



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00333**

(22) Data de depozit: **31/05/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/04/2024** BOPI nr. **4/2024**

(41) Data publicării cererii:
29/12/2017 BOPI nr. **12/2017**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA "TRANSILVANIA" DIN
BRAȘOV, BD.EROILOR NR.29, BRAȘOV,
BV, RO;**
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA LASERILOR, PLASMEI ȘI
RADIAȚIEI-INFLPR, STR.ATOMIȘTILOR
NR.409, MĂGURELE, IF, RO**

(72) Inventatori:
• **FLOROIAN LAURA,
STR. PIAȚA GEORGE ENESCU NR. 6,
AP. 4, BRAȘOV, BV, RO;**

• **RISTOSCU CARMEN- GEORGETA,
STR.FIZICIENILOR 28, BL.O5, AP.4,
MĂGURELE, IF, RO;**
• **MIHĂILESCU ION, STR. FIZICIENILOR
NR. 10, BL. M6, SC. 1, AP. 9, MĂGURELE,
IF, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**L. FLORIAN, C. RISTOSCU Ș.A.,
"FUNCTIONALIZED ANTIMICROBIAL
COMPOSITE THIN FILMS PRINTING FOR
STAINLESS STEEL IMPLANT COATINGS",
MDPI, mdpi.com/journal/molecules, 2016;
RO 131045 A1; US 2007/0016163 A1**

(54) **PROCEDEU DE FUNCȚIONALIZARE A SUPRAFETEI
IMPLANTURILOR OSOASE ȘI DENTARE ȘI FILM SUBȚIRE
DE ACOPERIRE DUBLU-STRAT**



RO 132310 B1

1 Invenția se referă la un procedeu prin care se poate face funcțională suprafața unui
implant, în scopul îndepărtării problemelor ce apar în cazul introducerii unui implant dentar
3 sau osos în corpul omenesc și un film de acoperire dublu-strat depus pe suprafața
implantului respectiv.

5 Este cunoscut faptul că în prezent piața mondială de biomateriale are o mare
amploare, deoarece există o preocupare în masă în acest domeniu, având în vedere că
7 milioane de oameni au în momentul actual cel puțin un implant. Dar la fel de cunoscut este
faptul că la introducerea unui implant în corpul omenesc pot apărea o serie de probleme,
9 cum ar fi: osteointegrarea prea lentă a implantului, corodarea lui în contact cu fluidele fiziolo-
gice, eliberarea de ioni metalici în organism, precum și apariția infecțiilor la locul implantării.

11 De-a lungul anilor s-au căutat soluții pentru aceste probleme.

13 Pentru a avea o osteointegrare rapidă s-au fabricat implanturi din materiale bioactive,
cum sunt biosticlele, sticlele ceramice și fosfații de calciu [Jones, J.R., Ehrenfried, L.M.,
15 Elench, L.L., *Optimising bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering*,
Biomaterials, Vol. 27, Issue 7, 2006, pp. 964-973; Filho, O.P., LaTorre, G.P., Hench, L.L.,
17 *Effect of crystallization on apatite-layer formation of bioactive glass 45%*, Journal of
Biomedical Materials Research, Vol. 30, 1996, pp. 509-514].

19 Deși aceste materiale au bioactivitate bună, dezvoltarea lor ca implanturi este foarte
limitată datorită fragilității ridicate și rezistenței mecanice reduse la oboseală statică, ele
folosindu-se doar la oscioarele urechii medii și la reconstrucții alveolare. CN 105769359 A/20
21 Jul 2016, *Bioactive glass fiber dental implant body*, propune un implant dentar din fibre
de sticlă bioactivă, structura fibroasă prezentând avantajele rezistenței ridicate la tracțiune
23 și elasticitate, potrivită aplicațiilor dentare.

25 O rezistență mecanică corespunzătoare o au metalele și aliajele lor, cele mai folosite
în implantologie fiind: oțelul inoxidabil, titanul, metalele nobile, NiTi, TiN, Co-Cr-Co, Cr-Ni-Cr-
27 Mo, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe, Ni-Ti, Pt-Ir, Ti-6Al-4V, dar ele sunt bioinerte și
viteza de osteointegrare este foarte scăzută. În plus, mediul biologic al corpului omenesc
este surprinzător de agresiv și poate duce la fisurarea rapidă sau treptată a implanturilor,
29 viteza lor de degradare fiind invers proporțională cu rezistența la coroziune. Crăpăturile,
asociate cu uzura, au ca rezultat apariția de noi suprafețe atacate. Degradarea biomateria-
31 lului poate modifica pH-ul, activând alte noi reacții, toate acestea putând avea loc în câteva
minute sau în ani. Pentru a evita degradarea implantului în contact cu fluidele fiziologice, s-
33 au folosit pentru realizarea implanturilor materiale rezistente la coroziunea în acest mediu,
dintre care cele mai bune s-au dovedit a fi titanul și aliajele sale [Van der Stok, J., Koolen,
35 M.K.E, De Maat, M.P.M., Amin Y avari, S., et al, *Full regeneration of segmental bone
defects using porous titanium implants loaded with BMP-2 containing fibrin gels*,
37 European cells and materials, Vol. 29, 2015, pp. 141-154; Niinomi, M., Boehlert, C.J.,
Titanium Alloys for Biomedical Applications, In: *Advances in Metallic Biomaterials*,
39 2015 - Springer].

41 Însă, prin fabricarea lor din titan, implanturile au devenit foarte scumpe, mai ales cele
de mari dimensiuni și un număr mai mic de persoane și le pot permite, mai ales în țările în
curs de dezvoltare.

