



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00806**

(22) Data de depozit: **03/12/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2022 BOPI nr. **6/2022**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU TEHNOLOGII IZOTOPICE ȘI MOLECULARE, STR.DONAT NR.67-103, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU FIZICA MATERIALELOR-INCDFM BUCUREȘTI, STR.ATOMIȘTILOR NR.405A, MĂGURELE, IF, RO;**
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "GRIGORE T. POPA" DIN IAȘI, STR.UNIVERSITĂȚII NR.16, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:
• **NAN ALEXANDRINA EMILIA, STR.SOMEȘULUI NR.5A, AP.21, FLOREȘTI, CJ, RO;**

• **TUDORAN CRISTIAN, STR. ARON DENSUȘIANU NR. 16, AP. 1, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **TURCU RODICA PAULA, STR.TITU MAIORESCU, NR.7, AP.4, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;**
• **SOFRONIE MIHAELA, STR.SOLDAT ENE MODORAN NR.3, BL.M93B, SC.1, ET.3, AP.17, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TOLEA FELICIA, BD.GENERAL VASILE MILEA NR.6, BL.A 4, AP.36, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CHIRIAC ALEXANDRU, STR.MITROPOLIT VARLAAM NR.1, BL.902, SC.B, ET.1, AP.4, IAȘI, IS, RO;**
• **POEATA ION, STR.POJARNICIEI, NR.12, ET.1, AP.2, IAȘI, IS, RO**

(54) **BIOMATERIALE FEROMAGNETICE CU MEMORIA FORMEI ACOPERITE CU POLIMERI BIOCOMPATIBILI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor biomateriale feromagnetice cu memoria formei acoperite cu polimeri biocompatibili cu aplicabilitate ca dispozitive medicale implantologice personalizate. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: activarea suprafeței metalice în plasmă rece la presiune atmosferică, pe ambele părți ale benzilor feromagnetice pe bază de FePd nedopate, respectiv, dopate cu ioni metalici diferiți de tip mangan și galiiu, aplicarea prin

pulverizare a unei soluții de metanol în care sunt dizolvați polimerii de tip poli(benzofuran-co-acid arilacetic) (PBAAA) și acid poliglutamic (PGA), uscarea benzilor la temperatura camerei timp de 24 h și spălare într-o baie de apă distilare, rezultând biomateriale funcționalizate hemocompatibile.

Revendicări: 3
Figuri: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



DESCRIEREA INVENȚIEI

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MARCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2020 00806
Data depozit 03-12-2020

**BIOMATERIALE FEROMAGNETICE CU MEMORIA FORMEI ACOPERITE CU
POLIMERI BIOCOMPATIBILI**

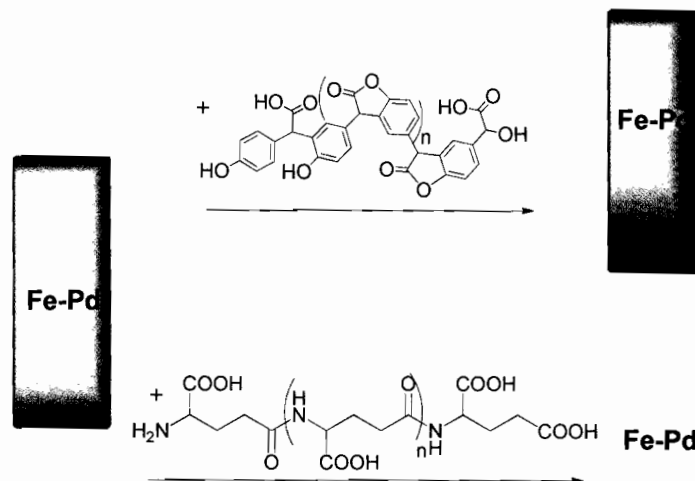
În general, prezenta invenție se referă la prepararea unor biomateriale feromagnetice cu memoria formei sub formă de benzi metalice pe bază Fe-Pd (30 at%Pd) nedopate respectiv dopate cu Ga și Mn acoperite cu două tipuri de polimeri biocompatibili, funcționalizare realizată cu scopul de a induce proprietăți anti-trombogenice/trombolitice pentru materialele rezultate. Aceste materiale sunt destinate aplicării lor ca sisteme implantologice personalizate fabricate din biomateriale avansate cu multiple căi de acțiune.

