



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00786

(22) Data de depozit: 04.08.2011

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

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

(72) Inventatori:  
• TÂRDEI CHRISTU, STR. PROF. ȘTEFAN  
S. NICOLAU NR. 11, BL. G1, AP. 15,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;

• ALBU MARILENA FLORENTINA,  
STR. DRUMUL GURA SIRIULUI NR. 65,  
SC. 1, AP. 1, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;

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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea unor granule ceramice microporoase, cu utilizare în chirurgia osoasă reparatorie. Procedeu conform invenției constă din aceea că, într-o primă etapă, se prepară o suspensie ceramică stabilă, cu reologie controlată cu adaos de 0,5...2% substanțe tensioactive/dispersante, și omogenizarea acesteia cu o soluție polimerică de 1...4% de alginat de sodiu, cu viscozitate controlată, după care, în etapa următoare, are loc formarea microsferelor

ceramice prin tehnica lichidelor nemiscibile, prin picurarea suspensiei de compozit în soluția de gelifiere, microsferile formate sunt spălate, uscate și, în final, sinterizate la o temperatură de 1100...1250°C, în funcție de compoziție, rezultând granule adecvate pentru utilizare în procesul de osteosinteză.

Revendicări: 1  
Figuri: 6



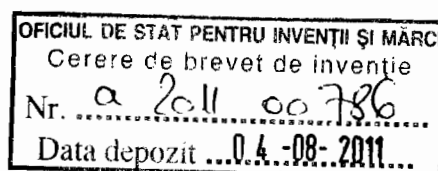
## PROCEDEU PENTRU OBTINEREA DE GRANULE CERAMICE MICROPOROASE PE BAZĂ DE FOSFAȚI DE CALCIU

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 ionotropica, prin care o suspensie formata din pulbere ceramica uniform distribuita in mediul de dispersie (alginat de sodiu) este „extrudată”/picurată într-o soluție cu ioni de  $\text{Ca}^{2+}$ , pentru aplicații în chirurgia osoasa 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 (autogrefa), sau dintr-o banca 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 importanța utilizării de grefe sintetice pe bază de hidroxiapatită, fosfat tricalcic și sticle bioactive. Se cunoaște faptul ca, 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 regenerativa). 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 trauma sau boala. Aceste materiale prezintă avantaje dar și dezavantaje. Fosfații de calciu – fosfatul tricalcic ( $\beta$ -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 nici unul nu conferă un succes previzibil. Diferite grupe de substanțe organice sau anorganice, de origine biologică sau de sinteză, sunt luate în considerație.

Se cunoaște ca osul natural, pe lângă ioni de Ca și P mai conține și cantități foarte mici de ioni precum  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Si}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ . 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 boala sau trauma să fie „reparate”/consolidate sau chiar înlocuite, sunt utilizate adesea materiale ceramice pe baza de fosfați de calciu sub forma granulară, aproximativ sferice, cu diametrul granulelor cuprins în domeniul 0.2 ÷ 2mm. Sub această formă pot fi utilizate ca atare [1, 2] sau încorporate în paste ceramice (cimenturi) [3] în soluții apoase ale unor derivați polimerici de celuloză (US Patent 5,717,006), sau amestecate cu sânge (la locul operației- US Patent 5,064,436).



Pe de alta parte, datorita caracteristicilor fizico-chimice si biologice, fosfații de calciu sunt utilizați si ca sisteme pentru eliberarea controlata de substate terapeutice, sub forma compacta (tablete) dar si sub forma de microsfele [4, 5]. Pentru astfel de aplicații este necesara o distribuție uniforma a caracteristicilor sistemului granular; caracteristicile specifice de „încărcare” si respectiv de „eliberare” a substanței active din aceste matrici ceramice sunt corelate cu aceste caracteristici: forma si dimensiunile granulelor, suprafața specifica si porozitatea (US Pat. 5,055,307; US Pat. 5,066,441). Granulele ceramice elaborate prin diferite tehnici nu îndeplinesc simultan toate aceste caracteristici. Astfel, granulele mari (cu diametrul de ordinul  $500 \div 2.500\mu\text{m}$ ) sunt de regula obținute prin măcinare si apoi sortare (prin trecerea succesiva pe seturi de site) a produselor elaborate prin presare si sinterizare (tip bloc/tablete). Granulele astfel obținute (consum de energie, costuri ridicate si randament mic) au forme neregulate, posibil cu muchii ascuțite si colturi, putând provoca in utilizarea clinica reacții inflamatorii. Exista studii care prezintă fabricarea de granule ceramice pe baza de HAP/TCP, prin diferite tehnici, cu forma si morfologie neregulata. Astfel de granule, comparativ cu cele cu forma sferica si suprafața lucioasa, pot provoca reacții inflamatorii si astfel sa influențeze rata/procesul de formare a osului. De aceea, pentru aplicațiile medicale microsfelele cu suprafața lucioasa sunt de preferat in aplicațiile medicale.

