



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00842**

(22) Data de depozit: **16/11/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2018 BOPI nr. **5/2018**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI - CENTRUL DE
BIOMATERIALE - UPB-BIOMAT,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.313,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• VLĂDESCU ALINA, STR. MOHORULUI
NR. 6, BL. 17, SC. 5, AP. 67, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• COTRUȚ COSMIN MIHAI,
STR. MOHORULUI NR. 6, BL. 17, SC. 5,
AP. 67, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• KISS ADRIAN EMIL, STR. FIZICIENILOR
NR. 12, BL.N1, AP.5, MĂGURELE, IF, RO;
• BRAIC MARIANA, STR.TELIȚA NR.4,
BL.66 B, AP.43, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO;
• TITORENCU IRINA DOMNICA,
ALEEA SOLIDARITĂȚII NR. 1, BL. M17,
ET. 2, AP. 29, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• BRAIC VIOREL, STR.TELIȚA NR.4,
BL.66 B, AP.43, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO

(54) **ACOPERIREA ALIAJELOR DIN MAGNEZIU CU STRATURI
BIOACTIVE PENTRU APLICAȚII MEDICALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la straturi subțiri anorganice, bioactive, osteoconductive și rezistente la coroziune, folosite pentru acoperirea aliajelor din Mg, acestea fiind utilizate în chirurgia gleznei și a piciorului, pentru a contribui la regenerarea sau înlocuirea țesutului osos care s-a deteriorat în timp. Straturile subțiri, conform invenției, sunt straturi de hidroxi-apatită, depuse pe substraturi de aliaje de Mg, cu grosimi totale cuprinse în intervalul 250...700 nm, obținute printr-o depunere fizică din stare de vapori - pulverizare magnetron într-o plasmă reactivă care conține atomi și ioni rezultați prin pulverizarea hidroxiapatitei, și argon utilizat ca gaz reactiv, depunerea având loc la o temperatură cuprinsă

în intervalul 100...500°C, pentru a nu determina modificări structurale ale aliajelor de Mg, valoarea forțelor normale critice la testul de aderență prin zgâriere fiind de 3...8 mN; straturile sunt hidrofile, unghiul de contact fiind <90°, au durități cuprinse în intervalul 4...10 GPa, cantitatea de ioni eliberată în soluție artificială care simulează fluidele biologice este <10 μg/cm², încadrându-se în clasa de rezistență a materialelor perfect stabile, și au o viabilitate celulară >85% la testul de citotoxicitate.

Revendicări: 2



ACOPERIREA ALIAJELOR DE MAGNEZIU CU STRATURI BIOACTIVE PENTRU APLICAȚII MEDICALE

DESCRIERE

Invenția se referă la acoperirea aliajelor de magneziu cu straturi subțiri anorganice, bioactive, osteoconductive și rezistente la coroziune, utilizabile în chirurgia gleznei și a piciorului.

Materiale metalice continuă să joace un rol esențial, ca biomateriale pentru a contribui la regenerarea sau înlocuirea țesutului osos, care s-a deteriorat în timp [1]. Metalele sunt mai potrivite pentru susținerea solicitărilor mecanice, comparativ cu materialele ceramice sau polimerice datorită combinației lor de rezistență mecanică. Aprobate și utilizate în mod curent ca biomateriale metalice sunt oțelurile inoxidabile, titanul și aliajele acestuia și aliajele cobalt-crom. O limitare a acestor biomateriale metalice se datorează eliberării de ioni metalici toxici și / sau particule rezultate din procesele de coroziune sau de uzură [2-4], care duc la inflamații ale țesuturilor apropiate și care pot provoca chiar necrozarea țesutului [2-7]. Mai mult decât atât, modulul elastic al biomaterialelor metalice curente nu este compatibil cu cele ale țesutului osos, având astfel loc reducerea stimulării creșterii noului țesut osos și remodelarea acestuia, scăzând astfel stabilitatea implantului [8]. Biomaterialele metalice recente sunt, în esență, neutre in vivo, și în cazul în care se prezintă sub formă de plăci, șuruburi și tije folosite pentru a consolida fracturile grave, trebuie eliminate printr-o procedură chirurgicală ulterioară după ce țesutul s-a vindecat suficient [9]. Repetarea operației crește costurile sistemului de sănătate și într-o mai mare măsură morbiditatea pacientului.

