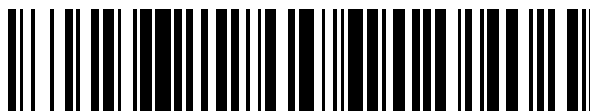


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 881**

51 Int. Cl.:

A61B 17/064 (2006.01)

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016 PCT/CN2016/109120**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018 WO18032664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016 E 16861081 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3300671**

54 Título: **Grapa de titanio con característica de carga de fármacos, grapa de titanio cargada con fármaco y método de fabricación de la misma**

30 Prioridad:

19.08.2016 CN 201610694731

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2020

73 Titular/es:

**B. J. ZH. F. PANTHER MEDICAL EQUIPMENT CO.
LTD. (100.0%)
Yilan Building Three Layer, The Torch Street, 28,
Science Park, Changping District
Beijing 102200, CN**

72 Inventor/es:

**LIU, QING y
PU, CONG**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 746 881 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Grapa de titanio con característica de carga de fármacos, grapa de titanio cargada con fármaco y método de fabricación de la misma

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un campo técnico de la carga microporosa de fármacos, en particular a un método de preparación de un clavo de titanio que puede cargar un fármaco.

10

Antecedentes

Una grapadora (dispositivo de sutura) de titanio puro es un instrumento quirúrgico común para suturar el tubo digestivo, las vías respiratorias, y la piel y la mucosa después de una cirugía hoy en día, y pertenece a la categoría de implantes quirúrgicos. El material biológico ideal, como un implante quirúrgico, debe ser un material funcional especial que cuando esté en contacto directo con o en acción sobre los tejidos humanos, líquidos corporales o sangre, o cuando funcione, no debe tener efectos tóxicos y secundarios sobre el cuerpo humano, ni tampoco hemólisis, infección directa o indirecta, mutación de células humanas, anomalía, carcinogénesis, rechazo inmunitario y reacción alérgica. En la actualidad, los materiales usados de manera más común son material metálico médico, material polimérico natural médico, material polimérico sintético médico y cerámica médica, etc. Especialmente, el material metálico médico se usa por primera vez y más ampliamente en aplicaciones clínicas hoy en día, debido a las ventajas de gran compatibilidad, un amplio intervalo de adaptación con el cuerpo humano. Sin embargo, este tipo de material de implante médico tiene una deficiencia común, es decir, los restos de desgaste generados debido al desgaste causarían toxicidad, reacción inmunitaria, reacción alérgica e incluso formarían tumores de manera local, etc. Por otro lado, cuando se suturan los tejidos de traumatismo, es probable que la grapadora (dispositivo de sutura) del tubo digestivo, las vías respiratorias, y la piel y la mucosa penetre a los abundantes vasos sanguíneos bajo la superficie de los tejidos, donde diversas bacterias patógenas y bacterias no patógenas se parasitan habitualmente en la superficie del tejido de la posición, provocando fácilmente una infección secundaria, etc. Para corregir la deficiencia anterior, los investigadores intentan usar un compuesto polimérico como el agente adhesivo y capa cargada con fármaco, lo que provoca un nuevo problema. El agente adhesivo y la capa cargada con fármaco que están elaborados de compuesto polimérico, por un lado, añaden nuevas sustancias que necesitan metabolismos en el cuerpo humano. Por otro lado, la capa polimérica cargada con fármaco y la superficie del implante metálico se desprendería y soltaría a diferentes grados, y los restos de las mismas entrarían en los vasos sanguíneos, provocando reacciones adversas tales como una trombosis aguda o subaguda, una infección y un rechazo en el paciente.

15

20

25

30

35

El documento US 2013/164346 A1 da a conocer un método para preparar un material de aleación de metales biomédico con un sistema de administración de múltiples fármacos. Un material de aleación de metales biomédico con un sistema de administración de múltiples fármacos según la presente invención se prepara incorporando un agente terapéutico en un material biodegradable para preparar partículas que contienen el agente terapéutico, tratando la superficie de las partículas que contienen el agente terapéutico para tener una carga opuesta a la carga de superficie de un material de aleación de metales, e induciendo una interacción electrostática entre las cargas de superficie de las partículas que contienen el agente terapéutico y el material de aleación de metales para inmovilizar las partículas tratadas en la superficie que contienen el agente terapéutico sobre la superficie del material de aleación de metales.

40

45

El documento US 2009/029077 A1 da a conocer dispositivos médicos implantables o insertables que comprenden (a) un sustrato y (b) una capa porosa que comprende poros esféricos empaquetados de manera compacta dispuestos sobre el sustrato. La capa porosa también puede comprender un agente terapéutico. En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para formar dispositivos médicos implantables o insertables. Estos métodos comprenden formar una estructura predecesora que comprende (i) un sustrato sobre el cual se deposita (ii) un conjunto de microesferas. Este conjunto de microesferas se usa entonces como plantilla para la formación de una capa porosa, que puede cargarse posteriormente con un agente terapéutico.

