



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00821**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2022** BOPI nr. **8/2022**

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

(73) Titular:

- **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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

DONG-YANG LIN, XIAO-XIANG WANG, "PREPARATION OF HYDROXYAPATITE COATING ON SMOOTH IMPLANT SURFACE BY ELECTRODEPOSITION", CERAM. INT., VOL. 37(1), PP. 403-406, 2011; NIK NORZIEHANA CHE ISA, YUSAIRIE MOHD AND NORJANAH YURY, "ELECTROCHEMICAL DEPOSITION AND CHARACTERIZATION OF HYDROXYAPATITE (HAp) ON TITANIUM SUBSTRATE", KUALA LUMPUR, 2012; CN 103014801 (A)

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



RO 133246 B1

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

5 Este cunoscut din articolul "**Preparation of hydroxyapatite coating on smooth
implant surface by electrodeposition**"- Dong-YangLin, Xiao-Xiang Wang, *Ceram. Int.*
7 **2011, vol. 37 (1), pag. 403-406** un procedeu pentru depunerea unui strat de hidroxiapatită
pe o suprafață plană a unui implant. Specimenele fiind inițial expuse la electrodepunere
9 prin aplicarea unui potențial de -1,8 V (față de Ag/AgCl) într-o soluție mixtă de
0,042 M_{Ca}(NO₃)₂·4H₂O și 0,025 M, NH₄H₂PO₄ la 85°C timp de 5 s, și apoi în soluție de NaOH
timp de 30 min.

11 De asemenea, este cunoscut din articolul "**Electrochemical Deposition and
Characterization of Hydroxyapatite (HAp) on Titanium Substrate**", Nik Norziehana Che
13 **Isa, Yusairie Mohd and Norjanah Yury, 5-6 May 2012, Kuala Lumpur, Malaysia** faptul că
hidroxiapatita (HAp) este un material important pentru implanturile medicale fiind asemănător
15 osului natural, iar prin combinarea caracteristicilor hidroxiapatitei cu rezistența ridicată și
duratea metalelor este indicată astfel încât hidroxiapatita obținută prin electrodepunere a
17 fost utilizată cu succes pentru acoperirea titanului (Ti).

19 Este cunoscută din cererea de brevet **CN 103014801 (A)** o metodă de preparare prin
electrodepunerea hidroxiapatitei pe suprafața titanului sau a unui aliaj de titan, metoda
cuprinde: pe un substrat de titan pretratată utilizat ca și catod și a unei plase de titan placate
21 cu platină ca anod, încălzirea unei soluții de electrolitice pentru electrodepunere /galvanizare
la o temperatură constantă de 40-80°C și aplicarea unui curent constant

23 Ingineria tisulară este un domeniu interdisciplinar ce are ca scop obținerea de
substituenți specifici utilizării în aplicațiile medicale și eludarea limitărilor existente în cazul
25 tratamentelor clinice ce implică refacerea țesuturilor și organelor. O strategie eficientă de
îmbunătățire a bioactivității suprafeței materialelor biomimetice implică o reproducere cât mai
27 apropiată atât a organizării ierarhice cât și a proprietăților țesuturilor biologice, conducând
astfel către obținerea/dezvoltarea de noi construcții funcționale pentru aplicațiile medicale.
29 Structurile tridimensionale poroase sunt astfel concepute pentru a imita arhitectura și funcțiile
matricei osoase extracelulare naturale, oferind un suport pentru creșterea țesutului dorit.
31 Dezvoltarea rapidă a tehnologiilor de printare 3D ce utilizează materiale metalice și poli-
merice, permite obținerea și fabricarea de structuri cu geometrii complexe cu o înaltă precizie
33 și ușurință, deschizând astfel noi oportunități tehnologice. Aceste metode prezintă avantaje
precum dezvoltarea de structuri complexe alcătuite din structuri plane și compacte, îmbinate
35 cu structuri clasice de tip plasă [Tan X. P.; Tan Y. J.; Chow C. S. L.; Tor S. B.; Yeong W.
Y., *Materials Science and Engineering C.* 2017, pp 1328-1343; Zhang, X.-Y.; Fang, G.;
37 Zhou, J. *Materials (Basel).* 2017, 10 (1), pag. 50; Dumas, M.; Terriault, P.; Brailovski, V.
Mater. Des. 2017, pag. 121, 383-392] și structuri poroase cu formă neregulată [Murr, L. E.;
39 Gaytan, S. M.; Martinez, E.; Medina, F.; Wicker, R. B. *Int. J. Biomater.* 2012, 2012, ID
245727; Hernandez-Nava E.; Smith, C. J.; Derguti, F.; Tammam-Williams, S.; Leonard,
41 F.; Wimers, P. J.; Todd, L; Goodall, R. *Acta Mater.* 2015, 85, 387-395]. Experimentele *in*
vitro realizate pe culturi celulare confirmă faptul că utilizarea unor astfel de structuri cu
43 geometrii complexe dezvoltate prin printare 3D au un rol benefic asupra regenerării țesuturilor
funcționale, evidențiind o distribuție uniformă a celulelor în întreaga structură [Peltola, S. M;
45 Melchels, F. P. W.; Grijpma, D. W.; Kellomäki, M. *Ann. Med.* 2008, 40 (4), 268-280;
Abdelaal O. A. M.; Darwish, S. M. H. *Adv. Struct. Mater.* 2013, 29, 33-54; Yeong, W.-Y.;
47 Yeong, W. Y.; Chua, C.-K.; Chua, C. K.; Leong, K.-F.; Leong, K. F.; Chandrasekaran, M.

