



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00786**

(22) Data de depozit: **04.08.2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.10.2015** BOPI nr. **10/2015**

(41) Data publicării cererii:
29.03.2013 BOPI nr. **3/2013**

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

(72) Inventatori:
• **ȚARDEI CHRISTU,
STR.PROF.DR.ȘTEFAN S.NICOLAU NR.11,
BL.G 1, AP.15, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ALBU MARILENA FLORENTINA,
DRUMUL GURA SIRIULUI NR.65, SC.1,
AP.1, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **VELCIU GEORGETA, STR.MALCOCI
NR.21, BL.40, SC.5, ET.1, AP.56,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**T.MATSUNO, Y.HASHIMOTO, S.ADACHI,
K.OMATA, Y.YOSHITAKA, Y.OZEKI,
Y.UMEZU, Y.TABATA, M.NAKAMURA,
T.SATOH, "PREPARATION OF
INJECTABLE 3D-FORMED
BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE
BEAD/ALGINATE COMPOSITE FOR BONE
TISSUE ENGINEERING", VOL.27(6),
PP.827-834, ED.DENTAL MATERIALS
JOURNAL, 2008; US 5717006;
RO 125507 B1; RO 126014 B1**

(54) **PROCEDEU PENTRU OBTINEREA DE GRANULE CERAMICE
MICROPOROASE PE BAZĂ DE FOSFAȚI DE CALCIU**



Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea de granule ceramice microporoase pe bază de fosfați de calciu, elaborate prin tehnica lichidelor nemiscibile, prin gelifiere ionotropică, pentru aplicații în chirurgia osoasă reparatorie din stomatologie și ortopedie.

Se cunosc procedee care constau în prelevarea de os de la propriul pacient, din diverse locuri, și transplantarea acestuia în zona afectată (autogrefă), sau dintr-o bancă de oase, de la cadavre umane (alogrefe). Există astfel riscul ca, odată cu grefa să fie transmise infecții virale deosebit de grave, cu precădere HIV și virusurile hepatitelor B și C. În aceste condiții, se acordă importanță utilizării de grefe sintetice pe bază de hidroxiapatită, fosfat tricalcic și sticle bioactive. Se cunoaște faptul că s-au folosit biomateriale resorbabile, pentru realizarea de structuri cu porozitate controlată, utilizate pentru diverse dispozitive medicale, pentru a facilita regenerarea unor țesuturi *in vivo* (medicina regenerativă). Pentru toate aceste aplicații, este nevoie de materiale, atât pentru a stimula mecanismele proprii de regenerare ale corpului, cât și pentru a restaura țesuturi în forma lor originală de funcționare, afectate de traumă sau boală. Aceste materiale prezintă avantaje, dar și dezavantaje. Fosfații de calciu - fosfatul tricalcic (β -TCP), hidroxiapatita (HAP), și combinațiile lor sunt utilizați pentru astfel de aplicații datorită calităților de biocompatibilitate și bioresorbabilitate. Aplicațiile clinice sunt totuși limitate numai la produsele ceramice la care raportul molar Ca/P = 1,5...1,67. Până în prezent, niciunul nu conferă un succes previzibil. Diferite grupe de substanțe organice sau anorganice, de origine biologică sau de sinteză, sunt luate în considerație.

Se cunoaște că osul natural, pe lângă ioni de Ca și P, mai conține și cantități foarte mici de ioni precum Na^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Si^{2+} , K^+ , CO_3^{3-} , F^- , Cl^- . Aceste elemente în cantități foarte mici joacă un rol important în performanța generală a osului; în acest sens, se recomandă să fie încorporați în implanturi.

În intervențiile chirurgicale din stomatologie și ortopedie, când este nevoie ca defecte osoase produse de boală sau traumă să fie „reparate”/consolidate sau chiar înlocuite, sunt utilizate adesea materiale ceramice pe bază de fosfați de calciu sub formă granulară, aproximativ sferice, cu diametrul granulelor cuprins în domeniul 0,2÷2 mm. Sub această formă, pot fi utilizate ca atare (Thomas TH, Theodore IM. *Microparticulate cortical Allograft: An alternative to autograft in the treatment of osseous defects*, Orthop J. 2008, 2: 91-96; Katja MRN, Rechenberg B. *Biocompatible issues with modern implants in bone, a review for clinical orthopedics*, Open Orthop J 2008, 2: 66-78) sau încorporate în paste ceramice (cimenturi) (TAS AC, *Preparation of porous apatite granules from calcium phosphate cement*, J Mater Sci Mater Med 2008; 19:2231-2239) în soluții apoase ale unor derivați polimerici de celuloză (US 5717006) sau amestecate cu sânge la locul operației (US 5064436).