50

El documento CN 105 326 535 A da a conocer un clavo de anastomosis médica. El clavo de anastomosis está compuesto de un cuerpo de base, una capa de unión y un recubrimiento de fármaco. Como resultado de los fármacos antibacterianos recubiertos sobre la superficie, el clavo de anastomosis médica dada a conocer por la invención puede esterilizar y desinfectar las partes circundantes de tejidos cuando el clavo de anastomosis se une a los tejidos, con el objeto de promover la regeneración de los tejidos y promover de manera eficaz la curación de heridas. Además, el clavo de anastomosis médica dada a conocer por la invención también puede recubrirse con los fármacos terapéuticos correspondientes según otras lesiones tales como hemorragia, proliferación de tejidos, cánceres y similares, para que se logra también un excelente efecto terapéutico.

55

60

Se investigaron las propiedades de superficie de los óxidos anódicos formados en los implantes de tornillo de titanio comercialmente puro, así como también se estudiaron los óxidos 'originarios' en implantes de titanio torneados (Sul Y-T *et al.*, Biomaterials, vol. 23, n.º 2, 1 de enero de 2002, páginas 491-501).

65

El documento CN 103 705 988 A da a conocer un clavo intramedular que tiene un recubrimiento multifuncional y un método de preparación. El clavo intramedular comprende un sistema de liberación lenta de recubrimiento de medicamento compuesto multifuncional, y el sistema de liberación lenta comprende una capa de transición porosa y un recubrimiento degradable que contiene el medicamento. El clavo intramedular integra las funciones de prevención, tratamiento de la infección y fijación interna como una, y se usa principalmente para tratar enfermedades de adaptación tales como fracturas abiertas y osteomielitis, y tiene el efecto para degradar y liberar lentamente los medicamentos.

En cuanto a los defectos de la técnica anterior, el objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación de un clavo de titanio que puede cargar un fármaco, superando las deficiencias y defectos mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

El problema técnico que la presente invención trata de resolver es proporcionar un método de preparación para un clavo de titanio que puede cargar un fármaco, haciendo que la capa de carga de fármaco obtenida no sólo no genere la exfoliación, sino también tenga una función de liberación lenta, superando las deficiencias del clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) existente.

Para resolver el problema técnica como el anterior, la presente invención proporciona un método de preparación de un clavo de titanio que puede cargar un fármaco. El clavo de titanio que puede cargar un fármaco incluye un cuerpo de clavo de titanio, y una capa cerámica microporosa que puede cargar un fármaco dispuesto sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio. El método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco comprende:

(1) pretratamiento: tratar la superficie del cuerpo de clavo de titanio mediante una disolución alcalina calentada, secándola luego después de limpiezas repetidas;

(2) preparación de microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico: pesar cantidades iguales de hialuronato de sodio y alginato de sodio y colocarlos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad; añadir agua desionizada y disolución de cloruro de calcio de manera secuencial, homogeneizar a vacío con una fuerte agitación; luego añadir etanol y continuar agitando para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico; lavar con etanol anhidro; liofilizar a vacío; luego suspender el producto en la disolución de etanol anhidro;

(3) preparación de disolución de sol de titanio: disolver titanato de tetrabutilo en el etanol; añadir disolución de alginato de sodio y acetilacetona de manera secuencial mientras se agita; continuar agitando para generar la disolución de sol de titanio estable y uniforme; y envejecer a temperatura ambiente.

(4) Recubrimiento y formación de poros: mezclar la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico obtenida de la etapa (2) con la disolución de sol de titanio obtenida de la etapa (3); luego recubrir la superficie del cuerpo de clavo de titanio con la disolución mixta y secar para obtener un clavo de titanio recubierto; A continuación, someter a tratamiento térmico el clavo de titanio recubierto en agua caliente; disolviéndose y separándose el ácido hialurónico y el ácido algínico en el agua caliente, formar una película de dióxido de titanio microporosa sobre una superficie del clavo de titanio recubierto.

(5) Tostado: tostar el clavo de titanio recubierto con la película de dióxido de titanio obtenido de la etapa (4) en un horno de tostado para formar un clavo de titanio que tiene una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa; lavar con agua y secar para obtener el clavo de titanio que puede cargar un fármaco.

Además, la etapa (2) se proporciona específicamente tal como sigue. Se pesan 10-30 g de hialuronato de sodio y de alginato de sodio en cantidades iguales, y ambos se colocan en un homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añade agua desionizada para disolverlos. Luego se añaden 100-300 ml de disolución de cloruro de calcio a una concentración del 1% al 3% y se homogeneiza a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade el etanol con tres veces el volumen y se agita de manera continua para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico, que se lava tres veces usando etanol anhidro y se liofiliza a vacío y luego se suspende en la disolución de etanol anhidro. El peso molecular promedio viscosimétrico del hialuronato de sodio es de 800-1500 miles de Dalton. El diámetro de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico formada es de 5-10 μm .

