданную искусственную систему имплантата с пористым биологически активным покрытием к естественной биологической системе и повышает его механическую прочность. Однако предлагаемый способ очень трудоемок, требует сложного оборудования. Кроме того, сцепление биологически активного слоя, нанесенного плазменным напылением, с основой не достаточно механически прочен, и слой легко растрескивается и отслаивается при нагрузках на имплантат. В последнее время распространение получили покрытия, наносимые электрохимическими методами в условиях искрового или дугового разрядов. Такие методы достаточно технологичны, имеют высокую производительность и невысокие удельные материально-энергетические затраты. В патенте RU 2194536 описан метод микродугового оксидирования поверхности имплантата в присутствии биоактивного вещества - гидроксиапатита или других кальций-фосфатных соединений. Имплантат выполнен из металла, выбранного из группы, состоящей из титана, алюминия, циркония, а оксидирование проводилось в импульсном режиме при напряжении 150-500 В, в диапазоне рабочих токов 0,1-5,0 А, с плотностью тока $0,05 \text{ А/м}^2$, время оксидирования варьировалось от 2 до 60 мин. Процесс микродугового оксидирования заключается в следующем. В электролит для анодирования вводят смесь веществ, содержащих кальций и фосфор, и/или гидроксиапатит. При подаче напряжения в начале процесса анодное напряжение быстро возрастает вследствие вентильных свойств оксидной пленки толщиной в несколько ангстрем, всегда имеющейся на поверхности титанового образца. В результате оксидирования поверхность образца покрывается оксидной пленкой толщиной до 15 мкм, по внешнему виду напоминающей пленку, получаемую обычным анодированием. Однако в отдельных

местах пленка пробивается с образованием микродуг, и появляются мелкие точки - зародыши образования нового слоя с включениями гидроксиапатита. По этой причине данный метод называют микродуговым оксидированием. В последующем покрытие приобретает вид с неравномерным распределением гидроксиапатита по поверхности образца при толщине покрытия до 50 мкм.

Этим способом можно наносить кальций-фосфатные покрытия на металлы вентильной группы (например, Zr, Ta, Nb, Al), которые, как и титан, всегда имеют на поверхности оксидную непроводящую пленку. Сталь, сплавы с добавлением кобальта, хрома и никеля не имеют на своей поверхности такой пленки. Прочный кальций-фосфатный слой на их поверхности таким методом создать не возможно. В патенте упоминается, что метод пригоден и для покрытия также металлов переходной группы, например Fe и Cu, и их сплавов, например 3X13, 4X13, которые широко используются в медицинской практике. Однако согласно общепринятым электрохимическим положениям для инициирования процесса микродугового оксидирования на металле или сплаве должен присутствовать тонкий непроводящий слой, который в обычных условиях присутствует только на вентильных металлах. Наши исследования показали, что этот процесс не пригоден для сплавов железа.

В патенте RU 2154463 применяется, по сути, тот же электрохимический способ, но в условиях искрового разряда. Процесс ведут в насыщенном растворе гидроксиапатита в фосфорной кислоте с концентрацией 5-20% или 3-5% суспензии гидроксиапатита дисперсностью менее 100 мкм в этом насыщенном растворе. Процесс отличается от предыдущего только формой (типом) разряда, возникающего на поверхности оксида титана. Способ позволяет получить на титановой основе биоактивное покрытие, содержащее оксид титана, оксиды кальция и фосфора, имеющее хорошее сцепление с основой и обладающее остеокондуктивными свойствами и повышенной «биологической» фиксацией к тканям. Биоимплантаты с этим покрытием не вызывают нагноения, воспаления и аллергической реакции костной ткани, а также обладают хорошим сцеплением с окружающей тканью.

Известен способ RU 2221904 нанесения покрытия на имплантат из титана и его сплавов, включающий анодирование имплантата импульсным или постоянным током в условиях искрового разряда с частотой следования импульсов 0,5-10,0 Гц в растворе фосфорной кислоты в течение 10-30 мин при постоянном перемешивании, причем анодирование ведут при напряжении 90-200 В и 20-35°C в растворе фосфорной кислоты с концентрацией 5-25%, содержащем порошок СаО до пересыщенного состояния, или в растворе фосфорной кислоты с концентрацией 5-25%, содержащем порошок СаО до пересыщенного состояния и дополнительно 5-10% суспензии гидроксиапатита дисперсностью менее 70 мкм для создания суспензии. Этот способ позволяет удешевить получение биоактивного покрытия за счет экономии дорогостоящего и дефицитного гидроксиапатита.