43 Titanul și aliajele sale au însă și alte dezavantaje, primul fiind coeficientul de frecare
destul de ridicat care determină o uzură substanțială pe perioada de mai mulți ani, cât
45 proteza este utilizată [C. Met, L. Vandenbulcke, M.C. Sainte Catherine, *Friction and wear
characteristics of various prosthetic materials sliding against smooth diamond-coated
47 titanium alloy*, Wear 255 (7-12), 2003, pp. 1022-1029].

RO 132310 B1

Această uzură poate implica chiar dislocarea unor cristalite din proteză, ceea ce ar putea provoca o reacție inflamatorie în țesutul înconjurător. A fost de asemenea demonstrat că, chiar și titanul are o rată scăzută, dar măsurabilă, de dizolvare în fluidele corpului. Deoarece unele proteze sunt destul de mari și rămân în organism pentru mai mulți ani, organele sunt expuse la un nivel constant de ioni de titan care s-ar putea acumula în unele părți ale corpului (ficat, rinichi, splină) și pot cauza probleme de sănătate [Matusiewicz, H., *Potential release of in vivo trace metals from metallic medical implants in the human body: From ions to nanoparticles - A systematic analytical review*, *Acta Biomaterialia* 10, 2379-2403 (2014); M. Textor, C. Sitting, V. Frauchiger, S. Tosatti, *Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering*, Springer Verlag, Heidelberg and Berlin, 2001, pp. 171-230].

S-a încercat înlocuirea titanului cu oțelul inoxidabil, dar acesta are rezistență mai mică la coroziune în corpul omenesc, iar produșii de coroziune includ fier, crom, nichel și molibden, care sunt toxici și, din cauza efectelor lor, oțelul inoxidabil este utilizat doar implanturi temporare pentru a ajuta vindecarea osului [Cieslik, M., Reczyński, W., Janus, A., Engvall, K., Socha, R.P., Kotarba, A. *Metal release and formation of surface precipitate at stainless steel grade 316 and Hanks solution interface - Inflammatory response and surface finishing effects*. *Corros Sci.* 2009; 51(5): 1157-62; Okazaki Y., Gotoh E., *Metal release from stainless steel, Co-Cr-Mo-Ni-Fe and Ni-Ti alloys in vascular implants*. *Corros Sci.* 2008; 50(12): 3429-38; Rondelli, G., Torricelli, P., Fini, M, Giardino, R. *In vitro corrosion study by EIS of a nickel-free stainless steel for orthopaedic applications*. *Biomaterials.* 2005; 26(7): 739-44].

S-a încercat de asemenea funcționalizarea implanturilor metalice prin acoperiri cu straturi cu mare rezistență mecanică (DLC - diamond-like-carbon) sau cu straturi subțiri anticorozive, prin metode ca tratamentul în plasmă fierbinte, depunerea chimică în fază de vapori, metoda sol-gel, tratamentul hidrotermal, dar marele dezavantaj al acestor metode este imposibilitatea de a controla grosimea, care este proporțională cu timpul de degradare [WO 2000074637 A1/14 Dec 2000, *Dental implants and method for their coating*, US 20140272794 A1/18 Sep 2014, *Surface modified dental implant*].

Au fost folosite și metode avansate de depunere în sistem magnetron sau cu ajutorul laserului pulsant, dar ele pot cauza ireversibil descompunerea termică sau fotochimică, precum și distrugerea materialelor organice sub acțiunea directă a pulsurilor laser UV intense.

Foarte importantă pentru un implant este și morfologia suprafeței; o suprafață perfect netedă nu avantajează aderența țesutului osos sau fibros la implant, în timp ce o rugozitate adecvată a implantului poate duce la o aderență foarte bună și în același timp la creșterea bioactivității, deoarece aceasta este proporțională cu suprafața activă.

O mulțime de metode au fost găsite pentru obținerea unei morfologii adecvate a suprafeței unui implant: polisare, șlefuire, corodare chimică [US 8408906 B2/2 Apr 2013 *Dental implant having a surface made of a ceramic material*, EP 1982670 B 1/2009 *Process for providing a topography to the surface of a dental implant*] dar și acoperirea ei cu o suprafață structurată [US 6174167 B 1/2001 *Bioroot endosseous implant*, DE 4012731 A1/1990 *Producing medical implant with defined surface roughness - applying spark erosion with titanium electrodes for shaping and roughening in single operation for enhanced adhesion*].

