



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00374

(22) Data de depozit: 19.04.2011

(41) Data publicării cererii:
30.03.2012 BOPI nr. 3/2012

(71) Solicitant:
• 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;

• VELCIU GEORGETA, STR. MALCOCI N.
21, BL.40, SC.5, ET.1, AP.56, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• LUNGU MAGDALENA-VALENTINA,
BD. IULIU MANIU NR. 65, BL. 7P, 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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu obținere a unui material cu proprietăți regenerative, utilizat ca material de substituție osoasă în chirurgia ortopedică și oro-maxilo-facială. Materialul conform invenției se obține prin realizarea, într-o primă etapă, a structurii ceramice poroase din β -TCP, prin precipitarea din soluții, în apă distilată, cu concentrații de 30% de fosfat acid de amoniu și azotat de calciu tetrahidrat, la 38°C, timp de 60 min, sub agitare la 800 rpm, la un pH controlat la 8...8,5, filtrarea, spălarea și uscarea timp de 12 h la etuvă, urmată de calcinarea la 800°C, timp de 2 h, și prepararea unei suspensii ceramice cu 75%

solid, prin omogenizare cu poliacrilat de sodiu și oxid de polietilenă, impregnarea unei spume polimerice, uscarea, sinterizarea și sterilizarea structurii ceramice poroase rezultate, după care, într-o a doua etapă, se efectuează sitarea structurii ceramice pe site cu dimensiuni ale ochilor de 45...125 μ m, 125...250 μ m, 500...1000 μ m și 1000...2000 μ m, rezultând un material reproductibil din β -TCP resorbabil, sub forma a patru tipodimensiuni, cu densități aparente în intervalul 1,186...0,7905 gt/cm³.

Revendicări: 2



OFFICIUL ROMÂN DE BREVETE PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Căminul Inventorilor
Nr. 204 00374
Data 19-04-2011

Procedeu de obtinere a unui material resorbabil

din beta – fosfat tricalcic

Inventia se refera la un procedeu de obtinere a unui material resorbabil din beta – fosfat tricalcic (β -TCP), de tip granular, cu proprietati regenerative utilizat in domeniul chirurgiei oralo-maxilofaciale si ortopedice, ca material de substitutie osoasa.

Se cunosc materiale sintetice osteoconductive din categoria biomaterialelor ceramice, care sunt biocompatibile si asemanatoare cu matricea minerala osoasa, motiv pentru care au capatat o importanta din ce in ce mai mare in interventiile clinice. Functia lor principala este de suport pentru tesutul osos, permitand aparitia de os nou pe suprafata, concomitent cu degradarea lor progresiva, in timp fiind inlocuite de os biologic. Conditiiile impuse unor astfel de materiale includ biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, resorbtia usoara, facilitarea circulatiei fluidelor, lipsa de reactii imunologice si antigenice.

Cele mai cunoscute materiale ceramice intalnite in domeniul clinic sunt fosfatul tricalcic (β -TCP) si hidroxiapatita (HAP) și combinații ale acestora (β -TCP+Hap) (datorita similitudinii chimice cu componenta minerala a osului); se diferentiaza prin raportul de Ca/P. Fosfatul tricalcic are raportul molar Ca/P=1,5 iar hidroxiapatita 1,67. Cea mai importanta proprietate a compusilor fosfocalcici este solubilitatea in apa; cu cat un material este mai solubil decat matricea minerala osoasa cu atat va fi resorbit mai repede (ex. β -TCP) si respectiv, cu cat un compus este mai putin solubil cu atat va fi mai greu resorbit (ex.Hap).

Cele doua caracteristici importante ale compusilor fosfocalcici - biodegradabilitatea si resorbtia sunt influentate de trei factori [1]:

1. Disolutia fizico-chimica, care depinde de solubilitatea materialului si de pH-ul mediului biologic. Se pot forma noi faze precum sunt: fosfat de calciu amorf, fosfat dicalcic dihidrat, fosfat octocalcic;
2. Atac preferential asupra legaturilor dintre particule si dezintegrarea fizica a particulelor de mici dimensiuni;
3. Factori biologici, ca exemplu se poate mentiona fagocitoza, care cauzeaza scaderea locala a pH-ului, activitatea celulara si amplasarea implantului.

Raportat la ceilalti compusi fosfocalcici, fosfatul tricalcic este un material ideal pentru substitutii osoase, in sensul ca, in afara de faptul ca acesta este biocompatibil si interactioneaza puternic cu osul, este un bun suport pentru remodelarea si regenerarea "in vivo" a oaselor si cartilajelor [2-10].

