



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00796**

(22) Data de depozit: **07/11/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/06/2018** BOPI nr. **6/2018**

(41) Data publicării cererii:
28/11/2014 BOPI nr. **11/2014**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE FIZICĂ
"ILIE MURGULESCU" AL ACADEMIEI
ROMÂNE, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR. 202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **VASILESCU ECATERINA,
STR. LOTRIOARA NR.5, BL. V31, AP.114,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DROB PAULA, STR. RĂUL DOAMNEI
NR.5, BL. C4, AP.140, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **POPA MONICA MIHAELA,
STR. CRÂNGULUI NR. 9-11, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CALDERON MORENO JOSE MARIA,
STR. CRÂNGULUI NR. 9-11, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VASILESCU CORA, STR. LOTRIOARA
NR. 5, BL. V31, SC. C, AP. 113, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DROB SILVIU IULIAN,
STR. RĂUL DOAMNEI NR.5, BL. C4, SC.D,
AP.140, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 95/13101; EP 0285826

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI ACOPERIRI BIOACTIVE
DE HIDROXIAPATITĂ PE SUPRAFAȚA UNUI NOU BIOALIAJ
PENTRU IMPLANT**



RO 129875 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de obținere, prin reacție de depunere în soluție
chimică verde, a unei acoperiri bioactive de hidroxiapatită $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ - HA pe suprafața
3 unui nou bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta, în scopul îmbunătățirii rezistenței la coroziune, bioacti-
vității și scurtării timpului de osteoinducție și osteointegrare, deci, de funcționalizare a supra-
5 feței acestuia. Procedeu de obținere este special adaptat pentru compoziția și suprafața
noului bioaliaj, astfel încât să se obțină cea mai favorabilă, cea mai rapidă și cea mai ieftină
7 acoperire de HA.

 Până în prezent, acoperirile de hidroxiapatită erau realizate prin pulverizare din
9 plasmă [M. Ferraris, P. Rabajoli, L. Paracchini, and F. Brossa, *J. Am. Ceram. Soc.*, **79**
(1996) 1515-1520], depunere electroforetică [M. Wei, A. J. Ruys, B. K. Milthorpe, and C.
11 C. Sorrell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **45** (1999) 11-19], oxidare în microarc [M. Wei, S. H.
Wang, G. F. Wu, B. L. Liu, J. H. Wei, C. Xie, and O. H. Li, *Surf. Coat. Technol.*, **205**
13 (2010) 1736-1742], sol-gel [R. Roest, B. A. Latella, G. Heness, and B. Ben-Nissan, *Surf.*
Coat. Technol., **205** (2010) 3520-3529], etc. Aceste acoperiri se delaminează generând
15 particule care pot avea efecte abrazive atât asupra osului, cât și a aliajului însuși, și, în plus,
necesită echipamente speciale de depunere la un preț de cost ridicat.

17 Din **WO 95/13101** este cunoscută o metodă de aplicare a unei acoperiri dintr-un
material bioactiv pentru implanturi ce are loc prin plasarea unui substrat într-o soluție în care
19 sunt prezenți ioni de calciu, preferabil ioni carbonat, ioni fosfat. Materialul bioactiv precipită
din soluție pe substrat. De asemenea, din **EP 0285826 B1** este cunoscut un procedeu de
21 obținere a unui strat de hidroxiapatită pe obiecte metalice sau nemetalice prin aplicarea unui
strat de fosfați de calciu și transformarea acestuia în hidroxiapatită prin tratament termic.

23 Prezenta invenție propune obținerea unei acoperiri de hidroxiapatită prin reacția
chimică de depunere pe suprafața noului bioaliaj de implant Ti-20Nb-10Zr-5Ta dintr-o soluție
25 suprasaturată cu ioni de calciu și fosfat. Prin reacția chimică se asigură o foarte bună
aderență între acoperire și bioaliaj; compoziția acoperirii este determinată de conținutul
27 soluției în care are loc reacția chimică și se obține strict compusul hidroxiapatită, principalul
component anorganic al osului uman; grosimea și cristalinitatea acoperirii sunt controlate de
29 timpul de depunere. Rezultă o acoperire omogenă, cristalină, cu dimensiuni de cristale con-
venabile pentru a asigura aderarea, creșterea și proliferarea celulelor osoase (osteoblaste).
31 Procedeu se poate aplica pe implanturi cu forme și profile complicate, lucru ce nu se putea
realiza prin metodele amintite anterior.