Acest brevet are ca subiect biofuncționalizarea benzilor feromagnetice cu memoria formei pe bază de Fe-Pd (30 at%Pd) nedopate și dopate cu diferiți ioni metalici, cu două tipuri de polimeri poli(benzofuran-co-acid arilactic) (PBAAA) și acid poliglutamic (PGA). Datorită proprietăților magneto-mecanice cât și a biocompatibilității, aliajele feromagnetice cu memorie de formă pe bază de Fe-Pd (30 at%Pd) sunt o clasă de materiale foarte promițătoare pentru utilizarea lor ca dispozitive medicale implantabile. Interacțiunea sânge-material este esențială pentru succesul acestor dispozitive medicale implantabile, tromboza fiind una dintre problemele principale asociate cu aplicarea clinică a materialelor în contact cu sângele, care poate provoca complicații grave la pacienți și, în final, eșecul funcționalității dispozitivului. Reacțiile la contactul cu sângele sunt influențate în principal de proprietățile fizice și chimice ale suprafeței implantului, prin urmare, toleranța poate fi realizată prin modificarea proprietăților suprafeței biomaterialelor. Prin dezvoltarea aliajelor metalice funcționalizate cu polimeri sintetici, unde se combină cele două proprietăți provenite de la partea metalică și cea provenită de la partea organică, s-a permis realizarea unor structuri implantabile avansate atât din punct de vedere al manevrabilității cât și al hemocompatibilității și integrării tisulare. Unele din principalele metode de testare *in-vitro* pentru evaluarea hemocompatibilității biomaterialelor cu aplicații în patologia cerebro-vasculară sunt reprezentate de testele de coagulare. Testele parțiale de tromboplastină (PTT) și timpul de protrombină (PT) sunt utilizate frecvent în testările clinice pentru monitorizarea terapiei anticoagulante sau pentru detectarea deficiențelor factorului de coagulare la pacienți,

fiind de asemenea, utilizate și pentru testarea compatibilității sanguine în industria dispozitivelor medicale reglementate prin ISO10993-4: 2009.

În prezent cele mai frecvente substanțe anticoagulante care se utilizează în studiile extinse pe sângele uman sunt: citratul de sodiu, heparină de sodiu și hirudină. În literatură sunt descrise acoperiri ale benzilor metalice Fe-Pd cu fibronectină sau vitronectină care sunt recunoscute de receptorii integrinei pe suprafața celulară [1]. Deși acoperirile compuse din liganzi care conțin tripeptida constituită din Arginină-Glicină-Aspartat (secvența RGD) pot promova bioactivitatea și osteointegrarea, numai peptidele RGD imobilizate susțin aderența celulelor *in-vitro* și pot media eficient tulpinile dintre celule și membranele Fe-Pd, în timp ce prezența peptidei RGD din mediul de cultură inhibă atașarea celulară [2]. Poli(L-lizina) este un alt biopolimer folosit în acoperirea benzilor metalice de tip Fe-Pd [3, 4]. Datorită faptului că deja se cunoaște efectul hidroxiapatitei asupra țesutului osos, acest biomineral a fost, de asemenea, folosit în acoperirea benzilor metalice Fe-Pd [5].

Tema principală a invenției este prepararea de noi materiale utilizabile ca dispozitive medicale implantabile pe bază de benzi feromagnetice cu memoria formei pe bază de Fe-Pd (30 at%Pd) și polimer biocompatibili având formula 1 descrisă mai jos:



Formula 1

Obiectivul prezentei invenții este acela de a obține noi materiale utilizabile ca dispozitive medicale implantabile pe bază de benzi feromagnetice cu memoria formei pe bază de Fe-Pd (30 at%Pd) și poli(benzofuran-co-acid arilacetic) respectiv acid poliglutamic, doi

polimeri biocompatibili. Pentru o legare cât mai eficientă și rezistentă atât din punct de vedere chimic cât și mecanic a acestor polimeri pe suprafața metalică, am ales ca un prim pas în funcționalizarea suprafeței metalice, tratarea acestora în plasmă rece. După tratarea suprafeței cu plasma aceste suprafețe sunt pulverizate cu polimerii aflați dizolvați inițial în metanol, pulverizarea fiind realizată sub presiune asigurându-se o legare foarte stabilă a celor doi polimeri pe suprafața benzilor metalice.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor:

Schema 1: Sinteza poli(benzofuran-*co*-acid arilacetic).

Schema 2: Sinteza acidului poliglutamic.

Schema 3: Funcționalizarea benzilor Fe-Pd nedopate respectiv dopate cu Mn și Ga cu poli(benzofuran-*co*-acid arilacetic).

Schema 4: Funcționalizarea benzilor Fe-Pd nedopate respectiv dopate cu Mn și Ga cu acid poliglutamic.

Figura 1: Microscopia electronică de scanare (SEM) pentru benzile Fe-Pd nedopate și dopate cu Mn respectiv Ga și acoperite cu poli(benzofuran-*co*-acid arilacetic), cu o scală de 100 μm . În Figura 1 avem spre comparație imaginile SEM ale probelor martor și ale benzilor metalice funcționalizate pe care se pot observa, în cazul celor patru benzi, diferențe în morfologia suprafeței date de acoperirea benzilor cu polimer biocompatibil.

Figura 2: Microscopia electronică de scanare (SEM) pentru benzile Fe-Pd nedopate și dopate cu Mn respectiv Ga și acoperite cu acid poliglutamic. În Figura 2 avem spre comparație imaginile SEM ale probelor martor respectiv ale benzilor metalice funcționalizate și se poate observa în cazul celor patru benzi diferența în morfologia suprafeței care este dată de acoperirea benzilor de polimerul biocompatibil acid poliglutamic.

