



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00821

(22) Data de depozit: 12/10/2017

(41) Data publicării cererii:  
30/04/2019 BOPI nr. 4/2019

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN  
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI  
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
OPTOELECTRONICĂ - INOE 2000,  
STR.ATOMIȘTILOR NR.409, MĂGURELE,  
IF, RO

(72) Inventatori:  
• COTRUȚ COSMIN MIHAI,  
STR. MOHORULUI NR. 6, BL. 17, SC. 5,  
AP. 67, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• VRANCEANU DIANA MARIA,  
STR. SERDARULUI, NR. 13, BL.48, SC. A,  
AP.24, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;  
• VLADESCU ALINA, STR. MOHORULUI,  
NR. 6, BL.17, SC.5, AP.67, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO

(54) ACOPERIRI BIOACTIVE DE HIDROXIAPATITĂ OBTINUTE  
PRIN ELECTRODEPUNERE, UTILIZATE ÎN SCOPURI  
MEDICALE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor acoperiri bioactive de hidroxiapatită, utilizate în domeniul medical. Procedeu conform invenției constă în depunerea prin tehnica potențiodinamică a hidroxiapatitei (HAp) pe substrat metalic Ti6Al4V, utilizând două soluții electrolitice, primul electrolit, cu pH = 5, realizat prin dizolvarea azotatului de calciu și fosfatului di-acid de calciu în apă ultrapură, al doilea electrolit, cu

pH = 6, prin tratarea cu o soluție de NaOH 1M a primului electrolit, depunerea fiind efectuată la 75°C, sub agitarea continuă a electrolitului timp de 2 h, rezultând acoperiri de HAp cu grosimi de 3...5 μm, un raport Ca/P de 1,32...1,51 și dimensiunea cristalelor de maximum 500 nm.

Revendicări: 2



## ACOPERIRI BIOACTIVE DE HIDROXIAPATITĂ OBTINUTE PRIN ELECTRODEPUNERE UTILIZATE ÎN SCOPURI MEDICALE

### DESCRIERE

Invenția se referă la obținerea de acoperiri bioactive pe bază de hidroxiapatită utilizând tehnici de depunere asistate electrochimic, utilizate pentru acoperirea implanturilor metalice fabricate din aliaj Ti6Al4V prin tehnologia de printare tridimensională (3D).

Ingineria tisulară este un domeniu interdisciplinar ce are ca scop obținerea de substituenți specifici utilizării în aplicațiile medicale și eludarea limitărilor existente în cazul tratamentelor clinice ce implică refacerea țesuturilor și organelor. O strategie eficientă de îmbunătățire a bioactivității suprafeței materialelor biomimetice implică o reproducere cât mai apropiată atât a organizării ierarhice cât și a proprietăților țesuturilor biologice, conducând astfel către obținerea/dezvoltarea de noi construcții funcționale pentru aplicațiile medicale. Structurile tridimensionale poroase sunt astfel concepute pentru a imita arhitectura și funcțiile matricei osoase extracelulare naturale, oferind un suport pentru creșterea țesutului dorit. Dezvoltarea rapidă a tehnologiilor de printare 3D ce utilizează materiale metalice și polimerice, permite obținerea și fabricarea de structuri cu geometrii complexe cu o înaltă precizie și ușurință, deschizând astfel noi oportunități tehnologice. Aceste metode prezintă avantaje precum dezvoltarea de structuri complexe alcătuite din structuri plane și compacte, îmbinate cu structuri clasice de tip plasă [1-3] și structuri poroase cu formă neregulată [4,5]. Experimentele *in vitro* realizate pe culturi celulare confirmă faptul că utilizarea unor astfel de structuri cu geometrii complexe dezvoltate prin printare 3D au un rol benefic asupra regenerării țesuturilor funcționale, evidențiind o distribuție uniformă a celulelor în întreaga structură [6-13]. Utilizarea tehnologiei de printare 3D și de obținere a structurilor ce imită țesuturile osoase dure reprezintă totodată un mare potențial în medicina personalizată. Deși au fost realizate studii ample de cercetare, dezvoltarea unei structuri poroase ideale nu a fost încă posibilă, obținerea acesteia în vederea înlocuirii și redării funcționalității țesuturilor/organelor fiind considerată crucială și o precerință în domeniul ingineriei tisulare. Cu toate că, tehnologia de printare 3D utilizată în prezent este capabilă să redea la un grad foarte fin arhitectura complexă a osului natural, o biofuncționalizare adecvată, din punct de vedere chimic nu este încă posibilă cu materialele disponibile acestei tehnici (fie ele metalice sau polimerice), aceasta nepermițând dezvoltarea de materiale inteligente și complexe cu proprietăți prestabilite.