Pe de altă parte, datorită caracteristicilor fizico-chimice și biologice, fosfații de calciu sunt utilizați și ca sisteme pentru eliberarea controlată de substanțe terapeutice, sub formă compactă (tablete), dar și sub formă de microsfele (VS Komlev, SM Barinov, E Girardin, S Oscarsson, A Rosengren, Sci Technol. Adv. Mater 4 2003, 503 și US 20087326464 B)

Pentru astfel de aplicații, este necesară o distribuție uniformă a caracteristicilor sistemului granular; caracteristicile specifice de „încărcare” și, respectiv, de „eliberare” a substanței active din aceste matrice ceramice sunt corelate cu aceste caracteristici: forma și dimensiunile granulelor, suprafața specifică și porozitatea (US 5055307 și US 5066441). Granulele ceramice elaborate prin diferite tehnici nu îndeplinesc simultan toate aceste caracteristici. Astfel, granulele mari (cu diametrul de ordinul a 500...2500 μm) sunt de regulă obținute prin măcinare și apoi sortare, prin trecerea succesivă pe seturi de site a produselor elaborate prin presare și sinterizare (tip bloc/tablete). Granulele astfel obținute (consum de energie, costuri ridicate și randament mic) au forme neregulate, posibil cu muchii ascuțite și

colțuri, putând provoca în utilizarea clinică reacții inflamatorii. Există studii care prezintă fabricarea de granule ceramice pe bază de HAP/TCP, prin diferite tehnici, cu formă și morfologie neregulată. Astfel de granule, comparativ cu cele cu formă sferică și suprafață lucioasă, pot provoca reacții inflamatorii și astfel să influențeze rata/procesul de formare a osului. De aceea, pentru aplicațiile medicale, microsferile cu suprafață lucioasă sunt de preferat în aplicațiile medicale.

S-a raportat importanța unui parametru precum viscozitatea suspensiilor care poate influența forma și morfologia granulelor ceramice. De asemenea, porozitatea granulelor ceramice influențează inclusiv rata de resorbție. Pentru o porozitate prea mare, rezistența mecanică a granulelor va fi afectată, în schimb, în cazul unei porozități reduse, rata de resorbție va fi mai redusă. În acest sens, conform invenției, un adaos de material porogen la suspensia ceramică va permite obținerea de granule ceramice cu porozități în domeniul 10...65%, în funcție de aportul de substanță formatoare de pori.

Autori precum Paul și Sharma raportează realizarea de granule ceramice pe bază de HAP, utilizând drept liant chitosanul, iar ca mediu de dispersie, parafina (W. Paul, Cp Sharma, J. Mater Sci. Mater Med. 10, 1999,383). V. Komlev prepară astfel de microsfer pornind de la un amestec de gelatină și pulbere ceramică, formând o suspensie omogenă și stabilă, iar ca mediu de dispersie, dar și ca substanță de gelifiere, folosește ulei de porumb (V. Komlev, V. Barinov, *A method to fabricate porous spherical hydroxyapatite granules intended for time controlled drug release*, Biomaterials, 2002, 23 (16), 3449-3454). Tot plecând de la suspensii polimerice (HAP cu chitosan și respectiv cu gelatină) cu pulberi ceramice, Sivakumar și col. au elaborat și utilizat dispozitive/matrice ceramice pentru eliberarea de gentamicină (M. Sivakumar, K.Kao, Biomaterials 23, 2002, 3175 și M. Sivakumar, I. Manjubala, Carbohyd. Polymer. 49, 2002, 281). Recent, tehnologii de granulare precum metoda de uscare prin pulverizare (V. Komlev, V. Barinov, *A method to fabricate porous spherical hydroxyapatite granules intended for time controlled drug release*, Biomaterials, 2002, 23 (16), 3449-3454 7, G. Bertrand, Roy P, Filiatre C, *Sprayed dried ceramic powders, a quantitative correlation between slurry characteristics and shapes of the granules*, Chemical Engineering Science, 2005, 60 (1), 95-102), sferoidizarea în flacără (Sun R, Lu Y, Li M, *Characterization of hydroxyapatite particles plasma-sprayed into*, Surface and Coatings Technology, 2005, 190 (2-3), 281-286) și tehnica microemulsiilor (Pradeesh T, Sunny M, Varma H, *Preparation of microstructured hydroxyapatite microspheres using oil in water emulsions*, bulletin of Materials Science, 2005, 28 (5) 383-390) au fost folosite cu succes, pentru a fabrica microsfer ceramice pe bază de fosfați de calciu (HAP/TCP).

Cu toate acestea, există încă unele probleme legate de metodele menționate mai sus. De exemplu, metoda de uscare prin pulverizare este simplă și distribuția dimensională a produselor este îngustă, totuși este greu de controlat morfologia granulelor. Metoda de sferoidizare în flacără are eficiență, dar necesită temperaturi înalte în timpul procesării (Kim Y, Yoon K, *A physical method of fabricating hollow polymer spheres directly from oil/water emulsions of solutions of polymers*, Macromolecular Rapid Communications, 2004, 25(18), 1643-1649). O problemă majoră pentru tehnica microemulsiilor este faptul că eficiența producției este scăzută, în schimb poate fi controlată mărimea particulelor în domeniul nano (Bertling J, Blomer J, Kuemmel R, *Hollow microspheres*, Chemical Engineering and Technology, 2004, 27(8), 829-837). Prin urmare, în continuare, sunt încă necesare studii detaliate privind metodele de fabricare,

1 pentru a obține microsfele de HAP/TCP în condiții de mare productivitate și cu o bună
 2 sfericitate a granulelor. Metoda de atomizare a atras recent atenția prin avantajele precum
 3 distribuția uniformă a granulelor, sfericitatea ridicată, cât și randamentul de elaborare mare
 4 (**Avvaru B, Patil N, Gogate R, *Ultrasonic atomization, effect of liquid phase properties, Ultrasonics*, 2006, 44(2), 146-158**).