S-a raportat importanta unui parametru precum *vâscozitatea* suspensiilor care poate influenta forma si morfologia granulelor ceramice. De asemenea, *porozitatea* granulelor ceramice influențează inclusiv rata de resorbție. Pentru o porozitate prea mare rezistenta mecanica a granulelor va fi afectata, in schimb, in cazul unei porozitati reduse rata de resorbție va fi mai redusa. In acest sens, conform invenției, un adaos de material porogen la suspensia ceramica va permite obținerea de granule ceramice cu porozitati in domeniul  $10 \div 65\%$ , funcție de aportul de substanța formatoare de pori.

Autori precum Paul si Sharma raportează realizarea de granule ceramice pe baza de HAP, utilizând drept liant chitosanul, iar ca mediu de dispersie parafina [6]. Komlev et al prepara astfel de microsfele pornind de la un amestec de gelatina si pulbere ceramica, formând o suspensie omogena si stabila, iar ca mediu de dispersie, dar si ca substanța de gelifiere folosește ulei de porumb [7]. Tot plecând de la suspensii polimerice (HAP cu chitosan si respectiv cu gelatina) cu pulberi ceramice, Sivakumar si col. au elaborat si utilizat dispozitive/matrici ceramice pentru eliberarea de gentamicina [8, 9]. Recent, tehnologii de granulare precum metoda de *uscarea prin pulverizare* [7, 10], sferoidizarea in flacără [11] și tehnica microemulsiilor [12], au fost folosite cu succes pentru a fabrica microsfele ceramice pe baza de fosfați de calciu (HAP/TCP). Cu toate acestea, există încă unele probleme legate de metodele menționate mai sus. De exemplu, metoda de *uscarea 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 [13]. O problemă majoră pentru *tehnica microemulsiilor* este faptul că eficiența producției este scăzută, în schimb poate fi controlată mărimea particulelor în domeniul nano [14]. Prin urmare, în continuare sunt încă necesare studii detaliate privind metodele de fabricare pentru a obține microsferă de HAP/TCP în condiții de mare productivitate și cu o bună sfericitate a granulelor. *Metoda de atomizare* a atras recent atenția prin avantaje precum distribuția uniformă a granulelor, sfericitatea ridicată și randamentul de elaborare mare [15]. O variantă modernă îmbunătățită pentru elaborarea de microsferă ceramice pe baza de fosfați de calciu constă în metoda de *atomizare cu ultrasunete*. Alta variantă a procedurii de atomizare folosește ultrasunete pentru obținerea de granule ceramice din fosfați de calciu cu bună sfericitate, cu largă utilizare clinică. Autorii WANG Aijuan, LU Yupeng, CHEN Chuanzhong și SUN Ruixue au obținut microsferă ceramice pornind de la o suspensie de hidroxiapatită elaborată prin reacții de precipitare. Suspensia obținută a fost transferată în atomizor, iar particulele colectate au fost uscate și sinterizate [16].

Prin procedeul de *atomizare cu duză și vibrație*, autori precum Brandau, Egbert and Brandau Thorsten au patentat un procedeu (BRACE) pentru obținerea de granule sferice din HAP/TCP, pornind de la materiale în fază lichidă (suspensii, emulsii sau topituri) datorită diferențelor de tensiune superficială, care apoi sunt solidificate prin reacție chimică sau răcire [17]. Prin acest procedeu pot fi obținute granule sferice ( $d_{max}/d_{min}$ -mai mic decât 1.10; 1.05, sau chiar 1.01), cu diametru cuprins în plajă de valori  $50 \div 6.000 \mu m$ . Există și unele limitări ale procesului precum: materialul trebuie să fie lichid, cu vâscozitatea mai mică decât 10.000 mPa·s, emulsiile și dispersiile trebuie să fie stabile pe întreaga durată a procesului, iar diametrul particulelor dispersate trebuie să fie mai mic decât 1/5 din diametrul duzei. Pentru pulberile ceramice de fosfați de calciu procedeul a utilizat ca material de dispersie alginatul de sodiu. Suspensiile apoase au fost transferate în într-o duză cu vibrație, după care au fost fasonate și solidificate microsferă prin precipitarea chimică cu ioni de  $Ca^{2+}$ .

