



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2021** BOPI nr. **6/2021**

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

(73) Titular:

- UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI - CENTRUL DE BIOMATERIALE - UPB-BIOMAT, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE - DEZVOLTARE PENTRU OPTOELECTRONICĂ - INOE 2000, STR.ATOMIȘTILOR, NR.409, CP-OP MG 05, MĂGURELE, IF, RO;
- INSTITUTUL DE BIOLOGIE ȘI PATOLOGIE CELULARĂ "NICOLAE SIMIONESCU" BUCUREȘTI, STR. B.P. HAȘDEU NR. 8, SECTOR 5, 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

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 129434 B1; US 2012130506 (A1);
US 20120052183 A1

(54)

STRATURI SUBȚIRI ANORGANICE BIOACTIVE OSTEOCONDUCTIVE PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ DEPUSE PE SUBSTRAT DIN ALIAJE DE MAGNEZIU



RO 132594 B1

1 Invenția se referă la straturi subțiri anorganice osteoconductive, anorganice
pe bază de hidroxiapatită depuse pe substrat din aliaje de Mg, rezistente la coroziune, utili-
zabile în chirurgia gleznei și a piciorului.

3 Materiale metalice continuă să joace un rol esențial, ca biomateriale pentru a contri-
bui la regenerarea sau înlocuirea țesutului osos, care s-a deteriorat în timp [1]. Metalele sunt
5 mai potrivite pentru susținerea solicitărilor mecanice, comparativ cu materialele ceramice sau
7 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-
9 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
11 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
13 țesutului osos, având astfel loc reducerea stimulării creșterii noului țesut osos și remodelarea
acestuia, scăzând astfel stabilitatea implantului [8]. Biomaterialele metalice recente sunt, în
15 esență, neutre *in vivo*, și în cazul în care se prezintă sub formă de plăci, șuruburi și tije folo-
site pentru a consolida fracturile grave, trebuie eliminate printr-o procedură chirurgicală
17 ulterioară după ce țesutul s-a vindecat suficient [9]. Repetarea operației crește costurile
sistemului de sănătate și într-o mai mare măsură morbiditatea pacientului.

19 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
21 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
23 [10-13]. Acesta este al patrulea cel mai abundent cation din corpul uman, cu o valoare esti-
mată de 1 mol de magneziu stocată în corpul unui adult normal de 70 kg, cu aproximativ
25 jumătate din magneziu fiziologic stocat în țesutul osos [11]. Acest lucru înseamnă că mag-
neziul poate deservi drept material metalic biodegradabil în corpul uman, în care acesta
27 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
29 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
31 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-
33 magneziu este rară, datorită eliminării eficiente a elementului prin urină [10,12].

35 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
37 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
39 o viteză de degradare prea mare duce la deteriorarea prematură a biofuncționalității.

41 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 pro-
43 prietate 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 pre-
45 zența 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
47 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

RO 132594 B1

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. 7

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, Si_3N_4 , ZrO_2 sau Al_2O_3 , 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. 23

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. 27

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, constă în acoperirea aliajelor de magneziu cu hidroxiapatită în vederea scăderii degradării acestora în mediu biologic, fără a fi afectată abilitatea de osteoingregare a hidroxiapatitei. 29

Straturile subțiri anorganice bioactive osteoconductive pe bază de hidroxiapatită depuse pe substrat din aliaje de Mg înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că sunt aderente la substrat, hidrophile, au o grosime de 250...700 nm, au o duritate cuprinsă între 4...10 Gpa, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere de 3...8 mN, cantitatea de ioni eliberată în soluție artificială care stimulează fluidele biologice este mai mică de 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ și prezintă la testul de toxicitate o viabilitate celulară mai mare de 85%. Acestea se obțin 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, la o temperatură cuprinsă în intervalul 100...500°C, pentru a nu determina modificări structurale ale aliajelor de Mg. 39

Proprietățile superioare ale straturilor subțiri biocompatibile de hidroxiapatită, care fac obiectul invenției, sunt generate de transformarea suprafeței implanturilor într-o suprafață cu caracter osteoconductiv, cu rezistență superioară la coroziune în mediul corpului uman. Straturile de acoperire, conform invenției, sunt realizate din straturi subțiri de hidroxiapatită. 43

Straturile subțiri bioactive realizate, conform invenției, prezintă următoarele avantaje: 45

- aderență ridicată la substrat;
 - rezistență la acțiunea agenților corozivi care se regăsesc în corpul uman;
- 47

RO 132594 B1

- 1 - rezistență la coroziune la temperatura organismului uman;
- hidrofilitate;
3 - 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...500°C, ceea ce nu determină modificări structurale ale aliajelor de magneziu, timpul de depunere fiind cuprins între 4...8 h. Straturile sunt obținute prin utilizarea unuia sau mai multor catozi fabricați din hidroxiapatită stoichiometrică (Ca/P = 1,67).

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

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 hidrofili, unghiul de contact fiind < 90°. Straturile au durități cuprinse între 4...10 GPa. Cantitatea de ioni eliberată în soluția artificială ce simulează fluidele biologice, tip SBF, este < 10 μg/cm², 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 μg/cm². Stratul prezintă o viabilitate celulară de 92% la testul de citotoxicitate.

