



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00847**

(22) Data de depozit: **03.11.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.09.2011** BOPI nr. **9/2011**

(41) Data publicării cererii:  
**30.06.2010** BOPI nr. **6/2010**

(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. PĂTULULUI NR. 6, BL. 5, SC. 1, AP. 43,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **GAVRILIU ȘTEFANIA MARIA,  
ALEEA TIMIȘUL DE JOS NR. 7, BL. A26,  
SC. C, AP. 37, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;**

• **LUNGU MAGDALENA-VALENTINA,  
BD. IULIU MANIU NR. 65, BL. 7P, SC. 7,  
ET. 2, AP. 211, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**JI-HWAN KIM, DOUG-YOUN LEE,  
SANG-BAE LEE:  
"NOVEL ANTIBACTERIAL CALCIUM  
PHOSPHATE CEMENT",  
KEY ENGINEERING MATERIALS,  
VOL. 330-332 (2007), PP. 791-794;**  
**J. R. MORONES: "THE BACTERICIDAL  
EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES",  
NANOTECHNOLOGY, 16, (2005),  
PP. 2346-2353; EP 0540819 B1**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI NANOCOMPOZIT  
CERAMIC PENTRU RECONSTRUCȚII OSOASE**



# RO 125507 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de obținere a unui nanocompozit ceramic pentru  
reconstrucții osoase cu proprietăți regenerative și antiseptice, pe bază de beta-fosfat tricalcic  
3 ( $\beta$ -TCP) în care sunt uniform și fin distribuite nanoparticule de argint biologic active.

Este cunoscut faptul că reconstrucțiile în vederea obținerii integrității mecanice a  
5 oaselor, în situațiile în care acestea nu au capacitatea de a se regenera singure sau nu pot  
fi aplicate autogrefele sau alogrefele, se pot realiza prin folosirea unui material de implant  
7 sub formă de matrice extracelulară obținută prin ingineria tisulară.

Condițiile impuse unui astfel de implant includ biocompatibilitatea, biodegradabilitatea,  
9 resorbția ușoară, facilitarea circulației fluidelor, lipsa de reacții imunologice și antigenice.

Alături de materialele polimerice (acidul hialuronic și colagenul) și biosticlele,  
11 bioceramicile (în special fosfații de calciu pe bază de hidroxiapatită, fosfat tricalcic sau  
amestecuri ale acestora), sunt considerați candidați de succes în obținerea matricelor extra-  
13 celulare (MEC) datorită similitudinii chimice cu componenta minerală a osului, a biocompati-  
bilității și capacității lor osteoconductive [M. M. Stevens, *Biomaterials for bone tissue*  
15 *engineering*, Materials Today, Vol. 11, Issue 5, May 2008, pp. 18-25].

În matricele extracelulare (MEC), sunt inițiate și dirijate funcțiile celulare cheie, cum  
17 ar fi migrarea, proliferarea și diferențierea fibroblastelor. Procesul complex de metabolism  
al oaselor implică resorbția osului existent de către osteoclaste, urmată de formarea unei noi  
19 matrice osoase de către osteoblaste. Deci, pentru remodelare, regenerare și reparație, este  
necesar ca biomaterialul obținut prin inginerie tisulară să fie un suport propice pentru  
21 osteogeneză.

Fosfatul tricalcic este un material ideal pentru MEC, raportat la toate celelalte  
23 materiale, în sensul că, în afară de faptul că acesta interacționează puternic cu osul, este un  
bun suport pentru remodelarea și regenerarea "in vivo" a oaselor și cartilajelor [John J.  
25 Hemperly, Ph. D., Andrea Liebmann-Vinson, Ph. D., Sharon C. Presnell, Ph. D. and  
Mohammad A. Heidarani, Ph. D: *Tissue Engineering and Cellular Therapy, Technical brief*,  
27 Vol. 12, No. 1, 2002, pg 1-4, www.bdbiosciences.com; și \*\*\*: *BD Three Dimensional Calcium*  
*Phosphate Scaffold-Guidelines for Use*, Catalog No.354617, Two Oak Park, Bedford, MA  
29 01730, 11/18/2001, www.bdbiosciences.com].