Fata de procedeele clasice de granulare (sitare, atomizare) procesul de *granulare prin înghețare*, propus de cercetătorii de la Swedish Ceramic Institute (SCI) permite păstrarea omogenității suspensiilor și la produsele (granulele) uscate. Astfel, suspensia este transmisă printr-o duză direct în mediul de azot lichid când se formează instantaneu granule sferice, înghețate. Granulele sunt apoi transferate în dispozitivul de înghețare-uscăre când sunt uscate prin sublimarea gheții, fără efecte de segregare ca în cazul procedeele clasice de atomizare. Granulele obținute sunt sferice, cu bune caracteristici de omogenitate și curgere [18].

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

O modalitate de a depăși aceste dezavantaje constă în utilizarea unor tehnici noi, adaptate precum tehnica *lichidelor nemiscibile* care permite elaborarea de microsferice ceramice pe baza de fosfați de calciu cu bună sfericitate, suprafețe lucioase, suprafața specifică și porozitate controlate, dar și cu randamente acceptabile. În principal, se prepară o soluție apoasă din pulberea ceramică și materialul de dispersie care poate fi gelatina, ulei de parafină, alginat de sodiu, după care suspensia este transformată în microsferice prin „picurarea” (extruderea) suspensiei într-un mediu nemiscibil, pentru gelifiere. Fenomenul de *gelifierea ionotropica* este cunoscut de mai bine de 20 ani. Prin contactul cu mediul de dispersie, în principal un mediu ce conține ioni metalici bi și tri-valenți alginatul formează la suprafața un gel cu porozitate tubulară [19, 20]. Se folosește curent ulei vegetal sau mineral și respectiv, soluție apoasă de ioni de  $\text{Ca}^{2+}$ , sau mediu de azot lichid [21-23]. Microgranulele obținute sunt apoi spălate cu apă distilată (în cazul suspensiilor de alginat de sodiu), după care sunt uscate și sinterizate. Prin această metodă pot fi obținute granule sferice cu dimensiuni cuprinse în intervalul 50....6.000 $\mu\text{m}$ . Controlul dimensional poate fi realizat prin modificarea vascozității suspensiilor (în principal prin raportul dintre pulberea ceramică și mediul de dispersie), dar și prin modificarea parametrilor tehnologici (viteza și distanța de picurare).

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea de granule ceramice microporoase, pe baza de fosfați de calciu, cu formă, dimensiuni și microstructură riguros controlate, într-o distribuție îngustă dimensională, folosind un procedeu existent adaptat, simplu și ne-costisitor, cu un bun randament de elaborare. Microsfericele astfel obținute se utilizează în chirurgia sistemului osos, pentru tratarea și vindecarea, dar și pentru înlocuirea părților osoase afectate de boala sau trauma, sub formă de material de umplere sau ca sisteme purtătoare de substanțe active, ajutând propriul sistem în procesul biologic de vindecare.

Procedeu conform invenției înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că, în scopul obținerii de granule ceramice pentru care sunt controlate cu acuratețe compoziția, forma, dimensiunile și distribuția dimensională, morfologia și microstructura, omogenitatea suspensiei compozite este optimizată prin următoarele etape:

➤ *etapa I*-elaborare pulberi ceramice pe baza de fosfați de calciu ( $\beta$ -TCP; Mg,Zn- $\beta$ -TCP; HAP; HAP/TCP); tehnicile uzuale pot fi cele clasice ceramice sau metode neconvenționale; Pentru experimentări au fost utilizate materii prime de puritate p.a. precum  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , MgO și respectiv  $\text{CaCO}_3$ , toate de proveniență Fluka. Elaborarea fosfatului tricalcic s-a realizat prin

tehnologia ceramică de sinterizare în fază solidă din materii prime de puritate p.a. Omogenizarea materiilor prime s-a efectuat în mediu de alcool etilic, pe moara planetară (tip Fritsch-Pulverisette 5), timp de 6 ore. Materialul uscat (umiditate <5%) 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 temperatura de 1100°C. Compușii de substituție Mg/Zn-TCMP au fost preparați prin aceeași metodologie, raportul molar ( $Mg_x/Zn_x, Ca_{3-x}$ ) / ( $PO_4$ ) a fost păstrat constant la 1,5 în raport cu stoechiometria compusului fosfat tricalcic; maximum de substituție de ioni de  $Mg^{2+}$  și respectiv  $Zn^{2+}$  a fost limitat la 10 %mol. Materialele ceramice obținute au fost evaluate din punct de vedere compozițional și microstructural. Compuși bifazici HAP/TCP- prin tehnologia de sinteză a compușilor microcristalini (reacții de sinterizare în fază solidă), folosind compuși chimici de puritate p.a. precum fosfatul de amoniu bifazic ( $NH_4H_2PO_4$ ) și carbonat de calciu ( $CaCO_3$ ) toate de proveniență Fluka, au fost elaborați compuși ceramici bifazici, cu proporții diferite (stoechiometrie  $r = 1,55 \dots 1,60$ ) din cei doi compuși. Toate compozițiile realizate au fost calcinate la ~ 900°C, măcinate 1 oră și apoi sinterizate la 1150 ÷ 1200°C. Controlul purității 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, 2

