



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00880**

(22) Data de depozit: **24/11/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/06/2019** BOPI nr. **6/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2017 BOPI nr. **8/2017**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA "DUNĂREA DE JOS"**
DIN GALAȚI, STR.DOMNEASCĂ NR.47,
GALAȚI, GL, RO

(72) Inventatori:
• **VASILESCU VLAD-GABRIEL,**
STR. TRAIAN NR, 136, BL. A3, ET. 1, AP. 4,
GALAȚI, GL, RO;

• **VASILESCU ELISABETA, STR.TRAIAN,**
NR.136. BL.A3, SC.1, ET.1, AP.4, GALAȚI,
GL, RO;
• **PĂTRAȘCU ION, STR. GEORGE VRACA**
NR. 7, AP. 2, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B,
RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 127102 (B1); US 5545227 (A)

(54) **ALIAJ CU ÎNALTĂ BIOCUMPATIBILITATE
PENTRU IMPLANTURI DENTARE**



RO 132079 B1

1 Invenția se referă la un aliaj cu baza titan aliat cu zirconium, compoziție chimică
originală pentru asigurarea unei biocompatibilități ridicate, în scopul folosirii lui în aplicații
3 stomatologice, vizând în primul rând implanturile dentare.

5 Este cunoscut, din brevetul **RO 127102 (B1)**, un aliaj biocompatibil pe bază de titan,
destinat aliajelor în ortopedie, aliajul având în compoziție materiale care să nu afecteze
7 sănătatea pacienților.

9 De asemenea, sunt cunoscute, din cererea de brevet **US 5545227 (A)**, implanturi
medicale din titan de înaltă rezistență, cu un modul de elasticitate redus mai aproape de cel
al osului; aliajul include niobiu și zirconiu, și nu include niciun element care să aibă efect
11 advers din punct de vedere al biocompatibilității.

13 Sunt cunoscute, din brevetul **US 4857269**, aliaje de titan cu modul de elasticitate
scăzut, pentru execuția de dispozitive medicale. În aceste aliaje se propune un conținut de
10...13% zirconiu și, în plus, trebuie să conțină stabilizatori ai fazei beta din elemente precum
15 Fe, Mn, Cr, Co, și Ni până la 3% în greutate.

17 Este cunoscută, de asemenea, din brevetul **US 5169597**, o gamă de aliaje având
în compoziție 10...20% Nb, sau 30...50% Nb și 13...20% Zr. Dintre acestea, cu destinație
19 medicală se remarcă aliajul Ti13Nb13Zr.

21 Implantul dentar este un corp metalic, de regulă din titan sau aliaj de titan, care se
plasează în osul maxilar sau în mandibulă, și care preia funcția rădăcinii dentare.

23 După Korber, implanturile sunt dispozitive sau aparate din materiale aloplastice, care
se inserează în grosimea unor țesuturi ale aparatului dento-maxilar, cu scopul de a asigura
25 retenția unei piese protetice.

27 Acceptarea implantului de către organism presupune formarea și consolidarea
legăturii dintre suprafața implantului și țesutul osos. Prof. dr. Per Ingvar Brancmarck este cel
care a revoluționat domeniul implantologiei dentare prin descoperirea și înțelegerea proce-
sului de osteointegrare. Acesta susține că succesul întregului proces de implantare depinde
29 de "cât de strâns și apropiat crește osul în jurul implantului". De altfel, dezideratul tuturor
medicilor dentiști specializați în implantologia dentară este obținerea osteointegrării, adică
„acceptarea” de către organism a materialelor ce vin în contact direct cu osul maxilar sau
mandibular. Progresele înregistrate în implantologia orală nu poate fi separată de dinamica
31 dezvoltării cercetărilor în domeniul științei și ingineriei materialelor biocompatibile. Biocompa-
tibilitatea intrinsecă și cea funcțională a materialului pentru implant sunt determinante pentru
33 procesul de osteointegrare și, implicit, pentru durabilitatea implantului. Răspunsul global al
organismului, considerat ca o măsură a biocompatibilității, este condiționat de factori legați
35 în primul rând de material (proprietățile chimice de volum și de suprafață, stabilitatea fizico-
chimică, proprietățile fizice și chimice ale produșilor de degradare), de implant (mărime,
37 formă, modul de elasticitate, rigiditate), de organismul gazdă (localizarea țesutului, vârstă,
sex, starea generală de sănătate) și de metoda de implantare (tehnica operatorie).

39 Potrivit lui Branemark, implanturile metalice existente în perioada de început a
utilizării lor nu erau integrate (osteointegrate) în os, ci doar tolerate de țesuturi, cu o interfață
41 fibroasă de grosime variabilă, care menținea implantul în os, dar fără o fixare rigidă, fapt ce
conducea pe termen mediu la pierderea implantului.

43 Cercetările privind îmbunătățirea biocompatibilității aliajelor, ca și componentă
esențială a osteointegrării, urmărind modificarea interfeței biomaterial - țesut, sunt astăzi
45 orientate către valorificarea progreselor înregistrate în medicina regenerativă utilizând
tehnicile ingineriei tisulare. Medicina regenerativă este un domeniu care, la ora actuală, se
47 află în plin proces de dezvoltare, cu priorități clar stabilite de implementare rapidă a noilor

tehnologii în slujba pacientului. Studiul bibliografic și sinteza documentară de specialitate arată preocupările cercetătorilor privind sinteza biomaterialelor cu biocompatibilitate ridicată, promovarea metodelor moderne de evaluare a biocompatibilității, studiul efectelor modificării controlate a biosuprafeței, în vederea optimizării contactului dintre os și implant, respectiv, crearea de interfețe biomedicale cu proprietăți biocompatibile, precum și tehnicile de ameliorare a osteointegrării. La o primă analiză se poate observa că, deși numeroase și foarte elaborate, articolele de specialitate nu oferă o soluție unică și care să asigure cea mai mare eficiență în proiectarea de implanturi cu interfețe biologic active între substratul osos și implant. Acest lucru motivează și justifică oportunitatea cercetărilor într-un domeniu în plină ascensiune și cu mari disponibilități în promovarea materialelor destinate "să lucreze sub constrângere biologică", ce răspund totodată cerințelor implantului dentar.

Aliajul conform invenției a fost realizat astfel încât, prin eliminarea elementelor nocive prezente în aliajele de titan frecvent folosite astăzi în implantologia orală, să controleze biocompatibilitatea intrinsecă a materialului, caracteristică având influență definitorie asupra procesului de osteointegrare a implantului. S-a ales soluția alierii cu un element cu greutatea specifică mică (6,5 g/cm), relativ apropiată de cea a titanului (4,5 g/cm), pentru a prezerva caracteristicile de excelență ale titanului și aliajelor sale (greutate specifică mică, rezistență la coroziune ridicată, modul de elasticitate relativ scăzut), îmbunătățind totodată rezistența la oboseală a aliajului în medii corozive, cum sunt fluidele biologice.

Biocompatibilitatea materialelor destinate implanturilor dentare trebuie conjugată cu aceea de biofuncționalitate, ceea ce presupune în primul rând siguranța din punct de vedere biologic, iar în al doilea rând, performanța funcțională *in vivo* a implantului, pentru realizarea cu succes a funcției pentru care a fost destinat. În contact cu suprafața mucoasei orale, materialele implantabile pot determina reacții adverse la interfața biomaterial - țesut, dar și efecte de natură bacteriologică, imunologică, metabolică, carcinogenică, așa-numite efecte sistemice, localizate în zone mult depărtate de cea a interfeței. Deși relativ îngustă (de ordinul angstromilor), interfața implant/țesut și natura sa au un efect substanțial asupra menținerii integrității sistemului implant-țesut. Interacțiunea dintre celule și materiale determină biocompatibilitatea acestora, prin intermediul stratului superficial de proteine. Aceasta poate stimula un răspuns adecvat, favorizând refacerea continuității țesutului, și contribuind la integrarea implantului, sau dimpotrivă, poate genera o reacție care determină izolarea implantului.