5 O variantă modernă îmbunătățită pentru elaborarea de microsfele ceramice pe bază
 6 de fosfați de calciu constă în metoda de atomizare cu ultrasunete. Altă variantă a procedurii
 7 de atomizare folosește ultrasunete pentru obținerea de granule ceramice din fosfați de calciu
 8 cu bună sfericitate, cu largă utilizare clinică. Autorii WANG Aijuan, LU Yupeng, CHEN
 9 Chuanzhong și SUN Ruixue au obținut microsfele ceramice pornind de la o suspensie de
 10 hidroxiapatită, elaborată prin reacții de precipitare. Suspensia obținută a fost transferată în
 11 atomizor, iar particulele colectate au fost uscate și sintetizate.

12 Prin procedeul de atomizare cu duză și vibrație, autori precum Brandau, Egbert and
 13 Brandau Thorsten au patentat un procedeu (BRACE) pentru obținerea de granule sferice din
 14 HAP/TCP, pornind de la materiale în faza lichidă (suspensii, emulsii sau topituri), datorită
 15 diferențelor de tensiune superficială, care apoi sunt solidificate prin reacție chimică sau
 16 răcire. Prin acest procedeu, pot fi obținute granule sferice (d_{max}/d_{min} - mai mic decât 1,10;
 17 1,05 sau chiar 1,01), cu diametrul cuprins în plaja de valori 50...6000 μm . Există și unele
 18 limitări ale procesului precum: materialul trebuie să fie lichid, cu viscozitatea mai mică decât
 19 10000 mPas, emulsiile și dispersiile trebuie să fie stabile pe întreaga durată a procesului,
 20 iar diametrul particulelor dispersate trebuie să fie mai mic decât 1/5 din diametrul duzei.
 21 Pentru pulberile ceramice de fosfați de calciu, procedeul a utilizat, ca material de dispersie,
 22 alginat de sodiu. Suspensiile apoase au fost transferate într-o duză cu vibrație, după care
 23 au fost fasonate și solidificate microsfele prin precipitarea chimică cu ioni de Ca^{2+} .

24 Față de procedeele clasice de granulare (sitare, atomizare), procesul de granulare
 25 prin înghețare, propus de cercetătorii de la Swedish Ceramic Institute (SCI), permite
 26 păstrarea omogenității suspensiilor și la produsele (granulele) uscate. Astfel, suspensia este
 27 transmisă printr-o duză direct în mediul de azot lichid, când se formează instantaneu granule
 28 sferice, înghețate. Granulele sunt apoi transferate în dispozitivul de înghețare-uscare, când
 29 sunt uscate prin sublimarea gheții, fără efecte de segregare ca în cazul procedeelor clasice
 30 de atomizare. Granulele obținute sunt sferice, cu bune caracteristici de omogenitate și
 31 curgere (www.ivf/sci.se, 2005).

32 Conform celor prezentate, tehnicile de granulare pentru fosfați de calciu arată multe
 33 și importante dezavantaje, legate de tehnica de elaborare, dar și de imposibilitatea de a
 34 obține granule cu caracteristici controlate, referitor la formă, dimensiune și distribuție,
 35 microstructură și morfologie controlate, prin metode simple și necostisitoare.

36 O modalitate de a depăși aceste dezavantaje constă în utilizarea unor tehnici noi,
 37 adaptate precum tehnica lichidelor nemiscibile, care permite elaborarea de microsfele
 38 ceramice pe bază de fosfați de calciu cu bună sfericitate, suprafețe lucioase, suprafață
 39 specifică și porozitate controlate, dar și cu randamente acceptabile. În principal, se prepară
 40 o soluție apoasă din pulberea ceramică și materialul de dispersie, care poate fi gelatină, ulei
 41 de parafină, alginat de sodiu, după care suspensia este transformată în microsfele prin
 42 „picurarea” (extruderea) suspensiei într-un mediu nemiscibil, pentru gelifiere. Fenomenul de
 43 gelifiere ionotropică este cunoscut de mai bine de 20 ani. Prin contactul cu mediul de
 44 dispersie, în principal, un mediu ce conține ioni metalici bi și tri-valenți, alginatul formează
 45 la suprafață un gel cu porozitate tubulară (**C Ribeiro, C Barrias, M Barbosa, *Preparation and characterisation of calcium-phosphate porous microspheres with a uniform size***

