



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2012129608/02, 12.07.2012**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.07.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **12.07.2012**(45) Опубликовано: **20.02.2014** Бюл. № 5(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2221904 C1, 20.01.2004. RU 2261116 C2, 27.09.2005. RU 2345180 C2, 27.01.2009. ВУ 13878 C1, 30.12.2010.**

Адрес для переписки:

**634050, г.Томск, пр. Ленина, 30,
Национальный исследовательский Томский
политехнический университет, отдел
правовой охраны результатов
интеллектуальной деятельности**

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Национальный исследовательский Томский
политехнический университет" (RU)**

(54) КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЕ ПОКРЫТИЕ НА ИМПЛАНТАТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской техники, в частности к биологически совместимым покрытиям на имплантате, обладающим свойствами остеоинтеграции, и может быть использовано в стоматологии, травматологии и ортопедии при изготовлении высоконагруженных костных имплантатов из конструкционных материалов. Покрытие на имплантате из корундовой или циркониевой керамики содержит промежуточный слой титана толщиной 5-50

мкм на имплантате, нанесенный в плазме непрерывного вакуумного дугового разряда, и слой кальций-фосфатного соединения, нанесенный электрохимическим методом анодирования титана в режиме искрового или дугового разрядов. Технический результат - расширение номенклатуры материалов для основы имплантатов, на которые можно наносить кальций-фосфатные биоактивные покрытия электрохимическим методом в условиях искрового или дугового разрядов. 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C25D 11/26 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012129608/02, 12.07.2012**

(24) Effective date for property rights:
12.07.2012

Priority:

(22) Date of filing: **12.07.2012**

(45) Date of publication: **20.02.2014 Bull. 5**

Mail address:

**634050, g.Tomsk, pr. Lenina, 30, Natsional'nyj
issledovatel'skij Tomskij politekhnicheskij
universitet, otdel pravovoj okhrany rezul'tatov
intellektual'noj dejatel'nosti**

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Natsional'nyj
issledovatel'skij Tomskij politekhnicheskij
universitet" (RU)**

(54) CALCIUM PHOSPHATE BIOLOGICALLY ACTIVE COATING ON IMPLANT

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: coating on an implant made of corundum or zirconium ceramic has an intermediate titanium layer with thickness of 5-50 mcm on the implant, deposited in plasma of a continuous vacuum arc discharge, and a layer of calcium phosphate

deposited by an electrochemical method of titanium anodic treatment in spark or arc discharge mode.

EFFECT: wider range of materials for implant bases which can be coated with calcium phosphate biologically active coatings using an electrochemical method in spark or arc discharge conditions.

3 ex

Изобретение относится к области медицинской техники, а именно к биологически совместимым кальций-фосфатным покрытиям, обладающим свойствами остеоинтеграции, и может быть использовано в стоматологии, травматологии и ортопедии при изготовлении высоконагруженных костных имплантатов из корундовой или циркониевой керамики.

В настоящее время широко распространены имплантаты из нержавеющей стали, титана и его сплавов, керамики. Имплантаты из нержавеющей стали нетоксичны, биоинертны - биологически не активны, их недостатком можно считать то, что из стали возможен выход в организм легирующих элементов. Имплантаты из керамики обладают высокими прочностными характеристиками, они также являются биоинертными, но из них в организм не выходят химические элементы. Имплантаты из титана и его сплавов обладают рядом преимуществ по сравнению с нержавеющей сталью и керамикой. Они имеют достаточную прочность, модуль упругости титановых сплавов сравним с модулем упругости костной ткани, на их поверхности присутствует оксидная пленка, обеспечивающая химическую стойкость в организме. Для придания имплантатам биоактивных свойств они должны содержать на своей поверхности покрытия, способствующие усилению остеосинтеза, например, имеющие в своем составе кальций и фосфор.

Такие покрытия могут быть сформированы методом газотермического [плазменного или газоплазменного] напыления гидроксиапатита (SU 1743024). Этот метод дает невысокую прочность сцепления покрытия с материалом основы из-за большого различия термо- и биомеханических характеристик материала основы и 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 недостаточно механически прочно, и слой легко растрескивается и отслаивается при нагрузках на имплантат.