Figura 3: Imagini de microscopie SEM și spectroscopie de raze X prin dispersie de energie (EDX) pentru benzile FePd martor nedopate respectiv dopate cu diferite metale. Din aceste spectre se pot determina procentele relative ale atomilor prezenți în structura acestor materiale, astfel în cazul benzilor metalice de tipul FePd-Mn₃₋₁₀ avem 51% Fe, 38,1% Pd și 1,4% Mn, benzile FePd-Mn₃₋₃₀ conțin 49,8% Fe, 16% Pd și 7,1% Mn, în cazul benzilor FePd-Ga₂₋₁₅ avem 51% C, 40,7% Pd și 1,7% Ga, iar 53% Fe respectiv 42,3% Pd sunt procentele atomice relative prezente în benzile de tipul FePd-Pd_{30-AQ}.

Figura 4: Imagini de microscopie SEM-EDX pentru benzile de Fe-Pd nedopate și dopate cu Mn, respectiv Ga funcționalizate cu PBAAA. Din aceste spectre se pot determina procentele relative ale atomilor prezenți în aceste materiale, dar mai ales identificarea prezenței atomului de carbon care era aproape inexistent sau în cantitate neglijabilă în benzile de FePd nedopate respectiv dopate dar nefuncționalizate. Astfel, în cazul benzilor FePd-Mn₃₋₁₀-PBAAA avem o cantitate atomică procentuală relativă de 6,47% C, benzile FePd-Mn₃₋₃₀-PBAAA conțin relativ 9,17% carbon, iar în cazul benzilor FePd-Ga₂₋₁₅-PBAAA avem 13,73% C cantitate relativă și o cantitate atomică relativă de carbon 10,13% pentru benzile de tipul FePd-Pd_{30-AQ}-PBAAA.

Figura 5: Imagini de microscopie SEM-EDX pentru benzile de Fe-Pd nedopate și dopate cu Mn respectiv Ga funcționalizate cu PGA. Din aceste spectre se pot determina procentele relative ale atomilor prezenți în aceste materiale, dar mai ales identificarea prezenței atomului de carbon (C) respectiv azot (N) care era aproape inexistent sau în cantitate neglijabilă în benzile de Fe-Pd nedopate și dopate dar nefuncționalizate. În cazul benzilor funcționalizate de tipul FePd-Mn₃₋₁₀-PGA au fost determinate următoarele procente atomice relative 7,29% C respectiv 1,8% N, pentru proba FePd-Mn₃₋₃₀-PGA sunt 7,1% C și 2,07% N procente atomice relative, proba FePd-Ga₂₋₁₅-PGA are un conținut de 6,65% C respectiv 0,87 %N, în cazul benzilor funcționalizate FePd-Pd_{30-AQ}-PGA au fost determinate următoarele procente atomice relative 9,9% C respectiv 2,8% N.

Pentru prepararea materialelor cu memoria formei funcționalizate pentru aplicații ca dispozitive medicale implantologice, se realizează în primă fază sinteza celor doi polimeri biocompatibili poli(benzofuran-*co*-acid arilacetic) (PBAAA) respectiv acid poliglutamic (PGA). Cu scopul pregătirii suprafeței benzilor pe baza de Fe-Pd pentru acoperirea cu polimerii biocompatibili, acestea vor fi curățate în plasmă rece la presiune atmosferică.

Gazul plasmogen este constituit din heliu, argon și gaz de proces (aer sintetic, azot, etc.) fiind produs într-un generator portabil de plasma rece cu funcționare la presiune atmosferică.

Descărcarea utilizată este de tip *DBD* (descărcare cu barieră dielectrică) generată în impulsuri, densitatea de curent în plasmă este de 12 mA/cm² iar concentrația electronilor este $N = 190 \cdot 10^6/\text{cm}^3$ (pentru puterea de intrare 50W). Tratarea suprafeței în plasmă rece folosind un amestec de gaze duce de asemenea la o activare a suprafeței, realizându-se o mai bună aderență a polimerului pe suprafață.

Aplicarea polimerilor pe suprafața benzilor metalice se face prin pulverizarea sub presiune a unei soluții de metanol în care se află dizolvați polimerii. Benzile cu suprafața umectată sunt lăsate să se usuce la temperatura camerei timp de 24 de ore ulterior fiind introduse într-o baie de apă distilată pentru îndepărtarea polimerilor nelegați pe suprafața benzilor metalice.

Se prezintă în continuare două exemple concrete nelimitative, de realizare a invenției.

