



(51) МПК
A61L 31/00 (2006.01)
A61L 27/06 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
C23C 4/00 (2006.01)
C23C 14/06 (2006.01)
C23C 14/30 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 31/00 (2020.08); *A61L 27/06* (2020.08); *A61L 27/34* (2020.08); *C23C 4/00* (2020.08); *C23C 14/06* (2020.08); *C23C 14/30* (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020117237, 12.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.05.2020

Дата регистрации:
11.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.05.2020

(45) Опубликовано: 11.12.2020 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

634055, г. Томск, пр. Академический, 2/3,
Институт сильноточной электроники СО РАН,
зам. директора по НР ИСЭ СО РАН Батраков
А.В.

(72) Автор(ы):

Гренадёрв Александр Сергеевич (RU),
Соловьев Андрей Александрович (RU),
Работкин Сергей Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт сильноточной
электроники Сибирского отделения
Российской академии наук (ИСЭ СО РАН)
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20130230422 A1, 05.09.2013. RU
2713210 C1, 04.02.2020. RU 2503741 C1,
10.01.2014. Гренадиров А.С. Формирование а-
С:Н:SiO_x плёнок методом плазмохимического
осаждения. Диссертация на соискание ученой
степени кандидата технических наук. Томск
2018. 142 с. US 5605714 A, 25.02.1997. JP 5296416
B2, 25.09.2013.

(54) Способ получения тромборезистентных изделий медицинского назначения

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к созданию тромборезистентных медицинских изделий, и раскрывает способ получения тромборезистентных изделий медицинского назначения, выполненных из титана и сплавов на его основе. Согласно изобретению, изделия подвергаются обработке импульсным низкоэнергетическим сильноточным широкоапертурным электронным пучком прямой полярности, изделие находится под потенциалом катода. После этого осуществляется нанесение пленки а-С:Н:SiO_x с предварительной очисткой поверхности изделий ионным потоком в аргоновой плазме, обеспечивающей удаление оксидных соединений с поверхности и нагрев

поверхности до температуры 170±20°C. Нанесение а-С:Н:SiO_x пленки осуществляется в смеси аргона и полифенилметилсилоксана при давлении 0,1 Па. Способ позволяет снизить количество адгезированных тромбоцитов на поверхности изделий медицинского назначения, а также позволяет улучшать медико-биологических свойств изделий, проявляющееся в отсутствии цитотоксичности по отношению к клеткам крови. Нанесенная а-С:Н:SiO_x пленка также обеспечивает придание изделиям повышенной износостойкости, вследствие высокой твердости и низкого коэффициента трения. Способ может применяться в медицинской промышленности. 3 з.п. ф-лы, 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 31/00 (2006.01)
A61L 27/06 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
C23C 4/00 (2006.01)
C23C 14/06 (2006.01)
C23C 14/30 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61L 31/00 (2020.08); *A61L 27/06* (2020.08); *A61L 27/34* (2020.08); *C23C 4/00* (2020.08); *C23C 14/06* (2020.08); *C23C 14/30* (2020.08)

(21)(22) Application: **2020117237, 12.05.2020**(24) Effective date for property rights:
12.05.2020Registration date:
11.12.2020

Priority:

(22) Date of filing: **12.05.2020**(45) Date of publication: **11.12.2020 Bull. № 35**

Mail address:

**634055, g. Tomsk, pr. Akademicheskij, 2/3, Institut
silnotochnoj elektroniki SO RAN, zam. direktora
po NR ISE SO RAN Batrakov A.V.**

(72) Inventor(s):

**Grenaderov Aleksandr Sergeevich (RU),
Solovev Andrej Aleksandrovich (RU),
Rabotkin Sergej Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut silnotochnoj
elektroniki Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj
akademii nauk (ISE SO RAN) (RU)**

(54) **METHOD FOR PRODUCING THROMBORESISTANT MEDICAL PRODUCTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to developing thromboresistant medical products, and discloses a method for producing thromboresistant medical products made from titanium and based alloys. According to the invention, the articles are treated with a pulsed low-energy high-current wide-aperture electron beam of direct polarity, the article is under potential of the cathode. Thereafter, a-C:H:SiO_x film is applied with preliminary cleaning of article surface by ion flow in argon plasma, which provides removal of oxide compounds from surface and heating of surface to

temperature of 170±20°C. Application of a-C:H:SiO_x film is carried out in a mixture of argon and polyphenylmethyl siloxane at pressure 0.1 Pa. Method can be used in medical industry.