33 Acoperirea de hidroxiapatită acționează ca un strat protector ce are caracter de
barieră în calea pătrunderii ionilor agresivi (în special ionii de clor) din fluidul fiziologic, îmbu-
35 nătățind rezistența la coroziune a aliajului; de asemenea, în timp, stabilitatea și grosimea
acoperirii cresc, datorită unor noi depuneri din soluțiile fiziologice, indicând bioactivitatea
37 acesteia, adică stimularea depunerii de HA, principalul component anorganic al osului, deci
stimularea formării de os (osteoinducție și osteointegrare).

39 Soluția originală propusă constă în obținerea acoperirii de hidroxiapatită pe suprafața
aliajului foarte bine pregătită în prealabil pentru a se asigura o aderență foarte bună și o
41 viteză de reacție mare, deci o depunere ușoară, rapidă, la temperatura de 23°C, cu consum
foarte mic de energie, fără poluare deoarece utilizează substanțe componente ale fluidului
43 uman.

 Etapele de desfășurare ale procedurii cea de pregătire a suprafeței, cea de procesare
45 chimică și cea de condiționare sunt prezentate în schema de mai jos.

 Operațiile procedurii se desfășoară după cum urmează:

- 47 - șlefuirea se efectuează până la suprafață oglindă;
- spălarea se face cu apă ultrapură;

RO 129875 B1

- uscarea cu hârtie de filtru, prin tamponare timp de 1 min la temperatura de 23°C;	1
- degresarea ultrasonică în acetonă de puritate specială pentru celule umane timp de 15 min la temperatura de 23°C în baie cu ultrasunete;	3
- uscarea cu hârtie de filtru, prin tamponare timp de 1 min la temperatura de 23°C;	
- spălarea ultrasonică în apă ultrapură timp de 15 min la temperatura de 23°C;	5
- uscarea cu hârtie de filtru, prin tamponare timp de 1 min la temperatura de 23°C;	
- decaparea ultrasonică în soluția de decapare (2 ml HF 40%, 4 ml HNO ₃ 60% la 100 ml H ₂ O) timp de 10 min la temperatura de 23°C în baie cu ultrasunete;	7
- spălarea cu jet de apă de la robinet timp de 2...3 min la temperatura de 23°C și clătirea cu apă ultrapură timp de 1 min la temperatura de 23°C;	9
- uscarea cu hârtie de filtru, prin tamponare timp de 1 min la temperatura de 23°C;	11
- montarea în vasul de reacție.	
Imersarea probei în soluție pentru reacția de depunere a HA timp de 4 h la temperatura de 23°C. Soluția chimică verde se obține din substanțe pentru culturi de celule în felul următor:	13
	15
- se prepară o soluție ce conține 0,7348 g/l CaCl ₂ · H ₂ O; se ajustează pH-ul acestei soluții până la valoarea de 7,2...7,4, adăugându-se soluție HEPES;	17
- se prepară o soluție ce conține 1,8997 g/l Na ₃ PO ₄ · 12H ₂ O și 3,02396 g/l NaHCO ₃ ; se ajustează pH-ul acestei soluții până la valoarea de 7,2...7,4, adăugându-se soluție HEPES;	19
- se amestecă cantități egale din cele două soluții și se verifică pH-ul care trebuie să aibă o valoare între 7,2 și 7,4; se ajustează pH-ul acestei soluții până la valoarea de 7,2...7,4, adăugându-se soluție HEPES.	21
	23
După 4 h de imersie în soluția de depunere, urmează uscarea în mediu ambiant, 24 h la temperatura de 23°C.	25
Condiționarea timp de 24 h la umiditatea de 65% și temperatura de 23°C.	
Controlul formării hidroxiapatitei se face cu microscop optic, dar și cu spectrometrul Raman, pentru a identifica benzile caracteristice hidroxiapatitei cristaline.	27
Exemplul 1	29
Caracterizarea suprafeței aliajului după reacția de depunere timp de 2 h în soluția chimică verde.	31
Parametrii utilizați au fost:	
- substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;	33
- timp de reacție în soluția chimică verde: 2 h;	
- temperatura de lucru: 23°C.	35
Din spectrul Raman (fig. 2) nu s-a observat formarea hidroxiapatitei în urma reacției de depunere timp de 2 h; nu apar nici un fel de benzi caracteristice hidroxiapatitei.	37
Exemplul 2	
Obținerea acoperirii de hidroxiapatită după reacția de depunere timp de 4 h în soluția chimică verde.	39
Parametrii utilizați au fost:	41
- substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;	
- timp de reacție în soluția chimică verde: 4 h;	43
- temperatura de lucru: 23°C.	
Spectrul Raman (fig. 3) evidențiază benzile caracteristice hidroxiapatitei cristaline prin maximul de la ≈ 960 cm ⁻¹ și 2 benzi largi secundare în intervalul 400...600 cm ⁻¹ .	45
Exemplul 3	47
Obținerea acoperirii de hidroxiapatită după reacția de depunere timp de 6 h în soluția chimică verde.	49