Testarea *in vitro* a biocompatibilității biomaterialelor oferă informații privitoare la comportamentul celular în raport cu compoziția chimică a materialelor.

Există preocupări în prezent care urmăresc obținerea de biomateriale cu caracteristici biologice și biomecanice cu performanțe deosebite în implantologia orală, însă titanul și aliajele titanului sunt considerate încă cele mai eficace din punctul de vedere al biocompatibilității cu țesutul uman. Titanul a fost folosit inițial ca metal pur, fiind considerat un material aproape ideal în implantologia endoosoasă stomatologică. Este considerat un material inert, deoarece în contact cu un mediu tisular se inactivează rapid, prin formarea unui strat fin de oxizi (monoxid, dioxid, trioxid). Filmul subțire de oxid de titan (tenace și protector), format în mai puțin de o secundă, asigură rezistența la coroziune (de 400 de ori mai mare decât a oțelului inoxidabil), și permite osului să se dezvolte în implant. De fapt, între implantul de titan și osul înconjurător se stabilește o legătură solidă, prin creșterea osului pe suprafața rugoasă a metalului, și legarea de acesta, realizându-se o ancorare anchilozantă, mecanică, rigidă, care stabilizează implantul endoosos. Suprafața de oxizi, constituită din TiO, TiO₃, Ti₂O₃, Ti₃O₄, atrage și leagă biomolecule. Această suprafață de oxizi se contaminează nu numai cu metale, ci și cu proteine sau lipide. Suprafețele contaminate schimbă compoziția oxizilor,

RO 132079 B1

1 favorizând inflamația care este urmată de formarea țesuturilor de granulație. Astăzi, aliajele
de titan se consideră chiar mai bine tolerate decât titanul pur, deoarece stratul de oxizi care
3 se formează este mai mare (circa 10...20 μm), foarte stabil, și se regenerează la fiecare
nanosecundă. Rezistența la coroziune a acestor aliaje poate fi îmbunătățită prin aliere cu
5 molibden, zirconiu, reniu, niobium, crom, mangan (exemple de aliaje: Ti-Al-V, Ti-Al-Mo, Ti-Al-
Cr, Ti-Al-Cr-Co). Alegerea frecventă a aliajului Ti-6Al-4V pentru implanturi se face pe consi-
7 derentul că acesta prezintă o combinație dintre cele mai favorabile caracteristici, care include
rezistență la coroziune ridicată, modul de elasticitate redus și capacitatea de aderare cu osul
9 și alte țesuturi (osteointegrare).

Cu toate acestea, există o serie de probleme legate de efectele pe care le pot avea
11 componentele aliajului. Ioni metalici eliberați în urma procesului de coroziune și uzură pot
afecta stabilitatea sistemului implant-os. Ca urmare a sesizărilor privind toxicitatea vanadiului
13 și a efectului negativ a ionilor de aluminiu din aliajul Ti6Al4V asupra organismului, s-au căutat
diverse soluții de ameliorare sau de eliminare a acestor efecte. Aliajul Ti6Al4V, cu o rezis-
15 tență scăzută la uzură, generează particulele care, fiind regăsite în țesuturi, sunt asociate
cu cauza unor inflamații, fiind considerate ca implicate în osteoliză.

17 Cercetări efectuate în țări precum Japonia, China sau USA, dar și în unele țări din
Europa, cu scopul înlocuirii sau chiar al eliminării din compoziție a unor elemente nocive, s-
19 au fundamentat pe ideea că nichelul și vanadiul sunt toxice, având un caracter cancerigen,
și că aluminiul are o relație de cauzalitate cu neurotoxicitatea și demența senilă de tip
21 Alzheimer.

Alte cercetări, care au făcut analiza reacțiilor posibile la contactul îndelungat al țesu-
23 turilor vii cu elementele de aliere din aliajele de titan, au arătat că folosirea în cantități mari
a vanadiului, cobaltului și nichelului nu este recomandată. Eliberarea de ioni de vanadiu în
25 organism poate produce grave afecțiuni ale organelor respiratorii și ale sistemelor produ-
cătoare de plachete sangvine. Sunt cercetări care au vizat posibilitatea înlocuirii vanadiului
27 cu niobium, propunând aliaje cu baza de titan, precum: Ti-Al-Nb sau Ti-Zr-Al [**Campos M.
I., Godoy dos Santos, Leme M. S., Trevilatto P. C.**]. Rezultatele au demonstrat proprietăți
29 comparabile, chiar la valori mai ridicate ale rezistenței mecanice și rezistenței la coroziune
ale aliajului Ti-6Al-6Nb, față de aliajul Ti-6Al-4V. Studiile *in vitro* au demonstrat că celulele
31 se comportă diferit în prezența debriurilor generate de uzura celor două aliaje. Se constată
o eliberare crescută a prostaglandinei E2, ca răspuns la contactul cu particulele Ti-6Al-4V,
33 dar și o intensificare a eliberării altor citokine inflamatorii, comparativ cu particulele rezultate
din aliajul Ti-Al-Nb. Aceste date sugerează faptul că Ti-6Al-4V stimulează celulele fagocitice
35 mai mult decât Ti-Al-Nb sau decât Ti pur. Expunerea celulelor provenite din măduva osoasă
la particulele rezultate din Ti-6Al-4V induce o creștere semnificativă a eliberării mediatorilor
37 proinflamatorii și osteolitici, care sunt responsabili de pierderea protezelor.

Ideea înlocuirii elementelor nocive din aliajele cu baza titan au condus la sinteza unei
39 game largi de aliaje în care se mai regăsesc elemente precum tantal, paladiu sau combinații
Nb+Ta, Nb+Ta+Pd în aliaje de tipul: Ti15Zr4Nb2Ta0,2Pd; Ti5Zr8Nb2Ta, Ti 10-20Zr4-8Nb
41 0,2Pd ș.a. Biomaterialele utilizate în implantologia orală trebuie să asigure transmiterea
forțelor ocluzale țesuturilor de susținere. Din acest motiv acestea trebuie să prezinte rezis-
43 tență mecanică suficientă, dar și o elasticitate adaptată osului. Biocompatibilitatea funcțio-
nală a materialului pentru implant vizează, în principal, modulul de elasticitate și rezistența
45 mecanică. Modulul de elasticitate este o caracteristică având influență semnificativă în pro-
cesul de remodelare osoasă, determinând distrugerea ansamblului țesut-implant în condițiile
47 unei diferențe majore între componentele ansamblului implant-os. De exemplu, aliajele de
tip Ti6Al4V au modulul de elasticitate de circa 110 Gpa, valoare apreciată ca fiind mult mai

