



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2018 00121**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2023** BOPI nr. **6/2023**

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

(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:
• **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. ISACCEI NR. 15A, BL. 15A-15B, SC. A, AP. 9, TULCEA, TL, RO;**
• **CONSTANTIN LIDIA RUXANDRA, STR.ÎNVINGĂTORILOR NR.3, AP.7, ET.2, BRAGADIRU, IF, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 132335 (B); CN 101891174 (A); CN 105712737 (A)

(54) **MATERIAL BIOCOMPATIBIL SUB FORMĂ DE STRATURI SUBȚIRI DE HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ CU Si, Ti ȘI/SAU AG**



RO 133549 B1

1 Invenția se referă la acoperirea suprafeței implanturilor ortopedice cu straturi subțiri
pe bază de hidroxiapatită cu scopul de a îmbunătății abilitățile de biomineralizare și biode-
3 gradare ale implanturilor metalice utilizate în ortopedie.

Este cunoscut din brevetul **RO 132335 (B)** un procedeu de preparare a unui material
5 pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc în matrice de colagen, cu aplicații bio-medicale și
constă în aceea că se adaugă o soluție de (NH)HPO la un amestec cuprinzând $\text{Ca}(\text{NO})_x4\text{HO}$
7 și $\text{Zn}(\text{NO})_x6\text{HO}$, la o temperatură de 40°C, rezultând hidroxiapatită dopată cu zinc, sub formă
de pulbere care se adaugă într-un gel de colagen pentru a rezulta compuși gel cu un conținut
9 de colagen de 1,2%.

De asemenea, este cunoscută din cererea de brevet **CN 101891174 (A)** hidroxi-
11 apatita cu o structură de sferă și o metodă de preparare a acesteia cu o sare de calciu
solubilă în apă, fosfat acid și tartrat de sodiu și potasiu (un agent de fixare a structurii) care
13 servesc drept materii prime și care sunt supuse unei reacții solvotermale obținându-se
hidroxiapatită cu structură de sferă goală, cu mărimi uniforme a particulelor, forme unice,
15 dispersibilitate ridicată, suprafață specifică mare.

Este cunoscută din cererea de brevet **CN 105712737 (A)** o metodă de preparare a
17 unui material poros de hidroxiapatită dopată cu stronțiu și cuprinde etapele prin care 50-80%
pulbere de hidroxiapatită dopată cu stronțiu și 20-50% pulbere de agent de formare a porilor
19 de hidroxiapatită sunt amestecate, apoi se efectuează presare mecanică într-o matriță de
grafit și plasate într-un cuptor de sinterizare cu plasmă de descărcare pentru a fi sinterizat,
21 urmată de răcire la temperatura camerei.