Procedeele cunoscute in prezent pentru elaborarea materialelor resorbabile din fosfat tricalcic, de tip granular, se deosebesc intre ele prin tehnicile folosite si prin adaosurile

de materii prime introduse in fluxul tehnologic. Parametrii cei mai importanti care influenteaza eficienta produselor finale sunt compozitia mineralogica, dimensiunile granulelor si rata de degradare in timp.

Materialele resorbabile de tip granular cunoscute cu aplicatii in chirurgia oralo-maxilofaciale si ortopedica au fost obtinute prin:

- metoda granulatiei. Metoda consta in obtinerea unei masa fiabila sfarmicioasa prin amestecarea pulberii de beta-TCP cu un agent de formare al porilor si o solutie de granulare, trecerea materialului printr-o sita pentru a forma granule si sinterizarea granulelor uscate la 1150°C, intr-o perioada timp de 51 ore [11];

- elaborarea unei suspensii prin agitarea intr-un mixer cu lame de taiere a unei solutii in care s-a adaugat pulbere de fosfat tricalcic; la ajustarea dimensiunii granulelor nu se utilizeaza agenti porogeni, dispersanti sau solventi organici [12];

- obtinerea unei suspensii ceramice pornind de la pulbere de β -TCP, agenti porogeni, solutie de gelatina si mediu de dispersie. Suspensia obtinuta se adauga in ulei de porumb si se agita cu 400rpm. Dupa separarea granulelor sferice prin filtrare, granulele se spala cu hexan si acetona pentru a inlatura uleiul de porumb. Granulele uscate se ard in cuptor la 1080°C [13];

- obtinerea unei material prin amestecarea unei pulberi de fosfat de calciu cu carboximetilceluloza, acid citric si fosfat disodic (la un pH cuprins in intervalul 3-8). Materialului este sinterizat la 1250-1700°C, pentru 3 ore, dupa care este sfarmat [14];

- obtinerea granulelor sferice. Metoda cuprinde doua etape de procesare. In prima etapa se obtin particule granulare, prin uscarea la 80°, timp de 36 ore a suspensiei formate din pulbere si solutie de metil celuloza. Materialul uscat se sfarama intr-un mojar, se separa pe site cu dimensiuni cuprinse in intervalul 0,2-1 mm si se calcineaza la 700°C, timp de 2 ore. Particulele granulare se introduc in moara cu bile si se rotesc un timp de 12 ore la viteza de 100 rot/min. Granulele obtinute se siteaza si se ard la 1200°C, timp de 4 ore [16].

Procedeele de preparare a materialelor cunoscute prezinta urmatoarele dezavantaje:

- se utilizeaza adaosuri care nu sunt biocompatibile [13];
- prezinta dificultati in realizarea unei reproductibilitati a dimensiunilor granulelor [12,14,16];
- procedeele sunt costisitoare si neeficiente din punct de vedere termic [11-13,16];
- procedeele sunt laborioase [11,13,16];
- temperatura ridicata de sinterizare reduce rata de resorbtie a produsului [14,15].

Problema pe care o rezolva inventia consta in elaborarea unui procedeu ieftin, eficient si ecologic de preparare a unui material resorbabil pe baza de β -TCP, de tip granular, cu patru tipo-dimensiuni cuprinse in intervalul 45-125 μ m, 125-250 μ m, 500-1000 μ m, 1000-2000 μ m, compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu densitati aparente in intervalul 1.186 – 0.7905 g/cm³, cu forme rugoase, colturoase si cu caracteristici superioare din punctul de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative, cu caracteristici functionale superioare in refacerea tesuturilor osoase.