În prezent, implanturile utilizate în chirurgia gleznei și a piciorului sunt realizate din aliaje de magneziu. În mod natural, ionii de magneziu sunt prezenți în cantități mari în corpul uman și sunt implicați în multe reacții metabolice și mecanisme biologice. Mai mult decât atât, magneziu este esențial pentru metabolismul uman și se regăsește în țesutul osos [10-13]. Acesta este al patrulea cel mai abundent cation din corpul uman, cu o valoare estimată de 1 mol de magneziu stocată în corpul unui adult normal de 70 kg, cu aproximativ jumătate din magneziu fiziologic stocat în țesutul osos [11]. Acest lucru înseamnă că magneziul poate deserve drept material metalic biodegradabil în corpul uman, în care acesta poate fi dizolvat gradual, consumat sau absorbit. Magneziul este un co-factor pentru numeroase enzime, și stabilizează structurile de ADN și ARN [14]. Nivelul de magneziu în lichidul extracelular variază între 0,7 și 1,05 mmol/L, în cazul în care homeostazia este menținută de rinichi și

intestin. Deși un nivel seric de magneziu mai mare de 1,05 mmol/L poate conduce la paralizie musculară, hipotensiune arterială și detresă respiratorie [10], iar stopul cardiac apare în cazul concentrațiilor plasmatiche mari (6-7 mmol/L), incidența de hiper-magneziu este rară, datorită eliminării eficiente a elementului prin urină [10,12].

Magneziul și aliajele sale sunt preferate față de materialele biodegradabile existente precum polimeri, ceramici și sticle bioactive în cazul aplicațiilor de suprasolicitare în care este necesar ca rezistența mecanică și modul lui Young să fie suficient de apropiate de cele ale osului. Cu toate acestea, degradarea rapidă a magneziului, datorită coroziunii în bio-mediul uman, ar putea limita aplicațiile clinice, de exemplu, aplicațiile ortopedice, deoarece o viteză de degradare prea mare duce la deteriorarea prematură a biofuncționalității.

Cel mai mare dezavantaj al magneziului în multe aplicații de inginerie îl reprezintă rezistența scăzută la coroziune, mai ales în medii electrolitice, apoase, însă devine o proprietate interesantă pentru aplicații în domeniul biomaterialelor degradabile, unde coroziunea in vivo a implantului pe bază de magneziu presupune formarea unui oxid solubil, non-toxic, care este inofensiv evacuat prin urină. Mai mult decât atât, datorită rolurilor funcționale și prezența în țesutul osos, magneziul poate avea de fapt efecte stimulative asupra creșterii de țesut osos nou [15-18]. Astfel, se estimează că magneziul și aliajele sale degradabile să fie aplicate cu ușurință pentru a susține temporar solicitările implanturilor ortopedice, care ar rămâne prezente în organism și ar menține integritatea mecanică timp de 12-18 săptămâni în timp ce se vindecă țesutul osos, în cele din urmă fiind înlocuit cu țesut natural [19]. Complicații nefericite apar atunci când magneziul se poate coroda prea repede în pH-ul fiziologic (7,4-7,6) și datorită nivelului ridicat de clorură din mediul înconjurător al sistemului fiziologic, își pierde integritatea mecanică înainte ca țesutul să fie vindecat eliberând hidrogen în procesul de coroziune [19,20]. Există mai multe posibilități de a adapta viteza de coroziune a magneziului, prin utilizarea elementelor de aliere și prin acoperiri, procese care, desigur, trebuie să conducă la un material biologic compatibil non-toxic.

Cu toate că în ultimii ani s-au obținut progrese semnificative, nu există încă o soluție ideală pentru scăderea ratei de degradare a aliajelor de magneziu, fără a fi deteriorate proprietățile osteoconductive ale implanturilor. La nivel mondial, în scopul îmbunătățirii rezistenței la coroziune la contactul cu mediile din organismul uman a aliajelor de magneziu, există soluția acoperirii acestora cu straturi subțiri bioactive, cu proprietăți osteoconductive superioare [22-25]. Hidroxiapatita (HA)– având formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, reprezintă compusul de bază în majoritatea materialelor bioactive utilizate în medicină. Deși se știe că HA induce formarea osoasă, ea prezintă și unele dezavantaje, și anume are o duritate mică, o

aderență slabă la suporturile metalice, precum și o rezistență scăzută la fracturare [26-29]. Au fost efectuate numeroase studii care urmăresc creșterea durității și rezistenței la degradare, precum și îmbunătățirea aderenței la suprafețele metalice și accelerarea osteointegrării. Cea mai comună metodă de creștere a durității, rezistenței la degradare și capacității de osteointegrare, utilizează durificarea matricii HA cu diverse materiale precum Ti, Si, Si₃N₄, ZrO₂ sau Al₂O₃, cunoscute pentru proprietățile mecanice superioare [27,28,30,31]. Ca o consecință a acestor preocupări au fost puse la punct diverse tehnologii de introducere a acestor elemente în structura HA, fără a-i afecta proprietățile bioactive, însă nu se cunosc încă efectele pe termen lung asupra organismului uman. Invenția se referă la acoperirea aliajelor de magneziu cu un material de acoperire bioactiv de hidroxiapatită, în vederea scăderii ratei de degradare a aliajelor de magneziu în mediul biologic, fără a fi afectată abilitatea de osteointegrare cunoscută a hidroxiapatitei.