Bibliografie

- [1] M. Ninomi, *Met Mater Trans A*. 33, (2002), 477-86.
[2] Puleo D. A., Huh W.W., *J. Appl. Biomater.* 6, (1995), 109-16.
[3] Lhotka C., Szekeres T., Steffan I., Zhuber K., Zweymuller K., *J. Orthop Res* 21, (2003), 189-95.
[4] Jacobs J. J., Hallab N. J., Skipor A. K., Urban R. M., *Clin Orthop Relat Res* 417, (2003), 139-47.
[5] Bi Y., van de Motter R. R., Ragab A. A., Goldberg V. M., Anderson J. M., Greenfield E. M., *J. Biomed. Mater. Res.*, 83, (2001), 501-8.
[6] Allen M. J., Myer B. J., Millet P. J., Rushton N., *J. Bone Joint Surg* 79, (1997), 475-82.
[7] Wang M. L., Nesti L. J., Tuli R., Lazatin J., Danielson K. G., Sharkey P. F., et al. *J Orthop Res*, 20, (2002), 1175-84.
[8] Nagels J., Stokdijk M., Rozing P.M., *J. Shoulder Elbow Surg*, 12, (2003), 35-9.
[9] Park J. B., Kim Y. K., *Metallic biomaterials*. In: Park J. B., Bronzino J. D., editors. *Biomaterials principles and application*. Boca Raton: CRC Press; 2003.
[10] Saris NEL. *Clin. Chim. Acta* 294, (2000), 1-26.
[11] Okuma T. 17, (2001), 679-80.
[12] Vormann J., *Mol Aspects Med* 24, (2003), 27-37.
[13] Wolf F.I., Cittadini A., *Mol Aspects Med*. 24, (2003), 3-9.

RO 132594 B1

- [14] Witte F., Kaese V., Haferkamp H., Switzer E., Meyer-Lindenberg A., Wirth CJ, et al., *Biomaterials*, 26, (2005), 3557-63. 1
- [15] Revell P. A., Damien E., Zhang X. S., Evans P., Howlett C. R., *Key Eng. Mater.* 254, (2004), 447-50. 3
- [16] Zreiqat H., Howlett C. R., Zannettino A., Evans P., Schulze-Tanzil G., Knabe C., et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 62, (2002), 175-84. 5
- [17] Yamasaki Y., Yoshida Y., Okazaki M., Shimazu A., Uchida T., Kubo T., et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 62, (2002), 99-105. 7
- [18] Yamasaki Y., Yoshida Y., Okazaki M., Shimazu A., Kubo T., Akagawa Y., et al. *Biomaterials*, 24, (2003), 4913-20. 9
- [19] Witte F., Kaese V., Haferkamp H., Switzer E., Meyer-Lindenberg A., Wirth C.J., et al., *Biomaterials* 26, (2005), 3557-63. 11
- [20] Troitski V. V., Tsitrin D. N., *Khirurgiia* 8, (1944), 41-4. 13
- [21] R. A. Surmenev, *Surface and Coatings Technology*, 206, (2012), 2035-2056.
- [22] L. Sun, C. C. Berndt, K. A. Gross, A. Kucuk, *J. Biomed. Mater. Res.* 58, (2001), 570. 15
- [23] C.C.G. Moura, M. A. Souza, P. Dechichi, D. Zanetta-Barbosa, C.C. Teixeira, P.G. Coelho, *J. Biomed. Mater. Res.*, 94A, (2010), 103. 17
- [24] X. Liu, P.K. Chu, C. Ding, *Materials Science and Engineering: R: Reports* 70, (2010), 275-302. 19
- [25] S. Fujibayashi, M. Neo, H. M. Kim, T. Kokubo, T. Nakamura, *Biomaterials*, 25, (2004), 443-450. 21
- [26] B. Leon, J. A. Jansen, *Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants*, Springer, New York, (2009). 23
- [27] S. Thian, J. Huang, Z. H. Barber, S. M. Best, W. Bonfield, *Surf. Coat. Technol.*, 205, (2011), 3472-3477. 25
- [28] D. Laurencin, N. Almora-Barrios, N. H. de Leeuw, C. Gervais, C. Bonhomme, F. Mauri, W. Chrzanowski, J. C. Knowles, R. J. Newport, A. Wong, Z. Gan, M. E. Smith, *Biomaterials*, 32, (2011), 1826. 27
29
- [29] J. Huang, S. M. Best, W. Bonfield, T. Buckland, *Acta Biomaterialia* 6, (2010), 241-249. 31
- [30] E. S. Thian, J. Huang, S. M. Best, Z. H. Barber, W. Bonfield, *Mat. Sci. Eng. C* 27, (2007), 251-256. 33
- [31] H. M. da Silva, M. Mateescu, A. Ponche, C. Damia, E. Champion, G. Soares, K. Anselme, *Colloid Surface*, B75, (2010), 349-355. 35

RO 132594 B1

1

Revendicări

3

1. StratURI subțiri anorganice bioactive osteoconductive pe bază de hidroxiapatită depuse pe substrat din aliaje de Mg, **caracterizate prin aceea că**, sunt aderente la substrat, hidrophile, au o grosime de 250...700 nm, au o duritate cuprinsă între 4...10 Gpa, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere de 3...8 mN, cantitatea de ioni eliberată în soluție artificială care stimulează fluidele biologice este mai mică de 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ și prezintă la testul de toxicitate o viabilitate celulară mai mare de 85%.

9

2. StratURI subțiri anorganice conform cu revendicarea 1, **caracterizate prin aceea că**, se obțin 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, la o temperatură cuprinsă în intervalul 100...500°C, pentru a nu determina modificări structurale ale aliajelor de Mg.

11

13



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 271/2021