



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00955**

(22) Data de depozit: **05/12/2016**

(41) Data publicării cererii:
29/06/2018 BOPI nr. **6/2018**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL PENTRU FIZICA
LASERILOR, PLASMEI ȘI RADIAȚIEI -
INFLPR, STR. ATOMIȘTILOR NR. 409,
MĂGURELE, IF, RO**

(72) Inventatori:
• **SOCOL GABRIEL, STR.FIZICIENILOR
NR.19, BL.M 2, SC.1, AP.2, MĂGURELE, IF,
RO;**

• **GRUMEZESCU VALENTINA,
STR. NICOLAE GRIGORESCU NR. 5,
BL. M4, SC. 5, AP. 88, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **STÂNCULESCU ANCA,
STR. ȘTIRBEI VODĂ NR. 25, BL. 25B,
SC. E, ET. 5, AP. 20, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **SOCOL MARCELA, STR. FIZICIENILOR
NR. 19, BL. M2, AP. 2, MĂGURELE, IF, RO**

(54) **REȚETA DE CREȘTERE A ADERENȚEI ACOPERIRILOR
PE BAZĂ DE PEG PE SUPRAFAȚA IMPLANTURILOR
DE TITAN OBȚINUTE DIN SOLUȚII APOASE**

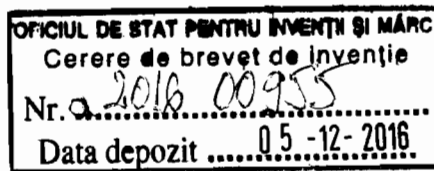
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor acoperiri aderente la suprafața implanturilor de titan utilizate în aplicații biomedicale. Procedeu conform invenției constă în sinteza unor structuri 3D sub formă de soluție apoasă conținând 4% sfere polimerice compozite, pe bază de copolimer uzual-poli(etilen glicol (PHVB-PEG) în care s-a încorporat proteina morfologică osoasă (BMP4), peste care s-au adăugat 0,3 g PEG, 8 ml alcool etilic, 0,5 ml factor de creștere

endotelial vascular (VEGF) și 0,5 ml factor de creștere fibroblastic 2 (FGF2), într-un raport volumetric etanol: soluție apoasă de PEG de 4:1, după care soluția apoasă rezultată se depune prin tehnica imersiei la suprafața implanturilor de titan, rezultând acoperiri sub formă de straturi subțiri cu aderență ridicată și uniformitate a acoperirii.

Revendicări: 3





DESCRIEREA PROPRIU ZISĂ A INVENȚIEI

Rețeta de creștere a aderenței acoperirilor pe bază de PEG pe suprafața implanturilor de titan obținute din soluții apoase

elaborată de

Gabriel Socol¹, Valentina Grumezescu¹, Anca Stanculescu², Marcela Socol²

Afilier

¹ Institutul Național pentru Fizica Laserilor, Plasmei și Radiației, Str. Atomistilor 409, Măgurele, Ilfov

² Institutul Național Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Str. Atomistilor 405A, Măgurele, Ilfov

Prezenta invenție se referă la o rețetă pentru îmbunătățirea aderenței la suprafața implanturilor de titan a unor structuri complexe de materiale compozite depuse prin metoda imersiei din soluție apoasă.

Se știe faptul că materialele organice și anorganice au fost pe larg investigate de-a lungul anilor, în mod deosebit, în domeniul regenerării osoase în încercarea de a reproduce compoziția și structura matricei extracelulare a țesutului osos, cu scopul de a genera materiale sintetice de substituție osoasă adecvate, și modificarea suprafeței implanturilor osoase. Implanturile osoase sunt, în general, realizate dintr-un material bioinert, cu proprietăți mecanice adecvate și o suprafață modificată, pentru a îmbunătăți biocompatibilitatea suprafeței și osteoconductivitatea.

În timpul interacțiunii dintre implant și fluidul biologic, pot apărea modificări ale suprafeței chimice care, s-au dovedit, în timp, că joacă un rol esențial în răspunsurile țesutului osos [¹, ², ³, ⁴]. Pentru acoperirile ceramice, eliberarea unor ioni din suprafața implantului în mediu determină o suprasaturare locală a fluidului biologic care provoacă precipitarea apatitei carbonatată care încorporează calciu, fosfatul și alți ioni, precum și proteine, și alți componenți organici [⁵]. Mai mult decât atât, imobilizarea biomoleculelor în materialele de acoperire permit implanturilor să livreze medicamente și factori de creștere [⁶].

Noutatea studiului este dată de îmbunătățirea aderenței unor structuri complexe de structuri 3D din polietilen glicol (PEG) cu factori de creștere înglobați în sfere biopolimerice



depuse prin tehnica imersiei pe proteze din titan. Structurile complexe 3D au un rol important întrucât sunt în contact direct cu fluidul biologic, astfel aderența structurii depuse înainte de a fi introdusa în organism trebuie să fie una foarte bună.