Además, la etapa (3) se proporciona específicamente tal como sigue. Se miden 50-100 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Se añaden lentamente 100-200 ml de la disolución de alginato de sodio al 1% mientras se agita. A continuación, se añaden 3-6 ml de acetilacetona y se agita de manera continua a temperatura ambiente para generar la disolución de sol de titanio, que se envejece a temperatura ambiente durante 24 horas. Además, la etapa (4) se proporciona específicamente tal como sigue. Se mezcla la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico obtenida de la etapa (2) con la disolución de sol de titanio obtenida de la etapa (3) en una proporción de 2-4,5:3, y se agita. A continuación, se recubre la disolución mixta

sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento es de 10-15 μm . Se lleva a cabo el secado a 90°C para obtener el clavo de titanio recubierto. A continuación, se somete a tratamiento térmico el clavo de titanio recubierto en agua caliente a 95-98°C. Disolviéndose y separándose el ácido hialurónico y el ácido alginico en el agua caliente, se forma una película de dióxido de titanio microporosa sobre la superficie del clavo de titanio recubierto.

Además, la disolución alcalina calentada en la etapa (1) es la disolución de NaOH que tiene una temperatura de 70-90°C y una concentración de 2-5 mol/l. Se conserva el calor del cuerpo de clavo de titanio durante 24-48 horas en la disolución de NaOH. Una condición de tostado en el horno de tostado de la etapa (5) es que la temperatura se aumenta a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3-5 horas después de que la temperatura alcance los 300-500°C.

Además, se describe en el presente documento, pero no siendo parte de la presente invención, un clavo de titanio que puede cargar un fármaco elaborado mediante el método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco. Una pluralidad de microporos que tienen un diámetro de poro promedio de 0,5-6,5 μm y están conectados entre sí están dispuestos de manera uniforme en la capa cerámica de dióxido de titanio.

Además, se da a conocer en el presente documento, pero no siendo parte de la presente invención, un método para preparar un clavo de titanio cargado con fármaco con el clavo de titanio que puede cargar un fármaco. El método incluye las siguientes etapas: colocar el clavo de titanio que puede cargar un fármaco en un dispositivo a vacío; importar los fármacos que van a cargarse, que se disuelven en un disolvente orgánico volátil, en una condición a vacío; extraer el clavo de titanio y colocarlo en otro dispositivo a vacío para su secado a vacío. El método es un método de preparación de un clavo de titanio cargado con fármaco para los fármacos fácilmente solubles en los disolventes orgánicos. El clavo de titanio cargado con fármaco obtenido es un clavo de titanio cargado con fármaco cargado con sulfadiazina o sulfadiazina de plata; o un clavo de titanio cargado con fármaco cargado con factores de crecimiento.

Además, se da a conocer en el presente documento, pero no siendo parte de la presente invención, un método de preparar un clavo de titanio cargado con fármaco con el clavo de titanio que puede cargar un fármaco. El método incluye las siguientes etapas: colocar el clavo de titanio que puede cargar un fármaco en un dispositivo a vacío; importar una disolución del fármaco que va a cargarse en una condición a vacío; extraer el clavo de titanio y colocarlo en un liofilizador a vacío para su secado a vacío. El método es un método de preparación de un clavo de titanio cargado con fármaco para los fármacos insolubles en los disolventes orgánicos. El clavo de titanio cargado con fármaco obtenido es un clavo de titanio cargado con diversos factores que promueven el crecimiento para células de tejido humanas.

Con la solución técnica anterior, la presente invención al menos tiene las siguientes ventajas:

En la presente invención, con la capa cerámica microporosa sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura), es difícil para los iones metálicos sobre la superficie del clavo de titanio penetrar al cuerpo humano, debido a las propiedades de resistencia a la corrosión y resistencia al desgaste de la cerámica. Además, no genera las exfoliaciones y los restos de desgaste para prevenir que el cuerpo humano genere "enfermedad causada por restos de desgaste" y un cuerpo extraño. Además, diversos fármacos tales como los fármacos antibacterianos y los fármacos para promover la curación etc., pueden cargarse, dirigirse y liberarse de manera lenta, lo que es bueno para uso médico.