În particular, la apariția unor riscuri mari de suprainfecții sau al defectelor asociate  
31 cu infecții, ca de exemplu osteomelita și leziunile periapicale ale maxilarului, sunt  
recomandate materiale cu acțiune antimicrobiană.

În acest sens, în ultimii ani, au fost efectuate cercetări de dopare a biomaterialelor  
33 ceramice cu antibiotice, agenți biocidal chimici ( $\text{ClO}_2$ ) sau metale ca Ag, Zn sau Cu, în stare  
35 ionică ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  sau  $\text{Cu}^{2+}$ ) sau elementală (redușă ca  $\text{Ag}^0$ ,  $\text{Zn}^0$  sau  $\text{Cu}^0$ ).

Antibioticele alterează proprietățile mecanice ale structurilor ceramice, iar agenții  
37 biocidal chimici și ionii metalici în concentrațiile care asigură eficiența antibacteriană, prezintă  
citotoxicitate ridicată [Ji-Hwan Kim, Doug-Young Lee, Sang-Bae Lee, *Novel Antibacterial*  
39 *Calcium Phosphate Cement*, Key Engineering Materials, Vols. 330-332 (2007), pp. 791-794].  
S-a demonstrat faptul că adăugarea a 0,30...0,6% (% masice) de  $\text{Zn}^{2+}$  la fosfatul tricalcic, în  
41 scopul obținerii unui efect de stimulare a formării osului, are un efect de inhibare a resorbției  
masei ceramice și conduce la apoptoza osteoclastelor [Yasutaka Yamada, Atsuo Ito, Hiroko  
43 Kojima, *Attenuation of osteoclastic activity induced by zinc containing tricalcium phosphate*,  
Key Engineering Materials, Vols. 330-332 (2007), pp. 1071-1074].

Dintre toate aceste tipuri de dopanți cea mai eficientă variantă din punct de vedere  
biologic o prezintă nanoparticule de Ag [Shang-Shik Park, Hee-Jung Lee, și col., *Effects of*  
47 *Ag-doping on microstructure and mechanical properties of hydroxyapatite films*, Key  
Engineering Materials, Vol. 227-279 (2005), pp.113-118].

# RO 125507 B1

Ultimile studii au arătat că Ag<sup>0</sup> divizat la dimensiuni nanoscalare prezintă caracteristici 1  
antibacteriene și antifungice [O. V. Salata: *Applications of nanoparticles in biology and* 3  
*medicine*: Journal of Nanobiotechnology, No. 2:3, 2004, pp. 1-6; Xu XH, W. J. Brownlow: 5  
*Real-time probing of membrane transport in living microbial cells using single nanoparticles* 7  
*optics and living cell imaging*, in Biochemistry, Aug. 7;43, (32), (2006), p.10400-13; Alan B. 9  
G. Lansdown: *Concepts in clinical wound healing. The role of silver*, European Tissue Repair 11  
Society: Bulletin, Nr. 9.4, 2002, pp. 1-4; J. R. Morones: *The bactericidal effect of silver* 13  
*nanoparticles*, Nanotechnology, 16, (2005), p. 2346-2353; Jun Sung Kim, Euniye Kuk, 15  
Kyeong Nam Yu, Jong-Ho Kim, Sung Jin Parka and colab.: *Antimicrobial effect of silver* 17  
*nanoparticles*, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 3, (2007), pp. 19  
95-101]. Mai mult, nanoparticulele de Ag<sup>0</sup> cu diametre medii de 10...20 nm, așa numitele 21  
nanoparticule de Ag „bio-active”, care au un „indice de eficiență” foarte ridicat (raportat la 23  
diametrul mediu și suprafața specifică), au dovedit o activitate antimicrobiană foarte bună 25  
asupra unui spectru larg de germeni patogeni sau chiar virusuri, brevetul **US 2006/0115495**. 27  
Acestea, ajunse la nivelul membranei celulei bacteriene, printr-o serie de reacții redox 29  
eliberarează cu rate optime, constant ioni Ag<sup>+</sup> care blochează unele enzime folosite în 31  
procesul respirator și nucleotidele implicate în procesul de multiplicare. 33