<i>for biomedical applications</i> , J mater Sci, mater Med, 2006, 17:455-463). Se folosește	1
curent ulei vegetal sau mineral și, respectiv, soluție apoasă de ioni de Ca^{2+} , sau mediu de	
azot lichid (H Kim, B Yoon, H Kim, <i>Microsphere of apatite-gelatin nanocomposite as</i>	3
<i>bone regeneration filler</i> , Journ. of Mater Sci, Mater in Medicine, 2005, vol 16, 1105-	
1109; S Victor, T Sampath Kumar, <i>BCP ceramic microspheres as drug delivery</i>	5
<i>carriers; synthesis, characterisation and doxycycline release</i> , J. Mater Med. 2008, 19,	
283-290; S. Oliveira, C Barras, C Ribeiro, <i>Morphology and mechanical properties of</i>	7
<i>injectable ceramic microspheres</i> , Key Engineering Materials, 2009, vol. 396-398, 691-	
694). Microgranulele obținute sunt apoi spălate cu apă distilată (în cazul suspensiilor de	9
alginat de sodiu), după care sunt uscate și sinterizate. Prin această metodă, pot fi obținute	
granule sferice cu dimensiuni cuprinse în intervalul 50...6000 μm . Controlul dimensional	11
poate fi realizat prin modificarea viscozității suspensiilor (în principal, prin raportul dintre	
pulberea ceramică și mediul de dispersie), dar și prin modificarea parametrilor tehnologici	13
(viteza și distanța de picurare).	
Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea de granule ceramice, micropo-	15
roase, pe bază de fosfați de calciu, elaborate prin tehnica lichidelor nemiscibile, prin gelifiere	
ionotropică, prin care o suspensie formată din pulbere ceramică uniform distribuită în mediul	17
de dispersie (alginat de sodiu) este „extrudată”/picurată într-o soluție cu ioni de Ca^{2+} , pentru	
aplicații în chirurgia osoasă reparatorie din stomatologie și ortopedie.	19
Problema tehnică, pe care urmărește să o rezolve invenția, constă în obținerea de	
granule ceramice, microporoase, din fosfați de calciu cu formă, dimensiuni și microstructuri	21
riguros controlate.	
Microsferele astfel obținute se utilizează în chirurgia sistemului osos, pentru tratarea	23
și vindecarea, dar și pentru înlocuirea părților osoase afectate de boală sau traumă, sub	
formă de material de umplere sau ca sisteme purtătoare de substanțe active, ajutând propriul	25
sistem în procesul biologic de vindecare.	
Procedeu de obținere de granule ceramice, microporoase, pe bază de fosfați de	27
calciu înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că acesta cuprinde obținerea de fosfat	
tricalcic prin omogenizarea în mediu de alcool etilic, pe moară planetară, a fosfatului acid de	29
amoniu, carbonatul de calciu și oxidul de magneziu, timp de 6 h, urmată de calcinare la tem-	
peratura de 850°C și sinterizare la temperatura de 1100°C, în următoarele etape:	31
- într-o primă etapă, se prepară o suspensie apoasă, stabilă, de fosfat de calciu, cu	
un procent de substanță solidă cuprins între 30 și 60%, în greutate, la care se adaugă	33
0,5...2%, în greutate, un surfactant organic, preferabil acrilatul de sodiu, care se omogeni-	
zează timp de 2 h, la un $\text{pH} > 9$;	35
- în a doua etapă, se adaugă o suspensie apoasă de alginat de sodiu 1...4%, în	
greutate, pentru a se stabili un raport pulbere ceramică soluție de polimer de 0,1...0,5 și apoi	37
se omogenizează timp de 4 h, menținându-se un pH de 8...9;	
- formarea microsferelor ceramice prin picurare/extruderea suspensiei într-un mediu	39
de dispersie constituit dintr-o soluție apoasă de ioni de Ca^{2+} ;	
- consolidarea microsferelor prin menținerea în soluție timp de 30 min;	41
- separarea și uscarea la temperatura camerei a microsferelor;	
- sinterizarea și uscarea la temperatura de 1100...1200°C în atmosferă normală, timp	43
de 2,5 h.	
În scopul obținerii de granule ceramice pentru care sunt controlate cu acuratețe	45
compoziția, forma, dimensiunile și distribuția dimensională, morfologia și microstructura,	
omogenitatea suspensiei compozite este optimizată prin următoarele etape:	47

1 Etapa I, elaborare pulberi ceramice pe bază de fosfați de calciu (β -TCP;
Mg,Zn- β -TCP; HAP; HAP/TCP); tehnicile uzuale pot fi cele clasice ceramice sau metode
3 neconvenționale.

Pentru experimentări, au fost utilizate materii prime de puritate p.a. precum
5 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, MgO și, respectiv, CaCO_3 , toate de proveniență Fluka. Elaborarea fosfatului
tricalcic s-a realizat prin tehnologia ceramică de sinterizare în fază solidă, din materii prime
7 de puritate p.a. Omogenizarea materiilor prime s-a efectuat în mediu de alcool etilic, pe
moară planetară (tip Fritsch-Pulverisette 5), timp de 6 h. Materialul uscat (umiditate < 5%)
9 a fost calcinat la temperatura de 850°C. Formarea compusului, fosfat tricalcic, variația
polimorfică de temperatură joasă beta, s-a obținut prin sinterizarea amestecului calcinat la
11 temperatura de 1100°C. Compușii de substituție Mg/Zn-TCMP au fost preparați prin aceeași
metodologie, raportul molar $(\text{Mg}_x/\text{Zn}_x, \text{Ca}_{3-x})/(\text{PO}_4)$ a fost păstrat constant la 1,5 aidoma
13 stoichiometriei compusului fosfat tricalcic; maximul de substituție de ioni de Mg^{2+} și, res-
pectiv, Zn^{2+} a fost limitat la 10% mol. Materialele ceramice obținute au fost evaluate din punct
15 de vedere compozițional și microstructural. Compuși bifazici HAP/TCP - prin tehnologia de
sinteză a compușilor microcristalini (reacții de sinterizare în fază solidă), folosind compuși
17 chimici de puritate p.a. precum fosfatul de amoniu bifazic ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) și carbonat de calciu
(CaCO_3), toate de proveniență Fluka, au fost elaborați compuși ceramici bifazici, cu proporții
19 diferite (stoichiometrie $r = 1,55 \dots 1,60$) din cei doi compuși. Toate compozițiile realizate au
fost calcinate la 900°C, măcinate 1 h și apoi sinterizate la 1150...1200°C. Controlul purității
21 compoziționale s-a realizat prin măsurători de difracție, cu ajutorul difractometrului de raze
X, Bruker - AXS tip D8 ADVANCE; difractogramele sunt prezentate în fig. 1.