Biomateriale din care sunt realizate implanturile ortopedice metalice sunt oțelurile
23 inoxidabile, titanul și aliajele sale. În practica medicală, acestea prezintă o slabă legătură cu
osul [L.L. Hench, S. Best, B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons (Eds.),
25 ***Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Inc, New York
(2004), p. 153**], [J.R. Davis, ***Hand Book of Materials for Medical Devices*, 1 st ed., ASM
27 *International*, 2003**], care conduce la respingerea implanturilor de către organismul uman,
fiind astfel necesară o nouă intervenție chirurgicală [P.Ducheyne, K.Healy, D.W.
29 ***Hutmaeher, D.W. Grainger, C. J.Kirkpatrick, Comprehensive Biomaterials*, (1 st Edition)
Elsevier Science (2011)**], [B. Leon, L. A. Jansen, ***Thin Calcium Phosphate Coatings for
31 *Medical Implants*, Springer, New York (2009)***]. Biomaterialele utilizate pentru realizarea
implanturilor trebuie să îndeplinească în principal două cerințe: un modul de elasticitate
33 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 semni-
35 ficativ, 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 implan-
37 turilor 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
39 biodegradare, bioactivitate și biomineralizare superioare la contactul cu mediul biologic.
Astfel, în generația actuală de implanturi se tinde spre găsirea unei soluții de activare a
41 suprafețelor implanturilor metalice cu scopul de a le transforma în implanturi acoperite cu
materiale inteligente, cu rată de degradare controlată în vederea susținerii dezvoltării natu-
43 rale 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
45 majoritatea materialelor bioactive utilizate în medicină. Cu toate că este cunoscut faptul că
hidroxiapatita ajută formarea osoasă, ea prezintă și unele dezavantaje, și anume are o viteză
47 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
[Preparation method for strong long-acting antibacterial silver-loaded nano-hydroxyapatite and product thereof, Ziang Chuan; Wu Jiyang; Dong Yinsheng; Guo Chao; Geng Yinxue; Li Qiang; Wang Qiaofeng; Zhang Limin; Yu Li, CN 20171480423].	3
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 adauga diverse elemente în matricea hidroxiapatitei cum ar fi Ti, Si, Zn, Ag, Si ₃ N ₄ , ZrO ₂ sau Al ₂ O ₃ , bine cunoscute pentru proprietățile lor mecanice superioare. Ca și tehnologii de adăugare a acestor elemente în structura hidroxiapatitei sunt nenumerate, demonstrându-se că utilizarea acestora nu afectează abilitățile bioactive [Method for hydroxyapatite obtaining, Belyaeva Snezhana Aleksandrovna, Nikolskij Viktor Mikhajlovich, RU 2641919 (C1) - 2018-01-23; Producing Calcium Phosphate Compositions, De Oliveira Lupercio Tarcisio, US 201715722599 20171002].	5
	7
	9
	11
	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.	15
	17
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui material biocompatibil sub formă de straturi subțiri de hidroxiapatită dopată cu Si, Ti și/sau Ag care determină biomineralizarea suprafeței implanturilor metalice ortopedice acoperite, cu rată controlată a biodegradării în soluții biologice sintetice, conducând la o refacere mult mai rapidă a structurii osoase în zona afectată oferind totodată și proprietăți antibacteriene datorate elementelor de dopare.	19
	21
	23
Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform 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.	25
	27
	29
Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, au următoarele avantaje:	31
- aderență bună la substraturi metalice;	33
- rugozității de ordinul nanometrilor;	
- sunt hidrofile;	35
- 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.	37
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 rezultați prin pulverizarea a două 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 ³ /min. Realizarea straturilor a fost efectuată la temperaturi cuprinse între 600°C și 800°C, astfel încât să fie obținute straturi cristaline pe bază de hidroxiapatită. Timpul de depunere a fost de maximum 360 min.	39
	41
	43
	45
Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.	47

RO 133549 B1

1 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
3 (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
5 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.
7 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
9 de hidroxiapatită dopată prezintă densități ale curentului de coroziune < 500 nA/cm²,
înregistrat în urma teselor electrochimice efectuate la temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, în soluție
11 biologică simulată SBF ($\text{pH} = 7,4$), soluție tampon fosfat PBS ($\text{pH} = 7,4$) și soluție Dulbecco
DMEM ($\text{pH} = 7,4$), scopul fiind acela de a crea un mediu cât mai apropiat celui din corpul
13 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 maximum
15 1,65 mg, iar în cazul biodegradării o pierdere în greutate de maximum 0,13 mg).

Un exemplu de realizare a unui strat pe bază de hidroxiapatită dopată este cel
17 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
19 substrat, forța normală critică la testul de aderență prin zgâriere "nanoscratch test" fiind de
6 mN). Suprafața sa este hidrofilă, unghiul de contact fiind de 27° la contactul cu soluția tip
21 SBF. Stratul prezintă o densitate a curentului de coroziune de 85,1 nA/cm² în soluție tip SBF,
de 315 nA/cm² în soluție tip PBS și 0,37 nA/cm² în soluție tip DMEM. Stratul prezintă abilități
23 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
25 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
27 substrat, forța normală critică la testul de aderență prin zgâriere "nanoscratch test" fiind de
29 8 mN). Suprafața sa este hidrofilă, unghiul de contact fiind de 22° la contactul cu soluția tip
SBF. Stratul prezintă o densitate a curentului de coroziune de 89,7 nA/cm² în soluție tip SBF,
31 de 108,1 nA/cm² în soluție tip PBS și 1,9 nA/cm² în soluție tip DMEM. Stratul prezintă abilități
de bioactivitate bune, după 21 zile de imersare în DMEM prezintă o creștere a masei de
33 0,53 mg, iar în SBF și PBS o scădere a masei de maximum 0,13 mg.

1. Material biocompatibil pe bază de hidroxiapatită dopată, **caracterizat prin aceea că**, este sub formă din straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită dopată cu Si, Ti și Ag, având concentrații cuprinse între 1...15% at., cu raportul Ca/P cuprins între 1,64 ...1,72, având grosimi totale cuprinse între 100... 500 nm. 3 5

2. Material biocompatibil sub formă de straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită dopată, conform revendicării 1, **caracterizat 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 $< 30^\circ$, au rugozități medii < 20 nm, prezintă densități ale curentului de coroziune < 500 nA/cm², 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. 7 9 11 13

