



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00544**

(22) Data de depozit: **07/09/2022**

(41) Data publicării cererii:
29/03/2024 BOPI nr. **3/2024**

(71) Solicitant:
• **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;**

• **PARAU ANCA CONSTANTINA,
STR. ISACCEI NR. 15A, BL. 15A-15B, SC. A,
AP. 9, TULCEA, TL, RO;**
• **VITELARU CĂTĂLIN, STR.CIREȘULUI,
NR. 40, SAT FUNDENI, DOBROEȘTI, IF,
RO;**
• **CONSTANTIN LIDIA RUXANDRA,
STR. ÎNVINGĂTORILOR NR.3, AP.7, ET.2,
BRAGADIRU, IF, RO;**
• **PANA IULIAN, STR.MĂCEȘULUI, NR.18A,
ET.2, AP. 6, MĂGURELE, IF, RO;**
• **DINU MIHAELA, STR. MĂRĂȘEȘTI,
NR.19-21, ET.2, AP.18, MĂGURELE, IF, RO**

(54) **MATERIALE BIOCOMPATIBILE SUB FORMĂ DE STRATURI
SUBȚIRI PE BAZĂ DE STICLE METALICE UTILIZATE
ÎN ORTOPEDIE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la materiale bioactive biocompatibile sub formă de straturi subțiri ternare pe bază de sticle metalice de tipul ZrCu - X, unde X poate să fie unul din elementele Ca, Mg, Mo, Si sau Sr, materialele fiind utilizate pentru aplicații biomedicale pentru înlocuirea diferitelor părți biologice bolnave cum sunt oasele, dinții, tipuri de articulații și alte componente asemenea. Materialele conform invenției sunt constituite din straturi subțiri pe bază de sticle metalice ternare de tipul ZrCuCa, ZrCuMg, ZrCuSr, ZrCuMo și ZrCuSi cu concentrațiile atomice ale elementelor Ca, Mg, Sr, Mo sau Si de maxim 3% at., cu o grosime totală a stratului de 2 μm, aderente la substrat cu forțe normale critice la

testul de aderență prin zgâriere cuprinse între 10...21N, cu durități cuprinse între 10...20 GPa, cu unghiul de contact cuprins între 115...134°, rezistente la coroziune în soluție biologică simulată (SBF, pH = 7,4) la 37°C, având o eficiență de protecție la atacul coroziv > 58% și cu abilități superioare de biomineralizare după 14 zile de imersare în SBF sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de max. 3,1 mg raportată la unitatea de suprafață a probelor, iar rata de biodegradare evaluată prin pierderea în greutate este de maxim 0,01 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).



7

MATERIALE BIOCUMPTIBILE SUB FORMĂ DE STRATURI SUBȚIRI PE BAZĂ DE STICLE METALICE UTILIZATE ÎN ORTOPEDIE

DESCRIERE

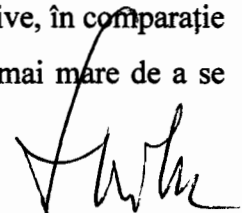
Invenția se referă la materiale din straturi subțiri ternare pe bază de sticle metalice biocompatibile de tipul ZrCu-X, unde X poate să fie unul din elementele Ca, Mg, Mo, Si, Sr, utilizate pentru aplicații biomedicale, în vederea creșterii capacității de biomineralizare, osteointegrare și antibacteriene.

Biomaterialele reprezintă o categorie de materiale utilizată pe scară largă pentru diferite tipuri de probleme medicale, cum ar fi înlocuirea diferitelor părți biologice bolnave, precum oasele, dinții, tipuri de articulații și așa mai departe, sau doar pentru repararea acestora. De obicei, aceste materiale trebuie să dezvolte o legătură puternică cu țesutul cu care vine în contact direct și ar trebui să poată coexista în organism fără a avea efecte nedorite și incompatibilități. De asemenea, restabilirea integrității osului deteriorat duce la o viață prelungită și de bună calitate a pacientului [1].

Unul dintre cele mai frecvente domenii din sfera clinică, unde biomaterialele joacă un rol important, îl reprezintă implanturile ortopedice, care sunt de obicei realizate din metale. În societatea modernă, bolile precum osteoporoza și osteoartrita sunt din ce în ce mai frecvente, pe fondul creșterii speranței de viață a populației [2]. În ultimul timp, studiile au arătat ca aceste tipuri de materiale pot fi îmbunătățite prin depunerea pe suprafață a unui strat subțire, cu scopul de a crește legătura cu țesutul și totodată pentru a ajuta osteointegrarea. Pentru ca un implant să fie un succes, este foarte important să existe o bună interacțiune a celulelor vii și a proteinelor cu suprafața acestuia [1].