Descripción detallada de la invención

En cuanto a las deficiencias de la técnica anterior, la presente invención proporciona un método de preparación de un clavo de titanio que puede cargar un fármaco que tiene una capa cerámica microporosa formada sobre la superficie del clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). La capa cerámica microporosa se prepara sobre la superficie del clavo de grapadora (dispositivo de sutura) de titanio puro como un vehículo para fármacos, no sólo para una liberación lenta de fármacos, sino también para la prevención de la exudación de iones metálicos, de manera que se superan las deficiencias y los defectos de los clavos de titanio existentes. El material del clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) es titanio puro, que es un material médico que cumple los requisitos de las normas nacionales para el uso médico. El material puede usarse para preparar diversos tipos de grapadoras (dispositivo de suturas) para las operaciones quirúrgicas del tubo digestivo, las vías respiratorias, y la piel y mucosa. La estructura específica y el método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco de la presente invención se describen a continuación:

El clavo de titanio que puede cargar un fármaco, y no siendo parte de la presente invención, incluye un cuerpo de clavo de titanio, y una capa cerámica microporosa que puede cargar un fármaco dispuesta sobre una superficie del cuerpo de clavo de titanio. La capa cerámica microporosa que puede cargar un fármaco es una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa formada mediante tostado en un horno de tostado. Los microporos de la capa cerámica de dióxido de titanio dispuestos de manera uniforme tienen un diámetro de poro promedio de 0,5-0,6 μm . La capa cerámica de dióxido de titanio microporosa con tal diámetro puede aumentar el área superficial del clavo de

titanio de grapadora (dispositivo de sutura), funcionar como un espacio de almacenamiento de fármacos cuando se carga un fármaco, y facilitar que los fármacos se distribuyan de manera estable y uniforme en los microporos sobre la superficie del clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura).

5 Un clavo de titanio cargado con fármaco se obtiene importando los fármacos que van a cargarse en el clavo de titanio que puede cargar un fármaco en una condición a vacío. El fármaco importado en el clavo de titanio cargado con fármaco puede ser sulfadiazina o sulfadiazina de plata disuelta en una disolución concentrada de amoníaco, o factores de crecimiento disueltos en una disolución de éter, o diversos factores que promueven el crecimiento para células de tejido humanas, etc. Bajo la acción de la grapadora (dispositivo de sutura), este clavo de titanio cargado
10 con fármaco puede tener efectos dirigidos sobre un tejido, y liberar fármacos de manera lenta en el tejido de una manera dirigida, para desempeñar un papel en la bacteriostasis y en la promoción de la curación, etc.

El método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco de la presente invención incluye las siguientes etapas:

15 (1) Pretratamiento: se trata la superficie del cuerpo de clavo de titanio para eliminar las impurezas, tales como aceite y una película de óxido, sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio, usando una disolución calentada de NaOH. Luego se lava el clavo de titanio de manera repetida en una onda ultrasónica con agua desionizada y se seca. También pueden usarse otras disoluciones alcalinas, tales como disolución de KOH, etc., para tratar la superficie del cuerpo de clavo de titanio.

20 (2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico: a temperatura ambiente, se pesan cantidades equivalentes de hialuronato de sodio y alginato de sodio y se colocan en un homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden agua desionizada y disolución de cloruro de calcio de manera secuencial y se homogeneiza a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade el etanol y se agita de manera continua para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tienen un diámetro de 5-10 μm . Se lavan las microesferas con etanol anhidro, se liofilizan a vacío y luego se suspenden en la disolución de etanol anhidro.

25 (3) Preparación de una disolución de sol de titanio: a temperatura ambiente, se disuelve titanato de tetrabutilo en etanol. Se añaden la disolución de alginato de sodio y acetilacetona de manera secuencial mientras se agita, y luego se agita de manera continua para generar la disolución de sol de titanio estable y uniforme, que luego se envejece a temperatura ambiente durante 24 horas.

30 (4) Recubrimiento y formación de poros: a temperatura ambiente, se mezcla la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico de la etapa (2) con la disolución de sol de titanio obtenida de la etapa (3). Luego se recubre la disolución mixta sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio, y luego se seca. A continuación, se somete a tratamiento térmico el clavo de titanio recubierto en agua caliente. Disolviéndose y separándose el ácido hialurónico y el ácido algínico en el agua caliente, se forma una película de dióxido de titanio microporosa sobre la superficie del clavo de titanio recubierto.

35 (5) Tostado: se tuesta el clavo de titanio recubierto con la película de dióxido de titanio obtenido de la etapa (4) en un horno de tostado para generar un clavo de titanio que tiene una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa. Se lava el clavo de titanio en agua y se seca para obtener el clavo de titanio que puede cargar un fármaco.

Sobre la base del método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco, el método de preparación del clavo de titanio cargado con fármaco, y no siendo parte de la presente invención, incluye las siguientes etapas:

40 A temperatura ambiente, se coloca el clavo de titanio que tiene una capa cerámica microporosa sobre la superficie en el dispositivo a vacío. Se importa la disolución orgánica preparada mediante disolventes orgánicos volátiles y el fármaco que va a cargarse en una condición de vacío. Se coloca el clavo de titanio en otro dispositivo a vacío para su secado a vacío.

45 Si el fármaco que va a cargarse es insoluble en disolventes orgánicos volátiles, el clavo de titanio que tiene la capa cerámica microporosa sobre la superficie se coloca en el dispositivo a vacío. La disolución de fármaco se importa directamente a vacío. Luego se coloca el clavo de titanio en un liofilizador a vacío para su secado a vacío.