➤ *etapa II*-preparare suspensie stabilă de fosfați de calciu: pulberea ceramică cu caracteristici fizico-chimice în prealabil evaluate, este folosită pentru elaborarea suspensiilor apoase stabile de fosfați de calciu (cantitatea de material solid poate varia în domeniul 30 ÷ 65%gr., funcție de caracteristicile proiectate pentru microsferă); odată realizate sunt necesare măsurători reologice de vâscozitate, potențial zeta și de pH; opțional pot fi folosite adaosuri organice precum surfactanți, lianți, formatori de pori- în proporție de 15 ÷ 45%gr.; pe 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 și caracteristicile reologice pe suspensiile concentrate. Dimensiunea medie a particulelor și potențialul zeta pe suspensiile diluate (10 μl la 20 ml apă distilată) s-a determinat cu un analizor de potențial zeta, 90 Plus (Brookhaven Instruments Corporation). Măsurătorile de pH, pentru suspensiile concentrate, s-a realizat cu un pH-metru Consort P901. Caracteristicile reologice s-au realizat cu un viscozimetru Brookfield DV-II +Pro (Brookfield Engineering Laboratories Inc., Middleboro, USA);

➤ *etapa III*- preparare soluție de gelifiere: conform invenției drept mediu de gelifiere pentru formarea microsferelor s-a utilizat alginatul de sodiu, o polizaharidă larg utilizată în industria alimentară și farmaceutică, în plus, cu o foarte bună biocompatibilitate; soluția apoasă de alginat de sodiu, ACROS Organics, (1 ÷ 4% gr.), s-a preparat la cald, la ~ 60°C;

➤ *etapa IV-* omogenizarea celor doua componente (cu agitator magnetic sau in mori cu bile); vâscozitatea suspensiilor poate influenta forma si morfologia granulelor ceramice, o vâscozitate optima formarii microsferelor este in domeniul 100 ÷ 300mPa.s); valorile potențialului zeta, pentru adaosuri de surfactant de 0.5 ÷ 2%gr. si la un pH > 9.5, poate fi de ordinul 30 ÷ 60mV, pozitiv si negativ; pentru doua tipuri de suspensii ceramice cu conținut de faza solida de 50% (proba B1) si respectiv 65% (proba B2) caracteristicile reologice sunt prezentate in tabelul 1 si figura 3;

Tabel 1: proprietăți ale suspensiilor apoase preparate

Proba	Φmed. [mm]	pH	$\eta^{D=0,387[s^{-1}]}$ [mPa.s]	$\eta^{D=1,4[s^{-1}]}$ [mPa.s]	ξ. [mV]	pH (susp.dil)
B1	1045	8,78	1213	91	-69,61	7,7
B2	1279	9	4448	519,6	-63,83	7,86

➤ *etapa V-* formare microsfer: granule aproape sferice au fost elaborate prin tehnica lichidelor nemiscibile, in care mediul de dispersie a constituit soluții apoase de alginat de sodiu (1 ÷ 4%gr./vol.); Pentru experimentări au fost realizate compoziții diferite cu raport pulbere ceramica/solutie de polimer variind in domeniul 0,1 ..... 0,5., după care suspensia este transformata in microsferă prin „picurarea” (extruderea) suspensiei intr-un mediu nemiscibil (soluție apoasa de ioni de Ca<sup>2+</sup>), pentru gelifiere, sub rotire permanenta, menținându-se in acest mediu (pre-consolidare) timp de ~30 min.. Funcție de condițiile tehnologice de picurare/extrudere (diametrul duzei, viteza si distanta) pot fi obținute microsferă uniforme si cu distribuție îngusta dimensională, cu diametru de Ø= 500 ÷ 3.000μm. Granulele obținute au fost îndepărtate din soluție prin filtrare, spălate cu apa distilata si apoi uscate.