RO 129875 B1

1 Parametrii utilizați au fost:

- 2 - substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;
- 3 - timp de reacție în soluția chimică verde: 6 h;
- 4 - temperatura de lucru: 23°C.

5 Spectrul Raman (fig. 4) arată aceleași benzi caracteristice hidroxiapatitei cristaline
6 de la $\approx 960 \text{ cm}^{-1}$ și din intervalul $400\text{...}600 \text{ cm}^{-1}$.

7 **Exemplul 4**

8 Obținerea acoperirii de hidroxiapatită după reacția de depunere timp de 24 h în
9 soluția chimică verde.

Parametrii utilizați au fost:

- 11 - substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;
- 12 - timp de reacție în soluția chimică verde: 24 h;
- 13 - temperatura de lucru: 23°C.

14 Spectrul Raman (fig. 5) nu înregistrează nici un fel de modificări ale benzilor caracte-
15 ristice hidroxiapatitei cristaline.

16 **Exemplul 5**

17 Obținerea acoperirii de hidroxiapatită după reacția de depunere timp de 48 h în
18 soluția chimică verde.

Parametrii utilizați au fost:

- 19 - substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;
- 20 - timp de reacție în soluția chimică verde: 48 h;
- 21 - temperatura de lucru: 23°C.

22 Spectrul Raman (fig. 6) relevă banda caracteristică hidroxiapatitei cristaline de la \approx
23 960 cm^{-1} cu o înălțime mai mică și cele două benzi din intervalul $400\text{...}600 \text{ cm}^{-1}$ sunt mai
24 joase și mai largi demonstrând o depunere cu un grad de cristalinitate mai mic.

25 **Exemplul 6**

26 Obținerea acoperirii de hidroxiapatită după reacție de depunere timp de 72 h în
27 soluția chimică verde.

Parametrii utilizați au fost:

- 28 - substrat: bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta;
- 29 - timp de reacție în soluția chimică verde: 72 h;
- 30 - temperatura de lucru: 23°C.

31 Spectrul Raman (fig. 7) prezintă o alură similară cu cea de la 48 h, adică acoperirea
32 de hidroxiapatită depusă are calități mai scăzute.

33 Din exemplele de mai sus a rezultat că acoperirea de hidroxiapatită obținută după 4 h
34 de reacție în soluția de depunere este cea mai favorabilă, deoarece are cea mai bună crista-
35 linitate și s-a obținut într-un timp foarte scurt, în urma unei reacții de depunere relativ rapide.
36 Această acoperire a fost analizată prin studii de difracție de raze X (XRD), de microscopie
37 electronică de baleiaj (SEM) și de microscopie de energie dispersivă de raze X (EDX).

38 Cristalinitatea acoperirii de hidroxiapatită este dovedită de spectrul XRD (fig. 8) care
39 arată două maxime caracteristice hidroxiapatitei la $2\theta \approx 26^\circ$ și 32° , catalog JPCDS card
40 nr. 72-1243.

41 Analiza elementală prin spectroscopie EDX (fig. 9) a detectat prezența calciului,
42 fosforului și oxigenului, componentele majore ale hidroxiapatitei; s-au identificat și cantități
43 mici de sodiu din soluția de depunere, carbonul din ionul carbonat, încorporați în acoperire;
44 de asemenea apar și elementele constitutive ale substratului metalic (Ti, Nb, Zr, Ta).

