



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2020** BOPI nr. **2/2020**

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

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL PENTRU FIZICA LASERILOR, PLASMEI ȘI RADIAȚIEI - INFLPR, STR. ATOMIȘTILOR NR. 409, MĂGURELE, IF, RO;**
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU FIZICA MATERIALELOR-INCDFM, STR.ATOMIȘTILOR NR.405 A, 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;**
• **STĂNCULESCU 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RU 2495678 (C1);
A. RODRYGUEZ CONTRERAS,
M. S. MARQUES CALVO,
F. J. GILL, J. M. MANERO,
"MODIFICATION OF TITANIUM SURFACES BY ADDING ANTIBIOTIC-LOADED PHB SPHERES AND PEG FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS,
S. MATER. SCI: MATER MED, PP. 1-16, 2016

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR ACOPERIRI ADERENTE LA SUPRAFAȚA IMPLANTURILOR DE TITAN**



RO 132664 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru obținerea unor acoperiri aderente la
suprafața implanturilor de titan a unor structuri complexe de materiale compozite depuse prin
3 metoda imersiei din soluție apoasă.

5 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
7 compoziția și structura matricei extracelulare a țesutului osos, cu scopul de a genera materiale
sintetice de substituție osoasă adecvate, și a modifica suprafața implanturilor osoase. Implan-
9 turile osoase sunt, în general, realizate dintr-un material bioinert, cu proprietăți mecanice adec-
vate și o suprafață modificată, pentru a îmbunătăți biocompatibilitatea suprafeței și osteocon-
ductivitatea.

11 În timpul interacțiunii dintre implant și fluidul biologic pot apărea modificări ale suprafeței
chimice care, s-a dovedit în timp, joacă un rol esențial în răspunsurile țesutului osos [1, 2, 3, 4].
13 Pentru acoperirile ceramice, eliberarea unor ioni din suprafața implantului în mediu determină
o suprasaturare locală a fluidului biologic ce provoacă precipitarea apatitei carbonatate care
15 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
17 livreze medicamente și factori de creștere [6].

19 Noutatea studiului este dată de îmbunătățirea aderenței unor structuri complexe 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
21 direct cu fluidul biologic, astfel aderența structurii depuse înainte de a fi introdusă în organism
trebuie să fie una foarte bună.

23 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
25 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
27 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 (TiO_2) nativ. Datorită
29 acestui strat de TiO_2 suprafața titanului devine hidrofobă [9]. SFE și hidrofilicitatea suprafețelor
implanturilor pot fi deosebit de importante în timpul condiționării de proteine și în timpul adeziunii
31 celulare [10, 11].

33 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în creșterea aderenței la suprafața
implantului de titan, prin obținerea unor rapoarte optime între PEG și etanol în soluție apoasă,
prin realizarea unor straturi subțiri pe suprafața acestuia.

35 Procedeu pentru îmbunătățirea aderenței la suprafața implanturilor de titan a structurilor
complexe de materiale compozite elimină dezavantajele de mai sus prin aceea că se obțin
37 straturi subțiri pe suprafața unor implanturi de titan, prin sinteza unor structuri 3D sub formă de
soluție apoasă, care conțin sfere polimerice compozite, pe bază de copolimer polietilenglicol
39 (PHBV-PEG) în care s-a încorporat proteina morfologică osoasă (BMP4), peste care s-au
adăugat 0,3 g PEG, 8 ml etanol, 0,5 ml factor de creștere endotelial vascular (VEGF) și 0,5 ml
41 factor de creștere fibroplastic (FGF2), într-un raport volumetric etanol/soluție apoasă de PEG
de 4:1, după care soluția apoasă rezultată se depune prin tehnica imersiei pe suprafața
43 implanturilor de titan.

45 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
47 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
49 simplitate, eficiență, și necesită o pregătire minimă.

RO 132664 B1

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], care se datorează proprietăților remarcabile pe care acesta le posedă, cât 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], hibridi [26], nanocompozite [27], biomoleculi [28], nanoparticule [29], din soluții diferite (chiar și TA cele care conțin solvenți slab volatili) [30].

Sinteza de materiale biofuncționalizate și depunerea materialelor sub formă de filme subțiri, prin metoda imersiei, au loc astfel: 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 matrice 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.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

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-a 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, după care soluția apoasă rezultată se depune prin tehnica imersiei pe suprafața implanturilor de titan.