Exemplul 1. Toate tipurile de benzi metalice pe bază de FePd nedopate respectiv dopate cu diferiți ioni metalici (FePd-Mn₃₋₁₀, FePd-Mn₃₋₃₀, FePd-Ga₂₋₁₅ respectiv FePd-Pd_{30-AQ}) sunt tratate succesiv în plasmă rece cu o putere de intrare a gazului de 50W având debitul de 0,2 l/min, timp de 30 secunde pe ambele părți. Distinct se prepară o soluție de PBAAA cu o concentrație de 5% în metanol, aceasta fiind pulverizată sub presiune cu ajutorul unui aplicator pe ambele părți ale acestor benzi. După aplicarea acestei soluții benzile se lasă la uscat timp de 24 de ore la temperatura camerei, după care sunt introduse timp de 10 ore într-un pahar Berzelius care conține apă distilată, cu scopul îndepărtării polimerului nelegat pe suprafața benzilor. După cele 10 ore rezultă benzile funcționalizate (FePd-Mn₃₋₁₀-PBAAA, FePd-Mn₃₋₃₀-PBAAA, FePd-Ga₂₋₁₅-PBAAA respectiv FePd-Pd_{30-AQ}-PBAAA)

Exemplul 2. Toate tipurile de benzi metalice FePd nedopate respectiv dopate cu diferiți ioni metalici (FePd-Mn₃₋₁₀, FePd-Mn₃₋₃₀, FePd-Ga₂₋₁₅ respectiv FePd-Pd_{30-AQ}) sunt tratate succesiv în plasmă rece cu o putere de intrare a gazului de 50W având debitul de 0,2 l/min, tratamentul fiind realizat timp de 30 secunde pe ambele părți. Distinct se prepară o soluție de PGA cu o concentrație de 5% în metanol, aceasta fiind pulverizată sub presiune cu ajutorul unui aplicator pe ambele părți ale acestor benzi. După aplicarea acestei soluții benzile se lasă la uscat timp de 24 de ore la temperatura camerei, după care sunt introduse timp de 10 ore într-un pahar Berzelius care conține apă distilată cu scopul îndepărtării polimerului nelegat pe suprafața benzilor. După cele 10 ore rezultă benzile funcționalizate (FePd-Mn₃₋₁₀-PGA, FePd-Mn₃₋₃₀-PGA, FePd-Ga₂₋₁₅-PGA respectiv FePd-Pd_{30-AQ}-PGA).

Referințe bibliografice:

1. E. Ruoslahti, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 12 , 697, 1996.
2. M. Zink, F. Szillat, U. Allenstein and S. G. Mayr, *Adv. Funct. Mater.*, 23, 1383–1391, 2013.

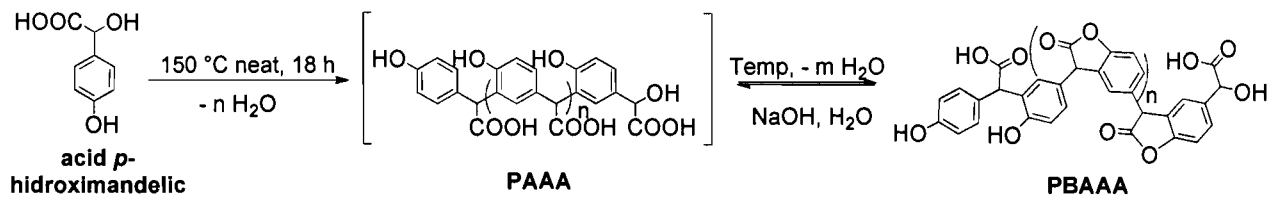
3. M. V. Cakir, U. Allenstein, M. Zink, S. G. Mayr, *Materials and Design*, 158, 19–27, 2018.
4. U. Allenstein, S. G. Mayr and M. Zink, *Soft Matter*, 11, 5053, 2015.
5. U. Allenstein, S. Selle, M. Tadsen, C. Patzig, T. Höche, M. Zink and S. G. Mayr, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 15331–15338, 2015.