RO 129875 B1

Micrografiile SEM (fig. 10) caracterizează morfologia și omogenitatea acoperirii; a rezultat un strat continuu cu depuneri globulare, omogene în diametru $\approx 3 \mu\text{m}$; cristalele de hidroxiapatită formează un strat compact cu textură interconectată ce acoperă suprafața aliajului; cristalele aciculare au grosimi foarte similare de $\approx 10 \text{ nm}$ și lungimi de $\approx 200 \text{ nm}$.

Capacitatea protectoare a acoperirii de HA s-a determinat din variația timp de 2000 h a curentului - i_{cor} și vitezei - V_{cor} de coroziune, cantității totale de ioni eliberați - Ion release, precum și a rezistenței de polarizare - R_p ale aliajului acoperit, expus în soluție Ringer de diferite valori de pH (7,58; 8,91), care simulează condiții normale și severe de funcționare ale unui implant (tabel).

Vitezele de coroziune și Ion release pentru bioaliajul Ti-20Nb-10Zr-5Ta acoperit cu HA în comparație cu cel neacoperit în soluții Ringer, la 37 °C

Material	Timp (h)	i_{cor} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	V_{cor} ($\mu\text{m}/\text{y}$)	Clasa de rezistență	Ion release (ng/cm^2)	R_p ($\text{k}\Omega\cdot\text{cm}^2$)
Ringer pH = 7,58						
Bioaliaj neacoperit	24	0,081	0,948	PS	96,32	241
	500	0,082	0,956	PS	97,13	225
	1000	0,085	0,997	PS	101,29	219
	2000	0,118	1,392	FS	141,43	165
Bioaliaj acoperit cu HA	24	0,037	0,326	PS	33,12	475
	500	0,031	0,278	PS	28,24	504
	1000	0,027	0,231	PS	23,46	593
	2000	0,016	0,144	PS	14,63	706
Ringerer pH = 8,91						
Bioaliaj neacoperit	24	0,118	1,389	FS	141,12	192
	500	0,120	1,412	FS	143,56	183
	1000	0,121	1,421	FS	144,37	173
	2000	0,133	1,573	FS	159,82	125
Bioaliaj acoperit cu HA	24	0,105	1,152	FS	95,86	196
	500	0,092	0,819	PS	83,21	242
	1000	0,073	0,643	PS	65,33	300
	2000	0,038	0,339	PS	34,44	396

Curenții și vitezele de coroziune (tabel) au valori mult mai scăzute pentru bioaliajul acoperit decât pentru cel neacoperit, demonstrând proprietățile protectoare, de barieră ale acoperirii de HA. Valorile i_{cor} și V_{cor} au scăzut, iar cele ale R_p au crescut în timp pentru bioaliajul acoperit și au avut o variație inversă pentru cel neacoperit; aceste fapte arată că acoperirea de HA s-a îngroșat în timp prin noi depuneri din soluție, îmbunătățind și funcționalizând suprafața noului bioaliaj.

RO 129875 B1

1 Imaginile SEM (fig. 11) ale acoperirii de HA după 2000 h de expunere în soluție
3 Ringer arată modificări importante ale morfologiei acoperirii: nanocristalele aciculare inițiale
5 s-au transformat în cristale sferice, rotunjite cu morfologie spongioasă, cu diametru de
≈ 60 nm indicând depuneri din soluție care au compactat acoperirea, conducând la o mai
bună stabilitate pe termen lung a acesteia.

7 Toate rezultatele arată depunere continuă de ioni din soluție, adică acoperirea obți-
nută se îngroașă, crește, prezintă abilități de bioactivitate, osteoinducție și osteointegrare;
9 de asemenea, a crescut capacitatea protectoare a acestei acoperiri (tabel), deci suprafața
aliajului a devenit mai funcțională.

11 În concluzie, procedeul original propus constă în depunerea pe suprafața (special
pregătită) noului bioaliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta a unei acoperiri de hidroxiapatită prin reacție de
13 depunere într-o soluție chimică verde suprasaturată în ioni de calciu și fosfat, timp de 4 h la
temperatura de 23°C.