1 Pe de altă parte, la introducerea oricărui implant în corp există riscul apariției unei
2 infecții microbiene, generată local, ca rezultat al atașării bacteriilor la suprafața implantului
3 și formării ulterioare a unui biofilm la locul implantării. Pentru evitarea acestora s-a încercat
4 impregnarea directă a implanturilor cu antibiotice sau imobilizarea unui agent antimicrobian
5 într-o matrice capabilă să se lege cu diverse suprafețe, precum și acoperiri cu metale active
6 antimicrobiene cum sunt Cu, Ag, TiO₂ [EP 2962657 A1/6 Jan 2016, *Method for applying an*
7 *antibacterial protection to a dental implant, and dental implant obtained*, Sanpo, N.,
8 Tan, M.L., Cheang, P., Khor, K.A., *Antibacterial property of cold-sprayed HA/Ag/PEEK*
9 *coating*, J Therm Spray Techn, 2009; 18:10-5; Chung, C.J., Lin, H.I., Tsou, H.K., Shi,
10 Z.Y., He, J.L., *An antimicrobial TiO₂ coating for reducing hospital-acquired infection*,
11 *J Biomed Mater Res B*, 2007; 85:220-4; Song, W.H., Ryu, H.S., Hong, S.H., *Antibacterial*
12 *properties of Ag (or Pt)-containing calcium phosphate coatings formed by micro-arc*
13 *oxidation*, J Biomed Mater Res A, 2008; 88:246-54], A fost studiată și eficacitatea filmelor
14 de polistiren-metilmacrilat dopate cu rifampicină, doxiciclină și claritromicină împotriva
15 formării biofilmului prin evaluarea sensibilității la methicilină și rezistenței la metilicină pe
16 tulpini de *S. aureus* timp de până la 21 zile [Rose, W.E.; Otto, D.P.; Aucamp, M.E.; Miller,
17 Z.; de Villiers, M.M. *Prevention of biofilm formation by methacrylate-based copolymer*
18 *films loaded with rifampin, clarithromycin, doxycycline alone or in combination.*
19 *Pharm. Res.* 2014, 32, 61-73], Deși o etapă semnificativă în profilaxia infecțiilor asociate
20 implanturilor este reprezentată de terapia cu antibiotice, alegerea antibioticului, forma de
21 aplicare și perioada de timp pentru administrarea acestora rămân în continuare probleme
22 frecvent dezbătute în chirurgia ortopedică [M. Krasny, K. Krasny, M. Zadurska, P. Fiedor,
23 *Evaluation of treatment outcomes and clinical indications for antibiotic prophylaxis*
24 *in patients undergoing implantation procedures*, Adv. Med. Sci. 61 (2016) 113-116, J.A.
25 Lindeboom, J.W. Frenken, J.G. Tuk, F.H. Kroon, *A randomized prospective controlled*
26 *trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone-grafting procedures: preoperative*
27 *single-dose penicillin versus preoperative single-dose clindamycin*, Int. J. Oral. Max.
28 Surg. 35 (2006) 433-436; M. Jaeger, D. Maier, W. Kern, N.P. Sudkamp, *Antibiotics in*
29 *trauma and orthopaedic surgery - a primer of evidencebased recommendations*, injury
30 37 (2006) 74-80, M. Kuper, A. Rosenstein, *Infection prevention in total knee and total*
31 *hip arthroplasties*, Am. J. Orthop. 37 (2008) 2-5].

32 Nevoia de antibiotice eficiente în infecțiile osoase, cum ar fi aminoglicozidele, este
33 în contrast cu toxicitatea lor severă atunci când sunt aplicate sistemic. Având în vedere
34 aceste efecte secundare toxice, dozele necesare de medicament pot fi administrate eficient
35 prin aplicarea lor direct la locul țintă, în structuri ce permit eliberarea controlată de
36 medicament [RO 131045 A0, *Structură de implant, nanocompoziție de acoperire și*
37 *procedeu de funcționalizare a suprafeței implanturilor dentare și osoase*, L. Floroian,
38 C. Ristoscu, N. Mihailescu, I. Negut, M. Badea, D. Ursutiu, M. C. Chifiriuc, I. Urzica, H.
39 M. Dyia, C. Bleotu, I N. Mihailescu, *Functionalized antimicrobial composite thin films*
40 *printing for stainless steel implant coatings*, Molecules, 2016, 21, pp. 740-758, US
41 20070016163 A1/18 Jan 2007 *Medical and dental implant devices for controlled drug*
42 *delivery*].

43 Dar aceste variante au o serie de limitări: controlul destul de redus al eliberării medi-
44 camentului, locurile limitate în care se poate aplica, precum și alterarea proprietăților fizico-
45 chimice ale implanturilor prin acoperirea lor cu straturi pasive. În plus, pe aceste căi nu se
grăbește osteointegrarea și nici nu se împiedică corodarea implantului în contact cu fluidele

RO 132310 B1

fiziologice și eliberarea de ioni metalici în organism, ci dimpotrivă, se introduc astfel alți ioni metalici toxici în organism. De asemenea, cimenturile osoase ce conțin antibiotice prezintă dezavantajul major că necesită o intervenție chirurgicală ulterioară pentru îndepărtarea cimentului, după ce medicamentul a fost eliberat, procedură ce prezintă riscuri suplimentare: dureri, complicații datorate anestezicului, precum și alte costuri.

Documentul de brevet **US 8778378 B2/ 15 iulie 2014 *Bioactive antibacterial bone grafi materials*** propune metode pentru repararea sau lipirea oaselor, prin utilizarea de sticle bioactive cu particule având o distribuție bimodală de dimensiuni, profitând totodată și de efectul lor antimicrobian, iar **US 8460686 B2/ 11 iunie 2013 *Bioactive bone grafi substitute*** propune fosfat de calciu resorbabil, collagen resorbabil și sticle bioactive pentru repararea defectelor osoase și aplicarea de grefe osoase. Dar nu există posibilitatea aplicării acestor metode și implanturilor osoase sau dentare.

Un obiect al acestei invenții este de a defini un procedeu prin care se poate face funcțională suprafața unui implant, prin acoperirea lui cu un film subțire dublu-strat cu proprietăți complementare, procedeu care nu are dezavantajele procedeele clasice, permițând controlul grosimii la nivel monostrat, reproducând fidel proprietățile și funcționalitatea materiilor prime și care se poate folosi și în cazul materialelor care au nevoie de o protecție specială (cum sunt polimerii).

Un alt obiect al acestei invenții este de a produce un film subțire dublu-strat care să acopere un implant metalic și care, datorită proprietăților complementare pe care le are, să facă funcțională suprafața implantului, rezolvând simultan problemele ce apar la introducerea lui în corpul omenesc:

- lenta osteointegrare a implantului metalic bioinert;
- corodarea implantului în contact cu fluidele fiziologice și eliberarea de ioni metalici în organism;
- apariția infecțiilor la locul implantării și efectelor adverse ale antibioticelor administrate pentru vindecarea lor;
- costul considerabil.