mare decât cea a țesutului osos a cărui valoare este de 10...40 GPa. O asemenea diferență	1
între modulele de elasticitate determină o solicitare mecanică a țesutului diferită de cea fiziologic normală. Analiza cu elemente finite a comportării la solicitări mecanice a ansamblului	3
os-implant a indicat faptul că un material cu un modul de elasticitate mai mic poate determina o distribuție mult mai apropiată de cea a tensiunilor mecanice în țesutul osos înconjurător.	5
Calitatea biomaterialului în implantologie este apreciată prin capacitatea sa de a permite osteointegrarea și creșterea osului în jurul implantului. Alături de controlul compoziției chimice, obținerea de materiale bioactive prin modificarea și controlul parametrilor biosuprafeței sunt aspecte care conduc la creșterea bioperformanței materialului, îmbunătățirea interacțiunii celulare și a dezvoltării celulelor la interfața dintre organism și biomaterial	7
(Ratner și Porter, 1996) a fost dovedită prin intensificarea proceselor de adsorbție a proteinelor în cazul aliajelor de titan. În ultimii 15 ani evaluarea prin mijloace moderne a modificării microtopografiei suprafețelor de titan pentru implanturi dentare s-a efectuat în scopul de a stabili dacă apozitia osoasă ar putea fi consolidată printr-o suprafață microrugooasă, obținută prin diferite tehnici de prelucrare, cum ar fi sablarea, atacul acid, sau combinații ale acestora (Wieland și colab., 2000). Printre acestea, s-a dovedit că suprafața sablată și acid-gravată prezintă o apozitie osoasă îmbunătățită (Buser colab. 1991, Cochran și colab., 1998). Cercetările <i>in vitro</i> ale implantului din titan cu diferite micro-topografii ale suprafeței au dovedit diferențierea celulelor osoase și de mineralizare, dependente de rugozitate. Suprafețele rugoase favorizează osteointegrarea și, implicit, stabilitatea primară a implantului prin atașamentul și proliferarea ulterioară a osteoblastelor, și prin mărimea zonei de contact implant-os. Rezultatele cercetărilor români [D. Mariș, Maria Mariș, Marius Mariș] au demonstrat faptul că obținerea de microretenții superficiale contribuie la osteointegrarea implantului. Prin tratamentul de suprafață cu hidroxiapatita (HA) "s-a observat o mai bună apozitie osoasă în jurul implantului, mai ales în perioada precoce a vindecării". Modificarea și controlul parametrilor biosuprafeței cu rol în adsorbția proteinelor, în interacțiunea celulară și în dezvoltarea celulelor la interfața dintre organism și biomaterial, sunt posibile prin diverse metode sau procedee de procesare mecanice, chimice sau electrochimice. În practică, modificarea suprafeței titanului sau aliajelor sale se realizează mai facil prin sablare, abraziune sau atac chimic cu acizi sau baze. Valorificarea combinației între proprietățile titanului, ca și material biotolerat, și proprietățile conferite de pelicula bioactivă au orientat cercetările către procedeele de depunere cunoscute astăzi, după cum urmează: depunere în jet de plasmă (Plasma spray), pulverizare vâscoasă în flacără la 3000°C (High viscosity flame spray), glazurare, depunere prin ablație laser (Pulsed Laser Deposition), depunere electronică pulsată (Pulsed Electron Deposition), depunere catodică (Magneto-Sputtering Deposition), depunere electrochimică (Electroforetic Deposition), depunere prin vaporizare chimică (Chemical Vapor Deposition), depunere prin vaporizare fizică (Physical Vapor Deposition), sablare cu HA (HA Blast Coating), depunere prin metoda sol-gel, imersare în topitură, depunere chimică de HA biologică din soluții similare plasmei sanguine pe suprafețe activate cu H ₂ O ₂ sau baze, depunere chimică de HA biologică din soluții similare plasmei sanguine, în prezență de biovitroceramică [C. N. Cumpătă, N. Ganută, T. Ionescu, 2011]. Concluziile cercetărilor privind obținerea implanturilor de titan acoperite cu hidroxiapatită biologic activă, prin aplicarea diferitelor procedee de depunere, sumarizează caracteristicile, avantajele și dezavantajele fiecăruia dintre acestea. Indiferent însă de procedeul de acoperire, suprafețele metalice sunt preparate prin sablare, abraziune sau coroziune chimică.	9
Aliajul conform invenției are o compoziție chimică ce definește biocompatibilitatea intrinsecă a acestuia, prin lipsa elementelor nocive, prezervarea caracteristicilor fizico-mecanice recunoscute aliajelor cu baza titan, cu aplicații în implantologie (densitate scăzută, rezistență la coroziune, modul de elasticitate scăzut) și îmbunătățirea proprietăților mecanice de rezistență prin deformare plastică.	11
	13
	15
	17
	19
	21
	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47
	49

RO 132079 B1

1 Aliajul are în compoziție chimică titan aliat cu 10% Zr, lipsesc elementele chimice
considerate nocive, precum vanadiul, aluminiul, a cărui biocompatibilitate a fost confirmată
3 prin evaluarea rezistenței la coroziune în medii care simulează mediul oral, precum și prin
testarea *in vitro*, care a demonstrat abilitatea aliajului de a susține atașarea, creșterea și
5 proliferarea osteoblastelor umane G292. S-a demonstrat că aceste procese sunt net diferen-
țiate în cazul aliajului cu suprafețe experimental obținute, prin corodare acidă și oxidare
7 anodică.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui aliaj biocom-
9 patibil pentru organism, și cu rezistență la coroziune în medii care stimulează mediul oral.

11 Aliajul conține titan și zirconium, ambele recunoscute și acceptate ca fiind elemente
biocompatibile și bioacceptate de organism, și care fac ca aliajul să fie considerat cu înaltă
biocompatibilitate; în plus, prelucrările metalurgice prin deformare plastică la cald și la rece
13 atestă capacitatea aliajului de a a-și îmbunătăți proprietățile mecanice și, prin aceasta,
rezistența la uzură, iar tratamentele de manipulare a suprafeței permit obținerea unei
15 topografii controlate, în vederea îmbunătățirii capacității de osteointegrare.

17 Compoziția pentru aliajul cu baza titan, conform invenției, se referă la prezența celor
două elemente, titan și zirconiu, ambele considerate cu înaltă biocompatibilitate, prin elimi-
narea elementelor nocive, precum vanadiu și aluminiu, elemente prezente în aliajele frecvent
19 folosite astăzi în fabricația implanturilor, dar și a elementelor care, deși lipsite de toxicitate
(de exemplu, Ta, Nb), modifică greutatea specifică și alte proprietăți utile, impuse în fabri-
cația implantului dentar.
21

23 Se cunoaște faptul că succesul pe termen lung al biomaterialelor cu baza titan, utili-
zate în implantologie, este determinat de compoziția acestora, de natura și de gradul de
toxicitate al metalelor care se aliază cu titanul, de proprietățile fizico-mecanice și de capaci-
tatea lor de a favoriza procesul de osteointegrare.
25

27 Deși titanul este considerat un material cu biocompatibilitate ridicată, alierea titanului
cu diferite elemente, în scopul îmbunătățirii proprietăților mecanice, nu este întotdeauna
benefică. Efectele toxice ale metalelor (Ni, Cr, Co, Ti, Al, V) eliberate de implanturile dentare
29 protetice sunt astăzi intens analizate. În funcție de răspunsul tisular la implantare,
biomaterialele metalice utilizate actual la confecționarea de implanturi pot fi încadrate în
31 următoarele categorii: materiale cu răspuns toxic tisular, care produc infecții la implantare
(de exemplu, fierul, nichelul, cupru, cobaltul, cromul, vanadiul, cadmiul), materiale care gene-
rează țesut fibros cu efect de încapsulare a implantului (de exemplu, zincul, argintul, alu-
33 miniul, oțelul inoxidabil, aliajele crom-cobalt), materiale care induc reacție vitală (de exemplu,
titanul, ceramica de aluminiu, ceramica de zirconiu).
35

37 Alături de compatibilitatea biochimică, modulul de elasticitate (E) este o caracteristică
importantă, ce reflectă capacitatea de deformare elastică a materialului sub efort, și caracte-
rizează în mod diferit diversitatea metalelor și aliajelor utilizate ca biomateriale. Valorile
39 acestei caracteristici fizice pentru cele mai folosite biomateriale metalice sunt: 190 Gpa -
pentru oțel inoxidabil, 210...253 GPa - pentru aliaje Co-Cr, 110 Gpa - pentru Ti, 116 Gpa -
41 pentru aliajul Ti6Al4V.