Două dintre problemele semnificative întâlnite sunt date de compoziția chimică și topografia suprafeței implanturilor fabricate prin printarea 3D. Astfel, următorul pas promițător constă în post-procesarea structurilor poroase implantabile obținute prin printare 3D, utilizând tehnici de modificare a suprafețelor și acoperirea acestora cu materiale avansate în vederea îmbunătățirii biocompatibilității, stabilității chimice la contactul cu mediile fiziologice precum și creșterea duratei de viață a implanturilor în organismul uman.

Datorită abilității crescute de biomineralizare precum și a caracterului activ pe care îl prezintă, acoperirile pe bază de ceramici bioactive, sunt în prezent cele mai promițătoare soluții în vederea creșterii capacității de osteointegrare a structurilor poroase obținute prin printare 3D [1,2,4-7,14,15]. Dintre diferitele tipuri de apatită existente, **Hidroxiapatita (HAp)** este cea mai cunoscută și utilizată ceramică, ca și acoperire, datorită unei bune biocompatibilități cu sistemul osos uman, tocmai datorită similitudinii cu hidroxiapatita naturală ce se regăsește în țesuturile dure osoase [16-24]. În prezent, mai multe tipuri de apatite sintetice sunt disponibile din punct de vedere comercial, și utilizate în aplicații medicale, precum refacerea, augumentarea și substituția țesuturilor osoase dure dar și pentru acoperirea implanturilor dentare și ortopedice [25,26].

Acoperirile cu HAp disponibile din punct de vedere comercial sunt predominant obținute prin tehnica pulverizării în plasmă și au o grosime a stratului cuprinsă între 25 și 150  $\mu\text{m}$ . Cu toate acestea trebuie menționat că astfel de acoperiri prezintă dezavantaje precum o aderență slabă, neuniformitate a acoperirii pe suprafață și slab control asupra structurii cristaline a HAp obținute [27-31]. În urma utilizării structurilor tridimensionale poroase mai pot fi identificate și alte probleme, deoarece nivelele exterioare ale structurii pot bloca nivelele inferioare făcând astfel dificilă realizarea unei acoperirii în profunzime și implicit a întregii structuri tridimensionale.

În prezent, o atenție deosebită este direcționată către tehnicile alternative, care permit o depunere eficientă, cu un bun control al proprietăților și o structură cristalină adecvată a stratului de HAp [26,32-34]. Depunerile asistate electrochimic (ED) sunt considerate ca fiind una dintre tehnicile cele mai versatile în acoperirea structurilor poroase tridimensionale metalice obținute prin tehnici de printare 3D. ED este eficientă din punct de vedere al costurilor și nu necesită echipamente complexe care să funcționează în medii speciale. De asemenea, permite obținerea de acoperiri cu structură cristalină ridicată, tensiuni reziduale scăzute și este capabilă să acopere integral structuri cu geometrii complexe și/sau poroase [16,17,21-23]. Mai mult, ED asigură un bun control al proprietăților și al morfologiei acoperirilor rezultate prin reglarea parametrilor de depunere, cum ar fi potențialul și densitatea