Problema tehnica pe care o rezolvă invenția, constă în funcționalizarea suprafeței unui implant prin acoperirea lui cu un film subțire nanocompozit cu proprietăți antimicrobiene, rezolvând problemele care apar la implantarea unui dispozitiv în corpul omenesc.

Procedeu de funcționalizare a suprafeței unui implant osos și dentar prin acoperirea lui cu un film subțire dublu-strat dintr-un polimer biocompatibil, și sticlă bioactivă în amestec cu un antibiotic sau cu un extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că are următoarele etape:

I) pregătirea substratului (5) confecționat dintr-un metal sau aliaj metalic, prin polizare și șlefuire cu hârtie abrazivă cu granulație de 100...764 μm pentru implanturile ortopedice și maximum 10 μm pentru implanturile dentare, imersarea lui timp de 10...30 min în hidroxid de sodiu și apă oxigenată la o temperatură de 75°C, supunerea lui unui tratament în acid oxalic la 85°C și pasivarea opțională în acid azotic, curățarea lui înainte de introducerea în incinta de depunere într-o baie cu ultrasunete în trei pași: curățare în acetonă, în alcool etilic și apoi în apă deionizată, parametri ce se adaptează în funcție de natura materialului;

II) prepararea primei ținte de depunere prin pregătirea unui amestec de 0,6 g polimer dizolvat în 19,3 g cloroform sau alt solvent, amestec care se toarnă într-un recipient de Cu, apoi se transformă în solid prin înghețare la temperatura azotului lichid de 77 K timp de 10 min;

RO 132310 B1

1 III) depunerea primului strat de polimer (13) pe substratul (5) de metal sau aliaj
2 metallic, prin direcționarea fasciculului laser pulsat prin fereastra de cuarț în camera de
3 reacție și pe țintă, evacuarea camerei de reacție până la o presiune reziduală de 2,5 Pa
4 folosind sistemul de vidare și fixarea parametrilor de depunere, fluența laser de 0,55 J/cm²,
5 temperatura substratului de 30°C, distanța țintă-substrat de 4 cm, numărul de 5000 de pulsuri
6 laser consecutive pentru creșterea filmului;

7 IV) prepararea celei de-a doua ținte de depunere prin pregătirea unui amestec de
8 0,12 g sticlă bioactivă și 0,11 g antibiotic sau 1 g extract natural de plante cu efect anti-
9 microbial/antibacterial, amestec dizolvat în 15 ml de solvent care poate fi cloroform, apă,
10 sau alt solvent, care se toarnă apoi într-un recipient de Cu, apoi se transformă în solid prin
11 înghețare la temperatura azotului lichid de 77 K timp de 10 min;

12 V) depunerea celui de-al doilea strat, de sticlă bioactivă antibiotic sau extract natural
13 de plante cu efect antimicrobial/antibacterial (14), peste primul strat de polimer (13) prin
14 direcționarea fasciculului laser pulsat prin fereastra de cuarț în camera de reacție și pe țintă
15 sub un unghi de incidență de 45°, evacuarea camerei de reacție până la o presiune reziduală
16 de 2,5 Pa folosind sistemul de vidare și fixarea parametrilor de depunere, fluența laser de
17 0,55 J/cm², temperatura substratului de 30°C, distanța țintă substrat de 4 cm, numărul de
18 5000 de pulsuri laser consecutive pentru creșterea filmului.

19 Filmul de acoperire dublu-strat depus pe suprafața unui implant osos și dentar pentru
20 funcționalizarea lui constă dintr-un prim strat un polimer biocompatibil, care poate fi
21 polimetacrilatul de metil, dar alți polimeri acrilici cum ar fi, acrilat de polimetil, polimetacrilat
22 de metil-co-stiren-co-acrilamidă sau chiar polimeri organici ligninul și pentru al doilea strat
23 o sticlă bioactivă care este din sistemul SiO₂-Na₂O-K₂O-CaO-MgO-P₂O₅, care conține 56,5%
24 SiO₂, 11% Na₂O, 3% K₂O, 15% CaO, 8,5% MgO, 6% P₂O₅ sau diferite alte procente de masă
25 ale acestor oxizi cu condiția ca procentul de SiO₂ să nu fie mai mare de 60%, în amestec cu
26 un antibiotic cu spectru larg, doxiciclina, gentamicina, tetraciclină, ciprofloxacina, dar și alte
27 antibiotice, betalactamine-peniciline, cefalosporine, carbapeneme, vancomicină, rifampicină,
28 poliximine, chinolone, macrolide-eritromicină, claritromicină, tetraciclină, doxiciclină,
29 fluoroquinolonele-ciprofloxacina, ofloxacina sau în amestec cu un extract natural de plante
30 cu efect antimicrobial/antibacterial, plante selectate din medicina ayurvedică cum ar fi
31 *Azadirachta indica*, *Ocimum sanctum*, *Curcuma longa* sau din medicina tradițională
32 românească *Thymus vulgaris*, *Geum urbanum*, *Artemisia abrotanum*, *Origanum vulgare*,
33 *Glycchiraza glabra*, *Betula spp.*

34 Avantajele invenției sunt:

35 a. Procedul de funcționalizare a suprafeței implantului:

36 - permite obținerea de filme subțiri cu grosimea controlată la nivel monostrat, conferă
37 o bună aderență a filmului la suport datorită energiei mari a speciilor din norul de plasmă;

38 - crește filme cu mare uniformitate și stoichiometria corectă;

39 - permite depunerea uniformă a materialului pe arii relativ mari cu un consum redus
40 de material (filme subțiri);

41 - păstrează morfologia suprafeței substratului.