Pe de altă parte, o altă îmbunătățire semnificativă ca urmare a acoperirii diferitelor tipuri de materiale, inclusiv titan, aliaje de titan și chiar oțeluri inoxidabile, este reprezentată de creșterea durității și a tenacității. De asemenea, adăugarea unui strat subțire pe suprafață și modificarea proprietăților acestuia va duce, de asemenea, la o rezistență la coroziune îmbunătățită în diferite fluide corporale și la o biocompatibilitate îmbunătățită [3].

Până în prezent, nu există un biomaterial ideal care să poată satisface toate cerințele impuse în medicină [4]. Sticlele metalice ca și aliaje au fost introduse pentru prima dată în domeniul biomaterialelor în urmă cu trei decenii [5]. Sticlele metalice bioactive, în comparație cu celelalte materiale, sunt extrem de biocompatibile și au o probabilitate mai mare de a se



integra cu țesutul uman decât implanturile metalice, făcându-le astfel o alternativă viabilă pentru creșterea biocompatibilității și bioactivității metalelor. Sticlele bioactive prezintă următoarele avantaje: pot înlocui osul și țesutul deteriorat în timp ce se află în fluidul biologic, ajutând la regenerarea țesuturilor și degradându-se la o rată asemănătoare cu cea a regenerării țesuturilor [6]. Mai multe studii susțin ideea că, datorită caracteristicilor tehnologice promițătoare pentru aplicații practice și importanței științifice în domeniul biomedical, sticlele metalice bioactive au stârnit o atenție extinsă în ceea ce privește studiile acestora [7]. Recent, s-a constatat faptul că acestea par să îmbunătățească biocompatibilitatea și bioactivitatea și au tendința de a se integra bine cu țesutul uman, în comparație cu implanturile metalice și, de asemenea, contribuie la regenerarea țesuturilor, așa cum au arătat studiile [6].

Sticlele metalice constituie o clasă nouă de materiale structurale și funcționale cu caracteristici unice, cum ar fi rezistență ridicată la coroziune și, de asemenea, proprietăți mecanice remarcabile. Au fost utilizate pe scară largă în domenii precum cel al bijuteriilor și al sportului cu decenii înainte ca cercetătorii să devină interesați de ele pentru aplicații medicale [7]. Straturile subțiri pe bază de sticle metalice, de exemplu, par a fi un candidat promițător pentru acoperirea implanturilor și instrumentelor chirurgicale, datorită caracteristicilor lor microstructurale și fizico-chimice. Sticlele metalice pe bază de Zr, în special, prezintă caracteristici antibacteriene promițătoare și au un impact considerabil asupra activității antibacteriene. Mai mult, precizia lamelor chirurgicale poate fi îmbunătățită cu aceste straturi [8,9]. În ultimul deceniu, a fost propusă o nouă serie de compoziții pentru sticlele metalice care să fie utilizate pentru aplicații biomedicale. Introducerea unor elemente suplimentare pentru îmbunătățirea funcționalității precum Sr și Mg ajută la osteointegrare și prin adăugarea de elemente ca Ag, comportamentul antibacterian este îmbunătățit [10]. Pentru aplicațiile medicale, cele mai utilizate tind să fie pe bază de Zr, Ti, Fe și Mg [7,11–13]. Sistemele binare pe baza de Zr, cum ar fi Zr-Cu, au o capacitate mai mare de formare a sticlei, rezultând proprietăți mecanice ridicate [13].

Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unor suprafețe bioactive și antibacteriene, cu rezistență mare la coroziune în mediul biologic din corpul uman, pe bază de sticle metalice din sistemul ZrCu, utilizând metoda de depunere din fază fizică de vapori – evaporare cu arc catodic, pe substrat metalic din oțel inoxidabil și aliaj pe bază de Ti.

Prin utilizarea sistemul nou dezvoltat, conform invenției, se urmărește:

- îmbunătățirea abilităților de osteointegrare a suprafeței implanturilor din oțel inoxidabil și aliaj pe bază de Ti,
- refacere rapidă a structurii osoase în zona afectată,



- rata de degradare controlată astfel încât să aibă loc procesul de biomineralizare,
- transformarea suprafeței implanturilor din oțel inoxidabil și aliaj pe bază de Ti într-o suprafață cu caracter bioactiv cu o rata de degradare controlată,
- proprietăți antibacteriene bune.