23 Etapa II, preparare suspensie stabilă de fosfați de calciu: pulberea ceramică cu
caracteristici fizico-chimice în prealabil evaluate, este folosită pentru elaborarea suspensiilor
25 apoase stabile de fosfați de calciu (cantitatea de material solid poate varia în domeniul
30...65% g, în funcție de caracteristicile proiectate pentru microsferă); odată realizate, sunt
27 necesare măsurători reologice de viscozitate, potențial zeta și de pH; opțional pot fi folosite
adaosuri organice precum surfactanți, lianți, formatori de pori în proporție de 15...45% g; pe
29 suspensiile realizate s-au determinat distribuțiile granulometrice și diametrul mediu al
particulelor, pH-ul, potențialul zeta (pe suspensii diluate 10 μl la 20 ml apă distilată), pH-ul
31 și caracteristicile reologice pe suspensiile concentrate. Dimensiunea medie a particulelor și
potențialul zeta pe suspensiile diluate (10 μl la 20 ml apă distilată) s-au determinat cu un
33 analizor de potențial zeta, 90 Plus (Brookhaven Instruments Corporation). Măsurătorile de
pH, pentru suspensiile concentrate, s-au realizat cu un pH-metru Consort P 901.
35 Caracteristicile reologice s-au realizat cu un vâscozimetru Brookfield DV-II + Pro (Brookfield
Engineering Laboratories Inc., Middleboro, USA).

37 Etapa III, preparare soluție de gelifiere: drept mediu de gelifiere pentru formarea
microsferelor, s-a utilizat alginatul de sodiu, o polizaharidă larg utilizată în industria alimen-
39 tară și farmaceutică, în plus, cu o foarte bună biocompatibilitate; soluția apoasă de alginat
de sodiu, ACROS Organics, (1...4% g), s-a preparat la cald, la aproximativ 60°C.

41 Etapa IV, omogenizarea celor două componente (cu agitator magnetic sau în mori
cu bile); viscozitatea suspensiilor poate influența forma și morfologia granulelor ceramice,
43 o viscozitate optimă formării microsferelor este în domeniul 100÷300 m Pa.s); valorile
potențialului zeta, pentru adaosuri de surfactant de 0,5...2% g și la un pH > 9,5, poate fi de
45 ordinul 30...60 mV, pozitiv și negativ; pentru două tipuri de suspensii ceramice cu conținut
de fază solidă de 50% (proba B1) și respectiv 65% (proba B2) caracteristicile reologice sunt
47 prezentate în tabel și în fig. 3.

Proprietăți ale suspensiilor apoase preparate

Proba	$\Phi_{med.}$ [nm]	pH	$\eta^{D=0,387[s^{-1}]}$ [mPa.s]	$\eta^{D=77,4[s^{-1}]}$ [mPa.s]	ζ , [mV]	pH (susp.dil)
B1	1045	878	1213	91	-6961	77
B2	1279	9	4448	519,(5	-6383	786

Etapă V, formare microsferă: granule aproape sferice au fost elaborate prin tehnica lichidelor nemiscibile, în care mediul de dispersie este constituit din soluții apoase de alginat de sodiu (1...4% g/vol); Pentru experimentări, au fost realizate compoziții diferite cu raport pulbere ceramică/soluție de polimer variind în domeniul 0,1...0,5 după care suspensia este transformată în microsferă prin „picurarea” (extruderea) suspensiei într-un mediu nemiscibil (soluție apoasă de ioni de Ca^{2+}), pentru gelifiere, sub rotire permanentă, menținându-se în acest mediu (preconsolidare) timp de 30 min. În funcție de condițiile tehnologice de picurare/extrudare (diametrul duzei, viteza și distanța), pot fi obținute microsferă uniforme și cu distribuție îngustă dimensională, cu diametrul de $\varnothing = 500...3000 \mu m$. Granulele obținute au fost îndepărtate din soluție prin filtrare, spălate cu apă distilată și apoi uscate.

Etapă VI, uscare microsferă: granulele ceramice elaborate, cu formă regulată și dimensiuni de 4 mm, sunt uscate la temperatura camerei, în incinte închise, timp de 48 h sau imediat liofilizate (uscarea prin înghețare); contracția microsferelor diferă foarte mult în funcție de procedeul de uscare ales, dacă prin uscarea la temperatura camerei contracția este mai mare și mai greu de controlat, uscarea prin liofilizare permite obținerea de microsferă cu diametre mai mari și mai ușor de controlat; rezultate experimentale referitoare la contracția microsferelor, corelate și caracteristicile de material (dimensiuni și distribuție granulometrică) sunt prezentate în fig. 4.