RO 129875 B1

Revendicări

1. Procedeu de obținere a unei acoperiri bioactive pe bază de hidroxiapatită pe suprafața unui bioaliaj pentru implant de Ti-20Nb-10Zr-5Ta prin reacție chimică de depunere dintr-o soluție suprasaturată cu ioni de calciu și fosfor, **caracterizat prin aceea că** include următoarele etape:
- pregătirea suprafeței metalice înainte de procesarea chimică, care include șlefuirea, spălarea cu apă ultrapură, uscarea, degresarea ultrasonică în acetona, uscarea, spălarea ultrasonică cu apă ultrapură, decapare ultrasonică în soluție, spălare în apă și apă ultrapură și uscare;
 - procesarea chimică, care include reacția în soluție cu un timp de imersare cuprins între 2 și 72 h, de preferință 4 h, în funcție de grosimea și cristalinitatea dorită pentru acoperire, la o temperatură de 23°C; și
 - etapa de condiționare timp de 24 h la 65% umiditate și 23°C.
2. Procedeu de obținere a unei acoperiri bioactive conform revendicării, **caracterizat prin aceea că** se obține o acoperire bioactivă pe bază de hidroxiapatită care acționează ca un strat protector cu caracter de barieră pentru ionii agresivi, în special ionii de clor, din fluidul biologic cu o rezistență îmbunătățită la coroziune, cu o stabilitate și o grosime care crește în timp datorită depunerilor din soluțiile fiziologice.

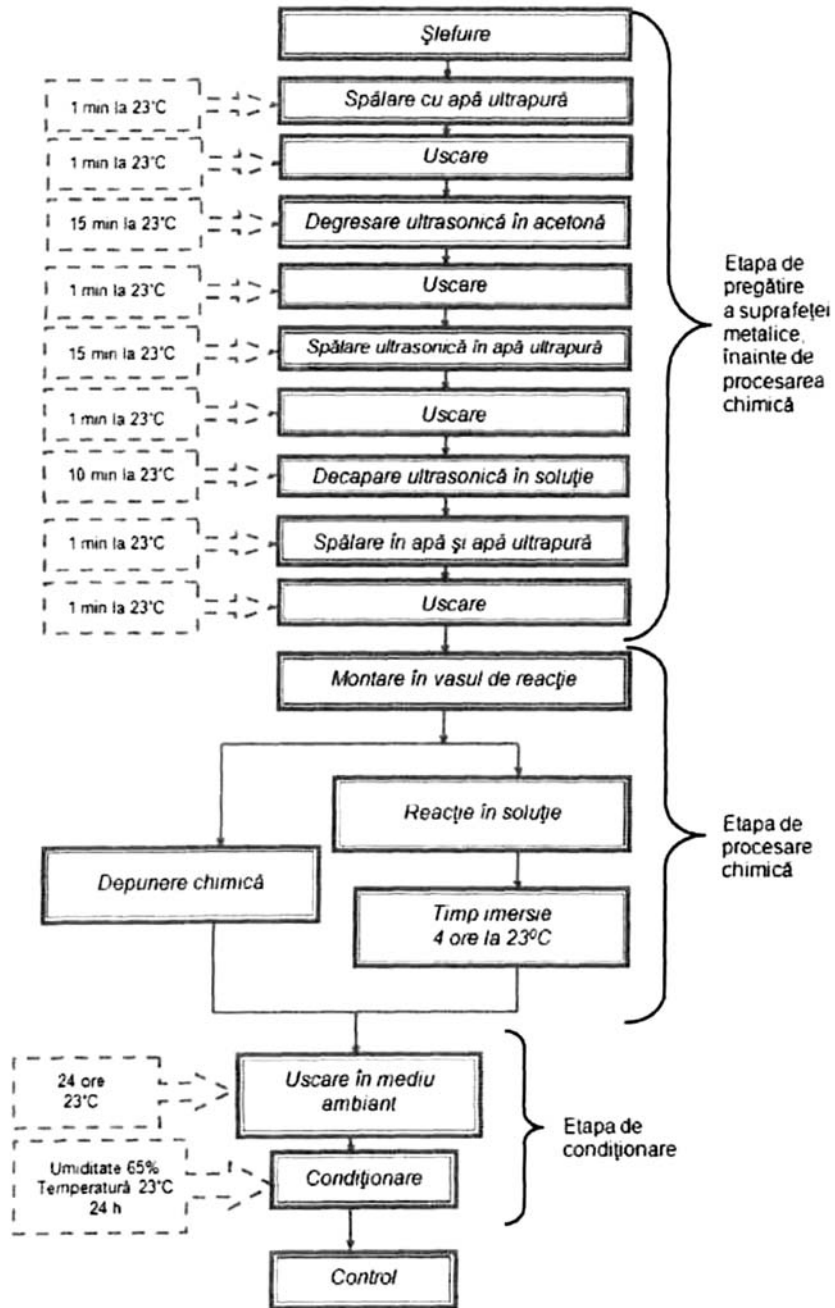


Fig. 1

(51) Int.Cl.

