



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00700**

(22) Data de depozit: **31/10/2019**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/03/2025** BOPI nr. **3/2025**

(41) Data publicării cererii:
29/04/2021 BOPI nr. **4/2021**

(73) Titular:
• **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;**

• **KISS ADRIAN EMIL, STR.FIZICIENILOR
NR.12, BL.N1, AP.5, MĂGURELE, IF, RO;**
• **BRAIC MARIANA, STR. TELIȚA NR.4,
BL.66 B, AP.43, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 132335 (A2); NIK NORZIEHANA CHE
ISA, YUSAIRIE MOHD AND NORJANAH
YURY, "ELECTROCHEMICAL
DEPOSITION AND CHARACTERIZATION
OF HYDROXYAPATITE (HAp) ON
TITANIUM SUBSTRATE", KUALA
LUMPUR, MALAYSIA, 2012;
WO 8910896 (A1)**

(54) **MATERIAL CU SUPRAFAȚĂ BIOACTIVĂ ȘI
ANTIBACTERIANĂ PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ
CU ZINC**



RO 134884 B1

1 Invenția se referă la obținerea de suprafețe bioactive pe bază de hidroxiapatită
dopată cu zinc, utilizând tehnici de depunere din fază fizică de vapori, utilizate pentru
3 acoperirea implanturilor fabricate din aliaje din Ti sau Mg.

5 Înlocuirea funcției sau a țesuturilor deteriorate/pierdute cu biomateriale bine adaptate
rămâne o zonă de cercetare și dezvoltare activă. În ultimii ani s-a înregistrat un interes sporit
7 în domeniile legate de regenerarea țesuturilor și a funcțiilor umane. O gamă largă de poli-
meri, ceramici și metale sunt destinate să permită și să susțină regenerarea adecvată a
9 celulelor, țesuturilor și organelor și, de asemenea, să restabilească funcțiile acestora. Aceste
materiale au o durată de viață predefinită *in vivo* și un proces de degradare bine controlat,
11 care le permite să asigure suportul necesar pentru dezvoltarea matricei celulare și apoi să
se dezintegreze în siguranță, asigurând zona adiacentă pentru țesutul ce urmează a crește.
13 Aceste biomateriale pot fi impregnate cu diferite molecule chimice și biologice care induc,
promovează și susțin regenerarea țesuturilor, suprimă răspunsul pro-inflamator sau coloni-
zarea bacteriană.

15 Este cunoscut din cererea de brevet RO 132335 (A2) un procedeu de obținere a
unui material pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc în matrice de colagen și constă în
17 aceea că o soluție de $(\text{NH}_4)\text{HPO}_4$ se adaugă la un amestec format din $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ și
 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_6 \times 6\text{H}_2\text{O}$, la o temperatură de 40°C, rezultând hidroxiapatită dopată cu zinc, sub
19 formă de pulbere, care se adaugă într-un gel de colagen din care rezultă compuși de gel
având o pondere de colagen de 1,2%, pH 7,4, și care, după reticulare și liofilizare, conduc
21 la un biomaterial compozit pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc în matrice de colagen,
cu o distribuție uniformă a elementelor: calciu, fosfor, zinc, oxigen și carbon, și o porozitate
23 direct proporțională cu ponderea de colagen din compozit.

25 De asemenea, sunt cunoscute din articolul “**Electrochemical Deposition and
Characterization of Hydroxyapatite (HAp) on Titanium Substrate**”, Nik Norziehana Che
Isa, Yusairie Mohd and Norjanah Yury , 5-6 May 2012, Kuala Lumpur, Malaysia aco-
27 peririle cu hidroxiapatită pe substrat de titan prin tehnica de electrodepunere prin imersare
în soluție de SBF, morfologia suprafeței acoperirilor se schimbă semnificativ cu timpul de
29 imersie.