Etapă VII, sinterizare microsferă: definitivarea formării granulelor ceramice are loc prin sinterizarea acestora, în atmosferă normală, la temperaturi cuprinse în intervalul 1100...1250°C, în funcție de compoziția mineralogică a granulelor; durata procesului este de 10 h, cu un program de încălzire lent ($< 5^\circ C/min$), pentru îndepărtarea uniformă și totală a polimerului. Evaluarea microsferelor în ceea ce privește forma, dimensiunile, morfologia și microstructura a fost realizată prin măsurători de microscopie optică (MO- „Microscop Optic Digital Dino-Lite”) și microscopie electronică cu baleiaj (MES-Workstation Auriga, Carl Zeiss, Germania); micrografiile sunt prezentate în fig. 5, 6.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu simplu, realizat pe o instalație necostisitoare și fără consumuri mari de energie (procesul propriu-zis de formare al microsferelor are loc la temperatura camerei) sau reactivi costisitori;
- procesul datorită unui grad ridicat de omogenizare al componentelor permite controlul cu acuratețe pentru compoziție, formă, dimensiuni și porozitate;
- timpul total de omogenizare al suspensiei compozit nu depășește 6 h;
- granulele ceramice elaborate sunt ușor de recuperat din mediul de formare, fără a fi nevoie de etape de spălare pretențioase, se folosește numai apa distilată;
- procesul permite elaborarea de granule ceramice cu o bună sfericitate, cu un control riguros dimensional și al distribuției dimensionale, cu o morfologie și porozitate controlate;
- durata propriu-zisă a procesului de formare al microsferelor este de ordinul minutelor, în funcție de cantitatea suspensiei ceramice;
- procesul permite cu ușurință monitorizarea și automatizarea pentru întreg ciclul de formare.

1 Se prezintă în continuare exemple de realizare a invenției.

3 Compoziția mineralogică pentru compușii pe bază de fosfați de calciu formați, caracteristicile reologice ale suspensiilor apoase elaborate, cât și morfologia și microstructura granulelor ceramice au fost evaluate prin măsurători de difracție de raze X și sunt prezentate în fig. 1...6, în care:

5 - fig. 1 reprezintă difracția de raze X pentru compusul β -TCP sinterizat la 950°C, timp de 2 h;

7 - fig. 2 reprezintă difracția de raze X pentru compusul HAP, sinterizat la 1200°C, 2 h;

9 - fig. 3 reprezintă curbele de viscozitate pentru două tipuri de suspensii de β -TCP;

- fig. 4 reprezintă contracția la uscare și sinterizare pentru microsferile tip K și L;

11 - fig. 5 reprezintă microsferice ceramice din β -TCP sinterizate la 1100°C, timp de 2 h, magnificație 12 X;

13 - fig. 6 reprezintă microscopie electronică cu baleiaj (MES) pentru microsferice din β -TCP cu microporozitate, mărire x 1200;

15 Se dau în continuare 2 exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. *Granule ceramice microporoase pe bază de β -TCP*

17 Pentru elaborarea de granule ceramice, microporoase, pe bază de β -TCP, cu sau fără substituții izomorfe de ioni de Zn^{2+} , Mg^{2+} , se prepară o suspensie compozit, alcătuită din pulberea ceramică, alginat de sodiu (soluție apoasă), compuși organici cu rol de surfactant (poliacrilat de Na) și, respectiv, substanțe formatoare de pori (celuloză microcristalină-Avicel, Merck). Într-o primă etapă, conform invenției, se prepară soluția stabilă (procentul de fază solidă poate varia în domeniul 30...65% g) de fosfat tricalcic, în mediu apos în care sunt introduși inițial și componenții organici. Menținând un pH bazic ($pH > 9$) cu NH_4OH , suspensia este omogenizată timp de 2 h, după care sunt verificate caracteristicile reologice. Potențialul zeta pentru astfel de suspensii stabile la o concentrație de surfactant de 1,5% are valori de $\zeta = -40...-60$ mV (rezultate prezentate în tabel). Este recomandat ca la un $pH > 9$, viscozitatea soluției să nu depășească valori de $\eta \leq 100$ m Pa.s (fig. 3). În etapa următoare, se adaugă, la soluția de fosfat tricalcic, suspensia apoasă de alginat de sodiu (1...4%), preparată în prealabil prin dizolvarea polimerului în apă distilată la cald, omogenizarea suspensiei compozit realizându-se magnetic sau în mori cu bile, timp de 4 h. Pe tot parcursul procesului, se va menține un $pH = 8...9$, iar viscozitatea suspensiei nu trebuie să depășească valori de 300 m Pa.s. După caz, pentru a obține un grad de porozitate mai mare, se adaugă, la suspensia formată, substanțe formatoare de pori, în proporție de 10...50% g. În continuare, formarea microsferelor are loc cu ajutorul unui dispozitiv de extrudare/picurare și un mediu de dispersie reprezentat de o soluție apoasă de ioni de Ca^{2+} (soluție de $CaCl_2$ cu concentrație de 1...2%), prin gelifiere iontropică - reacția dintre ionii de Ca^{2+} și alginatul de sodiu. Gelifierea are loc aproape instantaneu la contactul dintre picăturile de suspensie compozit și soluția de gelifiere. Preconsolidarea microsferelor se realizează prin menținerea în continuare a microsferelor în soluție, timp de 30 min. Microsferice sunt apoi separate de soluția de gelifiere și uscate în mediul natural (timp de 48 h) sau prin liofilizare. Se obțin microsferice aproape rotunde, cu morfologie lucioasă, de dimensiuni $\varnothing = 500...4000$ μm , în funcție de diametrul duzei de picurare și de caracteristicile reologice ale suspensiei (fig. 4 și 5). Desăvârșirea compozițională, morfologică și microstructurală a granulelor ceramice se realizează prin sinterizarea acestora, în cuptor cu atmosferă normală, la temperaturi de 1100...1200°C, timp de 2,5 h.