Описанные процессы перспективны для применения, так как достаточно просты, дают покрытия с хорошими биологическими характеристиками и обладают высокой скоростью нанесения покрытий; требуемая толщина покрытия может быть обеспечена за время в несколько минут.

Все вышеописанные электрохимические методы нанесения покрытий в условиях микродугового или искрового разрядов применимы для нанесения покрытий только на металлы вентильной группы (титан, тантал, ниобий, цирконий), которые всегда имеют на поверхности оксидные непроводящие пленки. Из этой группы только титан очень широко используется в качестве основы для имплантатов, другие металлы

достаточно дороги. Однако титан плохо подходит для эндопротезов крупных суставов, несущих большую нагрузку, например, для протезов коленного или тазобедренного суставов. Здесь требуются более прочные конструкционные материалы, такие как нержавеющие стали.

5 Покрытие, получаемое методом анодирования в условиях искрового или дугового разрядов, выбираем за прототип.

Таким образом, задачей изобретения является разработка простого, быстрого и экономичного способа нанесения кальций-фосфатных биологически активных покрытий на имплантаты из любых металлических конструкционных материалов.

10 Техническим результатом изобретения является расширение номенклатуры материалов для основы имплантатов, на которые можно наносить кальций-фосфатные биоактивные покрытия электрохимическим методом в условиях искрового или дугового разрядов.

15 Для достижения указанного технического результата разработано покрытие на имплантате, основа которого выполнена из любого металлического материала, в частности из нержавеющей стали. Покрытие содержит нанесенный на основу промежуточный слой металла вентильной группы (титана, тантала, ниобия или циркония) толщиной 5-50 мкм и последующий слой кальций-фосфатных соединений, сформированный электрохимическим способом анодирования слоя титана в условиях искрового или дугового разрядов.

25 Способ нанесения биологически активного покрытия включает две стадии. На первой стадии слой вентильного металла, например титана, толщиной 5-50 мкм на материал основы наносят в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда. Этот метод выбран потому, что он достаточно хорошо изучен и установки для него широко распространены. Покрытия в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда можно наносить на любые конструкционные металлические материалы.

30 Процесс обладает достаточно высокой скоростью нанесения покрытий, требуемая толщина покрытия может быть обеспечена за время до 90 минут. Образующаяся при этом пленка вентильного металла имеет высокую адгезию.

На второй стадии слой кальций-фосфатных соединений формируют на поверхности титановой пленки. Этот процесс не отличается от прототипа, так как поверхностью для его нанесения служит вентильный металл, в частности титан. Нанесение покрытия ведут методом анодирования титана импульсным или постоянным током в условиях искрового или дугового разрядов. Анодирование проводят в растворе фосфорной кислоты концентрацией 5-33% с добавками соединений кальция до

40 сверхпересыщенного состояния, т.е. состояния, когда в растворе присутствует значительное количество не растворенных соединений. Толщина промежуточного слоя вентильного металла, например титана, выбирается из следующих соображений. При толщине промежуточного слоя менее 5 мкм на второй стадии процесса окисление происходит на глубину, большую толщины слоя вентильного металла, что недопустимо. При толщине промежуточного слоя вентильного металла больше чем 50 мкм когезия суммарного покрытия на поверхности основы имплантата уменьшается, падает прочность покрытия в целом. Кроме того, увеличение толщины промежуточного слоя свыше необходимой для второй стадии формирования покрытия ведет к неоправданным энергетическим и временным затратам.

50 Концентрация раствора фосфорной кислоты для второй стадии процесса является существенным признаком. При низкой концентрации фосфорной кислоты у раствора уменьшается электропроводность, что требует повышения рабочего напряжения для

возникновения искрового или дугового разряда. При высокой концентрации фосфорной кислоты в электролите повышается вязкость раствора, и процесс осаждения покрытия замедляется. В растворе с концентрацией фосфорной кислоты порядка 33% растворяется максимальное количество кальция. Оптимальные

концентрации раствора лежат в диапазоне 5-33%. Как и в известных способах, для удешевления способа в качестве соединений кальция можно использовать CaO. Для увеличения общего содержания кальция и фосфора в покрытии в раствор фосфорной кислоты целесообразно ввести порошок гидроксиапатита дисперсностью до 70 мкм в количестве 5-10%. Использование гидроксиапатита в виде дисперсной фазы приводит к сбалансированию соединений кальция и фосфора в покрытии, близкому к минеральному составу костной ткани.