Studiile „*in vitro*” privind viabilitatea modelelor de culturi de fibroblaste în spațiu 35  
tridimensional (3D), care este mult mai apropiat de comportamentul „*in vivo*”, au arătat ca 37  
ionii Ag<sup>+</sup> efect citotoxic în concentrații de 7...55 ppm [Vincent K. M. Poon, Andrew Burd: *In* 39  
*vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care*, BURNS: Journal of the 41  
International Society for Burn Injuries, Vol. 30, No. 2, 2004, pp. 140-147]. 43

Pe de altă parte s-a demonstrat faptul că soluții apoase de Ag elemental cu 45  
concentrații de 5...40 ppm prezintă o intensă activitate bacteriostatică și bactericidă față de 47  
un spectru foarte larg de germeni. Printre aceștia se află și *Staphylococcus aureus* care este 49  
implicat în osteomielite, pentru care concentrația optimă de inhibare a creșterii germeilor 51  
este de 2,5 ppm **US 7135195 B2**. Tot la concentrații foarte mici, de ordinul a 10 ppm, 1  
nanoparticulele de Ag cu diametrul mediu în jur de 10 nm prezintă și activitate regenerativă 2  
[Hagiu B.A., Burtan L.C., Mihailovici Maria Sultana, Tura V., Ciobanu C, Ferariu D., 2006, 3  
*On the biocompatibility of poly(urethaneurea) doped with Silver nanoparticles*. Lucrări 4  
Științifice, seria Medicina Veterinară, 49, 8, ISSN 1454-7406, 97-101, DBNAME: CABI 5  
Publishing Databases, IP Adress: 138.253.100.121; și **US 5814094**]. 6

Procedeele cunoscute în prezent pentru doparea diferitelor structuri ceramice cu Ag, 7  
în vederea obținerii unor proprietăți antibacteriene, se deosebesc între ele atât prin tehnicile 8  
folosite, cât și prin concentrația și forma Ag, ionic sau redus, respectiv, în bulk sau 9  
nanometric. Parametrii cei mai importanți care influențează eficiența biologică a produselor 10  
finale sunt concentrația în Ag și rata de eliberare a acestuia în mediul biologic. 11

Obținerea pulberilor bioceramice de fosfați de calciu dopate cu ioni Ag<sup>+</sup> a fost 12  
realizată prin: 13

- coprecipitarea chimică a pulberilor de fosfat de calciu și de fosfat de argint, când se 14  
obține un produs optim din punct de vedere al activității antibacteriene la un conținut 15  
minimum de 2% Agm [O. J. Aimanova și col., *Antimicrobial property Hydrated Amorphous* 16  
*Calcium Phosphates Containing Silver*, Key Engineering Materials, Vol. 284-286 (2005), pp. 17  
439-442]. 18
- imersarea pulberilor de fosfați de calciu în soluții de AgNO<sub>3</sub>, substituția parțială a 19  
ionilor de Ca sau Na cu ioni de Ag până la obținerea unui conținut de 5...15% Ag<sup>+</sup> (% 20  
molare), urmată de spălarea și uscarea pulberii [K. S. Oh, K. J. Kim și colab., *Cytotoxicity* 21  
*and antimicrobial*, Key Engineering Materials, Vol. 264-268 (2004), pp. 2107-2110; 22  
**EP 0540011**; **EP 0540819**; B.H. Su, Z.X. Xiong. *Preparation of antibacterial ceramics with* 23  
*silver-carrying nano-hydroxyapatite*, Key Engineering Materials, Vol. 336-338 (2007), pp. 24  
1563-1566; **US 5187124**; **WO 2007/085852**; **EP 1676813**; **US 5151122** și **WO 2008/050625**]. 25

# RO 125507 B1

1 Doparea materialelor ceramice cu Ag° în bulk a fost realizată prin:

3 - metoda „magnetron sputtering” prin care s-au obținut filme dense de hidroxiapatită  
dopată cu 5...10% Ag, depuse pe un substrat de ZrO<sub>2</sub>, folosind ținte obținute dintr-un  
amestec mecanic de pulbere de Ag și Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> [Shang-Shik Park, Hee-Jung Lee, și  
5 col., *Effects of Ag-doping on microstructure and mechanical properties of hydroxyapatite  
films*, Key Engineering Materials, Vol. 227-279 (2005), pp.113-118];

7 - depunerea Ag° în strat subțire, în concentrații de 0,001...10%, pe diferite pulberi  
ceramice (fosfat tricalcic, pirofosfat de calciu, hidroxiapatită s.a.), prin tehnicile de reducere  
9 a ionilor de Ag folosite la obținerea oglinzilor [WO 2008/050625];