50 La teoría del clavo de titanio que puede cargar un fármaco de la presente invención se proporciona a continuación:

En primer lugar, debe conocerse el principio de generación de la disolución de sol de titanio. Se hidroliza titanato de tetra-n-butilo con agua en el medio de la disolución etanol para generar la disolución de sol de titanio $\text{Ti}(\text{OH})_4$, siendo la ecuación de reacción total de la misma: $\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4 + 4\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Ti}(\text{OH})_4 + 4\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$. Después de que se recubra la disolución de sol de titanio $\text{Ti}(\text{OH})_4$ sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio, se genera la película de dióxido de titanio completa con poros finos en la disolución de agua que tiene una temperatura de más de 96°C. Sin

embargo, estos poros finos tienen un diámetro de poro no más de unas docenas de nanómetros, que no es suficiente para cargar fármacos. Mientras se añade el cloruro de calcio a la disolución de ácido hialurónico-ácido algínico para generar el gel, que se coloca en el etanol que tiene tres veces el volumen para generar microporos que tienen un diámetro de 5-10 μm con una fuerte agitación.

5 Las microesferas se añaden a la disolución de sol de titanio para funcionar como un molde para el recubrimiento y la formación de poros. Después del recubrimiento el clavo de titanio se coloca en agua caliente que tiene una temperatura de más de 95°C, en primer lugar se elimina por separación el cloruro de calcio, y luego el gel de ácido hialurónico-ácido algínico se despolimeriza, se disuelve y se separa para generar las microesferas que tienen un diámetro de 5-10 μm , dispuestas de manera uniforme sobre la película de recubrimiento. El ácido algínico no sólo está implicado en la generación de esferas y poros, sino que también se usa para aumentar la adhesión de la disolución de sol de titanio. Además, funciona con acetilacetona para ralentizar la hidrólisis violenta del titanato de tetra-n-butilo.

15 Además, el estudio también confirmó que, bajo la función de agua caliente que tiene una temperatura de 95-98°C, en la película del sol de titanio sobre la superficie del clavo de titanio, se generan estructuras microporosas debido a la disolución y separación de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico, para provocar la nucleación y el crecimiento uniformes del dióxido de titanio de tipo anatasa en la película y generar así la película que tiene el dióxido de titanio de tipo anatasa. Debido al hecho de que bajo la acción de las luces, el dióxido de titanio de tipo anatasa tiene una función de degradación con respecto a compuestos orgánicos tales como fármacos, etc., una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme de tipo rutilo que tiene una capacidad de adhesión fuerte se convierte por tanto a partir de la película de dióxido de titanio de tipo anatasa sobre la superficie del clavo de titanio mediante el tostado a una temperatura alta. La fotocatalisis de la capa cerámica de dióxido de titanio de tipo rutilo es más débil que la de la película de dióxido de titanio de tipo anatasa. La degradación de los fármacos cargados en los microporos de la capa cerámica puede evitarse en un cierto grado.

20 El estudio relacionado de la presente invención también confirmó que la estructura microporos generada mediante la disolución y la separación de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico tiene un determinado grado de contracción en agua caliente y en el proceso de tostado. Por tanto, los microporos que se generan al final en la capa cerámica de dióxido de titanio sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio tienen un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm .

25 Las características de la presente invención son que las propiedades básicas y el rendimiento del cuerpo de clavo de titanio permanecen inalterables, y los reactivos usados no tienen efectos secundarios sobre el cuerpo humano. A través del control estricto del peso molecular del ácido hialurónico, las concentraciones del ácido hialurónico, del ácido algínico y del cloruro de calcio, la cantidad adicional del etanol anhidro, la velocidad de agitación, el tiempo de reacción, etc., el tamaño y número de los microporos en la capa cerámica de dióxido de titanio sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio se controlan indirectamente. Los antibióticos, factores que promueven el crecimiento, etc., usados en la clínica tienen un peso molecular principalmente de varios cientos de nanómetros. Una determinada dosis de fármacos puede cargarse sin duda con el diámetro de poro de los microporos en la capa cerámica de dióxido de titanio sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio. La existencia de los microporos en la capa cerámica de dióxido de titanio sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio aumenta el área superficial y, por consiguiente, el espacio del cuerpo de clavo de titanio para cargar un fármaco. Por un lado, los fármacos se adhieren de manera relativamente firme a la capa cerámica. Por otro lado, dado que la disposición de los microporos es uniforme, se facilita que los fármacos se liberen de manera uniforme de una manera dirigida en el tejido alrededor del clavo de titanio. Dado que la mayoría de microporos están conectados entre sí, tienen por tanto una función de liberación lenta.