A61L 27/32 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

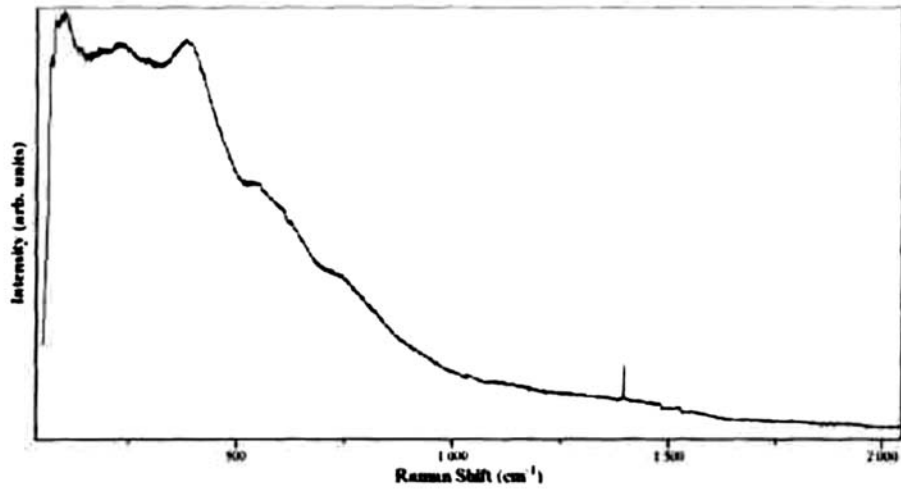


Fig. 2

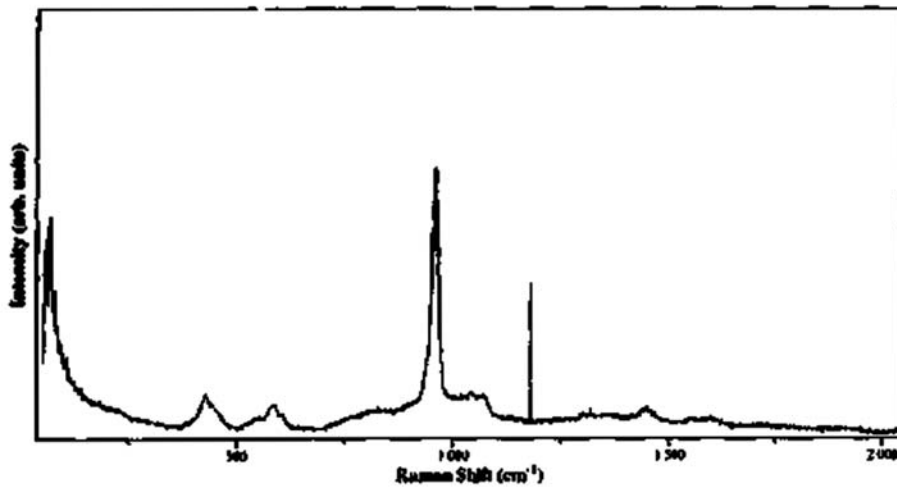


Fig. 3

(51) Int.Cl.

