



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00121

(22) Data de depozit: 22/02/2018

(41) Data publicării cererii:  
30/08/2019 BOPI nr. 8/2019

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA POLITEHNICA  
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:  
• VLADESCU ALINA, 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;  
• COTRUT COSMIN MIHAI,  
STR. MOHORULUI NR. 6, BL. 17, SC. 5,  
AP. 67, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• PARAU ANCA CONSTANTINA,  
STR. ISACCIEI NR. 15A, BL. 15A-15B, SC. A,  
AP. 9, TULCEA, TL, RO;  
• CONSTANTIN LIDIA RUXANDRA,  
STR.ÎNVIŢĂTORILOR NR.3, AP.7, ET.2,  
BRAGADIRU, IF, RO

(54) ÎMBUNĂȚĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII IMPLANTURILOR  
ORTOPEDICE PRIN ACOPERIRI CU HIDROXIAPATITĂ  
DOPATĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui material biocompatibil pentru implanturi ortopedice. Procedeu conform invenției constă în depunerea din fază de vapori în plasmă conținând atomi și ioni rezultați prin pulverizarea a două ținte realizate din hidroxiapatită și carbură de siliciu, eventual, argint, oxid de titan, precum și argon utilizat drept gaz reactiv, la o putere pe catodzi de 0,6 și 50 W, la temperaturi de

600...800°C, timp de depunere 360 min, rezultând straturi cristaline de hidroxiapatită cu 1...15% atm elemente de dopare, cu raport Ca/P de 1, 64...1,72, având grosimi de 100...500 nm, cu o bună aderență la substrat și abilități de bioactivitate îmbunătățite.

Revendicări: 2



18

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MARCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2018 0121
Data depozit 22-02-2018

## ÎMBUNĂTĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII IMPLANTURILOR ORTOPEDICE PRIN ACOPERIRI CU HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ

### DESCRIERE

Invenția se referă la acoperirea suprafeței implanturilor ortopedice cu straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită cu scopul de a îmbunătăți abilitățile de biomineralizare și biodegradare ale implanturilor metalice utilizate în ortopedie.

Biomateriale din care sunt realizate implanturile ortopedice metalice sunt oțelurile inoxidabile, titanul și aliajele sale. În practica medicală, acestea prezintă o slabă legătură cu osul [1,2], care conduce la respingerea implanturilor de către organismul uman, fiind astfel necesară o nouă intervenție chirurgicală [1-4]. Biomaterialele utilizate pentru realizarea implanturilor trebuie să îndeplinească în principal două cerințe: un modul de elasticitate apropiat de cel al țesutului osos și o bună rezistență la atacul mediului biologic din organism, denumită și biostabilitate sau biomineralizare. În ultimii ani domeniul s-a dezvoltat semnificativ, însă nu există o soluție ideală pentru o acceptare rapidă și totală pe termen lung a implanturilor ortopedice. La nivel mondial, pentru îmbunătățirea calității și rezistenței implanturilor metalice ortopedice s-a optat pentru modificarea superficială a suprafeței acestora prin acoperirea suprafeței lor cu straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită cu abilități de biodegradare, bioactivitate și biomineralizare superioare la contactul cu mediul biologic [5-13]. Astfel, în generația actuală de implanturi se tinde spre găsirea unei soluții de activare a suprafețelor implanturilor metalice cu scopul de a le transforma în implanturi acoperite cu materiale inteligente, cu rată de degradare controlată în vederea susținerii dezvoltării naturale a noului țesut dur – osului, dar și cu proprietăți bioactive prin dezvoltarea de noi fosfați de calciu. Hidroxiapatita – având formula  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , reprezintă compusul de bază în majoritatea materialelor bioactive utilizate în medicină [1,2,5,7,10]. Cu toate că este cunoscut faptul că hidroxiapatită ajută formarea osoasă, ea prezintă și unele dezavantaje, și anume are o viteză de degradare mare la contactul cu mediul biologic, o duritate mică, o aderență slabă la suprafețele metalice, o rezistență scăzută la fracturare și abilități antibacteriene scăzute [1-13]. În literatura de specialitate se găsesc numeroase informații privind metode de creștere a rezistenței la degradare a hidroxiapatitei. Cea mai comună metodă este aceea de a adăuga diverse elemente în matricea hidroxiapatitei cum ar fi Ti, Si, Zn, Ag,  $\text{Si}_3\text{N}_4$ ,  $\text{ZrO}_2$  sau  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , bine cunoscute pentru proprietățile lor mecanice superioare [5-13]. Ca și tehnologii de adăugare a acestor elemente în structura hidroxiapatitei sunt nenumerate, demonstrându-se că utilizarea acestora nu afectează abilitățile bioactive [5-13]. Invenția se referă la acoperirea implanturilor ortopedice cu straturi pe bază de hidroxiapatită obținute prin adăugarea unor