Invenția este prezentată în continuare, în legătură și cu fig. 1...12:

- 43 - analiza de compoziție chimică prin spectrometrie de difracție EDS (fig. 1);
- 45 - diagrama de încercare statică la tracțiune și valori ale proprietăților fizico-mecanice
(fig. 2);
- 47 - aspecte microstructurale ale bioaliajului TiOZr extrudat și laminat (fig. 3, fig. 4,
fig. 5);
- 49 - testarea rezistenței la coroziune, prin metode electrochimice moderne (fig. 6a și
fig. 6b);

RO 132079 B1

- analiza de difracție a suprafeței probelor prelucrate experimental (fig. 7); 1
 - aspecte microscopice (SEM) ale suprafeței probelor procesate experimental (fig. 8);
 - testarea biocompatibilității *in vitro* a bioaliajului, prin evaluarea citotoxicității, 3
- adeziunii și proliferării celulare (fig. 8...12).

Analiza de compoziție chimică s-a efectuat prin spectrometrie de difracție EDS. 5

Diagrama de încercare statică la tracțiune și valori ale proprietăților fizico-mecanice ale probelor din bioaliajul Ti10Zr 7

Aliajul are o compoziție originală, constând din 90%Ti și 10%Zr (fig. 1), stabilită în baza considerațiilor privind prezervarea caracteristicilor de excelență pe care le întrunește titanul pur (bună rezistență la coroziune, greutate specifică scăzută, modul de elasticitate scăzut) și îmbunătățirea, prin aportul zirconului (10%), a rezistenței la oboseală în medii puternic corozive, așa cum sunt fluidele biologice. La sinteza aliajului am avut în vedere toată gama elementelor considerate netoxice sau cu citotoxicitate scăzută, cum sunt Ta, Zr, Pd, Pt, limitat Nb, elemente care au dovedit o bună biocompatibilitate și, în plus, care favorizează dezvoltarea vascularizației vitale în țesut, dar am optat pentru zirconiu ca element de aliere, bioaliajul obținut fiind caracterizat prin: 9

- greutatea specifică (densitate) scăzută ($d = 4,7 \text{ g/cm}^3$ față de $4,51 \text{ g/cm}^3$ a titanului); 17
- modul de elasticitate relativ redus (73 GPa/vezi fig. 2/diagrama de încercare statică la tracțiune și valori ale proprietăților fizico-mecanice), mai apropiat de cel al osului, și cu o valoare mai mică decât a aliajelor cunoscute, cu aceeași aplicație, așa cum s-a arătat în cele de mai sus; 19

- comportare bună la prelucrarea prin deformare, care asigură o structură fină și o creștere cu circa 50% a proprietăților fizico-mecanice (duratețe și rezistență mecanică); efectul deformării plastice la cald este creșterea durității de la 212 la 306 daN/mm^2 , iar deformarea prin laminare la rece a condus la finisarea și uniformizarea structurii, care a determinat creșterea durității la valori de 320 daN/mm^2 (fig. 3, fig. 4, fig. 5). În tabelul de mai jos sunt evidențiate tendința de durificare a bioaliajului (Ti10Zr) în timpul prelucrărilor prin deformare plastică, și influența gradului de deformare, exprimată prin coroaiaj (C_T) asupra durității HV_{100} : 21

Influența gradului de deformare asupra durității bioaliajului Ti10Zr 31

Nr.	Semifabricat cu diametrul Φ	Grad de deformare parțială $C = S_{i-1}/S_i$	Grad de deformare totală $C_T = S_0/S_i$	Duratețe HV_{100} daN/mm ²
1	Turnat Φ 18	0	0	212
2	Extrudat Φ 10	3.24	3.24	290
3	Extrudat Φ 5	4	1296	360
4	Laminat Φ 3	277	36	320

- rezistență la coroziune în medii corozive (medii care simulează fluidele mediului oral), dovedită prin metode electrochimice moderne, teste specifice în baza mai multor criterii de evaluare. 37

Testele s-au efectuat în medii fiziologice simulate, precum: saliva artificială Fusayama-Meyer (S.A.), soluție Ringer, soluție Hank's și acid citric, la temperatura organismului uman ($37 \pm 1^\circ\text{C}$). Măsurătorile electrochimice au condus la evaluarea rezistența la coroziune pe baza evoluției potențialului în circuit deschis (E_{qc}) (fig. 6a), evaluarea densității curentului de coroziune (i_{cor}) și, respectiv, a ratei de coroziune (CR), și au evidențiat următoarele aspecte: 39

RO 132079 B1

1 - cea mai electropozitivă valoare a potențialului de coroziune (E_{cor}) este obținută în
cazul testelor efectuate în soluția Ringer (-81,055 mV), urmate de cele înregistrate în cazul
3 testelor efectuate în acid citric, soluție Hank și Fusayama-Mayer;

5 - bioaliajul prezintă cea mai scăzută valoare a densității de curent la testare în soluție
Hank (198,587 nA), urmată, în ordine crescătoare, de cele înregistrate la imersarea în soluție
Fusayama-Mayer, soluție Ringer și acid citric;

7 - rata de coroziune (CR) are valoarea cea mai mică la testarea bioaliajului în soluție
Hank (1,815 μm), urmată de valori apropiate, în cazul imersării probelor în soluția Fusayama-
9 Mayer și soluție Ringer;

11 - alura curbelor potențiodinamice (fig. 6b) și, mai exact, a curbei catodice indică faptul
că, indiferent de electrolitul utilizat (dintre cele patru soluții de salive artificiale testate), la
13 valori mai mari de 250 mV se manifestă o tendință clară de pasivare a bioaliajului, cu valori
ale curentilor de coroziune foarte apropiați, ceea ce demonstrează că bioaliajul formează la
suprafață un strat protector de oxizi.

15 Din curbele de polarizare au fost determinați următorii parametri ce caracterizează
rezistența la coroziune a probelor din bioaliajul Ti10Zr: potențialul de circuit deschis (E_{oc}),
17 potențialul de coroziune ($E_i = 0$), densitatea curentului de coroziune (i_{cor}), rata de coroziune
(CR), panta anodică, panta catodică. Calculul ratei de coroziune conform ASTM G102-89
19 (2004) s-a efectuat cu ajutorul formulei:

$$CR = K_1 \cdot \frac{i_{cor}}{p} EW$$

21 unde:

23 CR - rata de coroziune;

K_1 - $3,27 \times 10^{-3}$;

25 p - densitatea materialului (4,702 g/cm³);

i_{cor} - densitatea curentului de coroziune;

27 EW - greutatea echivalentă (13,1393 g).

În tabelul de mai jos sunt redați principalii parametri ai procesului de coroziune
29 electrochimică. Valorile potențialului de circuit deschis E_{oc} permit stabilirea caracterului
"nobil" al probelor din bioaliaj.

31 *Parametrii procesului de coroziune ai bioaliajului Ti10Zr*

33 Electrolit	E_{oc} [mV]	E_{cor} [mV]	i_{cor} [A/cm ²]	CR [mm/an]	β_a [mV]	β_c [mV]
35 Hank's	-157953	199136	$198,587 \times 10^{-9}$	1815	705106	241152
37 Fusayama- Meyer (SA)	-218681	271237	$262,948 \times 10^{-9}$	2403	549695	914678
Acid citric	-82810	126248	$813,574 \times 10^{-9}$	7434	299767	211422
39 Ringer's	-150899	-81055	$317,052 \times 10^{-9}$	2897	190613	115867

41 - abilitatea de a susține atașarea, creșterea și proliferarea osteoblastelor umane
G292, dovedită prin testarea biocompatibilității *in vitro* a bioaliajului Ti10Zr, prin evaluarea
43 citotoxicității, adeziunii osteoblastelor pe suprafața aliajului, structurii F-actinei în osteoblaste,
distribuției și nivelului de glutatoin din celule, ca măsură a capacității de proliferare celulară.

45 Eșantioane din bioaliaj au fost procesate superficial prin metode chimice și electrochi-
mice (coroziune acidă, oxidarea anodică), în vederea activării interacțiunii țesut - metal/im-
47 plant.