EFFECT: method enables reducing the amount of adherent thrombocytes on the surface of medical devices, and also improves the biomedical properties of the articles, manifested in the absence of cytotoxicity to blood cells; applied a-C:H:SiO_x film also ensures imparting high wear resistance to articles due to high hardness and low friction coefficient.

4 cl, 1 dwg

RU
2 738 307
C1

RU
2 738 307
C1

Изобретение относится к области медицины, а именно, к созданию тромборезистентных медицинских изделий из титана и его сплавов, которые применяются в медицинской промышленности и контактируют с кровью, например, механические клапаны сердца, насосы для механической поддержки работы сердца, кардиостимуляторов и т.д.

Известно, что взаимодействие имплантатов с биологической средой организма во многом зависит от их поверхностных свойств, которые играют непосредственную роль в различных постимплантационных биологических реакциях, включая преципитацию различных минералов, адсорбцию белка, адгезию и пролиферацию клеток [1]. В приложении к приборам (механические насосы) и стентам для хирургического лечения ишемической болезни сердца избыточность воспалительных клеточно-молекулярных реакций на границе раздела "искусственная поверхность/ткань" повышает риск тромбоза.

Для профилактики и терапии различных тромбоемболических заболеваний и их осложнений, при тромбозах и эмболиях магистральных вен и артерий, сосудов мозга, глаза, при операциях на сердце и кровеносных сосудах [2] используют покрытия на основе гепарина, в частности белково-гепариновое покрытие «Bioline» [3], биоактивное гепариновое покрытие «Carmeda» и биопассивное гепариновое покрытие «Trillium» [4].

Тем не менее, покрытия на основе гепарина могут быть противопоказаны для определенной группы пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [5].

Кроме этого, серьезным недостатком использования гепарина заключается в том, что он не может нормально сосуществовать со средствами, которые предотвращают рестеноз (повторное сужение артерии, возникшее в том месте, где ранее хирургическим путем стеноз был устранен) [6]. Например, если смешать гепарин с антитромботическим средством в полимерном покрытии, гепарин, благодаря своей гидрофильной природе, будет мешать получению желаемого профиля элюирования антирестенозного средства. Например, терапевтическое средство включают в матрицу полимерного покрытия с помощью обработки растворителем. Если антикоагулянт также включен в полимерную матрицу, он будет неуправляемым образом притягивать воду. Это может случиться во время формирования покрытия или когда покрытое устройство имплантировано, и окажет неблагоприятное воздействие на стабильность или эффективность средства и/или помешает получению желаемого профиля элюирования [6].

Известен способ получения тромборезистентного полимерного материала путем радиационной привитой сополимеризации смеси гидрофильного мономера и ненасыщенного биологически активного соединения при массовом соотношении гидрофильный мономер ненасыщенное биологически активное соединение 1:0,2 - 1:1, где в качестве ненасыщенного биологически активного соединения используют смесь ацилированного хлорангидридом акриловой кислоты гирудина и ацилированного хлорангидридом акриловой кислоты овомукоида из белка утиных яиц при массовом соотношении 1:0,8-1:2 [7].

Данный способ применим для изделий, выполненных из полимера. Проблема тромборезистентности остается нерешенной для металлических изделий медицинского назначения.

Известен способ снижения адгезии тромбоцитов на титановых материалах и сплавах [8], взятый нами за прототип. Способ осуществляется в следующей последовательности:

1. Электронно-пучковая обработка изделия с использованием обратной полярности 28 кВ (изделие находится под потенциал анода); 2. Электронно-пучковая обработка прямой полярности 17 кВ (изделие находится под потенциалом анода); 3. Электронно-пучковая обработка прямой полярности 25 кВ (изделие находится под потенциалом

анода); 4. Нанесение алмазоподобного углеродного покрытия (DLC).

Недостатком этого технического решения - прототипа является то, что технологический процесс усложнен количеством производимых операций для достижения эффекта тромборезистентности. Кроме этого, для повышения износостойкости используется алмазоподобный углерод (DLC), характеризуемый высокими внутренними напряжениями, что приводит к низкой адгезионной прочности покрытия и, соответственно, снижает долговечность и срок эксплуатации изделий.