elemente ca Si, Ti și Ag în structura stratului de hidroxiapatită, în vederea diminuării ratei de degradare și, respectiv, îmbunătățirea abilităților de protejare la atacul bacteriilor.

Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unor acoperiri cu rată controlată a biodegradării în soluții biologice sintetice, sub formă de straturi subțiri de hidroxiapatită dopată cu Si, Ti și/sau Ag care determină biomineralizarea suprafeței implanturilor metalice ortopedice acoperite, comparativ cu cele acoperite doar cu hidroxiapatită sau neacoperite, conducând la o refacere mult mai rapidă a structurii osoase în zona afectată oferind totodata și proprietăți antibacteriene datorate elementelor de dopare,

Straturilor pe bază de hidroxiapatită dopată, care fac obiectul invenției, au ca scop activarea suprafeței implanturilor într-o suprafață cu caracter bioactiv, cu rezistență superioară la coroziune în mediul corpului uman, care să asigure o ancorare rapidă a implantului imediat după implantare și astfel să fie eliminată o posibilă operație de revizie necesară în cazul unei respingeri a implantului de către organism. Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, sunt realizate dintr-un compus care conține hidroxiapatită și anumite cantități de Si, Ti și Ag. Straturilor pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, au următoarele avantaje:

- aderență bună la substraturi metalice,
- rugozității de ordinul nanometrilor,
- sunt hidrofile,
- abilități de bioactivitate îmbunătățite prin rata de degradare scăzută și capacitate mare de biomineralizare prestabilite în medii ca DMEM, PBS și SBF la 37°C.

Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere din fază fizică de vapori (pulverizare magnetron în regim de radio frecvență), într-o plasmă ce conține atomi și ioni rezultati prin pulverizarea a doua ținte realizate din hidroxiapatită și a uneia din carbura de siliciu, sau a argintului sau a oxidului de titan, precum și argon - utilizat ca gaz reactiv. Puterea aplicată pe catodi este cuprinsă între 0,6 și 50 W, fiind dependentă de natura catodului utilizat pentru depunere. Debitul de argon a fost variat între 5 și 8 cm<sup>3</sup>/min. Realizarea straturilor a fost efectuată la temperaturi cuprinse între 600° și 800°, astfel încât să fie obținute straturi cristaline pe bază de hidroxiapatită. Timpul de depunere a fost de maxim 360 min.

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, sunt realizate din straturi subțiri de tip (HAP+Si) sau (HAP+Ti) sau (HAP+Ag) sau (HAP+Si+Ag) sau