Problema pe care o rezolvă această invenție este scăderea ratei de degradare a aliajelor de magneziu în mediul biologic prin realizarea unor acoperiri bioactive, sub formă de straturi subțiri anorganice, rezistente la coroziune care sunt bioactive și osteoconductive, cerințe impuse pentru implanturile utilizabile în chirurgia gleznei și a piciorului, comparativ cu cele neacoperite.

Proprietățile superioare ale straturilor subțiri biocompatibile de hidroxiapatită, care fac obiectul invenției, sunt generate de transformarea suprafeței implanturilor într-o suprafață cu caracter osteoconectiv, cu rezistență superioară la coroziune în mediul corpului uman. Straturile de acoperire, conform invenției, sunt realizate din straturi subțiri de hidroxiapatită. Straturile subțiri bioactive realizate, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- aderență ridicată la substrat;
- rezistență la acțiunea agenților corozivi care se regăsesc în corpul uman;
- rezistență la coroziune la temperatura organismului uman;
- hidrofilie;
- bioactivitate și biocompatibilitate superioară.

Straturile subțiri bioactive, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere din fază fizică de vapori (pulverizare magnetron), într-o plasmă ce conține atomi și ioni rezultați prin pulverizarea hidroxiapatitei, precum și argon - utilizat ca gaz reactiv. Depunerea straturilor se face la temperaturi ale substratului cuprinse între 100° și 500° C, ceea ce nu determină modificări structurale ale aliajelor de magneziu, timpul de depunere

5

fiind cuprins între 4 și 8 h. Straturile sunt obținute prin utilizarea unuia sau mai multor catozi fabricați din hidroxiapatită stoichiometrică ($\text{Ca/P}=1,67$).

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

Materialele, conform invenției, sunt realizate din straturi subțiri de HA, cu grosimi totale cuprinse între 250 și 700 nm. Straturile subțiri sunt aderente la substrat, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere (“nanoscratch test”) fiind de 3 – 8 mN. Materialele sunt hidrofile, unghiul de contact fiind $< 90^\circ$. Straturile au durități cuprinse între 4 și 10 GPa. Cantitatea de ioni eliberată în soluția artificială ce simulează fluidele biologice, tip SBF, este $< 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, încadrându-se în clasa de rezistență “perfect stabil”, în conformitate cu standardul ISO 8044/2015. Materialele prezintă o viabilitate celulară $> 85\%$ la testul de citotoxicitate.

Un exemplu de realizare a unui strat de hidroxiapatită depus pe un substrat din aliaj de magneziu este cel constituit din stratul de HA cu un raport de Ca/P egal cu 1,64, obținut prin utilizarea a doi catozi. Materialul are o grosime totală de 450 nm. Materialul are o duritate de 6 GPa și prezintă o aderență ridicată la substrat, forța normală critică la testul de aderență prin zgâriere, “nanoscratch test”, fiind de 7 mN. Materialul este hidrofil, unghiul de contact fiind de 58° . Cantitatea de ioni eliberată în soluție fiziologică artificială SBF este de aproximativ $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Stratul prezintă o viabilitate celulară de 92% la testul de citotoxicitate.

**ACOPERIREA ALIAJELOR DIN MAGNEZIU CU STRATURI BIOACTIVE
PENTRU APLICAȚII MEDICALE**

REVENDICĂRI

1. StratURI bioactive, **caracterizate prin aceea că** sunt stratURI subțiri de hidroxiapatită - HA - având grosimi totale cuprinse între 250 și 700 nm.
2. StratURI bioactive, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** sunt aderente la substrat, forțele normale critice **la testul de aderență** prin zgâriere (“nanoscratch test”) fiind de 3 – 8 mN. Materialele sunt hidrofile, unghiul de contact fiind $< 90^\circ$. Materialele au durități cuprinse între 4 și 10 GPa. Cantitatea de ioni eliberată în soluție artificială ce simulează fluidele biologice, tip SBF, este $< 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, încadrându-se în clasa de rezistență “perfect stabil”, în conformitate cu standardul ISO 8044/2015. Materialele prezintă o viabilitate celulară $> 85\%$ la testul de citotoxicitate.