RO 132079 B1

Operația de oxidare anodică s-a efectuat pe o instalație de laborator formată, în principal, dintr-o celulă electrolitică alimentată de la o sursă de tensiune continuă de 150 V/10 A, tensiune de lucru constantă de 30 V.

În tabelul următor sunt prezentate condițiile de procesare/tratament al suprafeței probelor din bioaliaj Ti10Zr.

Condiții de prelucrare a suprafeței probelor din bioaliaj Ti10Zr

Nr. crt.	Simbol probă/material	Prelucrarea suprafeței probelor
1	G2/aliaj Ti-10Zr, ø 18 mm	șlefuit hârtie metalografică 400 + degresat _{us} + spălat _{us apă} + uscat + atac acid* + spălat _{us apă} + spălat _{Act} + uscat
2	G3/aliaj Ti-10Zr, ø 18 mm	șlefuit hârtie metalografică 400 + degresat _{us} + spălat _{us apă} + uscat + atac acid* + spălat _{us apă} + spălat _{Act} + uscat + anodizat

*HCl 37%+ H₂SO₄ 98%; T > 80°C (corodare)

Investigațiile privind natura oxizilor și morfologia lor, obținută pe suprafețele procesate experimental, s-a realizat prin analiză spectrală de difracție (fig. 7). Analiza de microscopie electronică cu baleiaj a probelor procesate experimental a arătat că suprafața acestora se acoperă cu un strat uniform, continuu și aderent de oxizi de titan (fig. 8).

Testarea *in vitro* a biocompatibilității bioaliajului (Ti10Zr) a oferit informații privitoare la citotoxicitate și comportamentul celular determinat de modul de procesare a suprafeței probelor de bioaliaj.

Citotoxicitatea s-a determinat prin expunerea osteoblastelor G292 și evaluarea nivelului de LDH eliberat în mediul extracelular, ca măsură a gradului de de inhibare a creșterii celulare cauzate de materialul testat. Citotoxicitatea determinată de expunerea osteoblastelor la materialele de Ti10Zr sau titan pur a fost evaluată clasic, prin cuantificarea lezării membranei plasmatică. Nivelul de LDH eliberată în mediul extracelular este o măsură a gradului de inhibare a creșterii celulare cauzate de materialul testat. În urma dozării spectrofotometrice a nivelului LDH din mediul de creștere, s-a evidențiat că niciunul dintre materialele testate nu exercită efecte toxice asupra integrității membranei osteoblastelor, obținându-se valori comparabile cu cele ale controlului TCPS (celule cultivate în absența oricărui material) (fig. 9).

Evaluarea adeziunii osteoblastelor

În urma examinării arhitecturii filamentelor de actină la microscopul de fluorescență după 24 și 48 h de cultivare pe suprafața de Ti10Zr (fig. 10), s-a observat că celulele au crescut în monostrat, și au prezentat un fenotip osteoblast-like, neexistând diferențe majore în ceea ce privește organizarea F-actinei între aceste celule și cele de control. De asemenea, s-au remarcat celule rotunde izolate, ce reprezintă osteoblaste în diviziune. S-a evidențiat o bună adeziune a osteoblastelor pe aceste suprafețe, celulele prezentând un citoschelet de actină bine organizat, cu prelungiri citoplasmatică care interconectează celulele învecinate, acestea fiind dispuse la densități celulare comparabile cu cele ale controlului.

În ceea ce privește structura F-actinei în celulele aderate pe suprafața materialelor testate, s-a observat că osteoblastele au aderat în număr mult mai mic pe aceste suprafețe, fiind dispuse la distanțe mai mari unele de altele. Citoscheletul de actină este mai slab organizat, fiind foarte fin evidențiat în cazul titanului pur sau Ti grad 4. Aceste diferențe între materiale indică rezultatul adaptării osteoblastelor la suprafețe cu proprietăți diferite, Ti10Zr fiind cea mai bună variantă pentru implanturi.

1 Distribuția și nivelului de glutatation intracelular

3 Nivelul glutatationului din celule poate defini capacitatea proliferativă a acestora, fiind
5 principalul antioxidant neproteic tiolic ce este implicat în reglarea proteinelor redox sensibile.
7 Marcarea fluorescentă a GSH cu ajutorul CMFDA a evidențiat o distribuție aproape similară
9 a acestei molecule în celulele cultivate pe suprafețe de Ti10Zr, comparativ cu controlul
11 (fig. 11 și fig. 12). Cuantificarea fluorescenței GSH-CMF din celulele aderate pe suprafața
materialului Ti10Zr a arătat că nivelul GSH nuclear și cel citoplasmatic sunt similare contro-
lului (aproximativ 100%) după 24 h, crescând cu 12%, respectiv, 17% după încă 24 h. Acest
nivel crescut dovedește că suprafața materialului stimulează proliferarea celulară după 48 h
de cultivare, datorită proprietăților intrinseci care oferă condițiile necesare unei bune creșteri
celulare.

13 Astfel, biocompatibilitatea Ti10Zr este dovedită prin toate testele efectuate în cadrul
15 acestui studiu *in vitro*, ceea ce demonstrează eficiența materialului de a induce adeziunea
osteoblastelor umane și proliferarea celulară. Proprietățile sale biologice dovedite (absența
citotoxicității) îl recomandă ca biomaterial pentru fabricarea dispozitivelor medicale, cum ar
fi implanturi dentare.

17 Invenția prezintă următoarele avantaje:

19 - obținerea unui aliaj înalt biocompatibil (bioaliaj), prin controlul compoziției chimice
bazată pe elementele considerate cu cea mai înaltă biocompatibilitate în prezent, titanul și
zirconiul; eliminarea din compoziție a elementelor toxice, în principal a vanadiului și a
21 aluminiului, frecvent întâlnite în aliajele utilizate astăzi în implantologia orală, dar și a celor
netoxice, care modifică însă proprietățile de excelență (greutate specific redusă, modul de
23 elasticitate scăzut) ale titanului pur, cum ar fi tantalul și niobiu;

25 - obținerea unui aliaj cu proprietăți fizice îmbunătățite (densitate scăzută, comparabilă
cu a titanului pur și a aliajelor cu baza titan convenționale, modul de elasticitate apropiat de
modulul de elasticitate al osului, rezistență mecanică îmbunătățită prin deformare plastică);

27 - obținerea unui aliaj/bioaliaj cu proprietăți chimice ridicate, atestate de evaluarea
rezistenței la coroziune în medii care simulează mediul oral, cu valori peste cele ale biomate-
29 rialelor utilizate actual în implantologia orală;

31 - obținerea unui aliaj care poate fi prelucrat prin deformare plastică, în vederea proce-
sării la cald sau la rece a semifabricatelor ale căror caracteristici de utilizare pot fi îmbună-
tățite; aliajul prezintă o bună comportare la deformare, o plasticitate bună și o tendință
33 redusă de ecruisare; prin deformare, structura se finisează și se obține o creștere cu circa
50% a proprietăților de duritate și rezistență;

35 - procesarea suprafeței aliajului prin coroziune acidă și oxidare anodică atestă
îmbunătățirea bioactivității și a parametrilor biosuprafeței, cu rol semnificativ în creșterea
37 capacității de osteointegrare.