В последнее время распространение получили покрытия, нанесенные на титан электрохимическими методами в условиях искрового или дугового разрядов. Такие методы достаточно технологичны, имеют высокую производительность и невысокие удельные материально-энергетические затраты.

В патенте RU 2154463 описан электрохимический метод нанесения покрытия 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. Имплантат выполнен из титана и его сплавов, и процесс анодирования ведут импульсным или постоянным током в условиях искрового разряда при напряжениях до 150 В.

Процесс анодирования заключается в следующем. В электролит, содержащий кальций-фосфатные соединения, помещают образец из титана или его сплавов. При подаче напряжения в импульсном или постоянном режиме происходит взаимодействие титана и кислорода, выделившегося при электролизе воды, с образованием на поверхности оксида титана переменной валентности. С увеличением напряжения толщина оксидной пленки возрастает, процесс переходит в искровой режим и далее в дуговой. При этом за счет тепловых эффектов микродуг происходят фазовые реакции оксидной пленки титана и элементов электролита с образованием титано-кальций-фосфатных соединений. В поверхностных слоях покрытия содержание кальция и фосфора выше, чем во внутренних.

Способ позволяет получить на титановой основе биоактивное покрытие, содержащее оксиды титана, кальция и фосфора, которое имеет хорошее сцепление с основой и обладает остеокондуктивными свойствами, а также повышенной «биологической» фиксацией к тканям. Биоимплантаты с этим покрытием не вызывают нагноения, воспаления и аллергической реакции костной ткани, а также обладают хорошей интеграцией с окружающей тканью.

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, ее сплавы с добавлением кобальта, хрома и никеля не имеют на своей поверхности такой пленки. Прочный кальций-фосфатный слой на их поверхности таким методом создать невозможно.

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 CaO, растворенный до пересыщенного состояния, или в растворе фосфорной кислоты с концентрацией 5-25%, содержащем растворенный порошок CaO 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 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 титан наиболее широко используется в качестве материала имплантатов, другие металлы достаточно дороги.

Однако титан плохо подходит для эндопротезов крупных суставов, несущих большую нагрузку, например, для протезов коленного или тазобедренного суставов.

Для этих применений требуются более прочные конструкционные материалы, например, такие как корундовая или циркониевая керамика. Керамика является химически стойким диэлектрическим материалом и без промежуточного проводящего подслоя из вентильных металлов (например, Zr, Ta, Nb, Al) не подвергается электрохимическому окислению.

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 керамики.

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.

Для достижения указанного технического результата разработано покрытие на имплантате, основа которого выполнена из керамического материала, в частности из корундовой или циркониевой керамики. 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.

Способ нанесения биологически активного покрытия включает два этапа. На первом этапе слой вентильного металла, например титана, толщиной 5-50 мкм наносят на материал основы в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда. Этот метод выбран потому, что он хорошо изучен и установки для его реализации отработаны. Покрытия в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда можно наносить на любые конструкционные материалы, включая керамику. Процесс обладает достаточно высокой скоростью нанесения металлических покрытий порядка 0,33 мкм/мин. Образующаяся при этом пленка вентильного металла имеет высокую адгезию к материалу основы.

На втором этапе на поверхности титановой пленки формируют слой кальций-фосфатных соединений. 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 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 более необходимой для проведения второй стадии формирования покрытия ведет к неоправданным энергетическим и временным затратам.

Концентрация раствора фосфорной кислоты для второго этапа технологического

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 СаО. 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.