Задачей предлагаемого изобретения является создание тромборезистентных медицинских изделий из титана и его сплавов.

Техническим результатом является:

- снижение количества адгезированных тромбоцитов на поверхности изделий медицинского назначения;

- улучшение медико-биологических свойств изделий, проявляющееся в отсутствии цитотоксичности по отношению к клеткам крови.

Другим техническим результатом является также придание поверхности изделий повышенной износостойкости, вследствие высокой твердости и низкого коэффициента трения.

Указанный технический результат при осуществлении изобретения - способа получения тромборезистентных изделий медицинского назначения, выполненных из титана и сплавов на его основе, достигается тем, что в известном способе, включающем электронно-пучковую обработку изделия под катодным потенциалом с последующим нанесением биосовместимого покрытия на основе углерода, согласно изобретению, в качестве покрытия применяется а-C:H:SiO_x пленка, нанесенная на поверхность изделия.

Нанесение а-C:H:SiO_x пленки производят из кремнийорганической жидкости полифенилметилсилоксан ПФМС-2/5Л. Полученные а-C:H:SiO_x пленки на титановых изделиях обладают высокой совместимостью с биологической средой человека, обладают тромборезистентностью, а также имеют низкие внутренние напряжения, по сравнению с алмазоподобными углеродными пленками (DLC), за счет наличия Si-C связей, которые длиннее связей C-C (длина связей Si - C составляет 1,89 Å, а длина связей C-C - 1,54 Å).

Целесообразно нанесение а-C:H:SiO_x пленки осуществлять на поверхность изделия, предварительно нагретую ионным потоком из аргоновой плазмы до температуры 170±20°C для обеспечения высокой подвижности адсорбированных атомов и получения структуры с заданными свойствами.

Кроме того, электронно-пучковая обработка поверхности изделий осуществляется с использованием импульсного широкоапертурного низкоэнергетического сильноточного электронного пучка, находящихся под катодным потенциалом с плотностью энергии 3-10 Дж/см и количеством импульсов 5-10 раз.

Для удобства проведения медико-биологических исследований нами выбран образец в форме пластины размером 40×40×1 мм³ из титана марки ВТ6, широко используемого в медицинской практике. Технология получения тромборезистентных изделий также осуществлялась и на других марках титана ВТ1-0, ВТ1-00, ВТ6С.

Способ реализуется в несколько стадий.

1. Осуществляется очистка образца в ультразвуковой ванне, наполненной сначала изопропиловым спиртом, затем ацетоном и дистиллированной водой в течение 10 минут в каждой жидкости. После этого образцы высушиваются.

2. Образцы загружаются в вакуумную камеру, где осуществляется обработка

поверхности образца с помощью низкоэнергетического сильнофокусированного электронного пучка с плотностью энергии 3-10 Дж/см² и количеством импульсов 5-10 раз в условиях низкого вакуума, остаточное давление 10⁻⁴ Па.

3. Производится нанесение a-C:H:SiO_x пленки. В качестве плазмообразующего прекурсора для формирования a-C:H:SiO_x пленок использовался

полифенилметилсилоксан. Обеспечивалось остаточное давление в камере порядка 10⁻² Па. Перед нанесением пленки производилась очистка поверхности подложек ионным потоком в аргоновой плазме, обеспечивающая удаление оксидных соединений с поверхности и нагрев поверхности с целью обеспечения высокой подвижности адсорбированных атомов. В этом случае давление аргона составляло 0,3 Па, а к подложкодержателю прикладывалось импульсное биполярное напряжение смещения амплитудой отрицательного импульса 1000±50 В, частотой следования импульсов 100 кГц и коэффициентом заполнения 60%. Ток накала составлял 45±5 А, а ток разряда 7±0,5 А при напряжении горения 100±10 В. Температура изделий контролировалась термопарой К-типа и составляла 170±20°С. После этого производилось нанесение a-C:H:SiO_x пленки в смеси аргона и полифенилметилсилоксана при давлении 0,1 Па. В этом случае ток разряда составлял 5±1 А при напряжении горения 140±10 В, а к подложкодержателю прикладывалось импульсное биполярное напряжение смещения с амплитудой отрицательного импульса 500±50 В, частотой следования импульсов 100 кГц и коэффициентом заполнения 60%. Амплитуда смещения, прикладываемого к подложкодержателю, оказывает влияние на изменение механических и трибологических свойств. Оптимальной величиной амплитуды отрицательного импульса смещения с точки зрения максимальной износостойкости является 500±50 В [9]. Исследование адгезии тромбоцитов.