RO 132079 B1

Revendicări

- | | |
|--|---|
| | 1 |
| 1. Bioaliaj pe bază de titan și zirconiu, caracterizat prin aceea că este constituit din | 3 |
| 90% Ti și 10% Zr, fără elemente nocive, utilizând Ti metalic și Zr metalic, ale cărui proprietăți | |
| fizico-mecanice pot fi îmbunătățite prin tratament termic și prin deformare plastică, la cald | 5 |
| sau la rece. | |
| 2. Bioaliaj conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că prezintă o densitate | 7 |
| de 4,7 g/cm ³ , un modul de elasticitate (E) de circa 73 GPa, o creștere cu circa 50% a | |
| proprietăților fizico-mecanice duritate și rezistență mecanică, bună rezistență la coroziune | 9 |
| și abilitatea de a susține atașarea, creșterea și proliferarea osteoblastelor umane G292. | |

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

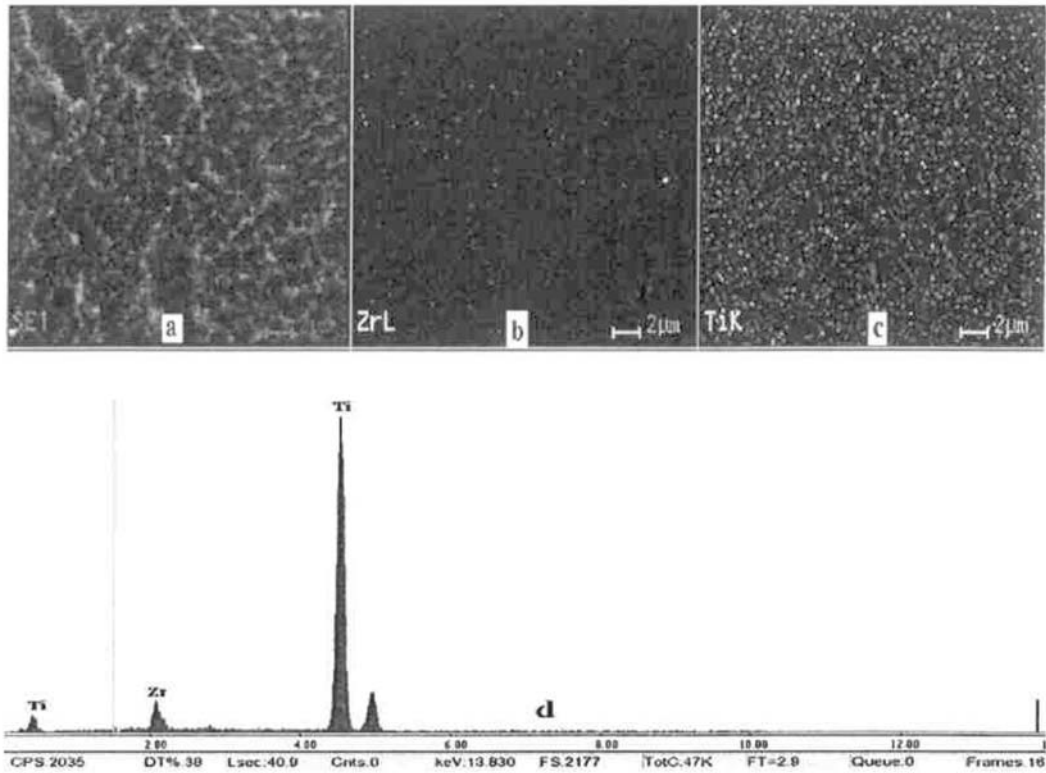


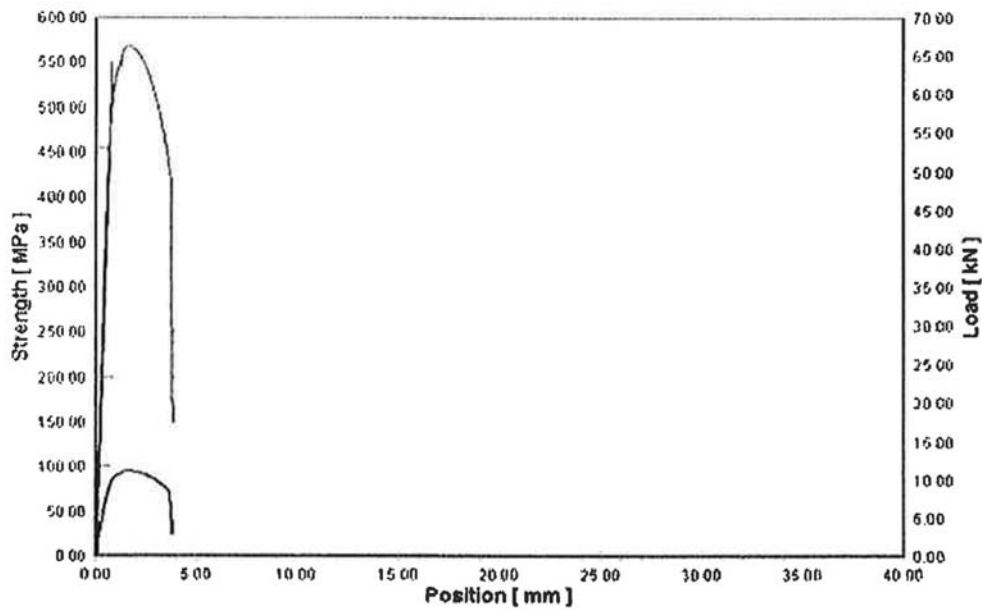
Fig. 1

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)



a

Available	Shortname	Value	Unit	Tolerance	Minimum	Maximum
Tensile strength	UTS	567.86	MPa	ok	10000.00	10000.00
Loadmax	Fm	11.04	kN	<	100.00	200.00
Elongation	A	19.73	%	ok	-10000.00	10000.00
E.Modulus	Emod	73.34	GPa	ok	-10000.00	10000.00
Position of Fract	WegFmax	1.53	mm	ok	-10000.00	10000.00
Position at failure	WegBt	3.95	mm	ok	-10000.00	10000.00
Yield point RelH	RelH	0.00	MPa	ok	-10000.00	10000.00
Yield point RelL	RelL	0.00	MPa	ok	-10000.00	10000.00
Determination limit Rm1	Rm1	109.25	MPa	ok	-10000.00	10000.00
Rp at 0.2	YS	154.04	MPa	ok	-10000.00	10000.00