В целом способ осуществляется следующим образом. Перед нанесением покрытия образцы - основу имплантата из нержавеющей стали - подвергают ионной очистке в плазме аргона. Давление реакционного газа в вакуумном объеме изменялось от 0,8 до 1,5 Па. Для формирования ионного потока на образцы подавалось постоянное напряжение смещения 900 В. Плотность ионного тока на образцы изменялась в диапазоне от 1 до 10 мА/см². Температура образцов в режиме ионной очистки изменялась от 250 до 450°С.

Формирование промежуточного титанового покрытия осуществлялось в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда. В качестве катода использовался титан марки ВТ1-0. На образцы подавалось постоянное напряжение смещения, изменяемое в диапазоне от 90 до 500 В. Плотность ионного тока на образцы в режиме нанесения покрытия составила 30 мА/см². Давление в вакуумном объеме поддерживалось на уровне $1 \cdot 10^{-3}$ Па. Формирование покрытия осуществлялось при температуре 350-400°С. В течение 120 минут на поверхности образца было сформировано покрытие из титана толщиной 40 мкм.

Вторую стадию нанесения покрытий можно проводить при несколько отличающихся режимах.

Поскольку на второй стадии кальций-фосфатное покрытие наносится на титановый слой, то можно использовать любой из известных электрохимических методов нанесения кальций-фосфатных покрытий на титан. В частности, может использоваться метод микродугового оксидирования, как в патенте RU 2194536. В требуемый по технологическому регламенту электролит, предназначенный для анодирования титана, вводят биоактивное вещество (гидроксиапатит) или смесь веществ, содержащих кальций и фосфор. Имплантат из нержавеющей стали с промежуточным слоем титана толщиной 5-50 мкм помещают в ванну с электролитом между двумя электродами (например, молибденовыми). Оксидирование проводится в импульсном режиме с одновременной подачей обратного тока или без него. Диапазон рабочих токов составляет 0,1-5,0 А, напряжения 120-500 В, плотность тока 0,05 А/м², время оксидирования варьировалось от 2 до 60 мин. Толщина образуемых кальций-фосфатных покрытий будет составлять 30-50 мкм, при наличии достаточной толщины промежуточного слоя титана.

Можно также использовать методы анодирования титана импульсным или постоянным током в условиях искрового разряда, которые описаны в патентах 2154463 и 2221904.

Покажем их на конкретных примерах.

Пример 1. В 5% раствор фосфорной кислоты добавляют порошок CaO до пересыщенного состояния. Основу имплантата с нанесенной пленкой титана

помещают в приготовленный раствор. Через раствор пропускают импульсный ток напряжением 200 В при частоте следования импульсов 0,5 Гц. При этих режимах оксидная пленка на поверхности промежуточного титанового слоя пробивается, образуя искровые разряды. Разряды служат инициаторами для синтеза кальций-фосфатных соединений, за счет которых и происходит рост биологически активного покрытия. Процесс ведут при постоянном перемешивании и температуре 20-35°C в течение 30 минут. Полученная толщина кальций-фосфатного покрытия составляет 5-10 мкм.

Пример 2. К 25%-ному раствору фосфорной кислоты добавляют порошок СаО сверх пересыщенного состояния. Затем добавляют 10% порошка гидроксиапатита дисперсностью 70 мкм для получения суспензии. Основу имплантата с нанесенной пленкой титана помещают в приготовленный раствор. Через раствор пропускают постоянный ток напряжением 120 В. Процесс ведут при постоянном перемешивании и температуре 20-35°C в течение 20 мин. Полученная толщина покрытия составляет 35-40 мкм.