47 În final, se obțin granule ceramice, microporoase, cu distribuție dimensională îngustă, cu densitate aparentă $\rho_a = 1,15...1,85$ g/cm³ și porozitate $Pa = 15...58\%$.

Exemplul 2. Granule ceramice, microporoase, pe bază de HAP

Pentru elaborarea de granule ceramice, microporoase, pe bază de HAP, cu sau fără compuși de β -TCP, se prepară o suspensie compozit, alcătuită din pulberea ceramică,	1
alginat de sodiu (soluție apoasă), compuși organici cu rol de surfactant (poliacrilat de Na) și,	3
respectiv, substanțe formatoare de pori (celuloză microcristalină-Avicel, Merck). Într-o primă etapă, conform invenției, se prepară soluția stabilă (procentul de fază solidă poate varia în	5
domeniul 30...65% g) de HAP, în mediu apos în care sunt introduși inițial și componenții organici. Menținând un pH bazic ($pH > 9$) cu NH_4OH , suspensia este omogenizată timp de	7
2 h, după care sunt verificate caracteristicile reologice. Potențialul zeta pentru astfel de suspensii stabile, la o concentrație de surfactant de 1,5% are valori de $\zeta = -30...-55$ mV (rezul-	9
tate prezentate în tabel). Este recomandat ca la un $pH > 9$, viscozitatea soluției să nu depășească valori de $\eta \leq 100$ m Pa.s (fig. 3). În etapa următoare, se adaugă, la soluția de fosfat	11
tricalcic, suspensia apoasă de alginat de sodiu (1...4%), preparată în prealabil prin dizolvarea polimerului în apă distilată la cald, omogenizarea suspensiei compozit realizându-se	13
magnetic sau în mori cu bile, timp de 4 h. Pe tot parcursul procesului, se va menține un $pH = 8...9$, iar viscozitatea suspensiei nu trebuie să depășească valori de 300 m Pa.s. După caz,	15
pentru a obține un grad de porozitate mai mare, se adaugă, la suspensia formată, substanțe formatoare de pori, în proporție de 10...50% g. În continuare, formarea microsferelor are loc	17
cu ajutorul unui dispozitiv de extrudare/picurare și un mediu de dispersie reprezentat de o soluție apoasă de ioni de Ca^{2+} (soluție de $CaCl_2$ cu concentrație de 1...2%), prin gelifiere	19
ionotropică - reacția dintre ionii de Ca^{2+} și alginatul de sodiu. Gelifierea are loc aproape instantaneu la contactul dintre picăturile de suspensie compozit și soluția de gelifiere. Preconsolidarea microsferelor se realizează prin menținerea în continuare a microsferelor în soluție,	21
timp de 30 min. Microsferele sunt apoi separate de soluția de gelifiere și uscate în mediul natural (timp de 48 h) sau prin liofilizare. Se obțin microsfere aproape rotunde, cu morfologie	23
lucioasă, de dimensiuni $\varnothing = 500...4000$ μm , în funcție de diametrul duzei de picurare și de caracteristicile reologice ale suspensiei (fig. 4 și 5). Desăvârșirea compozițională, morfologică și microstructurală a granulelor ceramice se realizează prin sinterizarea acestora, în	25
cuptor cu atmosferă normală, la temperaturi de 1200...1300°C, timp de 2,5 h.	27
În final, se obțin granule ceramice, microporoase, cu distribuție dimensională îngustă, cu densitate aparentă $\rho_a = 1,20 \pm 0,10$ g/cm ³ și porozitate $Pa = 15...45\%$.	29
	31

1

Revendicări

3

1. Procedeu pentru obținerea de granule ceramice, microporoase, pe bază de fosfați de calciu, care cuprinde obținerea de fosfat tricalcic prin omogenizarea în mediu de alcool etilic, pe moară planetară, a fosfatului acid de amoniu, carbonatului de calciu și oxidului de magneziu, timp de 6 h, urmată de calcinare la temperatura de 850°C și sinterizare la temperatura de 1100°C, **caracterizat prin aceea că:**

5

7

- prepararea, într-o primă etapă, a unei suspensii apoase stabile de fosfat de calciu, cu un procent de substanță solidă cuprins între 30 și 60%, în greutate, la care se adaugă 0,5...2%, în greutate, un surfactant organic, preferabil acrilatul de sodiu, care se omogenizează timp de 2 h, la un pH > 9;

9

11

- adăugarea, în a doua etapă, a unei suspensii apoase de alginat de sodiu 1...4%, în greutate, pentru a se stabili un raport pulbere ceramică soluție de polimer de 0,1...0,5 și apoi se omogenizează timp de 4 h, menținându-se un pH de 8...9;

13

15

- formarea microsferelor ceramice prin picurare/extruderea suspensiei într-un mediu de dispersie constituit dintr-o soluție apoasă de ioni de Ca^{2+} ;

17

- consolidarea microsferelor prin menținerea în soluție timp de 30 min;

- separarea și uscarea microsferelor la temperatura camerei;

19

- sinterizarea și uscarea la temperatura de 1100...1200°C în atmosferă normală, timp de 2,5 h.

21

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, opțional, la suspensia formată, se pot adăuga substanțe formatoare de pori, în proporție de 10...50%, în greutate.