42 b. Implantul, devenit funcțional prin acoperirea cu filmul dublu-strat, prezintă:

43 - o duritate potrivită datorită substratului metallic;

44 - o acoperire cu un coeficient termic apropiat de al metalului, deci fără stres termic;

45 - rezistență la coroziune în fluidele umane, datorită primului strat de polimer;

46 - o bună bioactivitate, datorită conținutului de sticlă bioactivă din cel de-al doilea strat,
47 precum și suprafeței active mari datorate morfologiei cu rugozitate adecvată;

RO 132310 B1

- un efect antimicrobian puternic, datorită conținutului de antibiotic sau de extract natural din plante cu efect antimicrobian/antibacterian din cel de-al doilea strat, eliberat controlat chiar la locul implantării;	1
-eliberarea controlată de medicament chiar la locul implantării, cu un maxim în primee 24h, care împiedică formarea biofilmului bacterian și cu eliberare lentă până la 4 săptămâni care împiedică apariția ulterioară a unei infecții;	3
- lipsa efectelor secundare toxice, datorită conținutului de extract natural din plante cu efect antimicrobian/antibacterian din cel de-al doilea strat;	5
-valorificarea potențialului bazinului etnofarmaceutic al României bogat în plante cu efecte antimicrobiene și/sau antibacteriene recunoscute;	7
-folosirea principiului economiei ciclice, în care deșeurile dintr-o industrie reprezintă materia primă pentru o altă industrie.	9
- cost redus, datorită folosirii de materiale ieftine și cantităților mici.	11
Acest fapt va face implanturile mult mai accesibile populației și va duce la creșterea nivelului de trai.	13
Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției, în legătură și cu fig. 1 și fig. 2, care reprezintă:	15
- fig. 1, incinta de depunere a straturilor subțiri prin metoda evaporării cu ajutorul laserului pulsat asistată de o matrice (MAPLE);	17
- fig. 2, noua structura propusă pentru implantare.	19
Incinta de oțel inoxidabil (1) este prevăzută cu 2 pompe de vid (2), una rotativă și una turbomoleculară. Se folosește o sursă laser (3) cu excimer KrF* (lungime de undă, $\lambda = 248$ nm și durata pulsului $T_{FWHM} = 25$ ns, rata de repetiție a pulsurilor = 5 Hz). Fasciculul laser emis de aceasta este focalizat pe țintă cu ajutorul unei lentile cilindrice (4) de MgF ₂ cu distanța focală de 30 cm, acoperită antireflex și plasată în exteriorul incintei de depunere. Substratul (5) pe care se face depunerea este un metal sau aliaj metalic, care poate fi oțelul inoxidabil 316L cu următoarea compoziție: 0,013-0,030% C; 0,80-1,73% Mn; 0,3-0,7% Si; 0,019-0,036% P; 0,000-0,006 % S; 16,50--17,65% Cr; 10,05-11,27% Ni; 2,00-2,39% Mo; 0,033-0,060% N; 0,21-0,44% Cu; 0,03-0,08% Co, dar și alt tip de metal sau aliaj metalic. El este încălzit cu ajutorul unui încălzitor (6) asistat de un controler de temperatură (7).	21
Ținta (8) este formată dintr-un amestec înghețat cu compoziția potrivită (polimer sau sticlă bioactivă antibiotic/extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterian) și este menținută la temperatura azotului lichid cu ajutorul unui răcitor (9). În timpul depunerii, ținta este rotită continuu de sistemul (10) cu o frecvență de 80 rpm și translatață pentru a evita găurirea sa și a asigura expunerea unei suprafețe „proaspete” acțiunii fiecărui puls laser.	23
Incinta este prevăzută și cu un controler de presiune (11) și cu o supapă prin care are loc admisia gazului de lucru (12).	25
Modul de lucru:	27
1. Se pregătește substratul de depunere:	29
- în cazul substratului de oțel inoxidabil, acesta se polizează și apoi se șlefuește cu hârtie abrazivă cu granulație de 100-764 pm pentru implanturile ortopedice și maximum 10 pm pentru implanturile dentare, pentru a obține o suprafață activă mai mare și cu rugozitatea optimă;	31
- se imersează timp de 10-30 min în hidroxid de sodiu și apă oxigenată la o temperatură de 75°C. Se obține în acest fel decontaminarea și curățarea suprafeței de particulele încastrate și impuritățile rezultate în urma prelucrării mecanice;	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

RO 132310 B1

1 - se supune unui tratament în acid oxalic la 85°C pentru a produce o suprafață
microporoasă;

3 - se pasivează opțional în acid azotic;
- parametrii de prelucrare inițială a substratului se adaptează la tipul de material din
5 care este confecționat substratul;

- înainte de introducerea în incinta de depunere substratul se curăță într-o baie cu
7 ultrasunete în trei pași: curățare în acetonă, în alcool etilic și apoi în apă deionizată.

Se asigură în acest fel o curățare completă, necesară înaintea oricărui proces de
9 depunere cu ajutorul laserului.

2. Se prepară 2 feluri de amestec, pentru 2 ținte de depunere diferite:

11 Ținta 1 conține: 0,6 g polimer dizolvat în 19,3 g cloroform sau alt solvent.

13 Ținta 2 conține: 0,12 g sticlă bioactivă și 0,11 g antibiotic sau 1 g extract natural de
plante cu efect antimicrobian/antibacterial, amestec dizolvat în 15 ml de solvent (cloroform,
apă, sau alt solvent).