REVENDICĂRI:**BIOMATERIALE FEROMAGNETICE CU MEMORIA FORMEI ACOPERITE CU
POLIMERI BIOCOMPATIBILI**

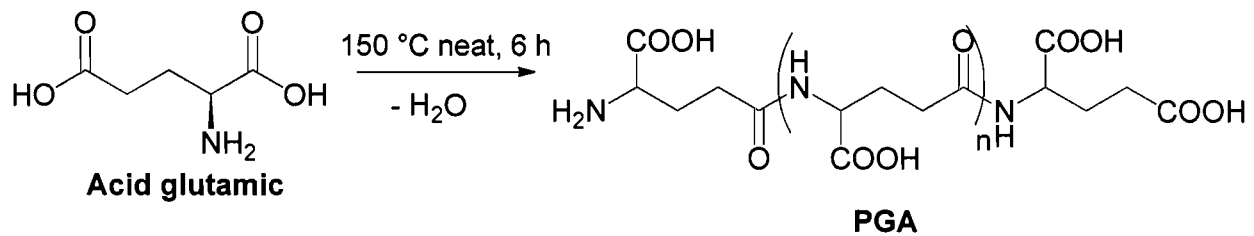
1. Materiale cu memoria formei funcționalizate cu poli(benzofuran-*co*-acid arilacetic), **caracterizate prin aceea că**, sunt sub formă de benzi feromagnetice (cu dimensiunea de 3 mm lățime, 10-20 mm lungime și 25-30 μm grosime pe baza de FePd (30at.% Pd) nedopate respectiv dopate cu ioni metalici diferiți (mangan și galiu) funcționalizate cu poli(benzofurna-*co*-acid arilacetic), funcționalizare realizată în vederea inducerii proprietăților anti-trombogenice/trombolitice.
2. Materiale cu memoria formei funcționalizate cu acid poliglutamic, **caracterizate prin aceea că**, sunt sub formă de benzi feromagnetice (având dimensiunea de 3 mm lățime, 10-20 mm lungime și 25-30 μm grosime) pe baza de FePd (30at.% Pd) nedopate respectiv dopate cu ioni metalici diferiți (mangan și galiu) funcționalizate cu acid poliglutamic, funcționalizare realizată în vederea inducerii proprietăților anti-trombogenice/trombolitice.
3. Metodă de funcționalizare a benzilor feromagnetice pe baza de FePd (30at.% Pd) cu biopolimeri, **caracterizată prin aceea că**, are loc prin activarea suprafeței metalice în plasmă rece la presiune atmosferică constituit din heliu, argon și aer sintetic având densitatea de curent în plasmă de 12 mA/cm², iar concentrația electronilor este $N = 190 \cdot 10^6/\text{cm}^3$. După tratarea benzilor metalice pe ambele părți în plasmă rece are loc aplicarea polimerilor biocompatibili pe suprafața acestora prin pulverizarea sub presiune a unei soluții de metanol în care se află dizolvați polimerii. Ulterior benzile se usucă la temperatura camerei timp de 24 de ore, după care se introduc într-o baie de apă distilată timp de 10 ore.

DESENE

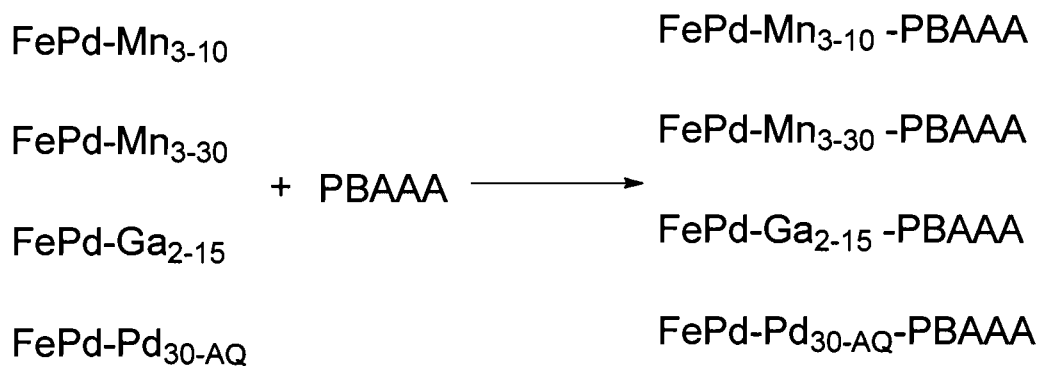
**BIOMATERIALE FEROMAGNETICE CU MEMORIA FORMEI ACOPERITE CU
POLIMERI BIOCOMPATIBILI**