Procedeul conform inventiei inlatura dezavantajele mentionate, prin aceea ca, in scopul obtinerii unui material resorbabil pe baza de β -TCP, de tip granular, in prima etapa, realizeaza, o structura ceramica poroasa din β -TCP cu un raport molar Ca/P = 1,5 si dimensiunea porilor in intervalul 50 - 600 μ m, iar in a doua etapa, realizeaza o sitare a structurii ceramice poroase, pe site cu dimensiunile ochilor cuprinse in intervalul 45-125 μ m, 125 - 250 μ m, 500-1000 μ m, 1000-2000 μ m; in acest scop, se prepara prin precipitare, pulberi de β -TCP pornind de la doua solutii 30% (% gravimetrice) de (NH₄)₂HPO₄, respectiv Ca(NO₃)₂ .4H₂O, obtinute din apa distilata si reactivi cu puritate 99,9 %, care se amesteca mecanic la un agitator cu 800 rpm, la temperatura de 38 °C, timp de 60 minute, mentinand pH-ul in intervalul 8-8,5; precursorul obtinut se filtreaza, se spala cu apa distilata, se usuca in etuva timp de 12 ore si se calcineaza in aer la 800 °C, timp de doua ore; din aceasta pulbere se obtine o suspensie apoasa cu un continut de 75 % solid, prin omogenizarea pulberii in prezenta a 0.1...1 % (% gravimetrice fata de solid) poliacrilat de sodiu, cu rol de dispersant si 0.1...1% (% gravimetrice fata de solid) oxid de polietilena, cu rol de liant; cu suspensia astfel obtinuta se impregneaza o spuma polimerica, care se usuca in aer la temperatura camerei timp de 2 zile si se sinterizeaza timp de 2 ore la 1000°C; structura ceramica poroasa astfel obtinuta se sterilizeaza prin iradiere timp de 60 de minute cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254$ nm; structura ceramica poroasa este sfarmata iar in final se trece pe site standardizate, pentru a obtine un material resorbabil pe baza de β -TCP, de tip granular, cu dimensiunile stabilite; prin acest procedeu se obtine un material resorbabil pe baza de β -TCP, de tip granular, cu patru tipo-dimensiuni cuprinse in intervalul 45-125 μ m, 125-250 μ m, 500-1000 μ m, 1000-2000 μ m, compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu densitati aparente in intervalul 1.186 – 0.7905 g/cm³, cu forme rugoase, colturoase si cu caracteristici superioare din punctul de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative.

25

Procedeu conform inventiei prezinta urmatoarele avantaje:

- este reproductibil din punct de vedere al compozitiei chimice si al caracteristicilor fizico-mecanice ale produselor finale;
- este eficient in sensul ca foloseste materii prime si materiale ieftine, consumuri energetice reduse;
- pentru procesare se utilizeaza dispozitive obisnuite din domeniul chimiei anorganice si nu necesita investitii mari la introducerea in fabricatie;
- permite obtinerea unor dispozitive medicale avansate, pe baza de β -TCP, cu caracteristici functionale superioare: biocompatibilitate, bioresorbabilitate totala si regenerative.

Se prezinta in continuare patru exemple de realizare a inventiei.

Exemplul 1.

In prima etapa, pentru a obtine 50g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 45-125 μm , se prepara 50 g pulbere pe baza de β -TCP pornind de la o solutie 30% $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, care se adauga peste o solutie 30% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, se amesteca la o temperatura de 38°C, la un agitator cu 800rpm, timp de 60 de minute, mentinand pH-ul in intervalul 8-8,5, cu ajutorul unei solutii de NH_4OH . Precipitatul se filtreaza, se spala cu apa distilata, se usuca in etuva timp de 12 ore, dupa care se calcineaza in aer la 800 °C, timp de doua ore. Din pulberea obtinuta se prepara o suspensie ceramica stabila cu un continut de 75% solid, prin omogenizarea timp de 30 minute a pulberii ceramice cu 0.075 g poliacrilat de sodiu si 0.075 g oxid de polietilena in 25 ml apa bidistilata. Cu suspensia astfel obtinuta se impregneaza spuma polimerica, se usuca in aer la temperatura camerei timp de 2 zile si se sinterizeaza timp de 2 ore la 1000 °C. Structura ceramica poroasa astfel obtinuta se sterilizeaza prin iradiere timp de 60 minute, cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$. In a doua etapa, structura ceramica poroasa sfarmata este trecuta prin doua site cu dimensiuni ale ochiurilor de 45 si respectiv 125 μm , timp de 5 minute.

Prin acest procedeu se obtine un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsa in intervalul 45-125 μm , cu densitatea aparenta=1.186 g/cm³, cu compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu suprafete rugoase, colturoase si cu proprietati superioare din punct de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative.

Exemplul 2.

In prima etapa, pentru a obtine 50g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 125-250 μm , se prepara o structura ceramica poroasa conform Exemplului 1, iar in a doua etapa, se sfarama si se siteaza, pe sitele de 125 si 250 μm , timp de 5 minute, la un dispozitiv de sitare mecanic. Dupa sitare, produsul final se sterilizeaza prin iradiere timp de 60 minute cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Prin acest procedeu se obtine un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsa in intervalul 125-250 μm , cu densitatea aparenta=1.146 g/cm^3 , cu compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu suprafete rugoase, colturoase si cu proprietati superioare din punct de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative.