RO 132664 B1

Bibliografie

1. K. A. Hing, P.A. Revell, N. Smith, T. Buckland, *Biomaterials*, 27 (29) (2006), p. 5014.
2. A. Bigi, E. Boanini, C. Capuccini, M. Fini, I.N. Mihailescu, C. Ristoscu, F. Sima, P. Torricelli, *Biomaterials*, 30 (31) (2009), p. 6168.
3. D. Ferro, S.M. Barinov, J.V. Rau, R. Teghil, A. Latini, *Biomaterials*, 26 (7) (2005), p. 805.
4. A.A. Campbell, L. Song, X. S. Li, B.J. Nelson, C. Bottoni, D.E. Brooks, E.S. DeJong, *J. Biomed. Mater. Res.*, 53 (4) (2000), p. 400.
5. R.Z. LeGeros, *Chem. Rev.*, 108 (11) (2008), p. 4742.
6. S. Bose, S. Tarafder *Acta Biomater.*, 8 (4) (2012), p. 1401.
7. Le Guehennec, L., Soueidan A., Layrolle P., Amouriq Y., *Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. Dent. Mater.*, 2007, 23, pp. 844-854.
8. Taborelli M., Jobin M., Francois P., Vaudaux P., Tonetti M., Szmukler-Moncler, S., Simpson J.P., Descouts P., *Influence of surface treatments developed for oral implants on the physical and biological properties of titanium. (I) Surface characterization. Clin. Oral Implant. Res.*, 1997, 8, pp. 208-216.
9. Rupp F., Scheideler L., Olshanska N. de Wild, M., Wieland M., Geis-Gerstorfer, J., *Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces*, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2006, 76, pp. 323-334.
10. Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD. *The role of implant surface characteristics in the healing of bone.* *Crit Rev Oral Biol Med* 1996;7:329-345.
11. Yahyapour N, Eriksson C, Malmberg P, Nygren H., *Thrombin, kallikrein and complement C5b-9 adsorption on hydrophilic and hydrophobic titanium and glass after short time exposure to whole blood.* *Biomaterials*, 2004; 25:3171-3176.
12. Borushko Michael J, patent no. US 2728686 A 1955.
13. Kolate A, Baradia D, Patil S, et al., *PEG - a versatile conjugating ligand for drugs and drug delivery systems.* *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* 2014; 192: 67-81.
14. N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, and H. Ichikawa. *Hydrogels in pharmaceutical formulations.* *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50: 27-46 (2000).
15. Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications.* *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003;55:403-19.
16. Pasut G, Veronese FM., *State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research.* *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 2012;161:461-72.
17. J. M. Harris, *JMS-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, C25(3), 325, (1985).
18. *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, Ed J. Milton Harris, Chapter 1, 1992.
19. *Advances in Polymer Science*, Volume 192, Issue 1, 2006, Pages 95-134, PEGylation of proteins as tailored chemistry for optimized bioconjugates (Review), Pasut, G., Veronese, F.M.
20. David Grosso, *J. Mater. Chem.*, 21, 17033 (2011).
21. Y. Gu, G. Meng, *A model for ceramic membrane formation by dip-coating*, *J. Eur. Ceram. Soc.*, 19 (1999), pp. 1961-1966.

RO 132664 B1

22. M. Faustini, D. R. Ceratti, B. Louis, M. Boudot, P. A. Albouy, C. Boissiere, D. Grosso, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, 6, 17102. 1
23. F. M. Ye, C. C. Cui, A. Kirkeminde, D. Dong, M. M. Collinson, D. A. Higgins, *Chem. Mater.*, 2010, 22, 2970. 3
24. S. Roland, R. E. Prud'homme, C. G. Bazuin, *ACS Macro Lett.*, 2012, 1, 973. 5
25. G. C. F. C. J. Brinker, A. J. Hurd, C. S. Ashley, *Thin Solid Films*, 1991, 201, 14.
26. P. Horcajada, C. Serre, D. Grosso, C. Boissiere, S. Perruchas, C. Sanchez, G. Ferey, *Adv. Mater.*, 2009, 21, 1931. 7
27. M. Faustini, A. Capobianchi, G. Varvaro, D. Grosso, *Chem. Mater.*, 2012, 24, 1072. 9
28. M. Le Berre, Y. Chen, D. Baigl, *Langmuir*, 2009, 25, 2554.
29. N. Krins, M. Faustini, B. Louis, D. Grosso, *Chem. Mater.*, 2010, 22, 6218. 11
30. D. Grosso, *J. Mater. Chem.*, 2011, 21, 17033.

RO 132664 B1

1

Revendicare

3

Procedeu de obținere a unor acoperiri cu aderență crescută pe suprafața implanturilor de titan, **caracterizat prin aceea că** se sintetizează 4% suspensie de sfere polimerice pe bază de copolimer polihidroxitbutirat hidroxivalerat - polietilenglicol, în care se încorporează proteina morfologică osoasă, peste care s-au adăugat 0,3 g polietilen glicol, 8 ml etanol, 0,5 ml factor de creștere endotelial vascular și 0,5 ml factor de creștere fibroplastic, într-un raport volumetric etanol:soluție apoasă de PEG de 4:1, după care soluția apoasă rezultată se depune prin tehnica imersiei pe suprafața implanturilor de titan.

5

7

9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 87/2020