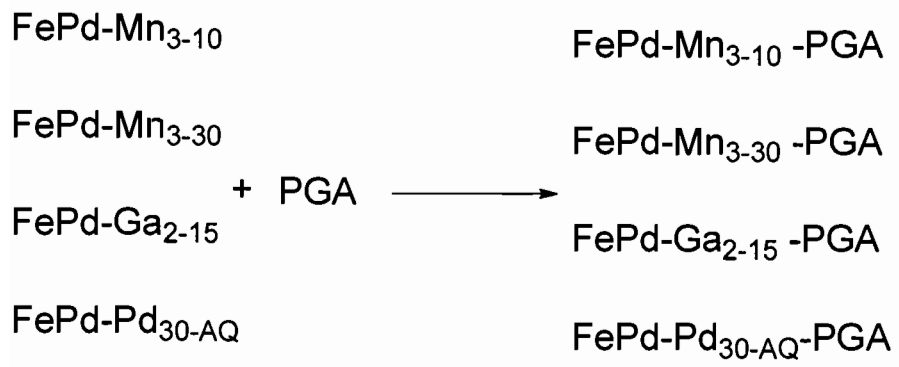
Schema 1



Schema 2



Schema 3



Schema 4

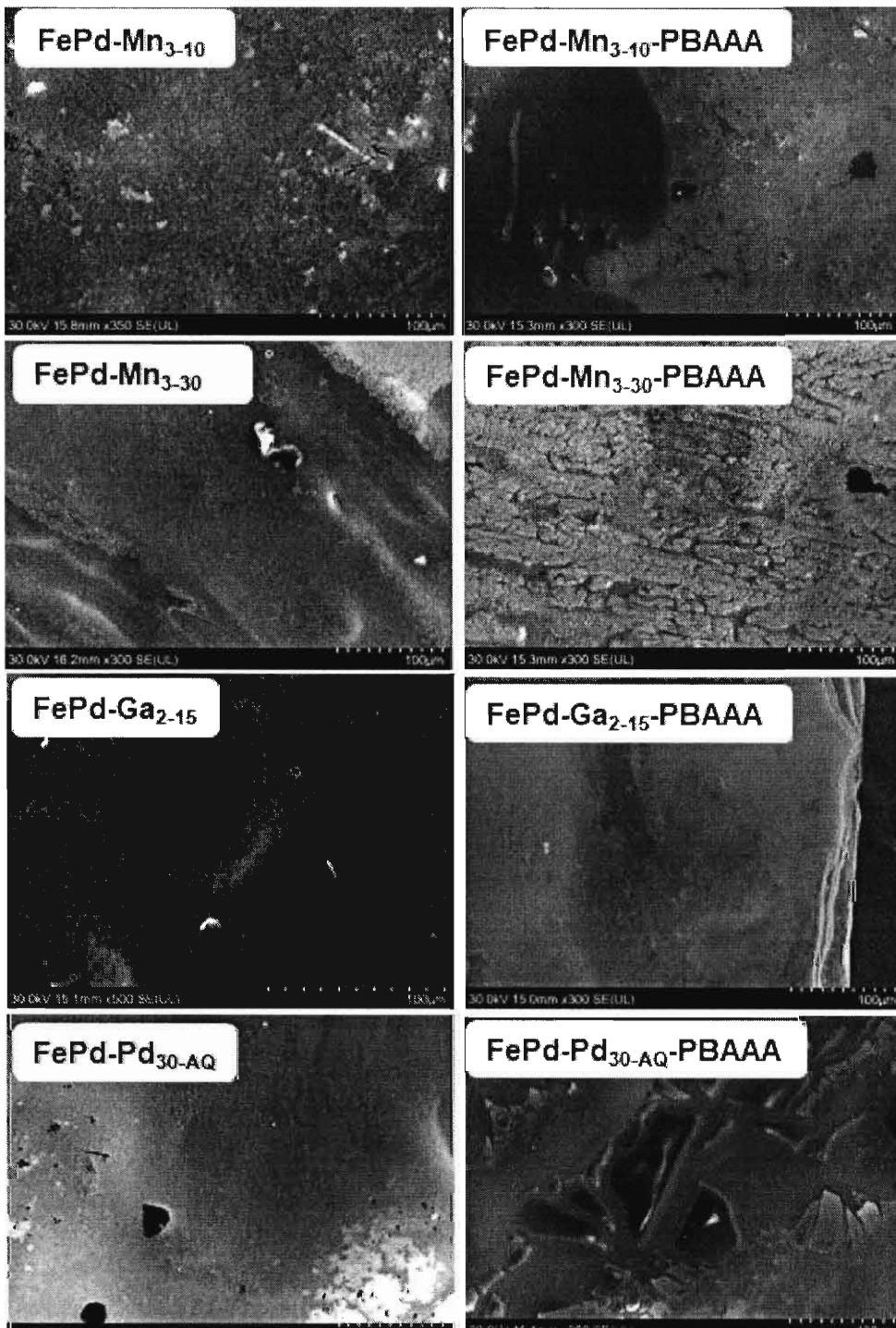


Figura 1

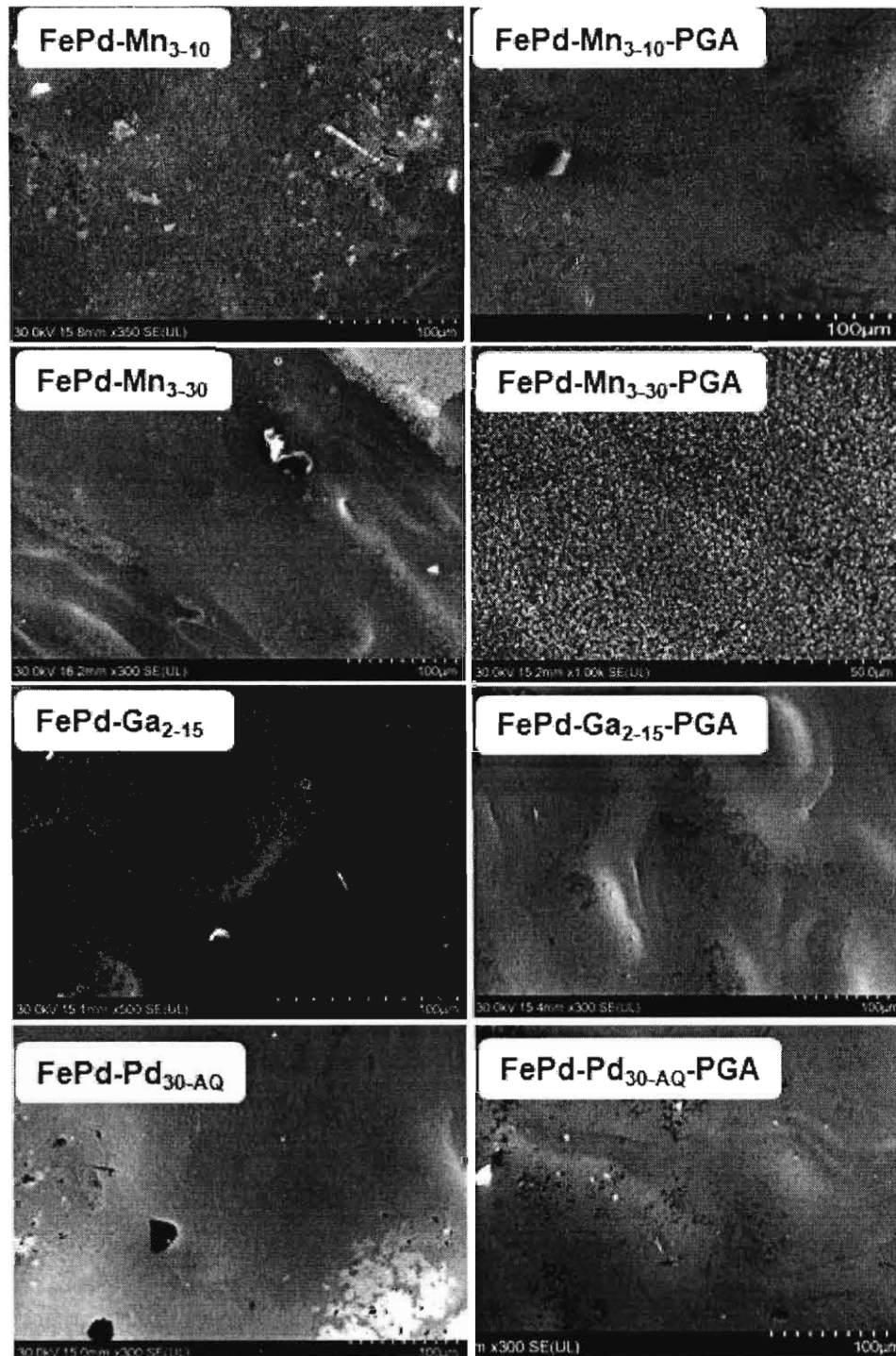


Figura 2

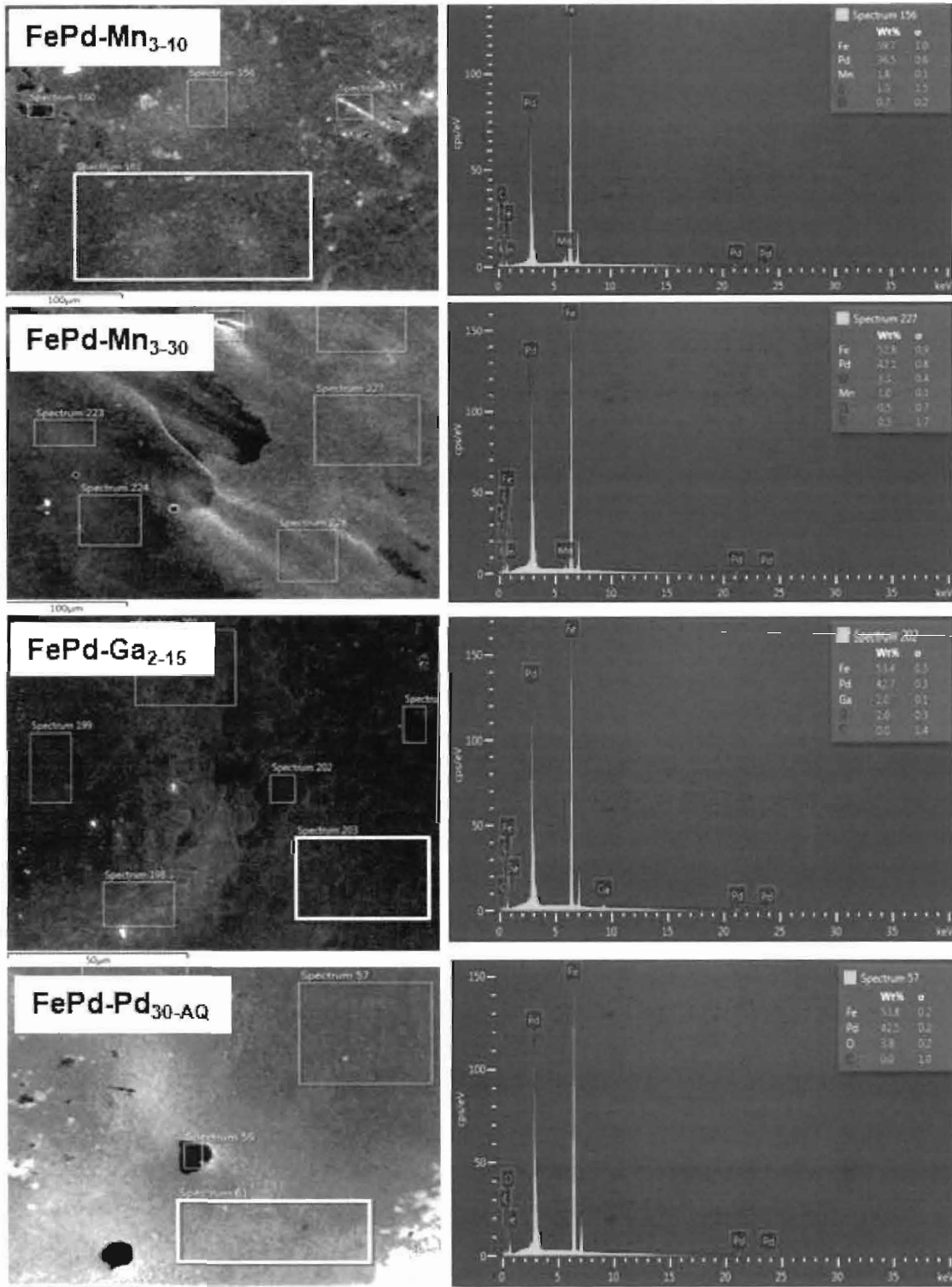


Figura 3

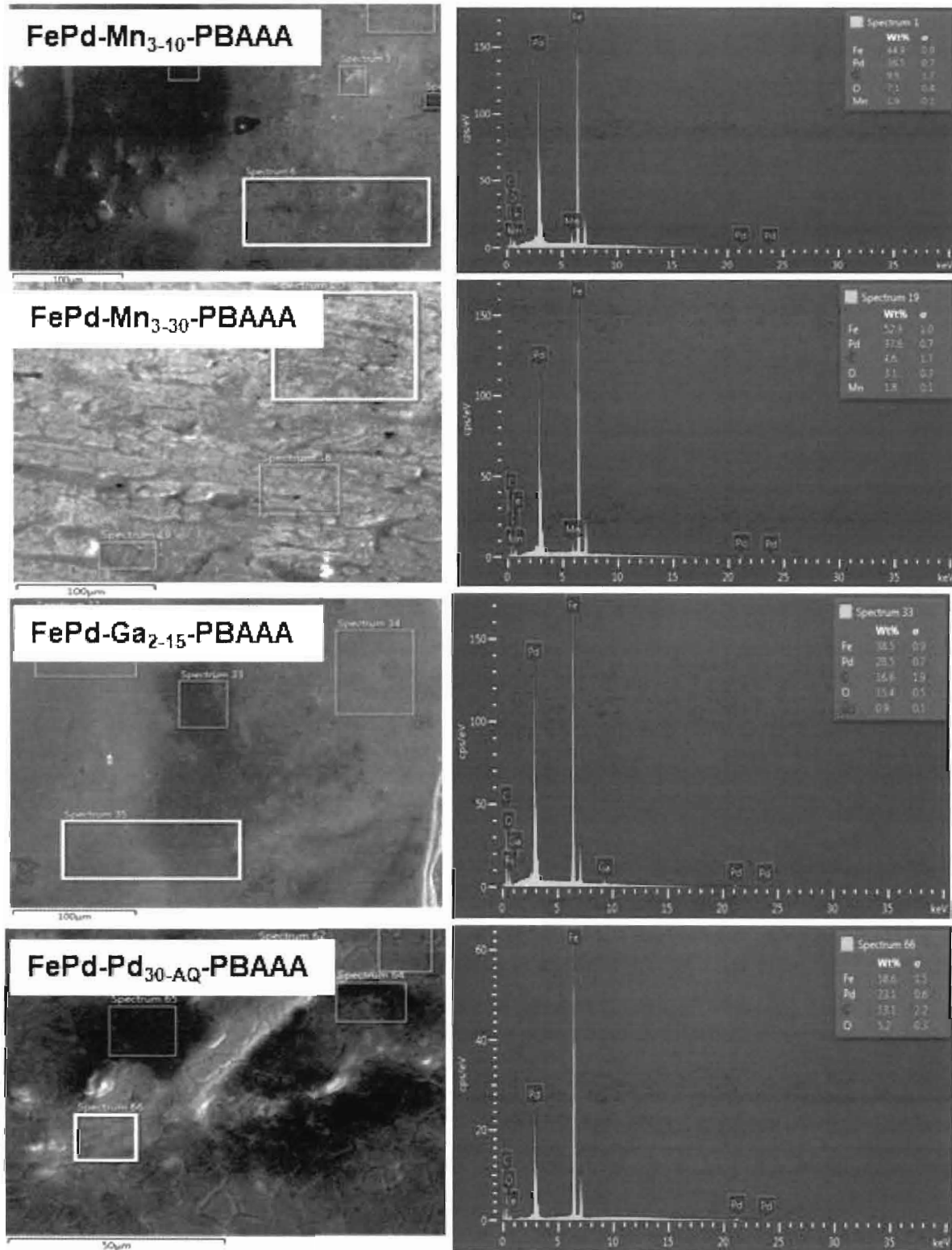


Figura 4

Figura 5