A61L 27/32 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

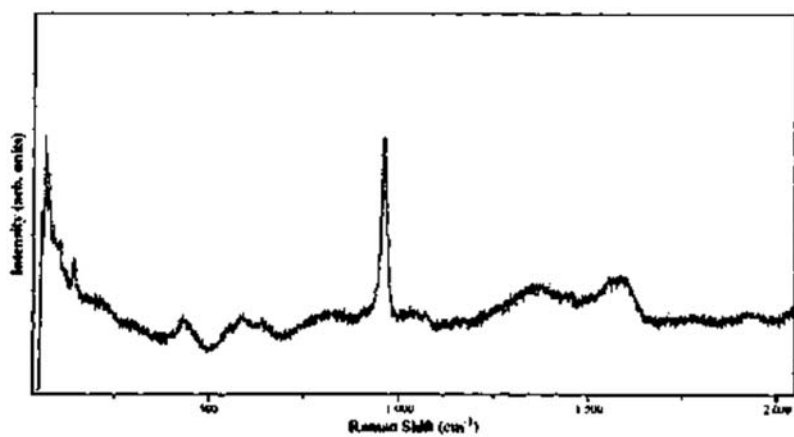


Fig. 4

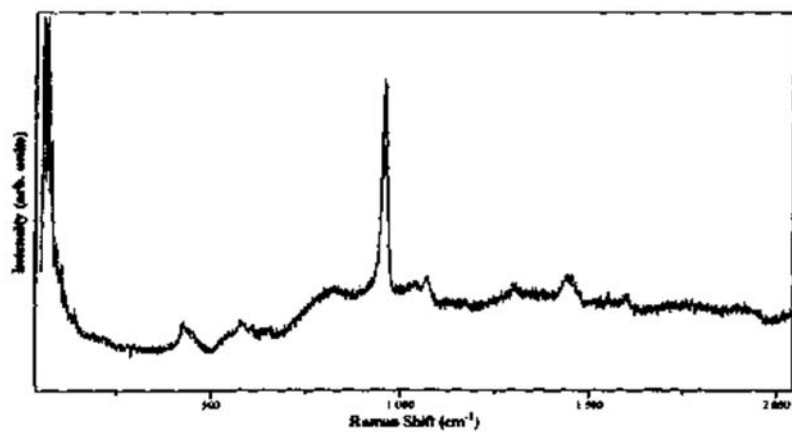


Fig. 5

(51) Int.Cl.

A61L 27/32 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

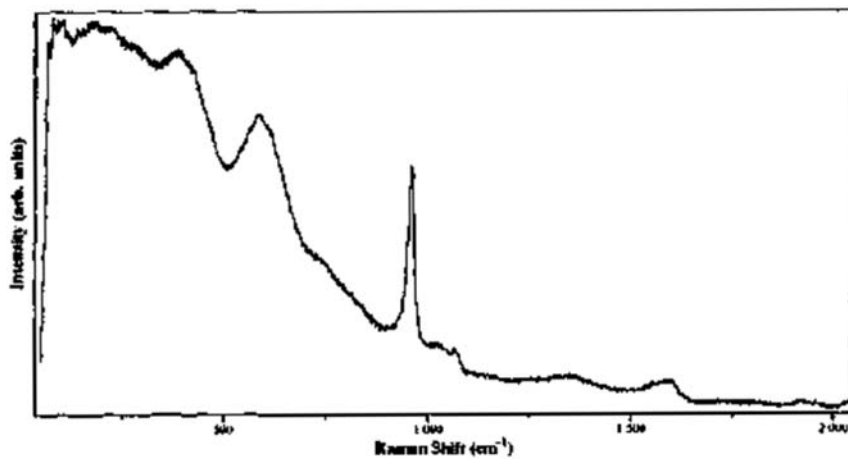


Fig. 6

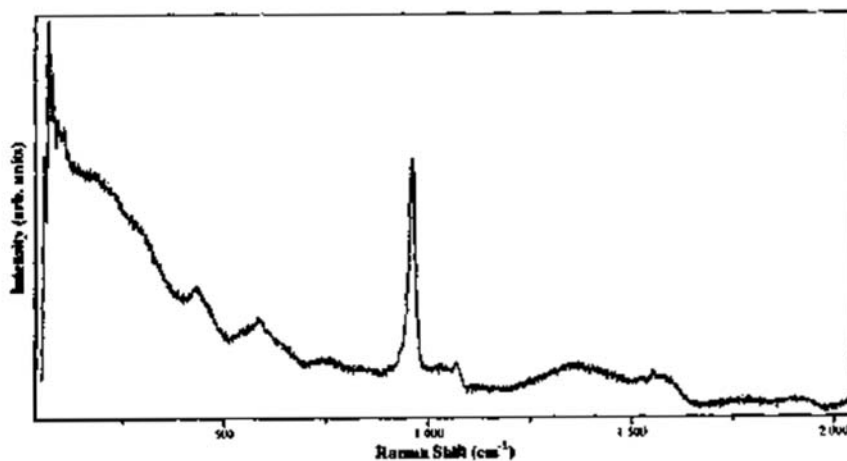


Fig. 7

(51) Int.Cl.