b

Fig. 2

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

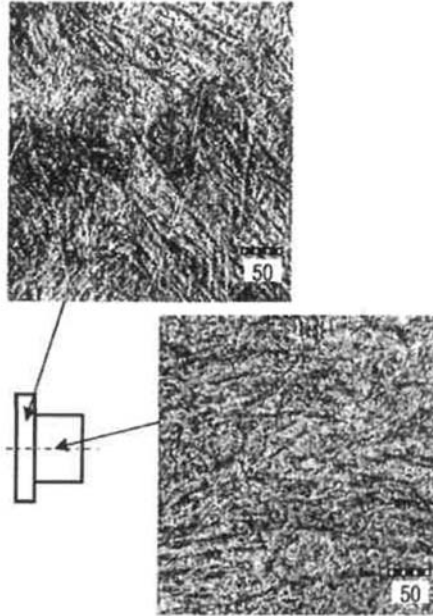


Fig. 3

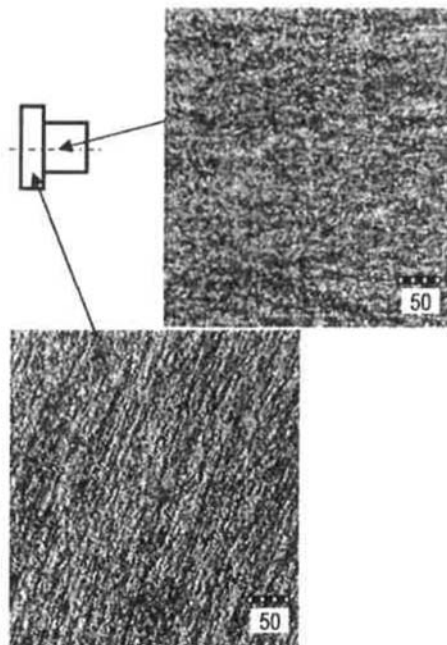


Fig. 4

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

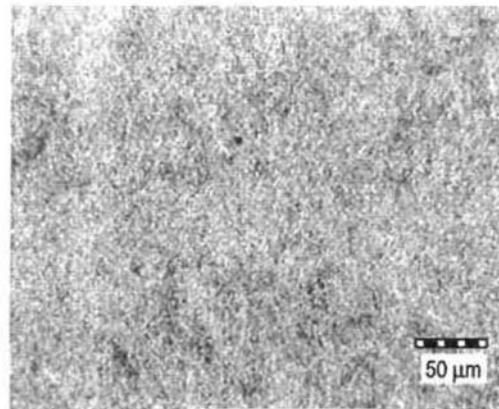


Fig. 5

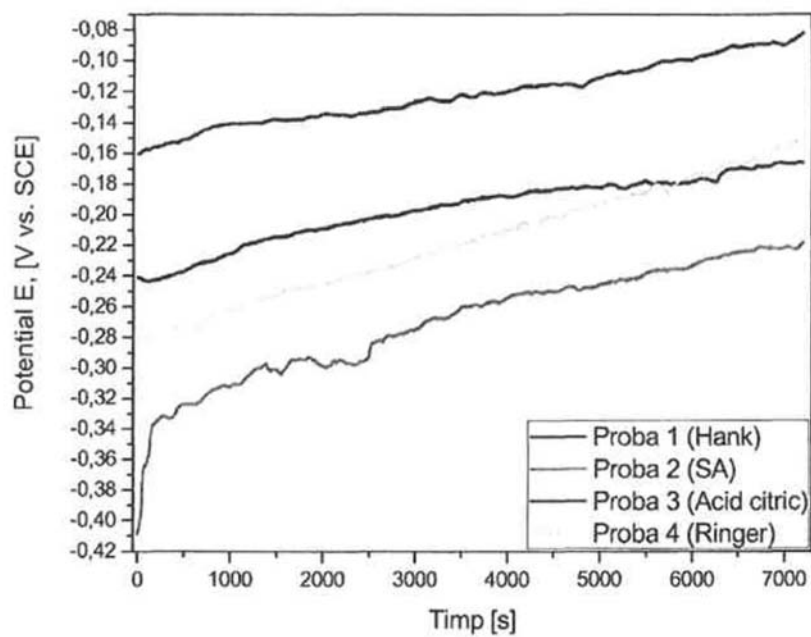


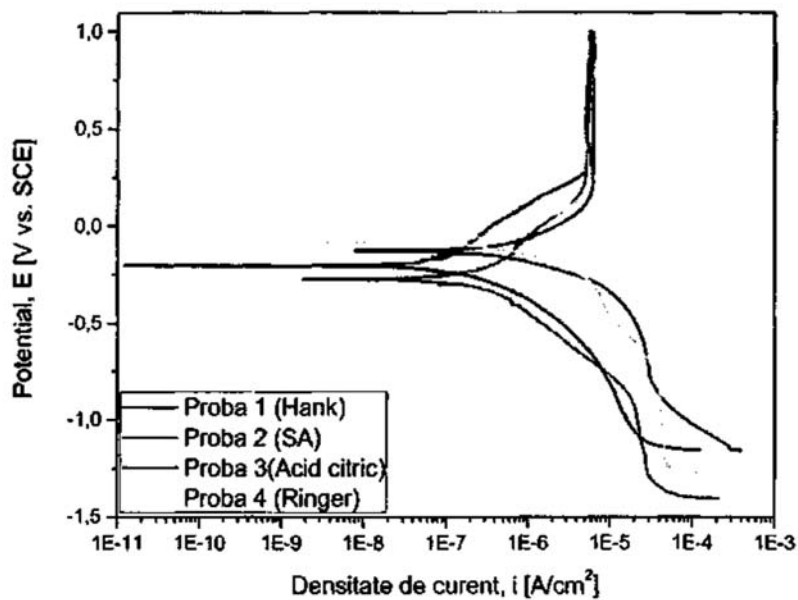
Fig. 6a

(51) Int.Cl.

G22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)