➤ *etapa VI-* uscare microsfer: granulele ceramice elaborate, cu forma regulata si dimensiuni de ~ 4mm sunt uscate la temperatura camerei, in incinte închise timp de 48 ore, sau imediat liofilizate (uscarea prin înghețare); contracția microsferelor diferă foarte mult in funcție de procedeul de uscare ales, daca prin uscarea la temperatura camerei contractilă este mai mare si mai greu de controlat, uscarea prin liofilizare permite obținerea de microsferă cu diametre mai mari si mai ușor de controlat; rezultate experimentale referitoare la contracția microsferelor, corelat si caracteristicile de material (dimensiuni si distribuție granulometrică) sunt prezentate in figura 4;

➤ *etapa VII-*sinterizare microsfer: definitivarea formarii granulelor ceramice are lor prin sinterizarea acestora, in atmosfera normala, la temperaturi cuprinse in intervalul 1100 ÷ 1250°C, in funcție de compoziția mineralogica a granulelor; durata procesului este de aprox. 10 ore, cu un program de încălzire lent (< 5°C/min.) pentru îndepărtarea uniformă si totală a

polimerului. Evaluarea microsferelor in ceea ce privește forma, dimensiunile, morfologia si microstructura au fost realizate prin măsurători de microscopie optica (MO- „Microscop Optic Digital Dino-Lite”) si microscopie electronica cu baleiaj (MES- Workstation Auriga, Carl Zeiss, Germania); micrografiile sunt prezentate in figurile 5, 6.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu simplu, realizat pe o instalație ne-costisitoare si fara consumuri mari de energie (procesul propriu-zis de formare al microsferelor are loc la temperatura camerei) sau reactivi costisitori;
- procesul datorita unui grad ridicat de omogenizare al componentelor permite controlul cu acuratețe pentru compoziție, forma, dimensiuni si porozitate;
- timpul total de omogenizare al suspensiei compozit nu depaseste 6 ore;
- granulele ceramice elaborate sunt ușor de recuperat din mediul de formare, fara a fi nevoie de etape de spălare pretențioase, se folosește numai apa distilata;
- procesul permite elaborarea de granule ceramice cu o buna sfericitate, cu un control riguros dimensional si al distribuției dimensionale, cu o morfologie si porozitate controlate;
- durata propriu-zisa a procesului de formare al microsferelor este de ordinul minutelor, in funcție de cantitatea suspensiei ceramice
- procesul permite cu ușurința monitorizarea si automatizarea pentru întreg ciclul de formare.

Se prezintă în continuare exemple de realizare a invenției..

Compoziția mineralogica pentru compușii pe baza de fosfați de calciu formați, caracteristicile reologice ale suspensiilor apoase elaborate, cat si morfologia si microstructura granulelor ceramice a fost evaluata prin măsurători de difracție de raze X, sunt prezentate in figurile 1-6, care reprezintă:

- fig.1.- difracția de raze X pentru compusul  $\beta$ -TCP sinterizat la 950°C-2h;
- fig.2.- difracția de raze X pentru compusul HAP, sinterizat la 1200°C-2h;
- fig.3.- curbele de viscozitate pentru doua tipuri de suspensii de  $\beta$ -TCP;
- fig.4.- contractia la uscare si sinterizare pentru microsferile tip K si L;
- fig.5.- microsferice ceramice din  $\beta$ -TCP sinterizate la 1100°C, timp de 2 ore, magnificatie 12X;
- fig.6.- microscopie electronica cu baleiaj (MES) pentru microsferice din  $\beta$ -TCP cu microporozitate, mărire X 1.200;

#### *Exemplul 1*

##### *Granule ceramice microporoase pe baza de $\beta$ -TCP*

Pentru elaborarea de granule ceramice microporoase pe baza de  $\beta$ -TCP, cu sau fara substituții izomorfe de ioni de  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , se prepara o suspensie compozit alcătuita din