A61L 27/32^(2006.01);

A61L 27/06^(2006.01)

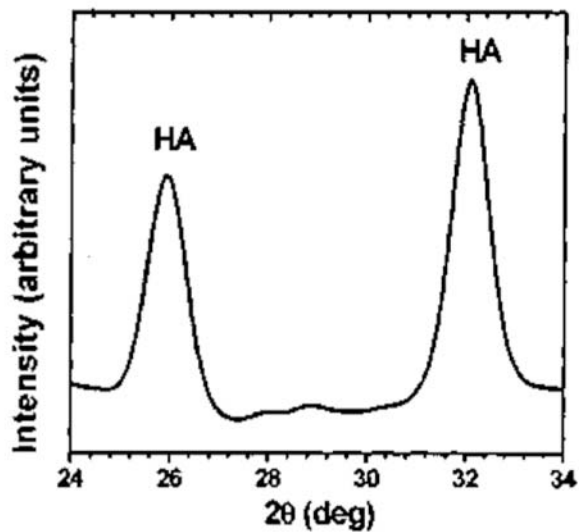


Fig. 8

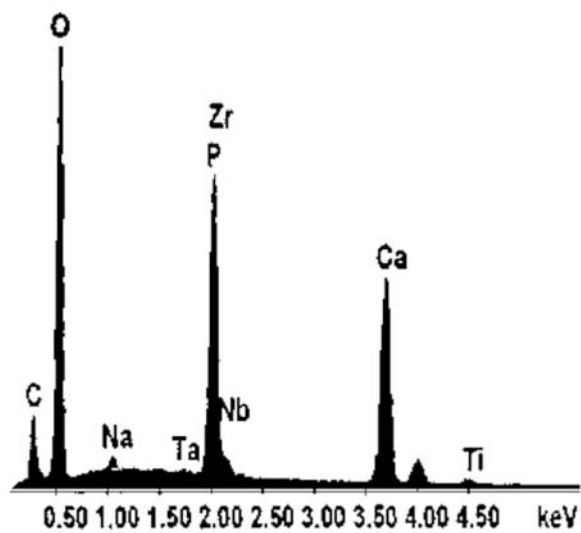


Fig. 9

(51) Int.Cl.

A61L 27/32^(2006.01);

A61L 27/06^(2006.01)

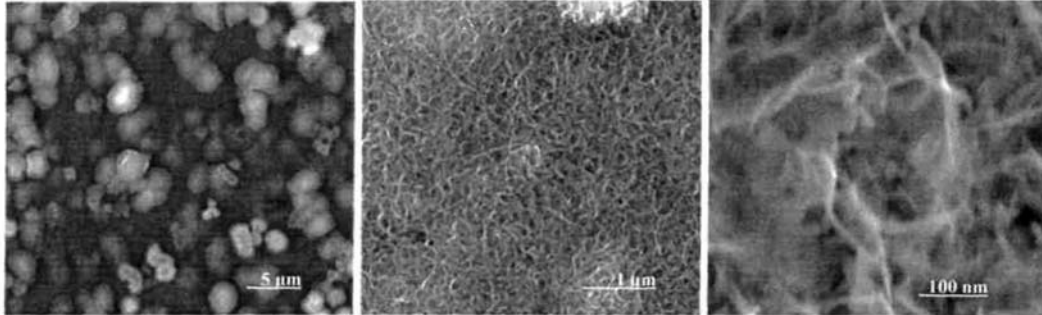


Fig. 10

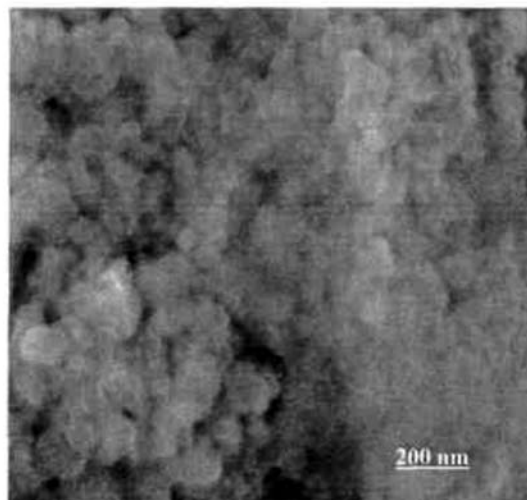


Fig. 11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 277/2018