curentului aplicat, timpul de depunere, temperatura, concentrația și valoarea pH-ului electrolitului [35–37]. De asemenea, un rol important în mecanismul de nucleație și creștere a HAp este jucat de structura și orientarea cristalografică a substratului metalic. Acest mecanism este în strânsă concordanță cu procesul *in vivo* de biomineralizare care conduce la formarea dinților și a oaselor sau calculi urinari [38]. Una dintre posibilitățile de a modifica fazele cristaline a componentelor metalice obținute prin printare 3D constă în expunerea suplimentară la temperatură și presiune [39], combinată cu prelucrarea mecanică sau alte tipuri de tratamente mecanice de modificare a suprafeței. Fiecare etapă suplimentară de post-procesare se adaugă la costul produsului final, iar unele dintre modalitățile de post-procesare dorite sunt dificil de realizat (de exemplu, în cazul structurilor poroase și a celor de tip plasă). Astfel, din punct de vedere industrial sunt de dorit identificarea și adoptarea de metode viabile pentru realizarea de acoperiri cu structură și proprietăți prestabilite direct pe suprafețele implanturilor cu structură complexă (poroase sau de tip plasă) fabricate prin tehnologii de printare 3D.

Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unor straturi bioactive pe baza de hidroxiapatită utilizând tehnicile de depunere asistate electrochimic pe substrat metalic de Ti6Al4V realizat prin tehnologia de printare tridimensională (3D). Aceste straturi determină biofuncționalizarea suprafeței implanturilor poroase din aliaj Ti6Al4V, comparativ cu cele neacoperite, conducând la o refacere rapidă a structurii osoase în zona afectată.

Proprietățile superioare ale straturilor de HAp, care fac obiectul invenției, sunt generate de transformarea suprafeței implanturilor într-o suprafață cu caracter bioactiv, cu rată scăzută de degradare în mediul corpului uman și cu un grad osteoconducitiv ridicat. Straturile de hidroxiapatită obținute, conform invenției, prezintă următoarele avantaje: structură cu morfologie aciculară de dimensiuni nanometrice (~ 30 nm); protecție eficientă la acțiunea agenților corozivi care se găsesc în organismul uman; o bună capacitate de biomineralizare, evidențiată prin obținerea unei suprafețe complet acoperite cu un strat uniform și compact de apatită nou formată.

Acoperirile bioactive, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere asistată electrochimic (ED) și anume tehnica potențiodinamică, utilizând două soluții electrolitice (mediu ușor acid cu pH=5 și aproape neutru cu pH=6). Electrolitul a fost pregătit prin dizolvarea pe rând a următoarelor substanțe: azotat de calciu ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) și fosfat di-acid de amoniu ( $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ), în apă ultra-pură (ASTM I).

Au fost utilizați două tipuri de electroliți după cum urmează: primul electrolit a fost utilizat așa cum a fost obținut, prezentând o valoare a pH-ului de 5; cel de-al doilea electrolit a

fost obținut prin ajustarea pH-ului la valoarea 6 a primului electrolit, utilizând o soluție 1M NaOH. Valoarea pH-ului 5 a fost selectată deoarece este cunoscut faptul că în zona proximală a inserării chirurgicale a implantului, pH-ul poate ajunge la valori scăzute ( $\sim 4$ ), fapt ce poate fi datorat infecțiilor asociate interfeței țesut/implant sau poate fi cauzată de însăși intervenția chirurgicală, aceasta fiind o experiență traumatizantă pentru corpul uman [40]. Depunerea a fost efectuată la  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) sub agitare continuă a electrolitului timp de aproximativ 2 ore.

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

Acoperirile, conform invenției, sunt realizate din HAp, cu grosimi totale cuprinse între 3 și 5  $\mu\text{m}$ . Indiferent de valoarea pH-ului electrolitului, suprafața substratului metalic Ti6Al4V este complet acoperită cu HAp. Valoarea raportului Ca/P pentru acoperirile HAp realizate prin ED variază între 1,32 și 1,51. Depunerile realizate în electroliți ușor acizi duc la obținerea unei morfologii formate din cristale de dimensiuni mai mari, evidențiind o bună dezvoltare a acestora, sub formă de plachete. Alternativ, depunerea în electrolit cu o valoare a pH-ului mai apropiată de cea neutră a dus la obținerea unei morfologii cu cristale de dimensiuni mai mici. Dimensiunea medie a cristalelor este de maxim 500 nm. Acoperirile prezintă o bună rezistență la coroziune în soluție biologică simulată (SBF) la  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Porozitatea (P) acoperirilor este sub 0,15 %, iar eficiența protecției la atacul coroziv ( $P_e$ ) este mai mare de 80%. Evaluarea *in vitro* a bioactivității a evidențiat câștigul de masă raportat la unitatea de suprafață a probelor de 5,8 și 6,8  $\text{mg}/\text{cm}^2$  după 21 de zile de imersie în SBF, indicând o bună capacitate de biomineralizare precum și un caracter bioactiv ridicat.