15 Polimerul biocompatibil poate fi polimetacrilatul de metil (PMMA), dar și alți polimeri
acrilici cum ar fi: acrilat de polimetil, polimetacrilat de metil-co-stiren-co-acrilamidă sau chiar
17 polimeri organici ligninul . PMMA-ul are o densitate de doar 1,15-1,19 g/cm³, mai puțin de
jumătate din densitatea sticlei dar în același timp similară cu cea a osului uman, este mai
19 rezistent la impact decât sticla sau polistirenil, are o excelentă stabilitate la factorii de mediu
în comparație cu alte materiale plastice și un grad bun de compatibilitate cu țesutul uman.

21 Sticla bioactivă poate face parte din sistemul SiO₂-Na₂O-K₂O-CaO-MgO-P₂O₅, sistem
recunoscut a avea proprietățile de bioactivitate cele mai bune, fapt demonstrat de realizarea
23 conexiunii cu țesuturile vii într-un interval temporal restrâns la doar câteva ore, dar și din alte
sisteme. Ea poate avea compoziția 56,5% SiO₂, 11% Na₂O, 3% K₂O, 15% CaO, 8,5% MgO,
25 6% P₂O₅ în procente de masă, dar și alte compoziții cu procente diferite din acești oxizi, cu
condiția ca procentul de SiO₂ să nu fie mai mare de 60%.

27 Antibioticul are spectru larg, și, pe lângă faptul că este eficient împotriva bacteriilor
gram-negative (de exemplu Escherichia coli), este eficient și împotriva unor bacterii
29 gram-pozitive, inclusiv Staphylococcus aureus. Escherichia coli și Staphylococcus aureus
au fost ambele asociate cu formarea biofilmului microbial care duce la apariția infecțiilor
31 deosebit de problematice în cazul dispozitivelor implantate. Antibioticul folosit poate fi doxi-
ciclina, gentamicina, tetraciclină, cyprofloxacină, dar și alte antibiotice cum sunt betalacta-
33 mine-peniciline, cefalosporine, carbapeneme-, vancomicină, rifampicină, poliximine,
chinolone, macrolide-eritromicină, claritromicină, tetraciclină, doxiciclină, fluorochinolonele-
35 ciprofloxacină, ofloxacină-.

Extractul natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial este un extract din
37 plante din medicina ayurvedică cum ar fi Azadirachta indica (neem), Ocimum sanctum (tulsii),
Curcuma longa (turmeric), sau alte plante), din medicina tradițională românească (Thymus
39 vulgaris (cimbrisor), Geum urbanum (cerențel), Artemisia abrotanum (lemnul Domnului),
Origanum Vulgare (sovârf), Glycchiriza glabra (lemn dulce), Betula spp (betulina).

41 5 ml din fiecare amestec se toarnă într-un recipient de cupru, apoi se transformă
în solid prin înghețare la temperatura azotului lichid (77 K) timp de 10 min. Acestea sunt
43 țintele expuse succesiv radiației laser, pentru obținerea celor 2 tipuri diferite de straturi.

3. Se depune un film subțire dublu-strat pe implantul metalic:

45 - fasciculul laser pulsant de mare strălucire este directionat prin fereastra de cuarț în
camera de reacție și ajunge pe țintă sub un unghi de incidență de 45°;

47 - pentru a elimina posibilitatea oricărei contaminări și pentru a garanta puritatea
gazului în timpul procesului de depunere, camera de reacție este evacuată până la o
49 presiune reziduală de 2,5 Pa, folosind sistemul de vidare;

RO 132310 B1

- se fixează parametrii de depunere:	1
- fluența laser de 0,55 J/cm;	
- temperatura substratului de 30°C;	3
- distanța țintă-substrat de 4 cm.	
- se folosește mai întâi Ținta 1 făcută din 0,6 g polimer dizolvat în 19,3 g cloroform sau alt solvent, se aplică 5000 de pulsuri laser consecutive și se obține un prim strat de polimer de grosime corespunzătoare (13);	5
- se folosește apoi Ținta 2 făcută dintr-un amestec de 0,12 g sticlă bioactivă și 0,11 g antibiotic sau 1 g extract natural de plante, amestec dizolvat în 15 ml de solvent (cloroform, apă, sau alt solvent). Se aplică 5000 de pulsuri laser consecutive și se obține un al doilea strat de sticlă bioactivă antibiotic sau extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial (14).	7
Filmul subțire dublu-strat depus prin acest procedeu are proprietățile complementare dorite, datorită compoziției lui.	9
Structura de implantat are aspectul din fig. 2, implantul metalic (5) fiind acoperit cu un prim strat de polimer (13) și de un al doilea strat de sticlă bioactivă antibiotic sau extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial (14), care vine în contact cu țesutul înconjurător (osos sau fibros) (15).	11
Polimerul din primul strat este bioinert, el nu se descompune sub acțiunea fluidului uman și are un dublu rol: protejează substratul metalic de acțiunea corozivă a fluidului uman și în același timp nu permite eliberarea de ioni metalici din substrat în țesut.	13
Al doilea strat conține o matrice de bază formată din sticla bioactivă în care este înglobat un antibiotic sau un extract natural de plante cu efect antimicrobian/anti bacterial. În contact cu fluidele umane, sticla bioactivă suferă un proces de dizolvare și eliberează agent antimicrobian la locul implantării, în scopul prevenirii infecțiilor, prin reducerea concentrației de bacterii și împiedicarea aderenței lor la suprafața implantului. Ducând o mare concentrație de medicament exact în locul relevant, eficiența este crescută, ceea ce reduce durata tratamentului, sau previne infectarea, ceea ce exclude cu totul tratamentul. Pe de altă parte, acționând local, cu cantități mici de antibiotic, efectele secundare ale antibioticelor și riscul de toxicitate sistemică sunt reduse.	15
Folosirea extractelor naturale de plante pentru efectele lor antimicrobiene/antibacteriale este și mai avantajoasă, ea anulând complet riscul de toxicitate sistemică, în același timp având o acțiune benefică extinsă asupra corpului omenesc, știind faptul că un extract de plante poate avea chiar și sute de componenți fitoterapeutici cu o acțiune sinergică.	17
Mai mult, elementele chimice rezultate în urma dizolvării sticlei bioactive se combină cu elementele chimice ale fluidului uman și generează un compus similar cu partea minerală a osului (hidroxiapatita (15)), care, acoperind ulterior implantul, permite o asimilare rapidă a acestuia în organism, deci o osteointegrare ideală.	19
Filmul dublu-strat fiind foarte subțire, el păstrează morfologia substratului metalic, care inițial este special prelucrat astfel încât să aibă o rugozitate potrivită aplicației respective: submicronică pentru aplicații dentare și submilimetrică pentru aplicații osoase. O rugozitate adecvată a implantului poate duce la o aderență foarte bună și în același timp la creșterea bioactivității, deoarece aceasta este proporțională cu suprafața activă.	21
	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45