Analiza de difracție a suprafeței probelor prelucrate experimental

G2

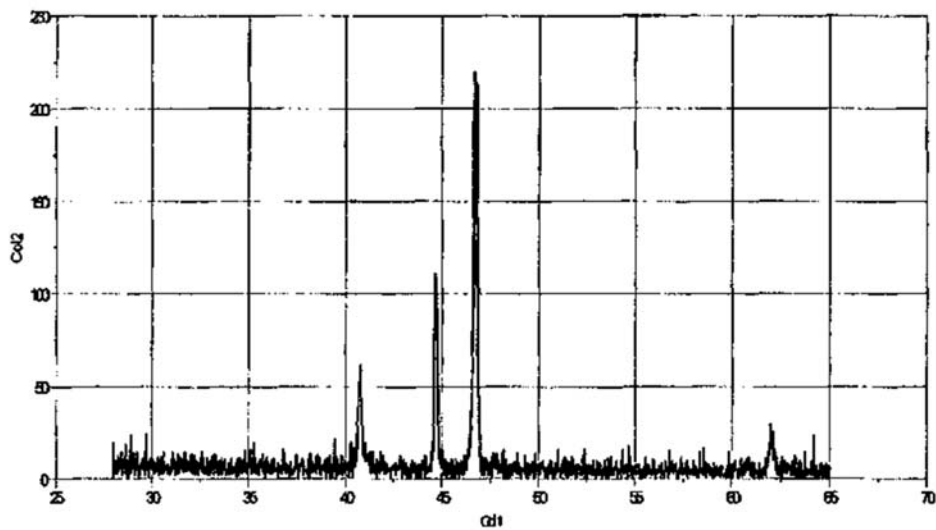


Fig. 6b

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

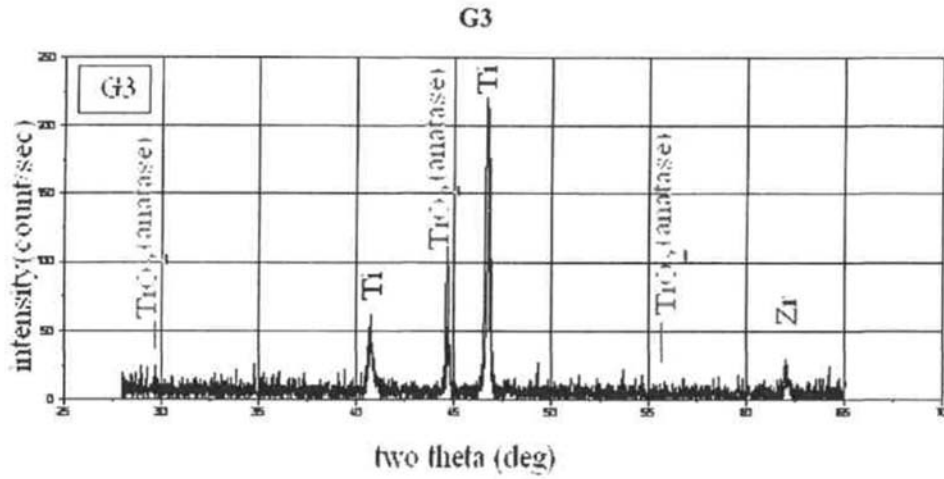


Fig. 7

Aspecte microscopice (SEM) ale suprafeței probelor procesate experimental

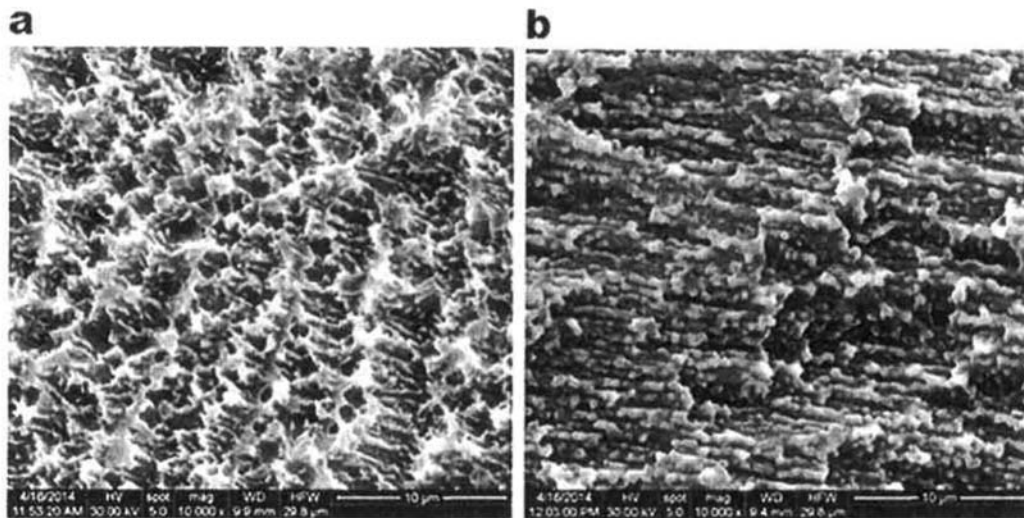


Fig. 8

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

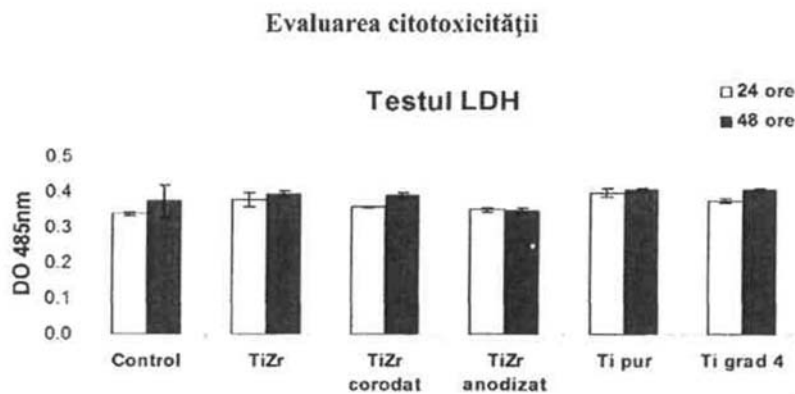


Fig. 9

Evaluarea adeziunii și proliferării celulare pe suprafața aliajului

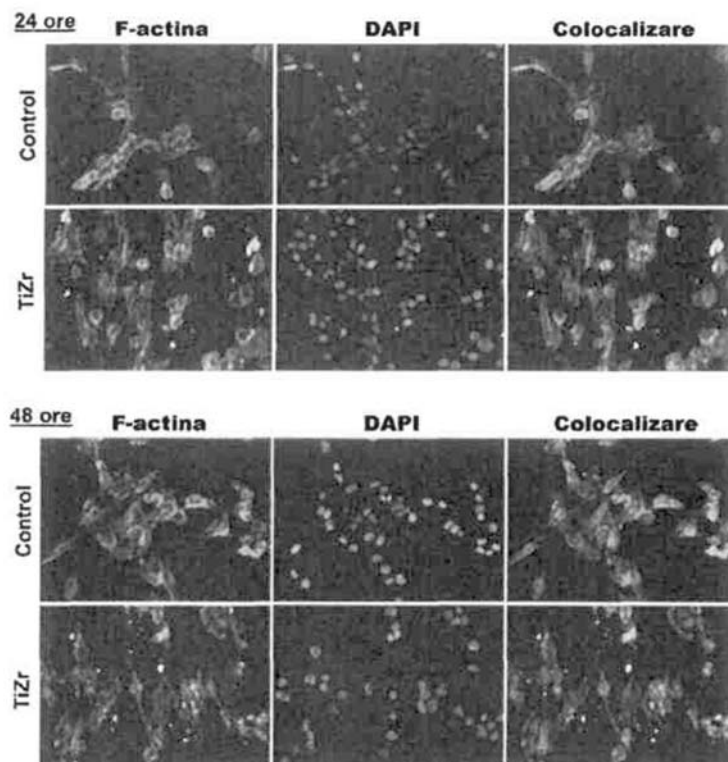


Fig. 10

(51) Int.Cl.

C22C 14/00 (2006.01);

B22D 18/04 (2006.01);

A61L 27/06 (2006.01)

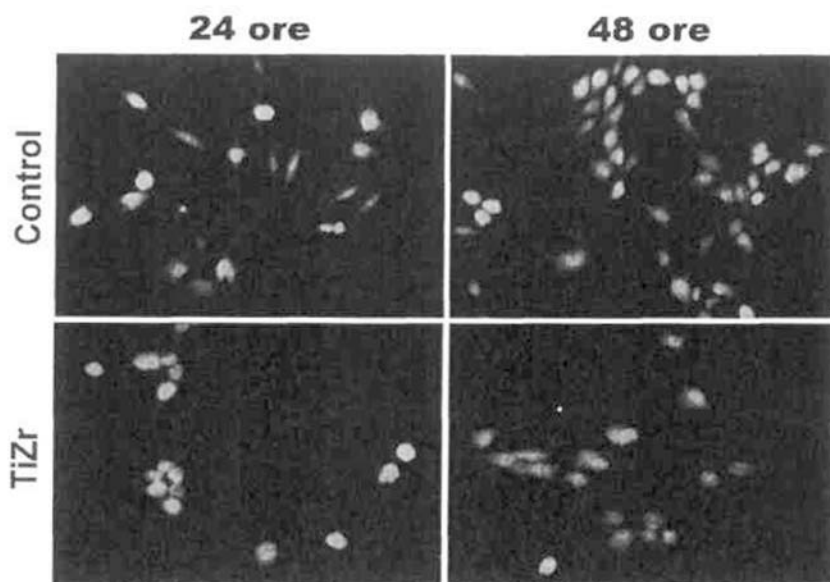


Fig. 11

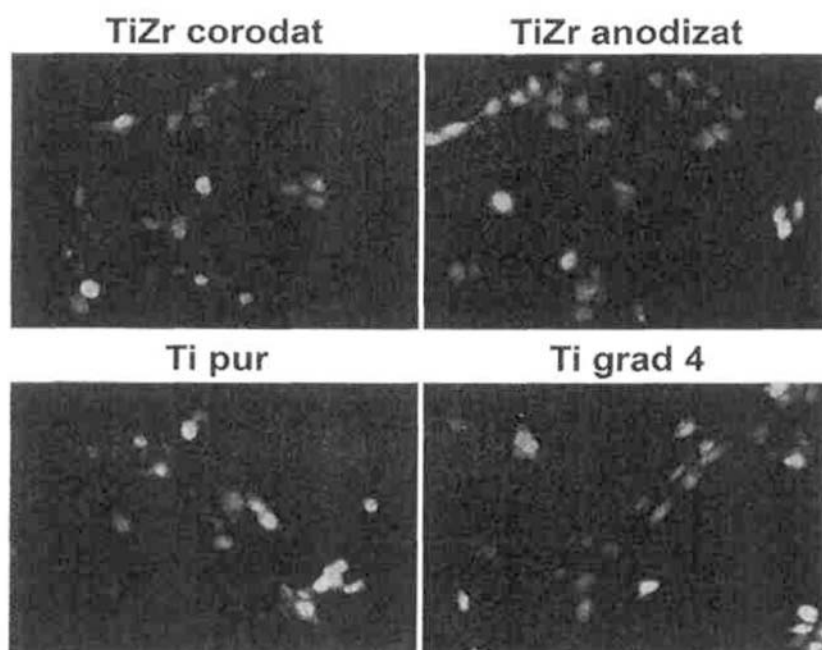


Fig. 12



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 232/2019