



(11) **RO 127170 B1**

(51) **Int.Cl.**

A61L 27/12 (2006.01);

A61L 27/54 (2006.01);

A61L 27/56 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00374**

(22) Data de depozit: **19/04/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2016** BOPI nr. **6/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2012 BOPI nr. **3/2012**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
INGINERIE ELECTRICĂ ICPE - CA,
SPLAIUL UNIRII NR.313, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **GRIGORE FLORENTINA, STR.PATULUI
NR.6, BL.5, SC.1, AP.43, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **VELCIU GEORGETA, STR.MALCOCI
NR.21, BL.40, SC.5, ET.1, AP.56,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **LUNGU MAGDALENA-VALENTINA,
BD.IULIU MANIU NR.65, BL.7 P, SC.7, ET.2,
AP.211, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TSAKIRIS VIOLETA,
ȘOS.NICOLAE TITULESCU NR.18, BL.23,
SC.B, ET.4, AP.66, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**WO 2007011172 A1; US 2009110743 (A1);
KR 20100041237 (A)**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI MATERIAL RESORBABIL
DIN BETA-FOSFAT TRICALCIC**



1 Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui material resorbabil din beta-
fosfat tricalcic (β -TCP), de tip granular, cu proprietăți regenerative, utilizat în domeniul
3 chirurgiei oralo-maxilofaciale și ortopedice, ca material de substituție osoasă.

 Este cunoscut faptul că materialele sintetice osteoconductive, din categoria bioma-
5 terialelor ceramice, sunt biocompatibile și asemănătoare cu matricea minerală osoasă, motiv
6 pentru care au căpătat o importanță din ce în ce mai mare în intervențiile clinice. Funcția lor
7 principală este de suport pentru țesutul osos, permițând apariția de os nou pe suprafață,
8 concomitent cu degradarea lor progresivă, în timp fiind înlocuite de os biologic. Condițiile
9 impuse unor astfel de materiale includ biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, resorbția
10 ușoară, facilitarea circulației fluidelor, lipsa de reacții imunologice și antigenice.

11 Cele mai cunoscute materiale ceramice întâlnite în domeniul clinic sunt fosfatul
tricalcic (β -TCP) și hidroxiapatita (HAP), precum și combinații ale acestora (β -TCP+HAP)
13 (datorită similitudinii chimice cu componenta minerală a osului); se diferențiază prin raportul
de Ca/P. Fosfatul tricalcic are raportul molar Ca/P 1,5, iar hidroxiapatita - 1,67. Cea mai
15 importantă proprietate a compușilor fosfocalcici este solubilitatea în apă; cu cât un material
este mai solubil decât matricea minerală osoasă, cu atât va fi resorbit mai repede (de
17 exemplu, β -TCP) și, respectiv, cu cât un compus este mai puțin solubil, cu atât va fi mai greu
resorbit (de exemplu, HAP).

19 Cele două caracteristici importante ale compușilor fosfocalcici, biodegradabilitatea
și resorbția, sunt influențate de trei factori:

21 1. disoluția fizico-chimică, ce depinde de solubilitatea materialului și de pH-ul mediului
biologic. Se pot forma noi faze, precum: fosfat de calciu amorf, fosfat dicalcic dihidrat, fosfat
23 octocalcic;

25 2. atac preferențial asupra legăturilor dintre particule, și dezintegrarea fizică a
particulelor de mici dimensiuni;

27 3. factori biologici, ca, de exemplu, fagocitoza, care cauzează scăderea locală a pH-ului,
activitatea celulară și amplasarea implantului.

29 Raportat la ceilalți compuși fosfocalcici, fosfatul tricalcic este un material ideal pentru
substituții osoase, în sensul că, în afară de faptul că acesta este biocompatibil și
interacționează puternic cu osul, este un bun suport pentru remodelarea și regenerarea *in*
31 *vivo* a oaselor și cartilajelor.

33 Procedeele cunoscute în prezent pentru elaborarea materialelor resorbabile din fosfat
tricalcic, de tip granular, se deosebesc între ele prin tehnicile folosite și prin adaosurile de
materii prime introduse în fluxul tehnologic. Parametrii cei mai importanți care influențează
35 eficiența produselor finale sunt compoziția mineralogică, dimensiunile granulelor și rata de
degradare în timp.

37 Materialele resorbabile, de tip granular, cunoscute, cu aplicații în chirurgia oralo-
maxilofacială și ortopedică, au fost obținute prin:

39 - metoda granulației. Metoda constă în obținerea unei mase fiabile sfărâncioase, prin
amestecarea pulberii de β -TCP cu un agent de formare a porilor și o soluție de granulare,
41 trecerea materialului printr-o sită, pentru a forma granule, și sinterizarea granulelor uscate
la 1150°C, într-o perioadă de timp de 51 h;

43 - elaborarea unei suspensii prin agitare, într-un mixer cu lame de tăiere, a unei
soluții în care s-a adăugat pulbere de fosfat tricalcic; la ajustarea dimensiunii granulelor nu
45 se utilizează agenți porogeni, dispersanți sau solvenți organici;

47 - obținerea unei suspensii ceramice pornind de la pulbere de β -TCP, agenți porogeni,
soluție de gelatină și mediu de dispersie. Suspensia obținută se adaugă în ulei de porumb
și se agită cu 400 rpm. După separarea granulelor sferice prin filtrare, granulele se spală cu
49 hexan și acetonă, pentru a înlătura uleiul de porumb. Granulele uscate se ard în cuptor la
1080°C;

- obținerea unui material prin amestecarea unei pulberi de fosfat de calciu cu carboxilmetilceluloză, acid citric și fosfat disodic (la un pH cuprins în intervalul 3...8). Materialul este sinterizat la 1250...1700°C, pentru 3 h, după care este sfărâmat;	1
- obținerea granulelor sferice. Metoda cuprinde două etape de procesare. În prima etapă se obțin particule granulare, prin uscarea la 80°C, timp de 36 h, a suspensiei formate din pulbere și soluție de metil celuloză. Materialul uscat se sfărâmă într-un mojar, se separă pe site cu dimensiuni cuprinse în intervalul 0,2...1 mm și se calcinează la 700°C, timp de 2 h. Particulele granulare se introduc în moara cu bile și se rotesc un timp de 12 h la viteza de 100 rot/min. Granulele obținute se sitează și se ard la 1200°C, timp de 4 h.	3
Din brevetul WO 2009110743 (A1) este cunoscută o metodă de preparare a granulelor sferice de beta fosfat tricalcic utilizând precursori fosfat tricalcici, soluție de gelatină, ca mediu de dispersie care promovează gelifierea, utilizând în mod eficient, ca material de grefă osoasă, clorură de vinil/polimeracrilonitril, ca adaos la soluția de beta fosfat tricalcic.	5
De asemenea, din brevetul US 2009110743 (A1) se cunoaște o metodă de obținere a unui material poros de fosfat tricalcic, pentru implantare osoasă, cu diametrul porilor de 20...500 nm, furnizând un dispozitiv de protezare implantabilă din acest material poros, și un liant sau un agent bioactiv.	7
Din brevetul KR 20100041237 (A) este cunoscută o metodă de preparare a unui material poros de fosfat tricalcic, utilizat pentru grefe osoase, ce constă din adăugarea pulberii de fosfat tricalcic la suspensia de fosfat tricalcic, urmat de separare, uscare și formare a granulelor de fosfat tricalcic.	9
Procedeele de preparare a materialelor cunoscute prezintă următoarele dezavantaje:	11
- se utilizează adaosuri care nu sunt biocompatibile;	13
- prezintă dificultăți în realizarea unei reproductibilități a dimensiunilor granulelor;	15
- procedeele sunt costisitoare și neeficiente din punct de vedere termic;	17
- procedeele sunt laborioase;	19
- temperatura ridicată de sinterizare va reduce rata de resorbție a produsului.	21
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unei structuri rigide permeabile, cu rezistență mecanică, ce poate fi ușor prelucrată în diverse forme, care să permită regenerarea electrică, fiind destinată proceselor de filtrare și adsorbție.	23
Procedeele conform invenției înlătură dezavantajele menționate prin aceea că, în scopul obținerii unui material resorbabil pe bază de β -TCP, de tip granular, în prima etapă realizează o structură ceramică poroasă din β -TCP, cu un raport molar Ca/P = 1,5 și dimensiunea porilor în intervalul 50...600 μ m, iar în a doua etapă realizează o sitare a structurii ceramice poroase, pe site cu dimensiunile ochiurilor cuprinse în intervalele 45...125 μ m, 125...250 μ m, 500...1000 μ m, 1000...2000 μ m; în acest scop, se prepară prin precipitare pulberi de β -TCP pornind de la două soluții 30% (% gravimetrice) de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, respectiv, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, obținute din apă distilată și reactivi cu puritate 99,9%, care se amestecă mecanic la un agitator cu 800 rpm, la temperatura de 38°C, timp de 60 min, menținând pH-ul în intervalul 8...8,5; precursorul obținut se filtrează, se spală cu apă distilată, se usucă în etuvă timp de 12 h și se calcinează în aer la 800°C, timp de 2 h; din această pulbere se obține o suspensie apoasă cu un conținut de 75% solid, prin omogenizarea pulberii în prezența a 0,1...1% (% gravimetrice față de solid) poliacrilat de sodiu, cu rol de dispersant, și 0,1...1% (% gravimetrice față de solid) oxid de polietilenă, cu rol de liant; cu suspensia astfel obținută se impregnează o spumă polimerică, ce se usucă în aer la temperatura camerei, timp de 2 zile, și se sinterizează timp de 2 h la 1000°C; structura ceramică poroasă astfel obținută se sterilizează prin iradiere timp de 60 de min cu lumina din	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

spectru UV la $\lambda = 254$ nm; structura ceramică poroasă este sfărâmată, iar în final se trece pe site standardizate, pentru a obține un material resorbabil pe bază de β -TCP, de tip granular, cu dimensiunile stabilite; prin acest procedeu se obține un material resorbabil pe bază de β -TCP, de tip granular, cu patru tipodimensiuni cuprinse în intervalele 45...125 μm , 125...250 μm , 500...1000 μm , 1000...2000 μm , compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, având densități aparente în intervalul 1,186...0,7905 g/cm³, cu forme rugoase, colțuroase și cu caracteristici superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este reproductibil din punct de vedere al compoziției chimice și al caracteristicilor fizico-mecanice ale produselor finale;

- este eficient în sensul că folosește materii prime și materiale ieftine, precum și consumuri energetice reduse;

- pentru procesare se utilizează dispozitive obișnuite din domeniul chimiei anorganice, și nu necesită investiții mari la introducerea în fabricație;

- permite obținerea unor dispozitive medicale avansate, pe bază de β -TCP, cu caracteristici funcționale superioare: biocompatibilitate, bioresorbabilitate totală și activitate regenerativă.

Se prezintă în continuare patru exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1

În prima etapă, pentru a obține 50 g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 45...125 μm , se prepară 50 g pulbere pe bază de β -TCP, pornind de la o soluție 30% $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, care se adaugă peste o soluție 30% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, se amestecă la o temperatură de 38°C, la un agitator cu 800 rot/min, timp de 60 min, menținând pH-ul în intervalul 8...8,5, cu ajutorul unei soluții de NH_4OH . Precipitatul se filtrează, se spală cu apă distilată, se usucă în etuvă timp de 12 h, după care se calcinează în aer la 800°C, timp de 2 h. Din pulberea obținută se prepară o suspensie ceramică stabilă, cu un conținut de 75% solid, prin omogenizare timp de 30 min a pulberii ceramice cu 0,075 g poliacrilat de sodiu și 0,075 g oxid de polietilenă în 25 ml apă bidistilată. Cu suspensia astfel obținută se impregnează spuma polimerică, se usucă în aer la temperatura camerei timp de 2 zile, și se sinterizează timp de 2 h la 1000°C. Structura ceramică poroasă astfel obținută se sterilizează prin iradiere timp de 60 min, cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254$ nm. În a doua etapă, structura ceramică poroasă sfărâmată este trecută prin două site cu dimensiuni ale ochiurilor de 45 și, respectiv, 125 μm , timp de 5 min.

Prin acest procedeu se obține un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsă în intervalul 45...125 μm , cu densitatea aparentă 1,186 g/cm³, având compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, cu suprafețe rugoase, colțuroase și cu proprietăți superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

Exemplul 2

În prima etapă, pentru a obține 50 g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 125...250 μm , se prepară o structură ceramică poroasă, conform exemplului 1, iar în a doua etapă, se sfărâmă și se sitează pe sitele de 125 și 250 μm , timp de 5 min, la un dispozitiv mecanic de sitare. După sitare, produsul final se sterilizează prin iradiere timp de 60 min cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254$ nm.

Prin acest procedeu se obține un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsă în intervalul 125...250 μm , cu densitatea aparentă de 1,146 g/cm³, având compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, cu suprafețe rugoase, colțuroase și cu proprietăți superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

Exemplul 3

În prima etapă, pentru a obține 50 g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 500...1000 μm , se prepară o structură ceramică poroasă, conform exemplului 1, iar în a doua etapă, se sfărâmă și se sitează pe sitele de 500 și 1000 μm , timp de 5 min, la un dispozitiv mecanic de sitare. După sitare, produsul final se sterilizează prin iradiere timp de 60 min cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Prin acest procedeu se obține un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsă în intervalul 500...1000 μm , cu densitatea aparentă 0,887 g/cm^3 , având compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, cu suprafețe rugoase, colțuroase și cu proprietăți superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

Exemplul 4

În prima etapă, pentru a obține 50 g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 1000...2000 μm , se prepară o structură ceramică în conformitate cu exemplul 1, iar în a doua etapă se sfărâmă și se sitează, pe sitele de 1000 și 2000 μm , timp de 5 min, la un dispozitiv mecanic de sitare. După sitare, produsul final se sterilizează prin iradiere timp de 60 min cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Prin acest procedeu se obține un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsă în intervalul 1000...2000 μm , cu densitatea aparentă 0,790 g/cm^3 , cu compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, cu suprafețe rugoase, colțuroase și cu proprietăți superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

În concluzie, procedeul conform invenției, în scopul obținerii unui material resorbabil din β -TCP, de tip granular, în prima etapă realizează o structură ceramică poroasă, din β -TCP cu un raport molar $\text{Ca/P} = 1,5$ și dimensiunea porilor în intervalul 50...600 μm , iar în a doua etapă realizează o sitare a structurii ceramice poroase, pe site cu dimensiuni ale ochiurilor cuprinse în intervalele 45...125 μm , 125...250 μm , 500...1000 μm , 1000...2000 μm .

Prin acest procedeu conform invenției se obține un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni cuprinse în intervalele 45...125 μm , 125...250 μm , 500...1000 μm , 1000...2000 μm , compoziția chimică reprezentată de β -TCP ca fază unică, cu densități aparente în intervalul 1,186...0,7905 g/cm^3 , cu forme rugoase, colțuroase și cu caracteristici superioare din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților regenerative.

Revendicări

1. Procedeu de obținere a unui material resorbabil din beta fosfat tricalcic de tip granular, caracterizat prin aceea că structurile ceramice poroase se obțin din precipitarea fosfatului acid de amoniu $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ și azotat de calciu tetrahidrat $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, la o temperatură de 38°C , un timp de 60 min sub agitare, la un pH controlat în intervalul 8...8,5, filtrare, uscare timp de 12 h, urmată de calcinare la 800°C , timp de 2 h, prepararea, din pulberea obținută, a unei suspensii ceramice cu 75% solid, prin omogenizare timp de 30 min, în prezența poliacrilatului de sodiu, cu rol de dispersant, și a unui adaos de oxid de polietilenă, cu rol de liant, impregnarea unei spume polimerice, urmată de uscare la temperatura camerei, timp de două zile, sinterizarea 2 h la 1000°C , sterilizarea prin iradiere timp de 60 min cu lumină din spectru UV la λ de 254 nm.

2. Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, în scopul obținerii unui material resorbabil din β -TCP de tip granular, reproductibil, cu densități aparente în intervalul $1,186...0,7905 \text{ g/cm}^3$, în a doua etapă tehnologică, structura ceramică poroasă, obținută după ardere la temperatura de 1000°C , se sfărâmă și se sitează pe site cu dimensiuni ale ochiurilor de $45...125 \mu\text{m}$, $125...250 \mu\text{m}$, $500...1000 \mu\text{m}$ și $1000...2000 \mu\text{m}$.