31 Este cunoscută din WO 8910896 (A1) obținerea hidroxiapatitei într-un procedeu prin
care fosfatul de calciu monobazic reacționează cu o soluție de hidroxid de calciu prin reacția
33 acidului fosforic și hidroxid de calciu sub agitare într-o primă etapă și apoi reacția cu o
soluție saturată de hidroxid de calciu, de asemenea, sub agitare într-o a doua etapă într-o
35 soluție alcalină prin dozarea cu atenție a acidului în soluția de hidroxid de calciu, prin care
pH-ul soluției este menținut peste valoarea de 11 până când reacția este aproape de
37 finalizare, după ce precipitatul de hidroxiapatită este recuperat, acesta poate fi sinterizat la
o temperatură între aproximativ 700...1100°C timp de aproximativ 5 până la 30 min pentru
a forma o hidroxiapatită cristalină.

39 O provocare majoră cu care se confruntă utilizarea biomaterialelor în aplicațiile
ortopedice constă în găsirea unor materiale care își mențin proprietățile (stabilitatea
41 mecanică, rezistența la coroziune și biocompatibilitatea) după implantarea în corpul uman.
În aplicațiile ortopedice, materialele metalice reprezintă alegerea cea mai frecventă pentru
43 repararea sau înlocuirea țesutului osos deteriorat. Eficacitatea implanturilor artificiale este
determinată în principal de caracteristicile lor de suprafață, cum ar fi: morfologia suprafeței,
45 microstructura, compoziția, răspunsul anticoroziv și biologic după implantarea în organismul
uman, deoarece acestea joacă un rol important în adsorbția proteinelor, care mediază
47 aderența celulară. Este posibilă eliberarea de ioni metalici toxici și/sau particule prin procese
de coroziune sau uzură ce conduc la procese inflamatorii care diminuează în continuare

<p>biocompatibilitatea și cauzează pierderea țesutului. Prin urmare, comportamentul <i>in vivo</i> și performanța materialelor metalice biocompatibile depind puternic de proprietățile lor de suprafață, care pot fi modificate prin utilizarea unor acoperiri care să conducă la obținerea unor implanturi cu calități deosebite și cu real succes pe termen lung [J. R. Davis, <i>Hand Book of Materials for Medical Devices</i>, 1st ed., ASM International, 2003], [S. A. Ansari, Husain, <i>Potential applications of enzymes immobilized on/in nano materials: A review, Biotechnology Advances</i>, (2012), pag. 512-523]. Acoperirea cu straturi subțiri a demonstrat a fi o bună modalitate de a schimba interacțiunile celulă-material în mod selectiv, depinzând de aplicația urmărită. În principal, este de dorit ca acoperirile să fie în măsură să susțină atât funcțiile biologice ale celulelor și integrarea ulterioară a implantului, cât și să evite posibilele infecții bacteriene. Interacțiunile celulă-material și adeziunea bacteriană pot fi modificate, întrucât sunt afectate de diverși factori fizici și chimici ai suprafeței unui material.</p> <p>Materialele pe bază de ceramici bioactive sunt în prezent cele mai promițătoare soluții în vederea creșterii capacității de osteointegrare, datorită abilității crescute de biomineralizare precum și a caracterului activ pe care îl prezintă [P. Ducheyne, K. Healy, D. W. Hutmacher, D. W. Grainger, C. J. Kirkpatrick, <i>Comprehensive Biomaterials (1st Edition) Elsevier Science</i>, (2011)]. Dintre diferitele tipuri de materiale bioactive existente, Hidroxiapatita (HAP) are o compoziție și o structură moleculară similară cu cea a osului natural, astfel a fost utilizată pe scară largă pentru acoperirea implanturilor metalice în vederea promovării activităților 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, cristalinitate, structura cristalină, mărimea cristalelor și morfologia, osteoconductivitatea este mai bună [4].</p> <p>Materialele bioactive pe bază de HAP disponibile comercial sunt predominant obținute prin tehnica pulverizării în plasmă și au o grosime a stratului de până la 150 μm. Cu toate acestea astfel de acoperiri prezintă dezavantaje precum o aderență slabă, neuniformitate a acoperirii pe suprafață și slab control asupra structurii cristaline a HAP obținute [B. Leon, J. A. Jansen, <i>Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants</i>, Springer, New York, (2009); Method for hydroxiapatite obtaining, Belyaeva Snezhana Aleksandrovna, Nikolskij Viktor Mikhajlovich, RU2641919 (C1) - 2018-01-23; Orthopedic implant, Vallittu Pekka, WO2016EP65545 20160701]</p> <p>Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui material cu suprafață bioactivă și antibacterienă pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc utilizând depunerea din fază fizică de vapori pe substrat metalic din aliaj Ti sau Mg, suprafețele noi determină creșterea rezistenței la atacul bacteriilor și îmbunătățește abilitatea de osteo-integrare a suprafeței implanturilor din aliaj.</p> <p>Material cu suprafață bioactivă și antibacterienă pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc, conform invenției este format din hidroxiapatită dopată cu zinc unde zincul este considerat element de aliere, cu concentrație cuprinsă între 3...12% exprimată în procente masice, având o grosime cuprinsă între 200 nm și 1 μm, cu raportul Ca/P cuprins între 1,61...1,83 și dimensiunea cristalelor de maximum 16 nm, materialele prezentând aderență la substrat având forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere cuprinse între 8...18 mN, sunt hidrofile, unghiul de contact fiind mai mic de 40°, au o porozitate mai mică de 0,1%, o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 86%.</p>	<p>1</p> <p>3</p> <p>5</p> <p>7</p> <p>9</p> <p>11</p> <p>13</p> <p>15</p> <p>17</p> <p>19</p> <p>21</p> <p>23</p> <p>25</p> <p>27</p> <p>29</p> <p>31</p> <p>33</p> <p>35</p> <p>37</p> <p>39</p> <p>41</p> <p>43</p> <p>45</p>
---	--