11 - depunerea Ag° în concentrații de 2...10%, pe pulberi ceramice, prin calcinarea la  
temperaturi ridicate (600...1200°C) a pulberilor dopate în prealabil cu ioni de Ag,  
[US 5151122];

13 - depunerea Ag° în concentrații mici, nespecificate, prin tratarea suprafeței produsului  
ceramic cu o soluție coloidală având nanoparticule de Ag cu diametrul mediu < 200 nm,  
15 urmată de calcinarea acestuia la 800...1600°C. Acest tratament termic, funcție de  
temperatură, conduce la sinterizarea și topirea argintului [WO 2008/050625].

17 Pulberile ceramice și produsele antibacteriene dopate cu ioni de Ag sau cu Ag° în  
bulk, conform metodelor citate anterior, prezintă următoarele dezavantaje:

19 - au concentrații ridicate în Ag (2...10% Ag<sup>+</sup> sau Ag° în bulk) pentru realizarea  
caracteristicilor antimicrobiene;

21 - compoziția chimică și în mod deosebit raportul Ca/P, proprietățile structurale,  
mecanice și funcționale ale materialelor ceramice suport sunt modificate substanțial datorită  
23 concentrațiilor mari de Ag;

- sunt citotoxice;

25 - nu sunt total bioresorbabile;

27 - prezintă rate necorespunzătoare de eliberare a argintului din produs. Astfel, la  
ceramicele dopate cu compuși ionici de Ag, în contact cu fluidele biologice, ionii Ag<sup>+</sup> se  
eliberează cu viteză mare și deci în cantități mari, ceea ce duce la creșterea toxicității  
29 produsului și la consumul Ag pe termen foarte scurt. La ceramicele dopate cu Ag° în bulk,  
ionii de Ag se eliberează foarte lent, fiind necesare cantități mari de Ag pentru a realiza o  
31 acțiune antibacteriană eficientă;

33 - nu sunt pretabile obținerii structurilor ceramice poroase 3D pentru reconstrucții  
osoase;

35 - pulberile ceramice dopate cu ioni Ag<sup>+</sup> având în conținutul lor contraionii care  
însotesc inerent sărurile de Ag prezintă un indice de utilizare scăzut al produsului  
antibacterian folosit, în timp ce la pulberile ceramice dopate cu Ag° în bulk, Ag nu este  
37 consumat total pe durata de funcționare a materialului ceramic, în final, rezultând tot un  
indice de utilizare scăzut al produsului antibacterian;

39 - pulberile ceramice dopate cu Ag ionic sunt sensibile la lumină prin trecerea ionilor  
Ag<sup>+</sup> în Ag° microcristalin de culoare gri-cenușiu.

41 Structurile ceramice 3D din pulberi de beta - fosfat tricalcic realizate până în prezent  
au rezistențe la compresiune de 7,5 ± 1 MPa, iar osul cancelos are o rezistență la  
43 compresiune de 2...10 MPa [Catalog 2008, Firma Synthes, produs chronOS™,  
www.hi.is/pub/hjrr/skrar/305\_chronos\_english220.pdf].

45 Procedeele de dopare a pulberilor ceramice cu ionii Ag<sup>+</sup>, respectiv cu Ag° descrise  
mai sus prezintă următoarele dezavantaje:

47 - sunt laborioase;

49 - prezintă dificultăți în realizarea unui control eficient al reacției de înlocuire a ionilor  
Ca<sup>2+</sup> cu ionii Ag<sup>+</sup>;