На первом этапе технологического процесса нанесения покрытия используются ионно-плазменные технологии на основе дугового разряда. Первоначально образцы подвергаются ионной очистке в плазме аргона, полученной с помощью дугового генератора газовой плазмы с накалимым катодом, при давлении рабочего газа в вакуумной камере 0,8-1,5 Па. Нанесение промежуточного титанового покрытия осуществляется в плазме непрерывного вакуумно-дугового разряда с током 90 А при давлении остаточного газа в рабочей камере $7 \cdot 10^{-4}$ Па. В течение первых 5 мин на образец подается высокочастотный потенциал смещения амплитудой 1-1,5 кВ и длительностью 3-6 мкс. При этом поток ионов титана позволяет провести дополнительную ионную очистку поверхности образца, нагреть его до температуры 350-400°C и формировать приповерхностный слой с высокой адгезией между покрытием и материалом основы. На непроводящих керамических образцах используется короткоимпульсный высокочастотный потенциал смещения отрицательной полярности с амплитудой импульса 0,4 кВ, длительностью импульса 3 мкс и частотой следования импульсов 10^5 Гц. Скорость нанесения покрытия при этом составляет 1,1 мкм/мин для неподвижного образца.

Второй этап нанесения покрытий можно проводить в нескольких различных режимах. Так как кальций-фосфатное покрытие формируется на титановом слое, 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 (гидроксилапатит) или смесь веществ, содержащих кальций и фосфор. Имплантат из керамики 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 А, напряжения 120-500 В, плотность тока 0,05 А/м, время оксидирования варьировалось от 2 до 60 мин. Толщина формируемых кальций-фосфатных покрытий при достаточной толщине промежуточного титанового слоя составляет 30-50 мкм.

Можно также использовать методы анодирования титана импульсным или постоянным током в условиях искрового разряда, которые описаны в патентах RU 2154463, RU 2221904 и RU 2423150. Покажем их на конкретных примерах.

Пример 1. В 5% раствор фосфорной кислоты добавляют порошок СаО до пересыщенного состояния. Основу керамического 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 инициируют синтез 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%-ному раствору фосфорной кислоты добавляют порошок гидроксиапатита до предельного насыщения. Затем добавляют еще 4% порошка гидроксиапатита до получения суспензии. Готовый к покрытию имплантат из керамики 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. При осаждении титана на керамическую подложку с исходной шероховатости $R_a=0,86$ мкм, $R_z=7,4$ мкм формируется покрытие с меньшей шероховатостью $R_a=0,75$ мкм, $R_z=5,8$ мкм. При формировании кальций-фосфатного покрытия электрохимическим методом шероховатость увеличивается до $R_a=1,05$ мкм, $R_z=6,9$ мкм, что позволяет увеличить площадь контакта биотканей с кальций-фосфатным покрытием, необходимую для остеосинтеза, и повышает прочность их соединения между собой. Исследования адгезионных свойств кальций-фосфатных покрытий методом контролируемого царапания (скретч-тест) показывают, что отрыв и разрушение аморфных кальций-фосфатных покрытий от подслоя титана происходит при нагрузке 2,5 Н. После высокотемпературного отжига аморфных кальций-фосфатных покрытий для формирования кристаллических фаз адгезионные свойства данных структур заметно изменяются, что связано со структурно-фазовыми изменениями не только кальций-фосфатного покрытия, но и титанового подслоя. Отрыв и разрушение отожженного при 700°C и 900°C кальций-фосфатного покрытия от титанового слоя происходит при нагрузке 8,4 Н и 12 Н соответственно. Разрушение адгезионных связей титанового подслоя с материалом керамической основы происходит при нормальной нагрузке, превышающей 35 Н. Высокотемпературный отжиг оказывает влияние и на микротвердость покрытия. Твердость по Виккерсу титанового подслоя до формирования аморфного кальций-фосфатного покрытия 3,5 ГПа, после - 2,6 ГПа. После термообработки при температуре 900°C твердость покрытия увеличивается до 7,8 ГПа.

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 керамической основе не вызывает прямого токсического действия на клетки-мишени,

5

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

10

Таким образом, предложен состав многослойного покрытия, обладающего хорошими остеокондуктивными свойствами, и способ создания таких покрытий на любом керамическом материале.

Формула изобретения

15

Кальций-фосфатное биологически активное покрытие на имплантате из корундовой или циркониевой керамики, содержащее промежуточный слой титана толщиной 5-50 мкм на имплантате, нанесенный в плазме непрерывного вакуумного дугового разряда, и слой кальций-фосфатного соединения, нанесенный электрохимическим методом анодирования титана в режиме искрового или дугового разрядов.

20

25

30

35

40

45

50