RO 134884 B1

1 Suprafețele noi determină îmbunătățirea abilităților de osteointegrare a suprafeței
implanturilor din aliaj Ti sau Mg și creșterea rezistenței la atacul bacterilor, comparativ cu
3 cele neacoperite, conducând totodată și la o refacere rapidă a structurii osoase în zona
afectată. În cazul aliajului de tip MgCa1, se va diminua și rata de distrugere a aliajului de Mg,
5 cunoscut ca având o rată mare de degradare în contact cu mediul din organismul uman.

Proprietățile superioare ale suprafețelor acoperite cu HAP dopată cu Zn, conform
7 invenției, sunt generate de transformarea suprafeței implanturilor într-o suprafață atât cu
caracter bioactiv cât și cu abilități antibacteriene, datorită adăugării Zn.

9 Suprafețele acoperite cu HAP dopată cu Zn, conform invenției, prezintă următoarele
avantaje:

11 - structură cu morfologie columnară cu dimensiuni nanometrice (~ 30 nm); aderență
bună la substraturi metalice;

13 - rugozități de ordinul nanometrilor;

 - suprafețe hidrofile;

15 - protecție eficientă la acțiunea agenților corozivi care se găsesc în organismul uman
(DMEM, PBS și SBF la 37°C);

17 - abilități de bioactivitate îmbunătățite prin rata de degradare scăzută și capacitate
mare de biomineralizare în medii ca DMEM, PBS și SBF la 37°C.

19 Materialul pe bază de HAP dopată cu Zn, conform invenției, este obținut printr-o
metodă de tip depunere din fază fizică de vapori (pulverizare magnetron în regim de radio
21 frecvență), într-o plasmă ce conține atomi și ioni rezultați prin pulverizarea a două ținte reali-
zate din hidroxiapatită și a uneia din ZnO, precum și argon - utilizat ca gaz reactiv. Puterea
23 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 cm³/min. Realizarea
25 straturilor a fost efectuată la temperaturi cuprinse între 300°C și 800°C, astfel încât să fie
obținute materiale cristaline pe bază de hidroxiapatită și substraturile acoperite să nu sufere
27 modificări structurale sau mecanice. Timpul de depunere a fost de maximum 360 min.

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

29 Materialul, conform invenției, sunt realizate din HAP dopată cu Zn, unde Zn este
considerat element de aliere și este cuprins între 3 și 12%, având grosimi totale cuprinse
31 între 200 nm și 1 μm. Valoarea raportului Ca/P pentru acoperirile dezvoltate variază între
1,61 și 1,83. Materialele pe bază de HAP + Zn prezintă o bună aderență la substrat, forțele
33 normale critice la testul de aderență prin zgâriere ("nanoscratch test") fiind cuprinse între 8-
18 mN. Suprafețele obținute sunt hidrofile, unghiul de contact fiind < 40° și au rugozități medii
35 < 50 nm. Suprafețele prezintă o rezistență superioară la coroziune în soluție biologică
simulată (SBF, pH = 7,4) la 37°C. Porozitatea (P) acoperirilor este sub 0,10%, iar eficiența
37 protecției la atacul coroziv (Pe) este mai mare de 86%. De asemenea, suprafețele prezintă
abilități superioare de biomineralizare după 21 zile de imersare în SBF, PBS sau DMEM,
39 înregistrând o creștere în greutate de maximum 2,1 mg, raportată la unitatea de suprafață
a probelor. Rata de biodegradare a fost evaluată prin pierderea în greutate, fiind de
41 maximum 0,1 mg. Suprafețele au demonstrat și rezistență bună la teste efectuate cu
bacterii de tip *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și *Salmonella Typhimurium*.

43 Un exemplu de realizare a unei suprafețe bioactive și antibacteriene pe bază de HAP
dopată cu Zn este cel constituit din stratul de HAP + Zn depus la 300°C pe substrat din aliajul
45 MgCa1, ce conține 6% Zn, cu un raport Ca/P egal cu 1,69 și o grosime de 220 nm. Suprafața
substratului (MgCa1) este complet și uniform acoperită. Acoperirile prezintă o morfologie a
47 suprafeței sub formă de coloane, evidențiind o structură rugoasă (Ra = 36 nm). Suprafața
prezintă o valoare ridicată a eficienței protecției la atacul coroziv de ~ 93,6% și o porozitate

RO 134884 B1

scăzută de 0,08%, indicând o creștere a rezistenței la coroziune a substratului MgCa1, 1
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: 3
după 1 zi - 1,66; 3 zile - 1,67; 7 zile = 1,71; 14 zile = 1,76; 21 zile = 1,76. Masele câștigate
raportate la unitatea de suprafață sunt după cum urmează: după 1 zi = 0,06 mg; 3 zile - 0,13 5
mg; 7 zile = 0,58 mg; 14 zile = 1,73 mg; 21 zile = 4,72 mg. Imersarea în DMEM timp de 21
de zile indică formarea unei mase de apatită considerabilă, fapt ce evidențiază o bună 7
bioactivitate și capacitate de biomineralizare. Suprafețele au demonstrat o rezistență bună
la testele efectuate cu bacterile de tip *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și 9
Salmonella Typhimurium.

11

1

Revendicare

3

Material cu suprafață bioactivă și antibacterienă pe bază de hidroxiapatită dopată cu zinc, **caracterizate prin aceea că**, sunt formate din hidroxiapatită dopată cu zinc unde zincul este considerat element de aliere, cu concentrație cuprinsă între 3...12% exprimată în procente masice, având o grosime cuprinsă între 200 nm și 1 μm , cu raportul Ca/P cuprins între 1,61...1,83 și dimensiunea cristalelor de maximum 16 nm, materialele prezentând aderență la substrat având forțele normale critice la testul de aderență prin zgâriere cuprinse între 8...18 mN, sunt hidrophile, unghiul de contact fiind mai mic de 40° , au o porozitate mai mică de 0,1%, o eficiență de protecție la atacul coroziv mai mare de 86%.

5

7

9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 86/2025