16

(HAP+Ti+Ag), în care Ti, Si sau Ag sunt elemente de dopare fiind cuprinse între 1 și 15% at., iar raportul Ca/P fiind cuprins între 1,64 și 1,72, cu grosimi totale cuprinse între 100 și 500 nm. Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată prezintă o bună aderență la substrat, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere ("nanoscratch test") fiind de 5 – 15 mN. Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată sunt hidrofile, unghiul de contact fiind  $< 30^\circ$ . Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată au rugozități medii  $< 20$  nm. Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată prezintă densități ale curentului de coroziune  $< 500$  nA/cm<sup>2</sup>, înregistrat în urma teselor electrochimice efectuate la temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , în soluție biologică simulată SBF (pH= 7,4), soluție tampon fosfat PBS (pH=7,4) și soluție Dulbecco DMEM (pH=7,4), scopul fiind acela de a crea un mediu cât mai apropiat celui din corpul uman. Straturile prezintă abilități de bioactivitate importante după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM (în cazul biomineralizării s-a înregistrat o creștere în greutate de maxim 1,65 mg, iar în cazul biodegradării o pierdere în greutate de maxim 0,13 mg).

Un exemplu de realizare a unui strat pe bază de hidroxiapatită dopată este cel constituit din compusul HAP+Ag. Stratul conține 3% at. Ag, iar raportul Ca/P egal cu 1,71 și are o grosime de 190 nm, o rugozitate medie de 14 nm și prezintă o aderență ridicată la substrat, forța normală critică la testul de aderență prin zgâriere "nanoscratch test" fiind de 6 mN). Suprafața sa este hidrofila, unghiul de contact fiind de  $27^\circ$  la contactul cu soluția tip SBF. Stratul prezintă o densitate a curentului de coroziune de 85,1 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip SBF, de 315 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip PBS și 0,37 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip DMEM. Stratul prezintă abilități de bioactivitate superioare după 21 zile de imersare în SBF și DMEM având o creștere a masei de 1,65 mg, iar în PBS o scădere a masei de 0,085 mg.

Un alt exemplu de realizare a unui strat pe bază de hidroxiapatită dopată este cel constituit din compusul HAP+Si. Stratul conține 12% at. Si, iar raportul Ca/P egal cu 1,66 și are o grosime de 270 nm, o rugozitate medie de 2 nm și prezintă o aderență ridicată la substrat, forța normală critică la testul de aderență prin zgâriere "nanoscratch test" fiind de 8 mN). Suprafața sa este hidrofila, unghiul de contact fiind de  $22^\circ$  la contactul cu soluția tip SBF. Stratul prezintă o densitate a curentului de coroziune de 89,7 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip SBF, de 108,1 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip PBS și 1,9 nA/cm<sup>2</sup> în soluție tip DMEM. Stratul prezintă abilități de bioactivitate bune, după 21 zile de imersare în DMEM prezintă o creștere a masei de 0,53 mg, iar în SBF și PBS o scădere a masei de maxim 0,13 mg.

Dru

## ÎMBUNĂTĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII IMPLANTURILOR ORTOPEDICE PRIN ACOPERIRI CU HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ

### REVENDICĂRI

1. Material biocompatibil, **caracterizat prin aceea că** este sub formă din straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită dopată cu anumite cantități de Si, Ti și Ag, având concentrații cuprinse între 1 și 15% at., cu raportul Ca/P cuprins între 1,64 și 1,72, având grosimi totale cuprinse între 100 și 500 nm.
2. Straturile subțiri pe bază de hidroxiapatită dopată, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** prezintă o bună aderență la substrat, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere ("nanoscratch test") fiind de 5 – 15 mN, sunt hidrofile, unghiul de contact fiind < 30°, au rugozități medii < 20 nm, prezintă densități ale curentului de coroziune < 500 nA/cm<sup>2</sup>, înregistrat în urma testelor electrochimice efectuate la temperatura de 37±0,5°C, în soluție biologică simulată SBF (pH= 7,4), soluție tampon fosfat PBS (pH=7,4) și soluție Dulbecco DMEM (pH=7,4), prezintă abilități de bioactivitate importante după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM, înregistrându-se creșteri în greutate de maxim 1,65 mg (abilitate de biomineralizare) și pierderi în greutate de maxim 0,13 mg (rata de degradare).