Exemplul 3.

In prima etapa, pentru a obtine 50g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 500-1000 μm , se prepara o structura ceramica poroasa conform Exemplului 1, iar in a doua etapa, se sfarama si se siteaza, pe sitele de 500 si 1000 μm , timp de 5 minute, la un dispozitiv de sitare mecanic. Dupa sitare, produsul final se sterilizeaza prin iradiere timp de 60 de minute cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Prin acest procedeu se obtine un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsa in intervalul 500-1000 μm , cu densitatea aparenta=0.887 g/cm^3 , cu compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu suprafete rugoase, colturoase si cu proprietati superioare din punct de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative.

Exemplul 4.

In prima etapa, pentru a obtine 50g material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiuni de 1000-2000 μm , se prepara o structura ceramica conform Exemplului 1, iar in a doua etapa, se sfarama si se siteaza, pe sitele de 1000 si 2000 μm , timp de 5 minute, la un dispozitiv de sitare mecanic. Dupa sitare, produsul final se sterilizeaza prin iradiere timp de 60 de minute cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Prin acest procedeu se obtine un material resorbabil din β -TCP, de tip granular, cu dimensiunea cuprinsa in intervalul 1000-2000 μm , cu densitatea aparenta=0.790 g/cm^3 , cu compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu suprafete rugoase, colturoase si cu proprietati superioare din punct de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si activitatilor regenerative

In concluzie, procedeul conform inventiei, in scopul obtinerii a unui material resorbabil din β -TCP, de tip granular, in prima etapa, realizeaza, o structura ceramica poroasa din β -TCP cu un raport molar Ca/P = 1,5 si dimensiunea porilor in intervalul 50 - 600 μm , iar in a doua etapa, realizeaza o sitare a structurii ceramice poroase, pe site cu dimensiuni ale ochiurilor cuprinse in intervalul 45-125 μm , 125 - 250 μm , 500-1000 μm , 1000-2000 μm .

Prin acest procedeu, conform inventiei se obtine un material resorbabil din β -TCP, de tip granular cu dimensiuni cuprinse in intervalul 45-125 μm , 125-250 μm , 500-1000 μm , 1000-2000 μm , compozitia chimica reprezentata de β -TCP ca faza unica, cu densitati aparente in intervalul 1.186 - 0.7905 g/cm³, cu forme ruguroase, colturoase si cu caracteristici superioare din punctul de vedere al biocompatibilitatii, resorbabilitatii si al activitatilor regenerative.

Revendicari

1. Procedeu de obtinere a unui material resorbabil din beta – fosfat tricalcic (β -TCP), de tip granular, **caracterizat prin aceea ca**, in scopul obtinerii a unui material cu proprietati functionale superioare, sub forma a patru tipo-dimensiuni cuprinse in intervalul 45-2000 μ m, in prima etapa, se obtin pulberi de beta – fosfat tricalcic prin precipitare din solutii cu concentratii de 30 % $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, si respectiv 30 % $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, obtinute din apa distilata si reactivi cu puritate 99,9 %, care se amesteca energic la un agitator cu 800 rpm, la temperatura de 38 °C, timp de 60 minute, mentinand pH-ul in intervalul 8-8,5, filtrarea si spalarea precipitatului cu apa distilata, uscarea in etuva timp de 12 ore si calcinarea in aer la 800 °C, timp de doua ore, prepararea din pulberea obtinuta a unei suspensii ceramice cu un continut de 75 % solid printr-o omogenizare timp de 30 minute in prezenta a 0,1...1 % (% gravimetrice fata de solid) poliacrilat de sodiu, cu rol de dispersant si a unui adaos de 0,1...1 % (% gravimetrice fata de solid) oxid de polietilena, cu rol de liant, impregnarea unei spume polimerice, usucarea in aer la temperatura camerei, timp de doua zile, sinterizarea in cuptor si sterilizarea prin iradiere timp de 60 minute cu lumina din spectru UV la $\lambda = 254$ nm.

2. Procedeu conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, in scopul obtinerii unui material resorbabil din β -TCP, de tip granular, reproductibil, cu densitati aparente in intervalul 1.186 – 0.7905 g/cm³, in a doua etapa tehnologica, structura ceramica poroasa, obtinuta dupa arderea acestei structuri la temperatura 1000°C, pentru 2 ore, se sfarama si se siteaza utilizand site cu dimensiuni ale ochiurilor cuprinse in intervalele 45-125 μ m, 125-250 μ m, 500-1000 μ m, 1000-2000 μ m.