Для исследования адгезии тромбоцитов образцов из крови здорового взрослого донора получали 50 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами, с помощью центрифугирования и сепарации форменных элементов крови. Полученную плазму разводили 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:1. Образцы материала погружали в полученный раствор тромбоцитов и инкубировали при температуре 37°С в течение 30 минут. Затем образцы промывали дистиллированной водой для удаления слабо адгезированных тромбоцитов. Оставшиеся на поверхности тромбоциты фиксировали в 2% растворе глутаральдегида при комнатной температуре в течение 1 часа и высушивали в термостате при температуре 37°С. После этого образцы покрывали слоем хрома толщиной 5 нм и производили исследование поверхности методом растровой электронной микроскопии. Расчет площади, занятой тромбоцитами, производился с помощью программы ImageJ. Кроме этого, оценивалась морфология адгезированных тромбоцитов, а именно выраженность образующих псевдоподий и площадь адгезии, как маркер степени тромбогенности покрытий.

На Фиг. 1 приведены изображения адгезированных тромбоцитов на поверхности образца из титана марки ВТ6 до (а) и после (б) нанесения a-C:H:SiO_x пленки, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Показано, что после реализации предложенного способа количество адгезированных тромбоцитов существенно снижается. Так, на образцах (а) без реализации предложенного способа на участке размером 300×300 мкм² площадь, занятая тромбоцитами, составляет 80-85%.

После реализации способа на аналогичном участке площадь, занятая тромбоцитами,

снижается до 5-10%.

Цитотоксичность

Исследование *in vitro* цитотоксичности при прямом 24-ч контакте с образцами (титан и титан с нанесенной а-С:Н:SiO_x пленкой) показало, что доля жизнеспособных клеток в исследуемых группах образцов составляет около 80%. Согласно международному стандарту ISO 10993-5-2009 это свидетельствует в пользу отсутствия цитотоксичности образцов в отношении мононуклеарных лейкоцитов крови человека.

Таким образом, показано, что при реализации данного способа удается кардинально снизить адгезию тромбоцитов к поверхности изделий совместимых с биологической средой человека, выполненных из титана и сплавов на его основе, что очень важно для использования в медицине. Кроме этого, нанесенная а-С:Н:SiO_x пленка обеспечивает придание поверхности изделий повышенной износостойкости, вследствие высокой твердости и низкого коэффициента трения [9].

Источники информации, принятые к рассмотрению

1. Ali N., Kousar Y., Okpalugo T. I., Singh V., Pease M., Ogwu A.A., Jackson M.J. / Human micro-vascular endothelial cell seeding on Cr-DLC thin films for mechanical heart valve applications // *Thin solid films*. - 2006. - V. 515. - No. 1. - P. 59-65.

2. Машковский А.Д. Лекарственные средства. М. Медицина. 1993. Т. 2. С. 79-81.

3. Пономаренко И.В., Шипулин В.М., Огуркова О.Н., Сулова Т.Е. / Эффекты применения биосовместимого покрытия экстракорпорального контура «Bioline» у кардиохирургических пациентов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. - 2013. - №17(2). - С. 51-56.

4. Севастьянов В.И., Бондаренко П.В., Немец Е.А. / Гемосовместимое гепаринсодержащее покрытие для обработки систем вспомогательного кровообращения и оксигенации крови // *Перспективные материалы*. - 2009. - №4. - С. 58-64.

5. Дударенко С.В., Ежова О.А. / Гепарининдуцированная тромбоцитопения // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. - 2018. - Т. 2. - №1. - С. 252-257.

6. RU 2472529, 20.01.2013 г.

7. RU 2556996 C1, 06.03.2014 г.

8. US 2013/0230422 A1, 05.09.2013 г.

9. RU 2718028 C1, 30.03.2020 г.

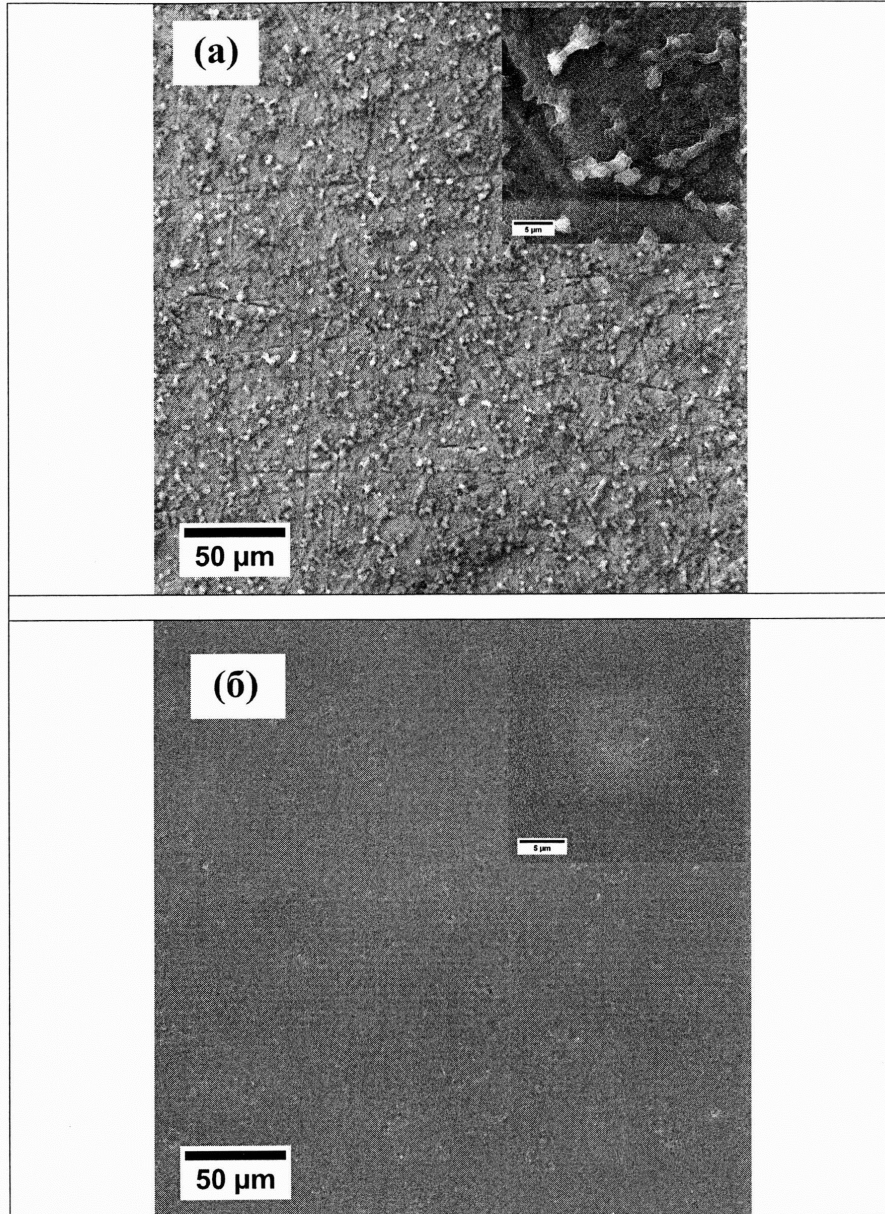
(57) Формула изобретения

1. Способ получения тромборезистентных изделий медицинского назначения, выполненных из титана и сплавов на его основе, включающий электронно-пучковую обработку изделия под катодным потенциалом с последующим нанесением биосовместимого покрытия на основе углерода, отличающийся тем, что в качестве покрытия применяется а-С:Н:SiO_x пленка.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что нанесение а-С:Н:SiO_x пленки осуществляется в смеси аргона и полифенилметилсилоксана при давлении 0,1 Па.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что нанесение а-С:Н:SiO_x пленки осуществляется на поверхность изделия, нагретую ионным потоком из аргоновой плазмы до температуры 170±20°C.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что электронно-пучковая обработка изделия осуществляется с использованием импульсного низкоэнергетического сильнооточного широкоапертурного электронного пучка.



Фиг. 1