RO 132310 B1

Revendicări

1

3

1. Procedeu de funcționalizare a suprafeței unui implant osos și dentar prin acoperirea lui cu un film subțire dublu-strat dintr-un polimer biocompatibil, și sticlă bioactivă în amestec cu un antibiotic sau cu un extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial cu ajutorul laserului pulsant asistat de o matrice într-o incintă de depunere de oțel inoxidabil (1) prevăzută cu 2 pompe de vid (2), una rotativă și una turbomoleculară, o sursă laser cu excimer KrF* (3), lungime de undă $\lambda = 248$ nm și durata pulsului $\tau_{FWHM} = 25$ ns, rata de repetiție a pulsurilor = 5 Hz, fasciculul laser emis de aceasta fiind focalizat pe țintă cu ajutorul unei lentile cilindrice (4) de MgF_2 cu distanța focală de 30 cm, acoperită antireflex și plasată în exteriorul incintei de depunere, **caracterizat prin aceea că**, au loc etapele de:

5

7

9

11

I) pregătirea substratului (5) confecționat dintr-un metal sau aliaj metalic, prin polizare și șlefuire cu hârtie abrazivă cu granulație de 100...764 μm pentru implanturile ortopedice și maximum 10 μm pentru implanturile dentare, imersarea lui timp de 10...30 min în hidroxid de sodiu și apă oxigenată la o temperatură de 75°C, supunerea lui unui tratament în acid oxalic la 85°C și pasivarea opțională în acid azotic, curățarea lui înainte de introducerea în incinta de depunere într-o baie cu ultrasunete în trei pași: curățare în acetonă, în alcool etilic și apoi în apă deionizată, parametri ce se adaptează în funcție de natura materialului;

13

15

17

19

II) prepararea primei ținte de depunere prin pregătirea unui amestec de 0,6 g polimer dizolvat în 19,3 g cloroform sau alt solvent, amestec care se toarnă într-un recipient de Cu, apoi se transformă în solid prin înghețare la temperatura azotului lichid de 77 K timp de 10 min;

21

23

III) depunerea primului strat de polimer (13) pe substratul (5) de metal sau aliaj metalic, prin direcționarea fasciculului laser pulsant prin fereastra de cuarț în camera de reacție și pe țintă, evacuarea camerei de reacție până la o presiune reziduală de 2,5 Pa folosind sistemul de vidare și fixarea parametrilor de depunere, fluența laser de 0,55 J/cm², temperatura substratului de 30°C, distanța țintă-substrat de 4 cm, numărul de 5000 de pulsuri laser consecutive pentru creșterea filmului;

25

27

29

IV) prepararea celei de-a doua ținte de depunere prin pregătirea unui amestec de 0,12 g sticlă bioactivă și 0,11 g antibiotic sau 1 g extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial, amestec dizolvat în 15 ml de solvent care poate fi cloroform, apă, sau alt solvent, care se toarnă apoi într-un recipient de Cu, apoi se transformă în solid prin înghețare la temperatura azotului lichid de 77 K timp de 10 min;

31

33

V) depunerea celui de-al doilea strat, de sticlă bioactivă antibiotic sau extract natural de plante cu efect antimicrobian/antibacterial (14), peste primul strat de polimer (13) prin direcționarea fasciculului laser pulsant prin fereastra de cuarț în camera de reacție și pe țintă sub un unghi de incidență de 45°, evacuarea camerei de reacție până la o presiune reziduală de 2,5 Pa folosind sistemul de vidare și fixarea parametrilor de depunere, fluența laser de 0,55 J/cm², temperatura substratului de 30°C, distanța țintă substrat de 4 cm, numărul de 5000 de pulsuri laser consecutive pentru creșterea filmului.