Un exemplu de realizare a unui strat bioactiv de ceramică este cel constituit din stratul de HAp obținut într-o soluție cu  $\text{pH}=5$ . Suprafața substratului (Ti6Al4V) este complet acoperită cu HAp. Acoperirile prezintă o morfologie a suprafeței formată din cristale sub formă de plachete, evidențiind o structură poroasă. Raportul Ca/P prezintă o valoare de 1,32. Acoperirile prezintă o valoare ridicată a eficienței protecției la atacul coroziv de  $\sim 88,9\%$  și o porozitate scăzută de 0,14 %, indicând o creștere a rezistenței la coroziune a substratului Ti6Al4V. După testele de bioactivitate realizate la diferiți timpi de imersie, acoperirile realizate, prezintă un raport Ca/P mai mare decât cel al HAp stoichiometrică după cum urmează: după 1 zi = 1,83; 3 zile = 1,79; 7 zile = 1,76; 14 zile = 1,80; 21 zile = 1,89. Masele câștigate raportate la unitatea de suprafață sunt după cum urmează: după 1 zi = 0,05 mg; 3 zile = 0,10 mg; 7 zile = 0,67 mg; 14 zile = 1,07 mg; 21 zile = 5,87 mg. Imersarea în SBF timp de 21 de zile indică formarea unei mase de apatită considerabilă, fapt ce evidențiază o bună bioactivitate și capacitate de biomineralizare.

Un alt exemplu de realizare a unui strat bioactiv de ceramică este cel constituit din stratul de hidroxiapatită obținut într-o soluție cu pH=6. Suprafața substratului Ti6Al4V este complet acoperită cu HAp. Acoperirile prezintă o morfologie a suprafeței formată din cristale aciculare. Aceste cristale aciculare sub formă de plachete sunt crescute perpendicular pe suprafața substratului. Raportul Ca/P prezintă o valoare de 1,51. Dimensiunea medie a cristalelor este de maxim 250 nm. Acoperirile prezintă o valoare ridicată a eficienței protecției la atacul coroziv,  $P_e$  fiind 93%, și o porozitate scăzută de 0,09 %, indicând o bună rezistență la coroziune. După testele de bioactivitate efectuate la diferiți timp de imersie, acoperirile realizate, prezintă un raport Ca/P mai mic decât cel al HAp stoichiometrice după cum urmează: după 1 zi = 1,53; 3 zile = 1,51; 7 zile = 1,49; 14 zile = 1,60; 21 zile = 1,59. Masele câștigate raportate la unitatea de suprafață sunt după cum urmează: după 1 zi = 0,56 mg; 3 zile = 1,03 mg; 7 zile = 1,85 mg; 14 zile = 2,28 mg; 21 zile = 6,89 mg. Imersarea în SBF timp de 21 de zile indică formarea unei mase de apatită considerabilă, fapt ce evidențiază o bună bioactivitate și capacitate de biomineralizare.



**ACOPERIRI BIOACTIVE DE HIDROXIAPATITĂ OBȚINUTE PRIN  
ELECTRODEPUNERE UTILIZATE ÎN SCOPURI MEDICALE**

**REVENDICĂRI**

1. Acoperiri bioactive, **caracterizate prin aceea că** sunt formate din hidroxiapatită, având grosimi totale cuprinse între 3 și 5  $\mu\text{m}$ , au raportul Ca/P cuprins între 1,32 și 1,51 și dimensiunea cristalelor de maxim 500 nm.
2. Acoperiri de hidroxiapatită bioactive, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** sunt rezistente la coroziune în SBF la 37 °C, au o porozitate mai mică de 0,15 % și o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 80%, masele câștigate raportate la unitatea de suprafață au prezentat valori de aproximativ 7  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , după imersarea în SBF timp de 21 de zile.