Rezultatele experimentale efectuate pe suprafețele din oțel inoxidabil și aliaj pe bază de Ti acoperite cu sticle metalice biocompatibile, conform invenției, conduc la următoarele concluzii:

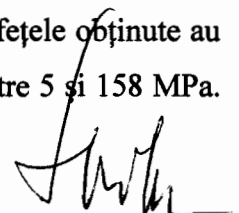
- straturile realizate prezintă structuri amorfe;
- creșterea durității, față de cea a substraturilor, este de cel puțin 25%;
- straturile au prezentat o eficiență de protecție de min 83 % la atacul coroziv al soluției biologice sintetice (SBF);
- aderență bună la substraturile metalice, indiferent de natura stratului;
- abilități de bioactivitate îmbunătățite prin rata de degradare scăzută și capacitate mare de biomineralizare în medii ca DMEM (soluție tampon salin fosfat Dulbeco) și SBF la $37\pm 0,4^{\circ}\text{C}$;
- adsorbție ridicată a proteinelor;
- activitate antibacteriană la E.coli și S.aureus.

Straturile subțiri pe bază de sticle metalice ternare biocompatibile, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă de tip depunere din fază fizică de vapori – evaporare cu arc catodic, ce implică o plasmă ce conține atomi și ioni rezultați prin evaporarea unei ținte realizate din ZrCuCa, ZrCuMg, ZrCuSr, ZrCuMo, ZrCuSi, precum și argon - utilizat ca gaz de proces. Presiunea de lucru a fost menținută la 1×10^{-3} mbar. Tensiunea de polarizare aplicată pe substraturi a fost variată între -50 V și -200 V. Debitul de argon a fost variat între 80 și 120 cm^3/min . Procesul tehnologic de obținere a straturilor a fost efectuat la temperaturi cuprinse între 300 - 350°, astfel încât substraturile să nu sufere modificări structurale sau mecanice. Timpul de depunere a fost de maxim 60 min, stabilit cu scopul de a obține straturi cu grosimi în jur de 2 μm .

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

Materialele ternare, conform invenției, sunt realizate din compușii ZrCuCa, ZrCuMg, ZrCuSr, ZrCuMo și ZrCuSi cu concentrațiile atomice ale elementelor Ca, Mg, Sr, Mo sau Si de maxim 3% at., cu o grosime totală a stratului de 2 μm .

Materialele prezintă o bună aderență la substrat, forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere (“scratch test”) fiind cuprinse între 10 – 21 N. Suprafețele obținute au durități cuprinse între 10 – 20 GPa. Straturile au tensiuni interne cuprinse între 5 și 158 MPa.



Suprafețele prezintă o rezistență superioară la coroziune în soluție biologică simulată SBF (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 58%. Suprafețele sunt hidrofobe, având unghiul de contact cuprins între 115° și 134° . De asemenea, suprafețele prezintă abilități superioare de biomineralizare după 14 zile de imersare în SBF sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de maxim 3,1 mg, raportată la unitatea de suprafață a probelor. Rata de biodegradare a fost evaluată prin pierderea în greutate, fiind de maxim 0,01 mg. Adsorbția de proteina albumina serica bovina (BSA) este dublă comparativ cu suprafețele neacoperite.

Un exemplu de realizare a unei suprafețe bioactive pe bază de sticla metalică este cel constituit din stratul de ZrCuCa deus la 320°C pe substrat din aliajul Ti6Al4V, cu compoziția elementală Zr=30,99%at., Cu=37,63%at., Ca=1,86% at. Rest = Ti+Al+V și o grosime de $1,83\pm 0,16\ \mu\text{m}$. Suprafața substratului este complet și uniform acoperită. Acoperirile prezintă o morfologie a suprafeței sub formă de coloane, evidențiind o structură amorfa și rugoasă ($R_a=0,7\ \mu\text{m}$). Duritatea stratului este de $11,4\pm 0,2\ \text{GPa}$ și forța critică de $14\pm 2\ \text{N}$, cu tensiunea în strat de 158 MPa. Straturile prezintă o valoare ridicată a eficienței protecției la atacul coroziv în SBF de $\sim 93,6\%$ și o porozitate scăzută de 0,14, indicând o creștere a rezistenței la coroziune a substratului din aliaj de Ti6Al4V, indicând totodată și o degradare lentă a stratului. După testele de bioactivitate realizate în SBF la diferite perioade de imersie, masele câștigate raportate la unitatea de suprafață sunt după cum urmează: după 1 zi = 0 mg; 7 zile = 0,03 mg; 14 zile = 0,1 mg. Imersarea în DMEM timp de 14 de zile indică formarea unei mase de apatită considerabilă, fapt ce evidențiază o bună bioactivitate în sensul unei bune capacități de biomineralizare. Straturile prezintă o intensitate de adsorbție a proteinei BSA de 0,012 unit.arb. Suprafețele sunt hidrofobe, având unghiul de contact de $115,7^{\circ}$.