30 La invención de preparar el clavo de titanio que puede cargar un fármaco toma como ejemplo la preparación de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). La descripción detallada de las realizaciones es tal como sigue:

Realización 1

55 (1) Pretratamiento

Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 2 mol/l y se conserva el calor durante 24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

(2) Preparación de microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico

65 A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 10 g de hialuronato de sodio y 10 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 1500 miles de Dalton. Se colocan ambos en el

homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 300 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 1%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

(4) Recubrimiento y formación de poros

A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tiene un volumen que es 2/3 veces el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

(5) Tostado

Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

Realización 2

(1) Pretratamiento

Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 5 mol/l y se conserva el calor durante 48 horas a 70°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

(2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico

A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 20 g de hialuronato de sodio y 20 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 1500 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 200 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 2%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden

3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

5 (4) Recubrimiento y formación de poros

A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm . Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

(5) Tostado

Se tostan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

Realización 3

(1) Pretratamiento

Se limpian de manera ultrasónica varios clavos (n) de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH con 5 mol/l y se conserva el calor durante 24 horas a 90°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

(2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico

A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 10 g de hialuronato de sodio y 10 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 800 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 300 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 1%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

(4) Recubrimiento y formación de poros

A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a

tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

5

(5) Tostado

Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

10

Realización 4

(1) Pretratamiento

Se limpian de manera ultrasónica varios clavos (n) de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 3,5 mol/l. Se conserva el calor del producto durante 24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

15

(2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico

A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 20 g de hialuronato de sodio y 20 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 800 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 200 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 2%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

20

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

25

(4) Recubrimiento y formación de poros

A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico, que tiene un volumen que es 1,5 veces el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

30

Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

35

(5) Tostado

Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de

40

titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

5 Realización 5

(1) Pretratamiento

10 Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 5 mol/l. Se conserva el calor de los clavos de titanio durante 24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

15 (2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico

A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 30 g de hialuronato de sodio y 30 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 800 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A 20 continuación, se añaden 100 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 3%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de disolución de etanol anhidro. El 25 diámetro de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con 30 la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

35 (4) Recubrimiento y formación de poros

A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de 40 sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a 45 tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 95°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

50 (5) Tostado

Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la 55 temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

60 Realización 6

(1) Pretratamiento

65 Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 3,5 mol/l. Se conserva el calor de los clavos de titanio durante

24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

(2) Preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico

5 A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 10 g de hialuronato de sodio y 10 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 1500 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 200 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 1%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 µm.

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

20 A temperatura ambiente, se miden 100 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 200 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 6 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

(4) Recubrimiento y formación de poros

25 A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico, que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 µm.

35 Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 µm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos

(5) Tostado

40 Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 µm. Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 µm. Algunos microporos están conectados entre sí.

Realización 7

50 (1) Pretratamiento

55 Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de una disolución de NaOH que tiene una concentración de 5 mol/l. Se conserva el calor de los clavos de titanio durante 24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

(2) Preparación de microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico

60 A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 10 g de hialuronato de sodio y 10 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 1500 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 200 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 1%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la

liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

5 A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 10 24 horas.

(4) Recubrimiento y formación de poros

15 A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

20 Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 95°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

25 (5) Tostado

30 Se tuestan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. Se lleva a cabo la conservación del calor durante 3 horas después de que la temperatura alcance los 500°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

35 Realización 8

(1) Pretratamiento

40 Se limpian de manera ultrasónica varios (n) clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en el agua desionizada para eliminar los adheridos de la superficie. Se colocan los clavos de titanio en 1000 ml de NaOH que tiene una concentración de 5 mol/l. Se conserva el calor de los clavos de titanio durante 24 horas a 80°C para eliminar las impurezas y las capas de óxido naturales sobre la superficie. Luego se repiten las limpiezas ultrasónicas usando agua desionizada. Se lleva a cabo el secado.

45 (2) Preparación de microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico

50 A temperatura ambiente, se pesan de manera separada 10 g de hialuronato de sodio y 10 g de alginato de sodio, que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 1500 miles de Dalton. Se colocan ambos en el homogeneizador a vacío de alta velocidad. Se añaden 1000 ml de agua desionizada para disolverlos. A continuación, se añaden 200 ml de disolución de cloruro de calcio que tiene una concentración del 1%. Se lleva a cabo la homogeneización a vacío con una fuerte agitación. Luego se añade etanol que tiene tres veces el volumen. Se continúa la agitación para generar un depósito de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico (que es el molde para preparar microporos). Se lleva a cabo el lavado tres veces usando etanol anhidro. Se lleva a cabo la 55 liofilización a vacío. A continuación, se suspenden las microesferas en 1000 ml de la disolución de etanol anhidro. El diámetro de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

(3) Preparación de una disolución de sol de titanio

60 A temperatura ambiente, se miden 50 ml de titanato de tetrabutilo y se disuelven en 1000 ml de etanol anhidro. Con la agitación, se añaden lentamente 100 ml de la disolución de alginato de sodio al 1%. A continuación, se añaden 3 ml de acetilacetona. La agitación continúa a temperatura ambiente y la disolución de sol de titanio estable y uniforme se genera después de 30 minutos. Se lleva a cabo el envejecimiento a temperatura ambiente durante 24 horas.

