



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00667**

(22) Data de depozit: **08/11/2021**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2023** BOPI nr. **5/2023**

(71) Solicitant:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
OPTOELECTRONICĂ - INOE 2000,  
STR.ATOMIȘTILOR NR.409, MĂGURELE,  
IF, RO**

(72) Inventatori:  
• **VLADSCU ALINA, 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;**  
• **COTRUT 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;**  
• **KISS ADRIAN EMIL, STR. FIZICIENILOR  
NR.20, BL.N1, AP.5, MĂGURELE, IF, RO**

(54) **MATERIALE BIODEGRADABILE PE BAZĂ  
DE HIDROXIAPATITĂ UTILIZATE PENTRU CONTROLUL  
RATEI DE DEGRADARE A ALIAJELOR PE BAZĂ  
DE MAGNEZIU**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la materiale bioactive și biodegradabile, sub formă de straturi subțiri pe bază de hidroxiapatită, utilizate pentru reducerea ratei de degradare a aliajelor pe bază de magneziu utilizate în chirurgia maxilofacială. Materialele conform invenției sunt formate din straturi subțiri de hidroxiapatită având grosimi totale cuprinse între 250...300 nm, au raportul Ca/P cuprins între 2,5...1,68, sunt aderente la substrat cu forțe normale critice la testul de aderență prin zgâriere cuprinse între 4...12 mN, cu rugozități medii

< 300 nm, sunt rezistente la coroziune în soluție biologică simulată (SBF, pH = 7,4) la 37°C, având o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 82% și cu abilități superioare de biomineralizare după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de maxim 2,4 mg, raportată la unitatea de suprafață a probelor iar rata de biodegradare fiind de maxim 0,05 mg.

Revendicări: 1

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).



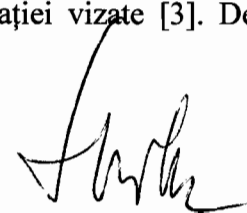
**MATERIALE BIODEGRADABILE PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ UTILIZATE  
PENTRU CONTROLUL RATEI DE DEGRADARE A ALIAJELOR PE BAZĂ DE  
MAGNEZIU**

DESCRIERE

Invenția se referă la posibilitatea de a reduce rata de degradare a aliajelor pe baza de magneziu utilizate în chirurgia maxilofacială, utilizând straturi pe baza de hidroxiapatită obținute prin metoda de pulverizare magnetron în regim de radio frecvență.

Odată cu dezvoltarea domeniului medical, a apărut necesitatea existenței unor dispozitive menite să faciliteze procesul de vindecare și, implicit, viața pacienților în număr tot mai mare. Așadar, biomaterialele au fost cercetate și dezvoltate de-a lungul timpului cu scopul de a veni în ajutorul acestora. Biomaterialele degradabile constituie o clasă aparte de materiale, având abilitatea de a susține procesul de vindecare a țesuturilor sau a organelor, fiind îndepărtate prin degradarea lentă simultan cu proliferarea și dezvoltarea celulelor. Necesitatea acestor biomateriale este justificată prin apariția unor patologii sau accidente care produc deteriorări tisulare, care pentru corectarea și suportul lor trebuie susținute de un sistem exogen temporar. Ca aplicații ale acestor biomateriale degradabile implantabile se numără domeniile cardiovascular, maxilofacial, ortopedic și pediatric. În cazul ideal, implanturile biodegradabile trebuie realizate din materiale cu o rezistență mecanică adecvată pentru susținerea țesutului pe parcursul vindecării (care poate dura între 2 și 8 luni). Modulul de elasticitate al materialului trebuie să fie cât mai apropiat de cel al osului în care este implantat, pentru ca efortul să fie uniform distribuit. În timpul degradării implantul trebuie să își piardă gradual din rezistența mecanică, osul nou format preluând din “încărcarea” acestuia [1]. Dezvoltarea noului țesut osos se realizează simultan cu degradarea implantului. Astfel, odată cu scăderea integrității proprietăților mecanice ale biomaterialului, crește duritatea țesutului dur, fiind consolidat [2]

Dintre toate materialele metalice, aliajele de magneziu sunt materialele pe care majoritatea cercetărilor își concentrează atenția, deoarece prezintă o biocompatibilitate ridicată și proprietăți mecanice similare celor ale țesutului uman dur și prezintă abilitate de degradare rapidă în contact cu soluțiile ce contin săruri dizolvate. Deși prezintă o serie de avantaje importante, aliajele pe baza de Mg sunt caracterizate, adesea, de o rată de degradare prea rapidă și/sau de proprietăți mecanice inferioare necesităților aplicației vizate [3]. De

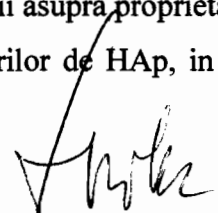


exemplu, s-a demonstrat ca aliajul de Mg1Ca are o rata de degradare in vitro de 12,56 mm/an si in vivo de 1,27 mm/an [4].