# RO 125507 B1

|   |    |
|---|----|
| - prezintă dificultăți în realizarea unei reproductibilități a concentrațiilor de Ag din producții finali;  | 1  |
| - solicită instalații speciale, cu randamente de producție scăzute.   | 3  |
| Problema pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui procedeu de obținere a unui nanocompozit ceramic pentru reconstrucții osoase cu proprietăți regenerative și antiseptice.  | 5  |
| Procedeul de obținere a unui nanocompozit ceramic pentru reconstrucții osoase, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus, prin aceea că matricea ceramică 3D poroasă de beta-fosfat tricalcic sterilizată se dozează printr-o tehnică de imersare a matricei pe perioade repetate, de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 180, 240 și 360 min în soluții apoase de particule bioactive de Ag coloidal cu diametre medii de 10...20 nm și concentrații de 15...100 ppm, se spală cu apă ultrapură și se usucă într-o etuvă de vid la 50...70°C, timp de 2...10 h, obținându-se un nanocompozit ceramic având 2,5...60 ppm nanoparticule bioactive de argint elemental, uniform și fin dispersat.   | 7  |
| Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:  | 13 |
| - este ecologic și foarte eficient, în sensul că folosește materii prime și materiale ieftine și ecologice, consumuri energetice reduse, procesări facile și cu randamente foarte ridicate, utilaje comune din chimia anorganică și nu necesită investiții mari la introducerea în fabricație;  | 15 |
| - au o rată ideală de eliberare controlată a ionilor Ag <sup>+</sup> în mediul biologic, conducând la caracteristici funcționale superioare în aplicații de tipul reconstrucțiilor osoase: biocompatibilitate, bioresorbabilitate, eliminarea totală a argintului, concomitentă cu procesul de bioresorbție, antiseptic și regenerativ.   | 17 |
| Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele menționate la procedeele prezentate anterior prin aceea că, în scopul obținerii unor materiale avansate multifuncționale, și anume biocompatibile, bioresorbabile, antiseptice și regenerative, în prima etapă, realizează prin tehnica de replicare a unei spume poliuretanică o structură ceramică poroasă 3D din β-TCP cu un raport molar Ca/P = 1,5, iar în a doua etapă, realizează o sterilizare prin iradiere în UV la λ = 254 nm, urmată de o dopare cu nanoparticule de Ag prin imersarea acestei structuri într-o soluție apoasă de Ag coloidal obținută prin „green chemistry”. În acest scop, se prepară prin sinteză chimică pulberi ultrafine de β-TCP pornind de la două soluții 4...5% (% gravimetrice) de (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , respectiv Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O, obținute din apă ultrapură și reactivi cu puritate 99,9%, care se amestecă energic cu un agitator cu 400...1200 rpm, la temperatura de 40...45°C, timp de 60 min, menținând un pH constant în intervalul 7...8, cu ajutorul unei soluții concentrate de hidroxid de amoniu (25% vol NH <sub>3</sub> ). Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu apă ultrapură până la îndepărtarea completă a ionilor NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> și NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , se usucă în aer la 60°C timp de 1 h și se calcinează în aer la 800°C, timp de 2 h în vederea obținerii unei pulberii ultrafine de β-TCP cu diametrul mediu de 120 nm. Din aceasta se obține o suspensie apoasă cu un conținut de 60...70% solid printr-o omogenizare și măcinare prealabilă timp de 30 min într-o moară planetară în prezența a 0,5...2% (% gravimetrice față de solid) poliacrilat de sodiu, cu rol de dispersant, după care se continuă măcinarea și omogenizarea timp de 2 h în prezența unui adaos de 0,5...2% (% gravimetrice față de solid) oxid de polietilenă, cu rol de liant. Cu suspensia astfel obținută se impregnează o spumă poliuretanică cu dimensiunea porilor de 100...500 μm, se usucă în aer la temperatura camerei timp de 24 h, apoi în vid timp de 8 h la 60°C și în final se calcinează la 550°C și se sinterizează timp de 3 h la 1000°C. Structura poroasă astfel obținută se cântărește și se sterilizează prin iradiere timp de 20 min cu lumină din spectru UV la λ = 254 nm, după care | 19 |
|   | 21 |
|   | 23 |
|   | 25 |
|   | 27 |
|   | 29 |
|   | 31 |
|   | 33 |
|   | 35 |
|   | 37 |
|   | 39 |
|   | 41 |
|   | 43 |
|   | 45 |
|   | 47 |

# RO 125507 B1

1 se dopeză prin tehnica de imersare, pe perioade repetate, de câte 10, 20, 30, 40, 50, 60,  
2 120, 180, 240 și 360 min, folosind soluții apoase de particule bioactive de Ag coloidal cu  
3 diametre medii de 10...20 nm și concentrații de 15...100 ppm, funcție de concentrația dorită  
în nanoparticule de Ag. Produsul se spală cu apă ultrapură și se usucă într-o etuvă de vid  
5 la 50...70°C, timp de 2...10 h.