pulberea ceramica, alginat de sodiu (soluție apoasa), compuși organici cu rol de surfactant (poliacrilat de Na) și respectiv, substanțe formatoare de pori (celuloza microcristalina-Avicel, Merck). Într-o prima etapă, conform invenției, se prepară soluția stabilă (procentul de fază solidă poate varia în domeniul 30 ... 65%gr.) de fosfat tricalcic, în mediu apos în care sunt introduși inițial și componenții organici. Menținând un pH bazic ( $\text{pH} > 9$ ) cu  $\text{NH}_4\text{OH}$ , suspensia este omogenizată timp de 2 ore, după care sunt verificate caracteristicile reologice. Potențialul zeta pentru astfel de suspensii stabile, la o concentrație de surfactant de 1,5% are valori de  $\zeta = -40 \dots -60\text{mV}$  (rezultate prezentate în tabelul 1). Este recomandat ca la un  $\text{pH} > 9$  vâscozitatea soluției să nu depășească valori de  $\eta \leq 100\text{mPa}\cdot\text{s}$  (figura 3). În etapa următoare se adăuga 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 ore. Pe tot parcursul procesului se va menține un  $\text{pH} = 8 \div 9$ , iar vâscozitatea suspensiei nu trebuie să depășească valori de  $300\text{mPa}\cdot\text{s}$ . După caz, pentru a obține un grad de porozitate mai mare se adăuga la suspensia formată substanțe formatoare de pori, în proporție de 10 ÷ 50%gr.. 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  $\text{Ca}^{2+}$  (soluție de  $\text{CaCl}_2$  cu concentrație de 1-2%), prin gelifiere ionotropă-reacția dintre ionii de  $\text{Ca}^{2+}$  și alginatul de sodiu. Gelifierea are loc aproape instantaneu la contactul dintre picăturile de suspensie compozit și soluția de gelifiere. Pre-consolidarea microsferelor se realizează prin menținerea în continuare a microsferelor în soluție, timp de ~30 minute. Microsferele sunt apoi separate de soluția de gelifiere și uscate în mediul natural (timp de 48 ore) sau prin liofilizare. Se obțin microsfere aproape rotunde, cu morfologie lucioasă, de dimensiuni  $\varnothing = 500 \div 4.000\mu\text{m}$ , în funcție de diametru duzei de picurare și caracteristicile reologice ale suspensiei (figura 4, 5). Desăvârșirea compozițională, morfologică și microstructurală a granulelor ceramice se realizează prin sinterizarea acestora, în cuptor cu atmosferă normală, la temperaturi de  $1100 \div 1200^\circ\text{C}$ , timp de 2,5 ore.

În final, se obțin granule ceramice microporoase, cu distribuție dimensională îngustă, cu densitate aparentă  $\rho_a = 1,15 \div 1,85 \text{g/cm}^3$ , și porozitate  $P_a = 15 \dots 58\%$ .

### *Exemplul 2*

#### *Granule ceramice microporoase pe baza de HAP*

Pentru elaborarea de granule ceramice microporoase pe baza de HAP, cu sau fără compuși de  $\beta\text{-TCP}$ , se prepară o suspensie compozit alcătuită din pulberea ceramica, alginat de sodiu (soluție apoasă), compuși organici cu rol de surfactant (poliacrilat de Na) și respectiv, substanțe formatoare de pori (celuloza microcristalina-Avicel, Merck). Într-o prima etapă, conform invenției, se prepară soluția stabilă (procentul de fază solidă poate varia în domeniul

30 ... 65%gr.) de HAP, in mediu apos in care sunt introduși inițial si componenții organici. Menținând un pH bazic ( $\text{pH} > 9$ ) cu  $\text{NH}_4\text{OH}$ , suspensia este omogenizata timp de 2 ore, după care sunt verificate caracteristicile reologice. Potențialul zeta pentru astfel de suspensii stabile, la o concentrație de surfactant de 1,5% are valori de  $\zeta = -30 \dots -55 \text{mV}$  (rezultate prezentate in tabelul 1). Este recomandat ca la un  $\text{pH} > 9$  vâscozitatea soluției sa nu depaseasca valori de  $\eta \leq 100 \text{mPa.s}$  (figura 3). In etapa următoare se adăuga la soluția de fosfat tricalcic suspensia apoasa de alginat de sodiu ( $1 \div 4\%$ ), preparata in prealabil prin dizolvarea polimerului in apa distilata la cald, omogenizarea suspensiei compozit realizându-se magnetic sau in mori cu bile, timp de 4 ore. Pe tot parcursul procesului se va menține un  $\text{pH} = 8 \div 9$ , iar vâscozitatea suspensiei nu trebuie sa depaseasca valori de  $300 \text{mPa.s}$ . După caz, pentru a obține un grad de porozitate mai mare se adăuga la suspensia formata substanțe formatoare de pori, in proporție de  $10 \div 50\%$ gr..In continuare, formarea microsferelor are loc cu ajutorul unui dispozitiv de extrudare/picurare si un mediu de dispersie reprezentat de o soluție apoasa de ioni de  $\text{Ca}^{2+}$  (soluție de  $\text{CaCl}_2$  cu concentrație de 1-2%), prin gelifiere iontropica-reactia dintre ionii de  $\text{Ca}^{2+}$  si alginatul de sodiu. Gelifierea are loc aproape instantaneu la contactul dintre picăturile de suspensie compozit si soluția de gelifiere. Pre-consolidarea microsferelor se realizează prin menținerea in continuare a microsferelor in soluție, timp de  $\sim 30$  minute. Microsferele sunt apoi separate de soluția de gelifiere si uscate in mediul natural (timp de 48 ore) sau prin liofilizare. Se obțin microsfere aproape rotunde, cu morfologie lucioasa, de dimensiuni  $\varnothing = 500 \div 4.000 \mu\text{m}$ , in funcție de diametru duzei de picurare si caracteristicile reologice ale suspensiei (figura 4, 5). Desăvârșirea compozițională, morfologică si microstructurală a granulelor ceramice se realizează prin sinterizarea acestora, in cuptor cu atmosfera normala, la temperaturi de  $1200 \div 1300^\circ\text{C}$ , timp de 2,5 ore.