In consecinta, o provocare majoră cu care se confruntă utilizarea biomaterialelor biodegradabile în aplicațiile maxilofaciale sau cardiologice constă în găsirea unor solutii de a menține proprietățile mecanice ale aliajelor de Mg după implantarea în corpul uman, dar sa aiba o rata de degradare controlata astfel incat sa fie integral degradat dupa ce isi îndeplinește scopul pentru care este utilizat. Solutia cea mai des utilizata este cea de a acoperi suprafata aliajelor de Mg cu straturi subtiri biocompatibile care sa prezinte abilitati de degradare lenta iar în același timp sa fie constituite din elemente netoxice pentru organismul uman. HidroxiAPatita (HAp) este cel mai utilizat strat care prezinta caracteristicile mai sus mentionate, precum si a abilității sale crescute de biomineralizare și a caracterului sau bioactiv, facand-o o solutie promitatoare pentru acoperirea aliajelor pe baza de Mg [5-9]. HAp a fost selectata intrucat prezinta o compoziție și o structură moleculară similară cu cea a osului natural, astfel putand fi utilizată pentru acoperirea implanturilor metalice care intra in contact cu tesutul dur uman cu scopul de a susține activitațiile celulare și pentru a stimula formarea unui os nou. S-a sugerat că, cu cât structura HAp este mai asemănătoare cu cea a mineralelor osoase în compoziție chimică, cristalinitate, structură cristalină, mărimea cristalelor și morfologie, osteoconductivitatea si biodegradabilitatea este mai bună [10].

Straturile pe bază de HAp disponibile comercial sunt predominant obținute prin metoda pulverizării în plasmă și au o grosime a stratului de până la 150 μm. Cu toate acestea, astfel de acoperiri prezintă dezavantaje precum o aderența slabă, neuniformitate a acoperirii pe suprafață și slab control asupra structurii cristaline a HAp obținute [1-12].

Aceasta inventie a fost pornita de la faptul ca aliajele pe baza Mg prezinta un dezavantaj important si anume se deterioreaza la temperaturi mai mari de 450 °C. De aceea, straturile pe baza de HAp trebuie obtinute la temperaturi net inferioare temperaturii de degradate a aliajelor de Mg. Acest lucru este destul de greu de obtinut intrucat straturile de HAp au o structura cristalina atunci cand sunt obtinute la temperaturi mai mari de 100°C. Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unor suprafețe biodegradabile pe bază de hidroxiapatită utilizând metoda de depunere din fază fizică de vapori - pulverizare magnetron în regim de radio frecvență, pe substrat metalic din aliaje pe baza Mg. Procesul de depunere a fost realizat prin varierea temperaturii de depunere in domeniul temepratura cameret (RT) – 400 °C, astfel incat sa fie evaluat atat efectul temperaturii asupra proprietatilor aliajlor de Mg, cat si efectul temperaturii asupra caracteristilor straturilor de HAp, in mod



deosebit asupra cristalinitatii hidroxiapatitei. In literatura de specialitate este raportat ca HAp cu structura amorfa prezinta o rata mult mai mare de degradare decat cea cristalina.

Prin utilizarea sistemul nou dezvoltat conform inventiei se urmareste:

- îmbunătățirea abilităților de osteointegrare a suprafeței implanturilor din aliaje de Mg,
- refacere rapidă a structurii osoase în zona afectată,
- diminuarea ratei de degradare a aliajului de Mg,
- transformarea suprafeței implanturilor de Mg într-o suprafață cu caracter bioactiv cu o rata de degradare controlata.

Rezultatele experimentale efectuate pe suprafețele din aliajele de Mg acoperite cu HAp, conform invenției, prezintă următoarele concluzii:

- straturile de HAp realizate la temperaturi sub 200 °C prezinta structuri amorfe, pe cand cele depuse intre 200°C si 400°C au structuri cristaline;
- temperatura de depunere cuprinsa intre RT si 200 °C nu a modificat semnificativ dimensiunea graunților și duritatea aliajului de Mg; in timp ce o temperatura mai mare de 200 °C a condus la o dublare a dimenisunilor graunților (de la 23,9 μm la 48,5 μm) si scaderea duritatii aliajului cu un procent de 15%;
- straturile de HAp depuse la 200 °C au prezentat cea mai mare eficienta de protectie (97,3%) la atacul coroziv al solutiei biologice sintetice (SBF);
- aderență bună la substraturile pe baza de Mg, indiferent de temperatura de depunere;
- rugozității de ordinul nanometrilor;
- abilități de bioactivitate îmbunătățite prin rata de degradare scăzută și capacitate mare de biomineralizare în medii ca DMEM, PBS și SBF la 37±0,5°C.