65

(4) Recubrimiento y formación de poros

5 A temperatura ambiente, se mezcla la disolución de sol de titanio envejecida con la suspensión de etanol de las microesferas de ácido hialurónico-ácido algínico, que tiene el mismo volumen que el de la disolución de sol de titanio envejecida. Se recubre la mezcla sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) usando un método de salivación. El grosor de la película de recubrimiento se controla hasta aproximadamente 10-15 μm .

10 Se secan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos a 90°C. A continuación, se someten a tratamiento térmico los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) en agua caliente de 98°C durante 5 horas. Con el ácido hialurónico y el ácido algínico disueltos y separados completamente en el agua caliente, se genera una película de dióxido de titanio microporosa que tiene un diámetro de poro de 5-10 μm sobre la superficie de los clavos de titanio recubiertos.

15 (5) Tostado

20 Se tostan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) recubiertos en un horno de tostado, con la temperatura aumentada a una velocidad constante de 2°C/min. La conservación del calor se lleva a cabo durante 5 horas después de que la temperatura alcance los 300°C. Se extraen los clavos de titanio después del enfriamiento natural, y se genera una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Se llevan a cabo el lavado en agua y el secado. El grosor de la capa cerámica es de 5-10 μm . Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro de 0,5-6,5 μm . Algunos microporos están conectados entre sí.

25 Los clavos de titanio que pueden cargar un fármaco obtenidas anteriormente pueden usarse para preparar los clavos de titanio cargados con fármaco cargándolos con un fármaco. Las realizaciones se proporcionan tal como a continuación y no forman parte de la presente invención:

30 Realización 1 de carga de un fármaco

35 En la condición de temperatura ambiente, se colocan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) que pueden cargar un fármaco en el dispositivo a vacío. Se importa al vacío la disolución de sulfadiazina o la disolución de sulfadiazina de plata que tiene una concentración del 15%. Luego se extraen los clavos de titanio y se colocan en otro dispositivo a vacío para secarse a vacío, con el fin de obtener clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) cargados con fármaco cargados con sulfadiazina o sulfadiazina de plata.

40 Realización 2 de carga de un fármaco

40 En la condición de temperatura ambiente, se colocan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) que pueden cargar un fármaco en el dispositivo a vacío. Se importa al vacío la disolución de éter de factor de crecimiento que tiene una concentración del 15%. Luego se extraen los clavos de titanio y se colocan en otro dispositivo a vacío para secarse a vacío, con el fin de obtener clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) cargados con fármaco cargados con un factor de crecimiento.

45 Realización 3 de carga de un fármaco

50 En la condición de temperatura ambiente, se colocan los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) que pueden cargar un fármaco en el dispositivo a vacío. Se importa al vacío uno de los diversos factores que promueven el crecimiento de células de tejido humanas, una disolución de factor de crecimiento epidérmico que tiene una concentración del 65%. Luego se extraen los clavos de titanio y se colocan en otro dispositivo a vacío para secarse a vacío, con el fin de obtener clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) cargados con fármaco cargados con el factor de crecimiento epidérmico, que es uno de los diversos factores que promueven el crecimiento de células de tejido humanas.

55 La presente invención utiliza las propiedades del titanio puro, el dióxido de titanio, el ácido hialurónico y el ácido algínico para obtener tratamientos de superficie para los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) existentes, de manera que el titanio puro, el dióxido de titanio, el ácido hialurónico-ácido algínico reaccionan entre sí. La capa cerámica de dióxido de titanio microporosa firme se genera sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura). Los microporos están dispuestos de manera uniforme, con un diámetro de poro promedio de 0,5-6,5 μm , para aumentar el área superficial de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) y funcionar como un espacio de almacenamiento del fármaco cuando se carga un fármaco. Además, el fármaco se distribuye de manera estable y uniforme en los microporos sobre la superficie de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura), liberando lentamente el fármaco en tejidos de una manera dirigida, para desempeñar un papel en la bacteriostasis y promover la curación, etc.

65

Por un lado, los clavos de titanio que pueden cargar un fármaco de la presente invención facilitan la carga de los fármacos antibacterianos y los fármacos que promueven la curación y tienen una función de liberación lenta. Por otro lado, es difícil generar exfoliaciones de la superficie de los clavos de titanio debido a la propiedad de la cerámica de resistencia a la corrosión, superando los efectos secundarios provocados después del implante de los clavos de titanio de grapadora (dispositivo de sutura) existentes en el cuerpo humano.

5 Por supuesto, la presente invención del métodos de preparación de los clavos de titanio que pueden cargar un fármaco también puede usarse en otros instrumentos médicos que necesiten clavos de titanio.

10

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un clavo de titanio que puede cargar un fármaco, caracterizado porque el clavo de titanio que puede cargar un fármaco comprende un cuerpo de clavo de titanio y una capa cerámica microporosa que puede cargar un fármaco dispuesto sobre una superficie del cuerpo de clavo de titanio; comprendiendo el método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco:
- (1) pretratamiento, tratar la superficie del cuerpo de clavo de titanio mediante una disolución alcalina calentada, secándola luego después de limpiezas repetidas;
- (2) preparación de una microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico: pesar cantidades iguales de hialuronato de sodio y alginato de sodio y colocar el hialuronato de sodio y el alginato de sodio en un homogeneizador a vacío de alta velocidad,
- añadir agua desionizada y una disolución de cloruro de calcio de manera secuencial, homogeneizar a vacío con una fuerte agitación,
- añadir etanol y continuar agitando para generar un depósito de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico,
- lavar con etanol anhidro,
- liofilizar a vacío,
- suspender en una disolución de etanol anhidro;
- (3) preparación de una disolución de sol de titanio: disolver titanato de tetrabutilo en el etanol; añadir una disolución de alginato de sodio y acetilacetona de manera secuencial mientras se agita; continuar agitando para generar una disolución de sol de titanio estable y uniforme; y envejecer a temperatura ambiente;
- (4) recubrimiento y formación de poros: mezclar una suspensión de etanol de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico obtenida de la etapa (2) con la disolución de sol de titanio obtenida de la etapa (3),
- recubrir la superficie del cuerpo de clavo de titanio con una disolución mixta y secar para obtener un clavo de titanio recubierto, someter a tratamiento térmico el clavo de titanio recubierto en agua caliente,
- disolviéndose y separándose el ácido hialurónico y el ácido algínico en el agua caliente, formar una película de dióxido de titanio microporosa sobre una superficie del clavo de titanio recubierto; y
- (5) tostado: tostar el clavo de titanio recubierto con la película de dióxido de titanio obtenido de la etapa (4) en un horno de tostado para formar el clavo de titanio que tiene una capa cerámica de dióxido de titanio microporosa,
- lavar con agua y secar para obtener el clavo de titanio que puede cargar un fármaco.
2. Método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (2) incluye:
- pesar cantidades iguales de 10-30 g del hialuronato de sodio y el alginato de sodio y colocar el hialuronato de sodio y el alginato de sodio en el homogeneizador a vacío de alta velocidad,
- añadir el agua desionizada para disolver el hialuronato de sodio y el alginato de sodio, añadir 100-300 ml de la disolución de cloruro de calcio a una concentración del 1%-3% y homogeneizar a vacío con una fuerte agitación,
- añadir el etanol con tres veces el volumen y agitar de manera continua para generar el depósito de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico,
- lavar tres veces usando el etanol anhidro,
- liofilizar a vacío, y
- suspender en la disolución de etanol anhidro,

en el que el peso molecular promedio viscosimétrico del hialuronato de sodio es de 800-1500 miles de Dalton, y el diámetro de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico es de 5-10 μm .

- 5 3. Método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (3) incluye:
- medir y disolver 50-100 ml del titanato de tetrabutilo en 1000 ml del etanol anhidro,
- 10 añadir lentamente 100-200 ml de la disolución de alginato de sodio al 1% mientras se agita, añadir 3-6 ml de acetilacetona, y
- agitar de manera continua a temperatura ambiente para generar la disolución de sol de titanio, y
- 15 envejecer a temperatura ambiente durante 24 horas.
4. Método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (4) incluye:
- 20 mezclar la suspensión de etanol de la microesfera de ácido hialurónico-ácido algínico obtenida de la etapa (2) con la disolución de sol de titanio obtenida de la etapa (3) en una proporción de 2-4,5:3, y agitar,
- 25 recubrir la disolución mixta sobre la superficie del cuerpo de clavo de titanio usando un método de salivación, en el que el grosor de la película de recubrimiento es de 10-15 μm ,
- secar a 90°C para obtener el clavo de titanio recubierto,
- 30 someter a tratamiento térmico el clavo de titanio recubierto en el agua caliente a 95-98°C,
- disolviéndose y separándose el ácido hialurónico y el ácido algínico en el agua caliente, la película de dióxido de titanio microporosa se forma sobre la superficie del clavo de titanio recubierto.
5. Método de preparación del clavo de titanio que puede cargar un fármaco según la reivindicación 1, caracterizado porque la disolución alcalina calentada en la etapa (1) es una disolución de NaOH que tiene una temperatura de 70-90°C y una concentración de 2-5 mol/l,
- 35 se conserva el calor del cuerpo de clavo de titanio durante 24-48 horas en la disolución de NaOH,
- 40 una condición de tostado en el horno de tostado de la etapa (5) es que la temperatura se aumenta a una velocidad constante de 2°C/min, y la conservación del calor se lleva a cabo durante 3-5 horas después de que la temperatura alcance los 300-500°C.