Trends Biotechnol. 2004, 22 (12), 643-652; Lantada A. D.; Morgado, P. L. Annu Rev BiomedEng 2012, 14, (July 2016), 73-96; Yang, S.; Leong, K.-F.; Du, Z.; Chua, C.-K. Tissue Eng. 2002, 8 (1), 1-11; An, J.; Teoh, J. E. M.; Suntornnond, R.; Chua, C. K. Engineering, 2015,1 (2), 261-268; Li, M. G.; Tian, X. Y.; Chen, X. B. Biofabrication 2009,1 (3), 32001; Maher, P. S.; Keatch, R. P.; Donnelly, K. RapidPrototyp. J. 2010,16 (2), 116-123].

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. 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 [Lin, D. Y.; Wang, X. X. *Ceram. Int.* 2011, 37 (1), 403-406; ZHAO, X.; YANG, L.; ZUO, Y.; XIONG, J. *Chinese J. Chem. Eng.* 2009, 17 (4), 667-671; Cox, S. C; Thornby, J. A.; Gibbons, G. J.; Williams, M. A.; Mallick, K. K. *Mater. Sci. Eng. C* 2015, 47,237-247; Leukers, B.; Gulkan, H.; Irsen, S. H.; Milz, S.; Tille, C; Schieker, M.; Seitz, H. In *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2005, Vol. 16, pp 1121-1124; Miao, X.; Hu, Y.; Liu, J.; Huang, X. *Mater. Sci. Eng. C* 2007, 27 (2), 257-261].

În prezent, mai multe tipuri de apatite sintetice sunt disponibile din punct de vedere comercial, și utilizate în aplicații medicale, precum refacerea, augmentarea și substituția țesuturilor osoase dure dar și pentru acoperirea implanturilor dentare și ortopedice .

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 μm. 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. În urma utilizării stucturilor 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.

1 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
3 stratului de HAp. Depunerile asistate electrochimic (ED) sunt considerate ca fiind una dintre
tehnicile cele mai versatile în acoperirea structurilor poroase tridimensionale metalice
5 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,
7 permite obținerea de acoperiri cu structură cristalină ridicată, tensiuni reziduale scăzute și
este capabilă să acopere integral structuri cu geometrii complexe și/sau poroase. Mai mult,
9 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
11 depunere, temperatura, concentrația și valoarea pH-ului electrolitului. De asemenea, un rol
important în mecanismul de nucleație și creștere a HAp este jucat de structura și orientarea
13 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
15 urinari. Una dintre posibilitățile de a modifica fazele cristaline a componentelor metalice
obținute prin printare 3D constă în expunerea suplimentară la temperatură și presiune,
17 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
19 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
21 de dorit identificarea și adoptarea de metode viabile pentru realizarea de acoperiri cu
structură și proprietăți prestabilite direct pe suprafețele implanturilor cu structură complexă
23 (poroase sau de tip plasă) fabricate prin tehnologii de printare 3D.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, constă în obținerea unor straturi
25 bioactive pe baza de hidroxiapatită utilizând tehnicile de depunere asistate electrochimic pe
substrat metalic realizat prin tehnologia de printare tridimensională (3D).

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

35 Acoperirile bioactive, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere
asistată electrochimic (ED) și anume tehnica potențiodinamică, utilizând două soluții
37 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 ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)
39 și fosfat di-acid de amoniu ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$), în apă ultra-pură (ASTM I).

41 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
43 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 (~ 4),
45 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.
47 Depunerea a fost efectuată la 75°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) sub agitare continuă a electrolitului timp de
aproximativ 2 h.

RO 133246 B1

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.	1
Acoperirile, conform invenției, sunt realizate din HAp, cu grosimi totale cuprinse între 3 și 5 μm . 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 maximum 500 nm. Acoperirile prezintă o bună rezistență la coroziune în soluție biologică simulată (SBF) la 37°C. Porozitatea (P) acoperirilor este sub 0,15%, iar eficiența protecției la atacul coroziv (P_e) este mai mare de 80%. Evaluarea <i>in vitro</i> a bioactivității a evidențiat câștigul de masă raportat la unitatea de suprafață a probelor de 5,8 și 6,8 mg/cm^2 după 21 de zile de imersie în SBF, indicând o bună capacitate de biomineralizare precum și un caracter bioactiv ridicat.	3 5 7 9 11 13
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 ~ 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 stoichiometrice 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.	15 17 19 21 23 25 27
Un alt exemplu de realizare a unui strat bioactiv de ceramică este cel constituit din stratul de hidroxiapatită obținut într-o soluție cu $\text{pH} = 6$. 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 maximum 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.	29 31 33 35 37 39 41

RO 133246 B1

1

Revendicări

3

1. Acoperiri bioactive de hidroxiapatită pe substrat metalic Ti6Al4V, **caracterizate prin aceea că**, au grosimi totale cuprinse între 3 și 5 μm , au raportul Ca/P cuprins între 1,32 și 1,51 și dimensiunea cristalelor de maximum 500 nm.

5

7

2. Acoperiri bioactive de hidroxiapatită conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că**, sunt rezistente la coroziune în SBF la 37°C, au o porozitate mai mică de 0,15%, o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 80%, iar masele câștigate raportate la unitatea de suprafață au prezentat valori de aproximativ 7 mg/cm², după imersarea în SBF timp de 21 de zile.

9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 384/2022