Prin acest procedeu se obțin structuri ceramice poroase din  $\beta$ -TCP, dopate cu  
7 2,5...60 ppm nanoparticule de Ag elemental, bioactive, uniform și fin dispersate în matricea  
ceramică, cu densitate relativă  $2,775 \pm 0,037 \text{ g/cm}^3$ , cu pori interconectați, cu porozitate 75  
9  $\pm 1\%$ , cu rezistență la compresiune de  $12 \pm 2 \text{ MPa}$ , sigure și eficiente din punct de vedere  
al biocompatibilității, resorbabilității și activităților antimicrobiene și regenerative.

11 Se prezintă în continuare trei exemple de realizare a invenției.

**Exemplul 1.** Pentru obținerea a 20 bucăți structuri ceramice 3D dopate cu nano-  
13 particule de argint, cu dimensiuni de 1 x 1 x 1 cm, se prepară 55,5 g pulbere ultrafină pe  
bază de  $\beta$ -TCP, pornind de la o soluție 4%  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ , care se adaugă peste o soluție 4%  
15  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , se amestecă la 40°C, cu un agitator cu 600 rpm, timp de 60 de min,  
menținând pH-ul la 7, cu ajutorul unei soluții de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Precipitatul se filtrează, se spală cu  
17 apă ultrapură, se usucă în etuvă la 60°C timp de 1 h, după care se calcinează 2 h la 800°C.  
Din pulberea obținută se prepară o suspensie ceramică stabilă cu un conținut de 65% solid,  
19 prin adăugarea acesteia în 30 ml soluție 2,76% poliacrilat de sodiu, urmată de măcinarea și  
omogenizarea amestecului într-o moară planetară cu bile timp de 30 min, după care se  
21 adaugă 0,33 g oxid de polietilenă și se menține omogenizarea și măcinarea timp de 2 h. Cu  
suspensia astfel obținută se impregnează o spumă poliuretanică cu dimensiunea porilor de  
23 100...500  $\mu\text{m}$ , care se usucă în aer la temperatura camerei timp de 24 h, apoi în vid 8 h la  
60°C și în final se calcinează la 550°C și se sinterizează timp de 3 h la 1000°C. Structura  
25 poroasă astfel obținută se cântărește și se sterilizează prin iradiere timp de 20 min cu lumină  
din spectru UV la  $\lambda = 254 \text{ nm}$ . Apoi matricea ceramică de  $\beta$ -TCP se dopeză prin tehnica de  
27 imersare, timp de 10 min, prin introducerea acesteia într-un vas cu o soluție apoasă de  
particule bioactive de Ag coloidal cu diametrul mediu de 20 nm și concentrație de 52 ppm.  
29 După impregnare, acestea se usucă în etuvă de vid, timp de 6 h la 60°C.

Produsele finale obținute constau dintr-o matrice pe bază de  $\beta$ -TCP cu un conținut  
31 de 10,30 ppm nanoparticule Ag uniform și fin dispersate în masa ceramică, cu porozitate  
75%, cu rezistența la compresiune de 12 MPa, sigure și eficiente din punct de vedere al  
33 biocompatibilității, resorbabilității și activităților antimicrobiene și regenerative.

**Exemplul 2.** Pentru obținerea a 20 bucăți structuri ceramice 3D dopate cu nanoparticule  
35 de argint, cu dimensiuni de 1 x 1 x 1 cm, se prepară matricele ceramice conform exemplului  
1, care se dopeză prin tehnica de imersare, timp de 60 min, prin introducerea într-un vas cu  
37 o soluție apoasă de particule bioactive de Ag coloidal cu diametrul mediu de 10 nm și  
concentrație de 50 ppm. După impregnare, acestea se usucă în etuva de vid, timp de 6 h la  
39 60°C.

Produsele finale obținute constau dintr-o matrice pe bază de  $\beta$ -TCP cu un conținut  
41 de 29,83 ppm nanoparticule Ag uniform și fin dispersate în masa ceramică, cu porozitate  
75%, cu rezistența la compresiune de 12 MPa, sigure și eficiente din punct de vedere al  
43 biocompatibilității, resorbabilității și activităților antimicrobiene și regenerative.