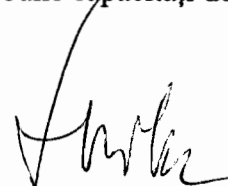
Straturile subtiri pe bază de HAp, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere din fază fizică de vapori - pulverizare magnetron în regim de radio frecvență, ce implicat o plasmă ce conține atomi și ioni rezultați prin pulverizarea a doua ținte realizate din hidroxiapatită, precum și argon - utilizat ca gaz reactiv. Puterea aplicată pe catozi este de 50 W. Debitul de argon a fost variat între 5 și 8 cm<sup>3</sup>/min. Realizarea straturilor a fost efectuată la temperaturi cuprinse între temperatura camerei (RT) și 400°, astfel încât sa fie obținute materiale cristaline pe bază de hidroxiapatită și substraturile acoperite să nu sufere modificări structurale sau mecanice. Timpul de depunere a fost de maxim 360 min.

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.



Materialele, conform invenției, sunt realizate din HAp, având grosime cuprinsa între 250 nm și 300 nm. Valoarea raportului Ca/P pentru acoperirile dezvoltate variază între 2,5 și 1,68. Materialele pe bază de HAp prezintă o bună aderență la substrat, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere (“nanoscratch test”) fiind cuprinse între 4 – 12 mN. Suprafețele obținute au rugozități medii < 30 nm. Suprafețele prezintă o rezistență superioară la coroziune în soluție biologică simulată (pH= 7,4) la  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Porozitatea (P) acoperirilor este sub 0,30%, iar eficiența protecției la atacul coroziv ( $P_e$ ) este mai mare de 82%. De asemenea, suprafețele prezintă abilități superioare de biomineralizare după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de maxim 2,4 mg, raportată la unitatea de suprafață a probelor. Rata de biodegradare a fost evaluată prin pierderea în greutate, fiind de maxim 0,05 mg.

Un exemplu de realizare a unei suprafețe bioactive și biodegradabilă pe bază de HAp este cel constituit din stratul de HAp depus la  $100^{\circ}\text{C}$  pe substrat din aliajul MgZn, cu un raport Ca/P egal cu 1,89 și o grosime de 280 nm. Suprafața substratului este complet și uniform acoperită. Acoperirile prezintă o morfologie a suprafeței sub formă de coloane, evidențiind o structură amorfă și rugoasă ( $R_a=27$  nm). Duritatea stratului este de 120 GPa și modulul de elasticitate de 121 GPa. straturile de HAp prezintă o valoare ridicată a eficienței protecției la atacul coroziv de  $\sim 84,6\%$  și o porozitate scăzută de 0,2, indicând o creștere a rezistenței la coroziune a substratului din aliaj de Mg, indicând totodată și o degradare lentă a aliajului. După testele de bioactivitate realizate la diferite perioade de imersie, acoperirile realizate prezintă un raport Ca/P după cum urmează: după 1 zi = 1,81; 3 zile = 1,67; 7 zile = 1,73; 14 zile = 1,77; 21 zile = 1,81. Masele câștigate raportate la unitatea de suprafață sunt după cum urmează: după 1 zi = 0,01 mg; 3 zile = 0,08 mg; 7 zile = 0,21 mg; 14 zile = 1,03 mg; 21 zile = 3,56 mg. Imersarea în DMEM timp de 21 de zile indică formarea unei mase de apatită considerabilă, fapt ce evidențiază o bună bioactivitate în sensul unei bune capacități de biomineralizare.



**MATERIALE BIODEGRADABILE PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ UTILIZATE  
PENTRU CONTROLUL RATEI DE DEGRADARE A ALIAJELOR PE BAZĂ DE  
MAGNEZIU**

**REVENDICĂRI**

1. Materiale bioactive și biodegradabile, **caracterizate prin aceea că** sunt formate din hidroxiapatită, având grosimi totale cuprinse între 250 nm și 300 nm, au raportul Ca/P cuprins între 2,5 și 1,68, aderente la substrat cu forțe normale critice la testul de aderență prin zgâriere ("nanoscratch test") cuprinse între 4 – 12 mN, cu rugozități medii < 30 nm, rezistente la coroziune în soluție biologică simulată (SBF, pH= 7,4) la 37 °C, având o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 82% și cu abilități superioare de biomineralizare după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de maxim 2,4 mg, raportată la unitatea de suprafață a probelor iar rata de biodegradare fiind de maxim 0,05 mg.