**MATERIALE BIOCUMPTIBILE SUB FORMĂ DE STRATURI SUBȚIRI PE BAZĂ
DE STICLE METALICE UTILIZATE ÎN ORTOPEDIE**

FIȘĂ BIBLIOGRAFICĂ

1. S. Thanka Rajan, B. Subramanian, A. Arockiarajan, A comprehensive review on biocompatible thin films for biomedical application, *Ceram Int.* 48 (2022) 4377–4400. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.10.243>
2. C.W. Kang, F.Z. Fang, State of the art of bioimplants manufacturing: part I, *Adv Manuf.* 6 (2018) 20–40. <https://doi.org/10.1007/s40436-017-0207-4>
3. N. Eliaz, Corrosion of metallic biomaterials: A review, *Materials.* 12 (2019). <https://doi.org/10.3390/ma12030407>
4. B. Priyadarshini, M. Rama, Chetan, U. Vijayalakshmi, Bioactive coating as a surface modification technique for biocompatible metallic implants: a review, *Journal of Asian Ceramic Societies.* 7 (2019) 397–406. <https://doi.org/10.1080/21870764.2019.1669861>
5. M. Hasiak, B. Sobieszczńska, A. Łaszcz, M. Biały, J. Chęcmanowski, T. Zatoński, E. Bożemska, M. Wawrzyńska, Production, mechanical properties and biomedical characterization of zrti-based bulk metallic glasses in comparison with 316l stainless steel and ti6al4v alloy, *Materials.* 15 (2022). <https://doi.org/10.3390/ma15010252>
6. J. anne N. Oliver, Y. Su, X. Lu, P.H. Kuo, J. Du, D. Zhu, Bioactive glass coatings on metallic implants for biomedical applications, *Bioact Mater.* 4 (2019) 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.09.002>
7. S.T. Rajan, A. Arockiarajan, Thin film metallic glasses for bioimplants and surgical tools: A review, *J Alloys Compd.* 876 (2021) 159939. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.159939>
8. A. Etienne, C. Der Loughian, M. Apreutesei, C. Langlois, S. Cardinal, J.M. Pelletier, J.F. Pierson, P. Steyer, Innovative Zr-Cu-Ag thin film metallic glass deposited by magnetron PVD sputtering for antibacterial applications, *J Alloys Compd.* 707 (2017) 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2016.12.259>
9. P.H. Tsai, Y.Z. Lin, J.B. Li, S.R. Jian, J.S.C. Jang, C. Li, J.P. Chu, J.C. Huang, Sharpness improvement of surgical blade by means of ZrCuAlAgSi metallic glass and metallic glass thin film coating, *Intermetallics (Barking).* 31 (2012) 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.intermet.2012.06.014>
10. J.P. Chu, J.S.C. Jang, J.C. Huang, H.S. Chou, Y. Yang, J.C. Ye, Y.C. Wang, J.W. Lee, F.X. Liu, P.K. Liaw, Y.C. Chen, C.M. Lee, C.L. Li, C. Rullyani, Thin film metallic glasses: Unique properties and potential applications, *Thin Solid Films.* 520 (2012) 5097–5122. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2012.03.092>
11. S.J.B. Bin, K.S. Fong, B.W. Chua, M. Gupta, Mg-based bulk metallic glasses: A review of recent developments, *Journal of Magnesium and Alloys.* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jma.2021.10.010>
12. D. Yang, H. Liu, Q. Jiang, Y. Jiang, X. Wang, W. Yang, Atomic-level understanding of weakening crystallization in additive manufactured ternary Fe-based metallic glasses with Ni addition, *J Non Cryst Solids.* 582 (2022) 121435. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2022.121435>
13. M. Apreutesei, P. Steyer, A. Billard, L. Joly-Pottuz, C. Esnouf, Zr-Cu thin film metallic glasses: An assessment of the thermal stability and phases' transformation mechanisms, *J Alloys Compd.* 619 (2015) 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.08.253>

**MATERIALE BIOCOMAPTIBILE SUB FORMĂ DE STRATURI SUBȚIRI PE BAZĂ
DE STICLE METALICE UTILIZATE ÎN ORTOPEDIE**

REVEDICĂRI

Materiale ternare bioactive și biocompatibile, **caracterizate prin aceea că** sunt formate din straturi subțiri pe bază de sticle metalice ternare de tipul ZrCuCa, ZrCuMg, ZrCuSr, ZrCuMo și ZrCuSi cu concentrațiile atomice ale elementelor Ca, Mg, Sr, Mo sau Si de maxim 3% at., cu o grosime totală a stratului de 2 μm , aderente la substrat cu forțe normale critice la testul de aderență prin zgâriere ("scratch test") cuprinse între 10 – 21 N, durități cuprinse între 10 – 20 GPa, cu unghiul de contact cuprins între 115° și 134°, 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 58% și cu abilități superioare de biomineralizare după 14 zile de imersare în SBF sau DMEM, înregistrând o creștere în greutate de maxim 3,1 mg, raportată la unitatea de suprafață a probelor, iar rata de biodegradare evaluată prin pierderea în greutate, fiind de maxim 0,01 mg.