35

37

39

41

2. Film de acoperire dublu-strat depus pe suprafața unui implant osos și dentar pentru funcționalizarea lui conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, constă dintr-un prim strat un polimer biocompatibil, care poate fi polimetacrilatul de metil, dar alți polimeri acrilici cum ar fi, acrilat de polimetil, polimetacrilat de metil-co-stiren-co-acrilamidă sau chiar polimeri organici ligninul și pentru al doilea strat o sticlă bioactivă care este din sistemul $SiO_2-Na_2O-K_2O-CaO-MgO-P_2O_5$, care conține 56,5% SiO_2 , 11% Na_2O , 3% K_2O , 15% CaO , 8,5% MgO , 6% P_2O_5 sau diferite alte procente de masă ale acestor oxizi cu condiția ca

43

45

47

RO 132310 B1

procentul de SiO₂ să nu fie mai mare de 60%, în amestec cu un antibiotic cu spectru larg, 1
doxiciclina, gentamicina, tetracilină, ciprofloxacina, dar și alte antibiotice, betalactamine-
peniciline, cefalosporine, carbapeneme, vancomicină, rifampicină, poliximine, chinolone, 3
macrolide-eritromicină, claritromicină, tetracilină, doxiciclina, fluorochinolonele-cipro-
floxacina, ofloxacina sau în amestec cu un extract natural de plante cu efect antimicrobian/ 5
antibacterial, plante selectate din medicina ayurvedică cum ar fi *Azadirachta indica*, *Occinum*
sanctum, *Curcuma longa* sau din medicina tradițională românească *Thymus vulgaris*, *Geum* 7
urbanum, *Artemisia abrotanum*, *Origanum vulgare*, *Glycchiraza glabra*, *Betula spp.*

(51) Int.Cl.

C23C 14/06^(2006.01),

A61C 8/00^(2006.01)

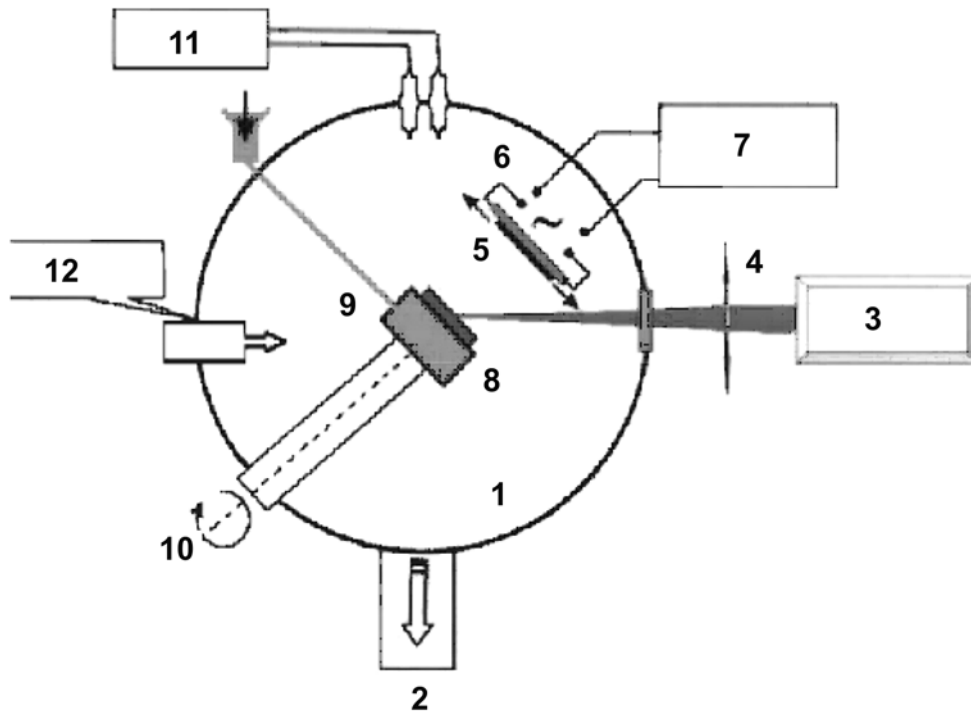


Fig. 1

(51) Int.Cl.

C23C 14/06 (2006.01);

A61C 8/00 (2006.01)

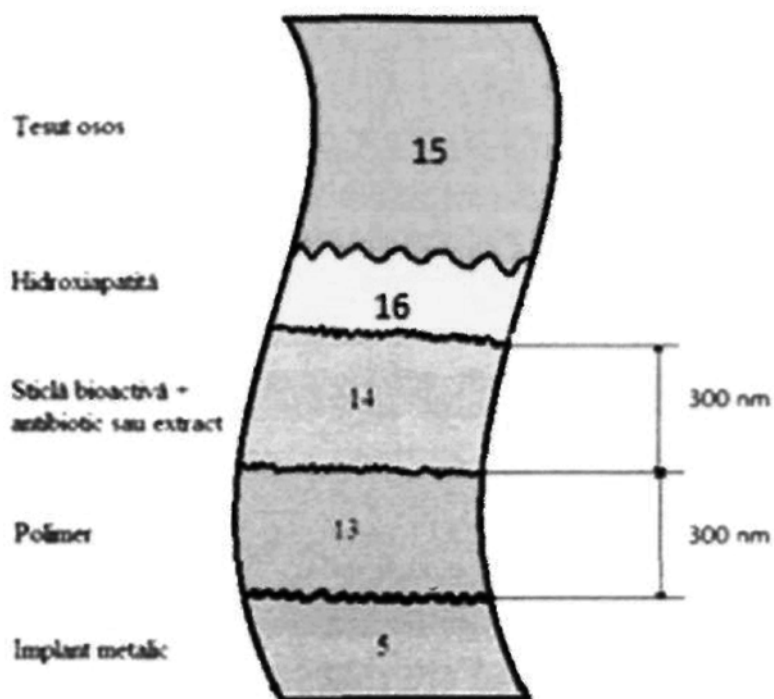


Fig. 2