In final, se obțin granule ceramice microporoase, cu distribuție dimensională îngusta, cu densitate aparenta  $\rho_a = 1,20 \div 2,10 \text{g/cm}^3$ , si porozitate  $P_a = 15 \dots 45\%$ .

## REVENDICARE

Procedeu pentru obținerea de granule ceramice microporoase pe bază de fosfați de calciu, în care se combina în mod sinergic elementele metodei suspensiilor ceramice cu tehnica de fasonare prin picurare, **caracterizat prin aceea că**, în scopul obținerii granulelor ceramice microporoase cu caracteristici funcționale performante pentru procesul de osteosinteza (compoziție mineralogică, microstructura, morfologie, forma și dimensiuni) pornește de la obținerea, într-o primă etapă, a unei suspensii ceramice stabile, cu reologie controlată (în care adaosul de substanțe tensioactive/dispersanti, este în domeniul 0,5...2%), și apoi omogenizarea acesteia cu o soluție polimerică de alginat de sodiu, cu vâscozitate controlată (concentrația soluției de alginat: 1...4%); microsfele formate (procesul de întărire „cross-linking” în mediul de dispersie continuă timp de 30 min.) sunt în continuare spălate cu apă distilată, uscate și în final, sinterizate în intervalul de temperatură 1100 ÷ 1250°C, funcție de compoziția granulelor ceramice; microporozitatea granulelor ceramice sinterizate este obținută, pe lângă condițiile de sinterizare, și prin adaosul de substanțe organice formatoare de pori.

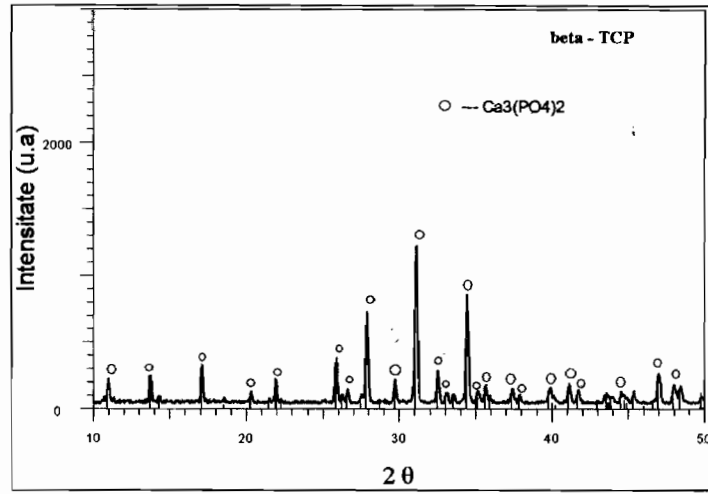


Fig. 1.