23

25

3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** soluția apoasă de ioni de Ca^{2+} este CaCl_2 cu o concentrație de 1...2%, în greutate.

(51) Int.Cl.

C04B 33/02 (2006.01),

A61L 27/02 (2006.01),

A61L 27/12 (2006.01)

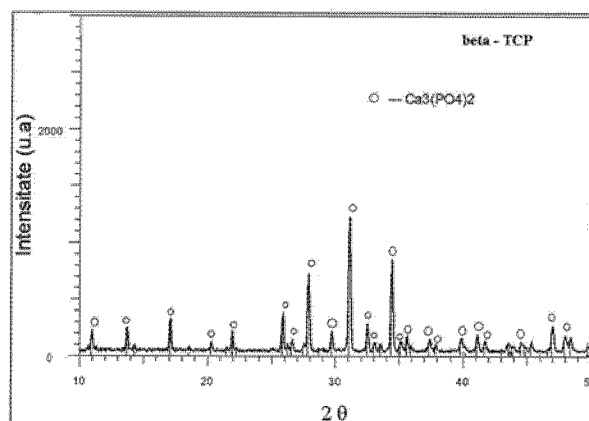


Fig. 1

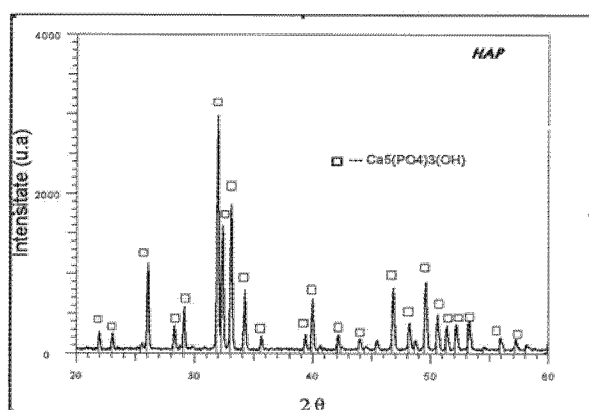


Fig. 2

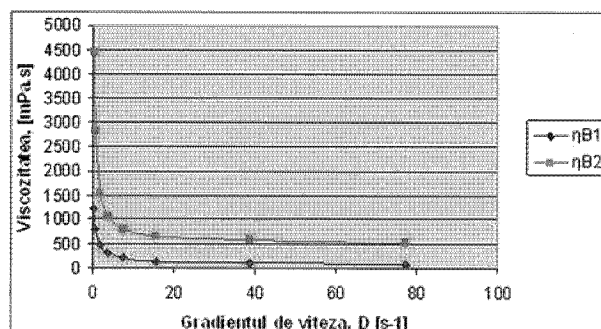


Fig. 3

(51) Int.Cl.

C04B 33/02 (2006.01),

A61L 27/02 (2006.01),

A61L 27/12 (2006.01)

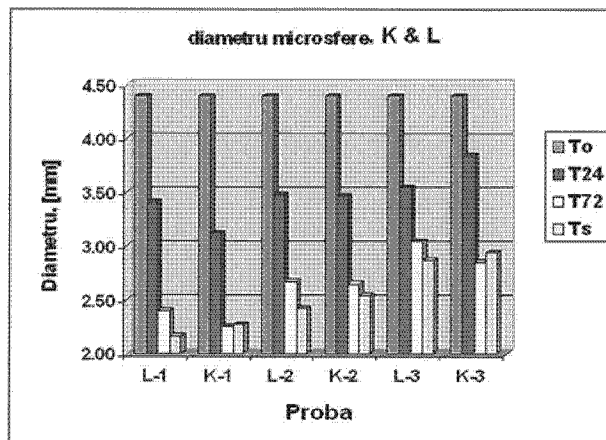


Fig. 4

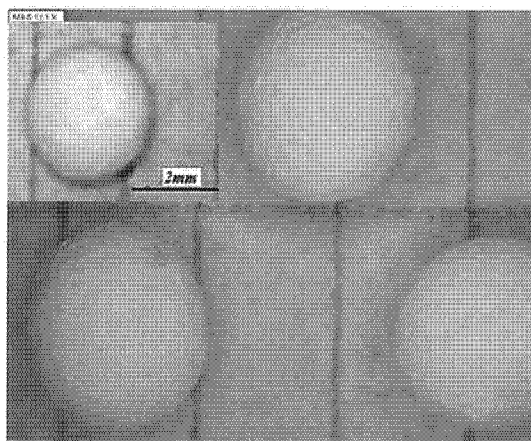


Fig. 5

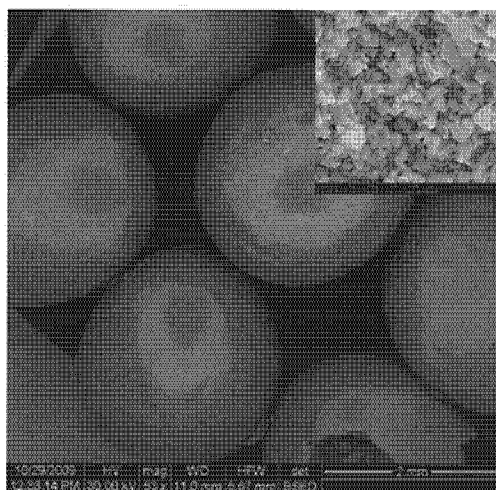


Fig. 6



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
 sub comanda nr. 598/2015