**Exemplul 3.** Pentru obținerea a 10 bucăți structuri ceramice 3D, dopate cu nano-  
45 particule de argint, cu dimensiuni de 2 x 2 x 2 cm, se prepară 222 g pulbere ultrafină pe bază  
de  $\beta$ -TCP pornind de la soluție 5%  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ , care se adaugă peste o soluție 5%  
47  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , se amestecă la 40°C, cu un agitator cu 600 rpm, timp de 60 de min,  
menținând pH-ul la 7,5, cu ajutorul unei soluții de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Precipitatul se filtrează, se spală

# RO 125507 B1

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| cu apă ultrapură, se usucă în etuvă la 60°C, timp de o oră, după care se calcinează timp de 2 h la 800°C. Din pulberea obținută se prepară o suspensie ceramică stabilă cu un conținut de 70% solid, prin adăugarea acesteia în 95 ml soluție 3,5% poliacrilat de sodiu, urmat de măcinarea și omogenizarea amestecului într-o moară planetară cu bile, timp de 30 min, după care se adaugă 1,33 g oxid de polietilenă și se menține omogenizarea și măcinarea timp de 2 h. Cu suspensia astfel obținută se impregnează o spumă poliuretanică cu dimensiunea porilor de 100...500 μm, se usucă în aer la temperatura camerei 24 h, apoi în vid 8 h la 60°C și în final se calcinează la 550°C și se sinterizează timp de 3 h la 1000°C. Structura poroasă astfel obținută se cântărește și se sterilizează prin iradiere timp de 20 min cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254$ nm. Apoi matricea ceramică de $\beta$ -TCP se dopează prin tehnica de imersare, timp de 180 min, prin introducerea acesteia într-un vas cu o soluție apoasă de particule bioactive de Ag coloidal cu diametrul mediu de 18 nm și concentrație de 51 ppm. După impregnare, acestea se usucă în etuva de vid, timp de 6 h la 60°C. | 1<br>3<br>5<br>7<br>9<br>11<br>13 |
| Produsele finale obținute constau dintr-o matrice pe bază de $\beta$ -TCP cu un conținut de 45,42 ppm nanoparticule Ag uniform și fin dispersate în masa ceramică, cu porozitate 75%, cu rezistență la compresiune de 12,5 MPa, sigure și eficiente din punct de vedere al biocompatibilității, resorbabilității și activităților antimicrobiene și regenerative.  | 15<br>17                          |

# RO 125507 B1

## Revendicări

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

1. Procedeu de obținere a unui nanocompozit ceramic pentru reconstrucții osoase, care cuprinde obținerea unei pulberi de  $\beta$ -fosfat tricalcic prin precipitarea a două soluții de fosfat acid de amoniu și azotat de calciu, amestecarea energetică la temperaturi de 40...45°C, la un pH constant, în intervalul 7...8, filtrarea și spălarea precipitatului, uscarea și calcinarea la 800°C, timp de 2 h, omogenizarea și măcinarea prealabilă și prepararea unei suspensii apoase cu un conținut de 60...70% solid în prezență de poliacrilat de sodiu, continuarea măcinării și omogenizării în prezența unui adaos de oxid de polietilenă, impregnarea unei spume poliuretanică cu dimensiunea porilor de 100...500  $\mu\text{m}$ , uscarea, calcinarea, sinterizarea timp de 3 h, la 1000°C, cântărirea și sterilizarea matricei ceramice 3D poroase de beta-fosfat tricalcic prin iradiere, timp de 20 min, cu lumina din spectru UV la  $\lambda = 254 \text{ nm}$ , **caracterizat prin aceea că** matricea ceramică 3D poroasă de beta-fosfat tricalcic sterilizată se dopează printr-o tehnică de imersare a matricei pe perioade repetate, de câte 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 180, 240 și 360 min în soluții apoase de particule bioactive de Ag coloidal cu diametre medii de 10...20 nm și concentrații de 15...100 ppm, se spală cu apă ultrapură și se usucă într-o etuvă de vid la 50...70°C, timp de 2...10 h, obținându-se un nanocompozit ceramic având 2,5...60 ppm nanoparticule bioactive de argint elemental, uniform și fin dispersate.

21

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, concentrațiile inițiale de fosfat acid de amoniu și azotat de calciu sunt de 4-5%, în greutate.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci