

GENEROWANIE NANOPORÓW W POLIMEROWEJ WARSTWIE ZABEZPIECZAJĄCEJ POWIERZCHNIĘ IMPLANTÓW METALOWYCH W KIERUNKU KONTROLOWANEGO UWALNIANIA LEKÓW

MONIKA GOŁDA*, ANDRZEJ KOTARBA

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, WYDZIAŁ CHEMII
UL. INGARDENA 3, 30-060 KRAKÓW, POLSKA
*MAILTO: GOLDA@CHEMIA.UJ.EDU.PL

Streszczenie

W pracy przedstawiono badania składu chemicznego i morfologii próbek parylenu C modyfikowanego przy użyciu plazmy. Do badań zastosowano pomiary kąta zwilżania, spektroskopię fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim (XPS) oraz mikroskopię sił atomowych (AFM). Stwierdzono wpływ oddziaływania plazmy na skład chemiczny i morfologię powierzchni badanych próbek.

Słowa kluczowe: parylen C, AFM, XPS, pomiar kąta zwilżania

[Inżynieria Biomateriałów, 116-117, (2012), 19-21]

Wprowadzenie

Częstą komplikacją po operacji wstawienia do organizmu pacjenta implantu metalowego jest wydłużony stan zapalny w ranie. Pomimo tego, że jest to nieuchronna konsekwencja uszkodzenia tkanek, chroniczny stan zapalny może powodować poważne komplikacje w integracji implantu z kością, a nawet rozwój nowotworu w tkance [1]. Rutynowa terapia takich komplikacji może być trudna, ponieważ wymaga podawania dużych dawek leków zarówno doustnie, jak i dożylnie [2]. Możliwym rozwiązaniem problemu jest kontrolowane uwalnianie leku z powierzchni implantu bezpośrednio do przylegającej tkanki. Pomimo intensywnych badań naukowych prezentujących wstępne próby wydłużonego uwalniania leku z różnych powierzchni np. tworzonych na powierzchni implantów tytanowych nanorurek z TiO_2 [3], nie uzyskano pożądanej kinetyki podawania leku. Kontrolowane, domieszczone uwalnianie leku jest atrakcyjną alternatywą dla doustnego, pozajelitowego, analnego i miejscowego podawania substancji leczniczych. Istnieje potrzeba uzyskania efektu terapeutycznego w konkretnie zlokalizowanym miejscu organizmu i umożliwienia uzyskania niezbędnego stężenia leku tylko w określonym miejscu, a nie ogólnoustrojowo. Jednocześnie, powierzchnie metalowych implantów można skutecznie zabezpieczać antykorozyjnie stosując warstwy polimerowe, takie jak parylen C (para-chloro-xylen, RYS.1) [4,5]. Warstwa polimerowa stanowi również dogodnie podłoże do nadania jej funkcji kontrolowanego uwalniania leków. Celem badań było otrzymanie porowatej powierzchni parylenu C, o kontrolowanych

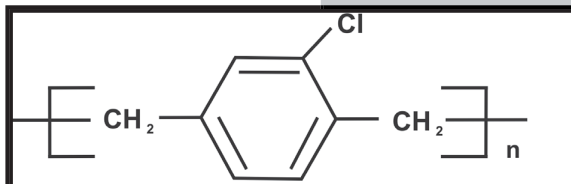


Fig. 1. Chemical formula of parylene C.
Rys. 1. Wzór chemiczny parylenu C.

GENERATION OF NANOPORES IN PROTECTIVE POLYMER LAYER ON METAL IMPLANTS SURFACE FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY

MONIKA GOŁDA*, ANDRZEJ KOTARBA

JAGIELLONIAN UNIVERSITY, FACULTY OF CHEMISTRY
3 INGARDENA STR., 30-060 KRAKOW, POLAND
*MAILTO: GOLDA@CHEMIA.UJ.EDU.PL

Abstract

The paper reports a investigation on chemical composition and morphology of parylene C samples modified via plasma treatment. Various analytical methods, such as contact angles measurements, X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) and atomic force microscope (AFM) were used. A significant effect of plasma treatment on chemical composition and polymer surface morphology was found.

Keywords: parylene C, AFM, XPS, contact angle measurement

[Engineering of Biomaterials, 116-117, (2012), 19-21]

Introduction

The most common post-operation complication after implantation is prolonged inflammation in wound. Although, it is an inevitable consequence of tissue injury, chronic inflammation can cause serious complications in implant-bone integration and predisposes tissue to cancer development [1]. Treatment of these complications systematically can be difficult, as it involves prolonged courses of high-dose intravenous and oral medicines [2]. Possible solution to this problem can be controlled drug delivery directly to the damaged tissue. Although several scientific papers present preliminary results of long-term drug elution from e.g. TiO_2 nanotubes [3], none of them has reached the desired prolonged time of elution. Reducing the post operation side effects is therefore a major challenge for basic and applied scientific research. Controlled site-specific drug delivery offers an attractive, alternative to oral, parenteral, suppository and topical modes of administration. Site specific, controlled drug delivery is especially desirable where clinician wished to elicit localized therapeutic pharmaceutical effect. What is more, such delivery allows therapeutic doses at the desired site of action, while maintaining low or negligible systemic level. One of the strategies in this context is functionalization of the polymeric anticorrosive protective layer in order to serve as solid base for controlled drug delivery. One of the material used for this purpose is parylene C (para-chloro-xylylene, FIG.1), which was proved as anticorrosive protector of the metal implants surface [4,5]. The aim of this study was to obtain porous surface on parylene C films which can serve as drug reservoir and by its engineering help to control kinetic of drug delivery.

Materials and methods

Parylene-C is a polymeric form of para-chloro-xylylene, which

Materiały i metody

Parylen-C jest polimerową formą para-chloro-xyleny, którego wzór chemiczny (C_8H_7Cl) pokazano na RYS.1. Depozycja cienkich powłok na modelowej powierzchni implantu metalowego została wykonana za pomocą metody osadzania z fazy gazowej (CVD). W testach wykorzystano warstwy polimeru o grubości 8 μm , która została dobrana ze względu na optymalne właściwości antykorozyjne i mechaniczne [4,5]. Do modyfikacji powierzchni parylenu C i stworzenia centrów aktywnych do przyłączania innych cząsteczek wykorzystano plazmę w atmosferze utleniającej. Eksperymenty modyfikacji powierzchni parylenu C przeprowadzono w urządzeniu Plasma System FEMTO Diener Electronics. Czas działania plazmy mieścił się w zakresie 0.1-60 min. do kontroli stopnia modyfikacji powierzchni wykorzystano pomiar kąta zwilżania wody destylowanej przy użyciu goniometru Krüss, model G10. Badania wykonano w temperaturze pokojowej, z igłą strzykawkę w kontakcie z kroplą. Skład powierzchni był monitorowany przy pomocy spektroskopii fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim (XPS) z analizatorem półsferycznym SES R4000 (Gamma-data Scienta). Źródłem promieniowania była lampa Mg K α (1486.6 eV) o mocy 350 W. Poziom próżni podczas pomiaru widm wynosił ok. 8×10^{-10} mbar. Otrzymane widma analizowano przy użyciu programu Casa- XPS 2.3.10. Topografie modyfikowanych powierzchni obserwowano przy pomocy mikroskopu sił atomowych (AFM) Nanoscope V z kontrolerem MultiMode 8 $\text{\textcircled{R}}$, tapping-mode. Pomiarów dokonano przy użyciu ostrza RTESPA (40 N/m), szybkość obrazowania: ok. 1 Hz.

Wyniki i dyskusja

Modyfikacja parylenu C prowadzi do zmian morfologii oraz składu chemicznego na powierzchni. Pomiary kąta zwilżania, wykazały obniżenie wartości parametru o 40% po 30min. działania plazmy. Na RYS. 2 porównano typowy pomiar kąta zwilżania dla wody destylowanej próbki referencyjnej (RYS.2a) i po modyfikacji (RYS.2b). Wyniki te wskazują jednoznacznie na znaczny wzrost hydrofilowości na pierwotnie hydrofobowej powierzchni parylenu C po działaniu plazmy. Dane uzyskane w trakcie pomiarów kąta zwilżania, pozostają w zgodności ze zmianą składu chemicznego monitorowaną metodą XPS. Profil zmian stężeń

monomer's chemical formula (C_8H_7Cl) is shown in FIG.1. Deposition of the thin films was performed via Chemical Vapor Deposition (CVD). For the tests, 8 μm films were used due to their excellent anticorrosion properties proved elsewhere [4]. In order to modify parylene C and create reactive sites for attachment of other compounds, polymer surface was treated with plasma of an oxidizing agent. A plasma system FEMTO (low-pressure plasma) manufactured by Diener Electronics was used. Time of plasma treatment was between 0.1-60 min. to check the modification of the hydrophilic properties contact angles of distilled water were measured with a Krüss goniometer, model G10. The experiments were performed under ambient conditions with the needle tip in contact with the drop. The surface composition was monitored by X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) analyses using an ultra high vacuum system equipped with SES R4000 (Gamma-data Scienta) analyzer. The un-monochromatic Mg K α source (1486.6 eV) operated at 350W was applied. The vacuum in the spectrometer chambers was better than 8×10^{-10} mbar. Collected XPS spectra were analyzed using Casa- XPS 2.3.10 software. The topography of the polymer surface was observed in tapping-mode with the use of atomic force microscope (AFM) Nanoscope V with MultiMode 8 $\text{\textcircled{R}}$ controller. The AFM tip (RTESPA) with force constant of 40 N/m was applied, the scan rate was ~ 1 Hz.

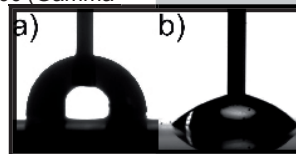


Fig. 2 Typical results of contact angles measurements for distilled water on reference (a) and modified (b) samples of parylene C.

Rys. 2 Typowy wynik pomiaru kąta zwilżania dla wody destylowanej dla próbki referencyjnej parylenu C (a) i po jego modyfikacji (b).

Results and discussions

Performed analysis revealed substantial changes of both, morphology and chemical composition on the parylene C surface after plasma treatment. Macroscopic observation of the modified samples via contact angle measurements, demonstrated decrease of this parameter by 40% after 30 min. treatment. In FIG. 2 the comparison of typical contact angle measurements for distilled water on reference and modified samples is shown. This indicates the desired increase in hydrophilicity of the parylene C surface after plasma treatment. Results obtained during contact angle measurements are in line with the results obtained from XPS analysis. The profile of

changes in carbon and oxygen concentrations as a function of time of plasma treatment show that relative oxygen amount increase, whereas carbon decreases, as shown in (FIG.3). At the initial stage of the treatment he changes are quite dynamic while after 10 min. the C and O concentrations reach the plateau. The modification of parylene C surface results also in morphology

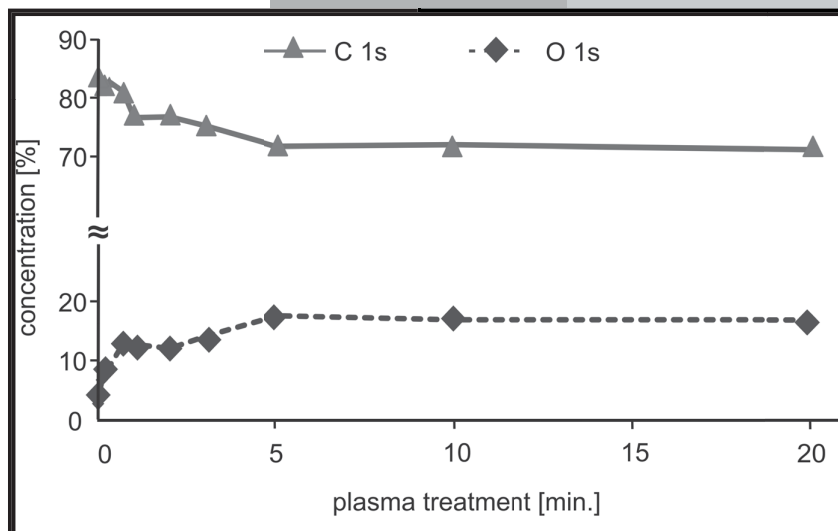


Fig. 3. The concentration profiles of carbon and oxygen in parylene C surface as a function of plasma treatment time.

Rys. 3. Profil zmian stężeń węgla i tlenu na powierzchni parylenu C w funkcji czasu działania plazmy.

węgla i tlenu w funkcji czasu działania plazmy, wskazuje na wzrost względnej zawartości tlenu, a spadek stężenia węgla, w warstwie przypowierzchniowej, jak pokazano na RYS. 3. Obserwowane zmiany powierzchni zachodzą dynamicznie w początkowym okresie traktowania plazmą (do 10 min.), następnie stężenie C i O osiąga plateau. Jak dowiodły obserwacje mikroskopowe przy użyciu AFM, modyfikacja powierzchni parylenu C ma również wpływ na jej morfologię. Działanie plazmy prowadzi do wytworzenia porowatej powierzchni, której morfologię można kontrolować dobierając odpowiedni czas trawienia (RYS. 4). Na przykład, w trakcie początkowych 5 min. traktowania plazmą generowane są pory o szerokości 4-5 nm i głębokości 3-4.4 nm (RYS.4b). Taka struktura pozwala na kotwiczenie leków i kontrolowanie kinetyki ich uwalniania przy pomocy zmian parametrów plazmy (skład gazów, ciśnienie, czas ekspozycji).

Wnioski

Modyfikacja powierzchni parylenu C (polimer biokompatybilny i antykorozyjny) może być wykonywana przy pomocy plazmy. Prowadzi ona do wbudowania tlenu w strukturę warstwy polimerowej i zmienia jej morfologię w skali nanoskopowej. Wprowadzone centra tlenowe mogą służyć jako kotwice do adsorpcji leków, które w połączeniu z inżynierią nanoporów tworzą odpowiednie podłoże do optymalizacji kinetyki uwalniania leków.

Podziękowania

Autorzy dziękują K. Szaciłowskiemu oraz P. Cyganikowi za umożliwienie przeprowadzenia modyfikacji próbek przy użyciu plazmy oraz pomiarów kąta zwilżania.

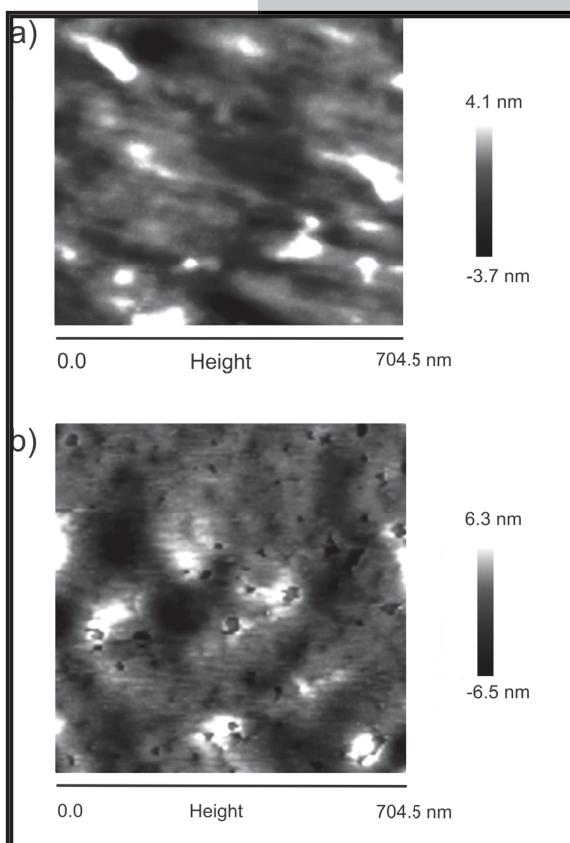


Fig. 4. AFM surface morphology of unmodified parylene C (a) and modified with plasma for 5 min. (b). Rys. 4. Obraz AFM morfologii powierzchni parylenu C niemodyfikowanego (a) oraz modyfikowanego plazmą przez 5 min. (b).

changes, as revealed by AFM observations. The interaction with the plasma particles lead to porous structure formation, which morphology depends on the time of treatment (FIG. 4). For example, after 5 min., the pores of the width of 4-5 nm and depth of 3-4.4 nm are formed (FIG. 4b). Such structure allowed for anchoring of the drugs molecules which elution kinetics can be controlled by the plasma parameters (such as gas composition, pressure, exposure time).

Conclusions

Surface modification of parylene C (biocompatible, anticorrosive polymer) can be successfully obtained via plasma etching. Such treatment changes the morphology in the nanoscale of the polymer and incorporates oxygen on its surface. Such surface oxygen species can serve as effective anchors for medicines adsorption which together with the nanopores engineering form a suitable playground for optimization of the drugs release kinetics.

Acknowledgments

Authors would like to thank K. Szaciłowski and P. Cyganik for providing plasma generator and contact angle measurements.

Piśmiennictwo

- [1] Eming S., Krieg T., Davidson J., Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 127 (2007) 514-525
- [2] Gulati K., Ramakrishnan S., Aw M., Atkins G., Findlay D., Losic D. Biocompatible polymer coating of titania nanotube arrays for improved drug elution and osteoblast adhesion. *Acta Biomaterialia* 8 (2011)449-456
- [3] Mao D., Xiao X., Wang C., Tang H., Liu R., Anodic Oxidized Titania Nanotubes as Drug Delivery. *Adv Mater Res.* 335-336 (2011) 343-346

References

- [4] Cieślak M., Engvall K., Pan J., Kotarba A., Silane-parylene coating for improving corrosion resistance of stainless steel 316L implant material. *Corrosion Science* 53 (2011) 296-301
- [5] Cieślak M., Zimowski Z., Gołda M., Engvall K., Pan J., Rakowski W., Kotarba A., Engineering of Bone Fixation Metal Implants Biointerface – Application of Parylene C as Versatile Protective Coating. *Mater Sci. Eng. C.* in press (2012)