Пример 3. К 20%-ного раствора фосфорной кислоты добавляют порошок гидроксиапатита до предельного насыщения. Затем еще добавляют 4% порошка гидроксиапатита до получения суспензии. Готовый к покрытию имплантат из нержавеющей стали с промежуточным слоем титана помещают в ванну с приготовленным электролитом. Через электролит пропускают постоянный ток напряжением 150 в течение 15 минут. Процесс ведут при постоянном перемешивании. Полученная толщина покрытия составляет 15-20 мкм.

Процесс обладает достаточно высокой скоростью нанесения покрытий, требуемая толщина покрытия может быть обеспечена за время в несколько минут. Полученные таким образом покрытия имеют высокую адгезию к металлической основе. Микротвердость композиционного покрытия после формирования кальций-фосфатного покрытия составляет порядка 3 ГПа и шероховатость порядка $Rz=1$ мкм. Прочность покрытия после термообработки при 900°C увеличивается: микротвердость возрастает до 7 ГПа и Rz до 3 мкм.

Биологические свойства покрытий не отличаются от свойств прототипа. Биологическую совместимость кальций-фосфатных покрытий, исследовали путем определения их токсичности и остеокондуктивности в культуре ткани *in vitro*.

Исследования показали, что

- тестируемое кальций-фосфатное (КФ) покрытие на металлической основе не вызывает прямого токсического действия на клетки-мишени;

- кальций-фосфатное покрытие, нанесенное на металлический имплантат, не токсично для организма, поддерживает рост костной ткани из костномозговых клеток, обладает хорошей биосовместимостью, способностью к остеоинтеграции, проявляет костепроводящие (остеокондуктивные) свойства.

Выше приведены примеры реализации способа с использованием в качестве материала промежуточного слоя титана. Титан в экспериментах был выбран потому, что он является наиболее дешевым и доступным металлом из вентильной группы, разрешенным для медицинского применения, и наиболее широко используется в медицине.

Однако заявленный технический результат будет достигаться и с использованием других металлов вентильной группы. Дело в том, что для достижения указанного результата промежуточный слой металла на материале основы должен обладать определенными свойствами. А именно, он должен в обычных условиях иметь на своей

поверхности тонкую оксидную пленку. Как было показано выше, только на такой металл можно наносить покрытие методом анодирования импульсным или постоянным током в условиях искрового или дугового разряда. Этому требованию удовлетворяют все металлы вентильной группы: титан, цирконий, тантал, ниобий, алюминий, из которых первые четыре разрешены к медицинскому применению.

Кроме того, из литературы известна возможность наносить биопокрытия на металлический цирконий электрохимическим методом, в частности микродуговым анодированием (оксидированием) (см. разработку №14579 в базе данных «Атлас технологий» <http://www.tech-atlas.net/atlas/17/an14579/>). Возможность нанесения кальций-фосфатных покрытий на цирконий методом микродугового анодирования описана также в докладе: Куляшова К.С., Уваркин П.В. Кальций-фосфатные покрытия на циркониевом сплаве. // Труды VI Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, Томск, 26-29 мая 2009 г. - с.143-145.

Таким образом, предложен состав многослойного покрытия, обладающего хорошими osteoconductive свойствами и позволяющего создавать такие покрытия на любом конструкционном материале.

Формула изобретения

1. Кальций-фосфатное биологически активное покрытие на имплантате, основа которого выполнена из конструкционного материала, в частности из нержавеющей стали, содержащее нанесенный на основу промежуточный слой металла вентильной группы, в частности титана, толщиной 5-50 мкм и последующий слой кальций-фосфатных соединений, нанесенный электрохимическим методом анодирования, в частности, титана в режиме искрового или дугового разрядов.

2. Способ нанесения покрытия по п.1 на имплантате, в котором промежуточный слой металла вентильной группы, в частности титана, толщиной 5-50 мкм наносят на материал основы, в частности, из нержавеющей стали в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда, а последующий слой кальций-фосфатных соединений формируют электрохимическим методом анодирования, в частности, титана, импульсным или постоянным током в условиях искрового или дугового разрядов в растворе фосфорной кислоты концентрацией 5-33% с добавлением соединений кальция до сверхпересыщенного состояния.

3. Способ нанесения покрытия по п.2, отличающийся тем, что в качестве соединений кальция выбирают CaO и дополнительно добавляют в раствор 5-10% порошка гидроксиапатита дисперсностью не более 70 мкм.