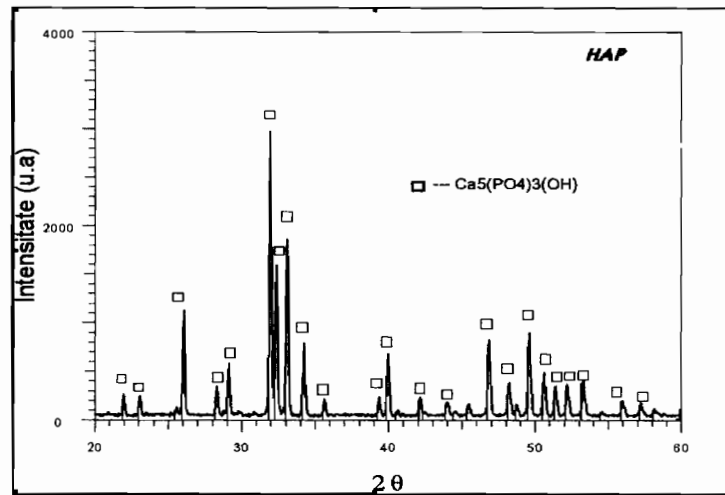


Fig.2

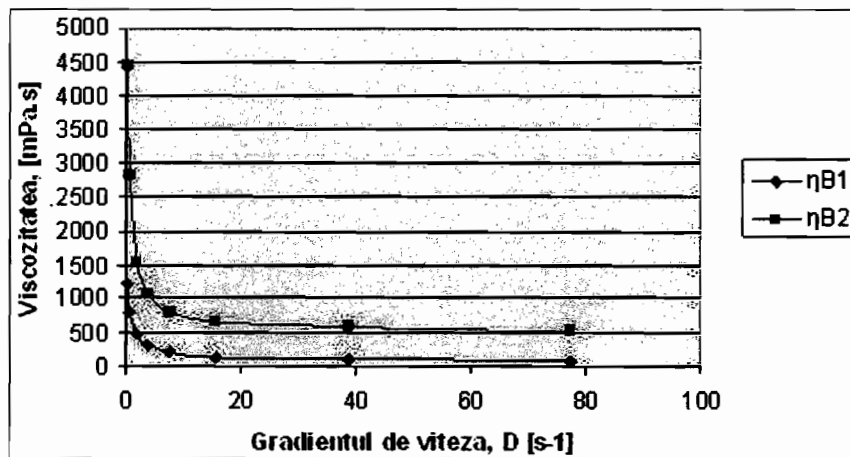


Figura 3

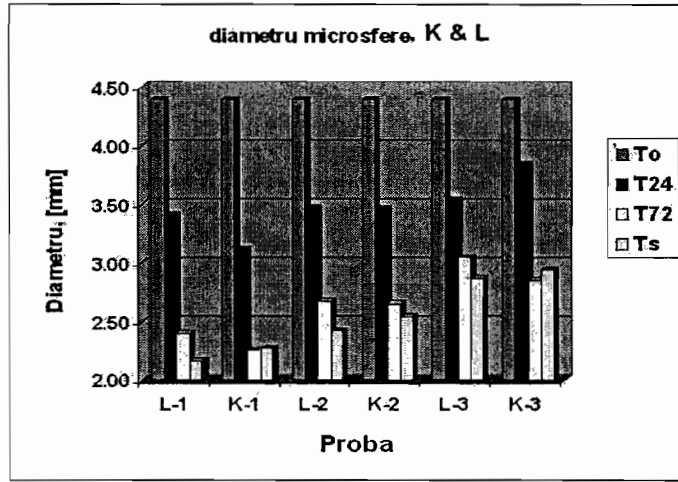


Fig. 4.

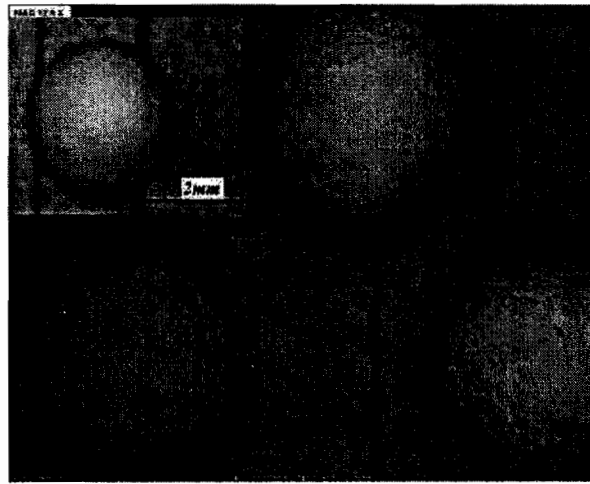


Fig. 5.

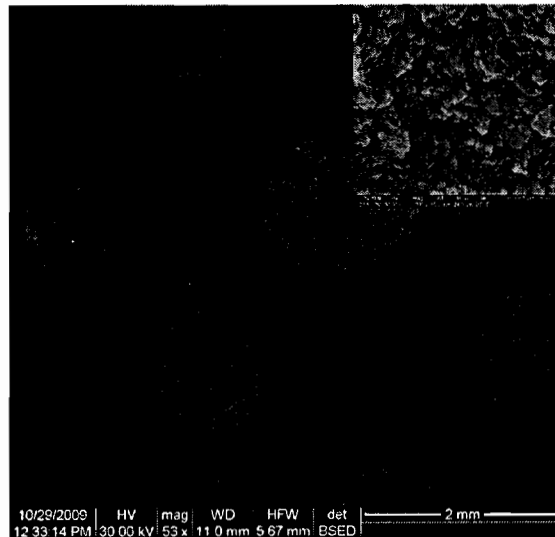


Fig. 6