Datorită faptului că titanul este un material hidrofob, nu se pot depune în orice condiții acoperiri din soluții apoase prin metoda imersiei. Topografia suprafeței, compoziția chimică și energia de suprafață a implanturilor de titan (Ti), sunt factori care guvernează integrarea dispozitivului medical în mediul corpului uman [7, 8]. În stare pură Ti prezintă o valoare ridicată pentru energia liberă de suprafață (SFE) și este hidrofil, dar datorită pasivării rapide atunci când este expus mediului ambiant, se formează un strat de oxid de titan (TiO₂) nativ. Datorită acestui strat de TiO₂ suprafața titanului devine hidrofobă [9]. SFE și hidrofilicitatea suprafețelor implanturilor pot fi deosebit de importante în timpul condiționării de proteine și în timpul adeziunii celulare [10, 11].

Datorită stabilității reduse a proteinelor pe termen lung cât și la manipulare, se limitează drastic natura și tipul soluțiilor care se pot folosi atunci când se dorește utilizarea lor în aplicații de straturi subțiri pe suprafața unui implant. De aceea, în prezentul brevet am propus o rețetă de soluție apoasă optimizată pe bază de PEG pentru obținerea de straturi subțiri pe suprafața implanturilor de titan folosind metoda imersiei [12]. În plus, această metodă excelează prin simplitate, eficiență și necesită o pregătire minimă.

Principalele utilizări ale PEG-ului în aplicații biomedicale și biofarmaceutice sunt în domeniul eliberării controlate de medicamente [13], regenerare tisulară [14] și ca excipient în produse farmaceutice [15] ce se datorează proprietăților remarcabile pe care acesta le posedă ca și de stabilizare a proteinelor. Acestea includ: solubilitate excelentă în soluții apoase, de exemplu, în majoritatea solvenților organici [16], absența toxicității [17], permeabilitate la bariere biologice, longevitate în flux sangvin [18, 19].

Tehnica de depunere a structurilor complexe 3D

Metoda imersiei reprezintă un proces economic și simplu ce oferă un control bun asupra grosimii și uniformității acoperirilor [20]. Principiul acestei tehnici de acoperire implică umectarea substratului cu o soluție [21], permițând fabricarea de acoperiri omogene, sau cu gradient prin programarea corectă a vitezei de retragere [22, 23]. Condițiile de procesare pot fi



adaptate pentru depunerea tuturor tipurilor de materiale, inclusiv polimeri [24], ceramice [25], hibrizi [26], nanocompozite [27], biomolecule [28], nanoparticule [29], din soluții diferite (chiar și cele care conțin solvenți slab volatili) [30].

Sinteza de materiale biofuncționalizate și depunerea materialelor sub formă de filme subțiri prin metoda imersiei

Structurile complexe 3D formate din sfere polimerice compozite de PHBV-PEG în care s-a încorporat proteina morfogenetică osoasă 4 (BMP4) au fost la rândul lor încastrate în matrici de PEG ce conțin factor de creștere fibroblastic 2 (FGF2) și factor de creștere endotelial vascular (VEGF) obținute prin tehnica imersiei pe proteze din Titan. Aici intervine un **element de noutate**, și anume, compoziția soluției pe bază de apă și etanol pentru creșterea aderenței la suprafața implantului de titan. Am ales etanolul pentru a se îmbunătăți rata de evaporare a apei și datorită proprietăților sale excelente de miscibilitate cu apa cât și solubilității PEG-ului în acesta. Ca urmare, au fost preparate mai multe soluții, în care s-a variat raportul volumelor de apă cu PEG și cel de etanol (1:1; 4:3; 2:1; 3:2; 3:1; 4:1; 5:1). În urma studiului efectuat de echipa de cercetare s-a dovedit că raportul volumetric optim de 4:1 (etanol:soluție apoasă de PEG) prezintă cea mai bună aderență și uniformitate a acoperirii la suprafața implantului de titan.

Protocol:

S-au sintetizat sfere polimerice din PHBV/PEG ce conțin BMP4 din care s-a obținut o suspensie de sfere cu concentrația de 4% folosind o rețetă de emulsie apă/ulei.

Pentru obținerea de acoperiri aderente la suprafața implanturilor de titan s-au folosit următoarea rețetă:

Soluția din care s-au obținut structuri 3D: 1 mL soluție apoasă ce conține sfere PHVB/PEG/BMP4 în concentrație de 4% peste care s-au adăugat 0,3 g PEG, 8 mL C₂H₅-OH, 0,5 mL VEGF 10 ng/mL și 0,5 mL FGF 2,5 ng/mL.



REVENDICĂRI

1. **Soluție apoasă pe bază de PEG optimizată prin adăugarea de etanol cu proprietăți hidrofile la suprafața implanturilor de titan cu orice formă;**
2. **Acoperiri aderente** din polietilen glicol (PEG) cu factori de creștere înglobați și sfere biopolimerice depuse prin tehnica imersiei pe proteze din titan
3. **Costuri mici** pentru fabricarea straturilor subțiri pe bază PEG pe suprafața din titan din soluții apoase

