



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00356**

(22) Data de depozit: **08/05/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/12/2019** BOPI nr. **12/2019**

(41) Data publicării cererii:
27/11/2015 BOPI nr. **11/2015**

(73) Titular:

- UNIVERSITATEA VALAHIA DIN TÂRGOVIȘTE, BD. CAROL I, NR. 2, TÂRGOVIȘTE, DB, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- ION RODICA-MARIANA, STR.VOILA NR.3, BL.59, ET.1, SC.3, AP.36, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;

- POINESCU AURORA-ANCA, STR. MIORIȚEI NR. 3, BL. 15, AP. 20, GALAȚI, GL, RO;
- RĂDULESCU CRISTIANA, STR. JUSTIȚIEI NR. 23, TÂRGOVIȘTE, RO, RO;
- ION NELU, STR. VOILA NR. 3, BL.59, ET.1, SC.3, AP.36, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
- OROS CĂLIN, STR. HOTIN, BL. C5, SC. C, AP. 13, TÂRGOVIȘTE, DB, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 03074097 A1; WO 9011066 A1

(54) **BIOMATERIAL COMPOZIT ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTUIA**



RO 130663 B1

1 Inventția se referă la un biomaterial compozit din hidroxiapatită ranforsată cu un tri-
oxid metalic, cu proprietăți fizico-chimice și mecanice îmbunătățite, material compatibil cu
3 mediul biologic, cu aplicații în implantologie și ingineria țesuturilor, utilizat la realizarea de
substituenți osoși capabili să înlocuiască parțial sau total porțiuni de os deteriorat, și la un
5 procedeu de obținere a acestuia.

Se cunosc mai multe tipuri de biomateriale care reproduc compoziția, rezistența și
7 densitatea oaselor umane:

- hidroxiapatita (HAp), un material biocompatibil care se găsește în mod obișnuit în
9 dinți și în oase și care se folosește în ortopedie ca umplutură în reconstrucția porțiunilor mici
de os, datorită similitudinii compoziției chimice și microstructurale cu faza minerală din osul
11 uman;

- amestecul HAp cu brushit ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), care stă și la baza formării calculilor
13 renali;

- amestecul HAp cu titan sau oțeluri inoxidabile (316 L, 304 L, etc.).

15 Hidroxiapatita este un compus pe bază de calciu, fosfor și oxigen ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)
ce reprezintă în jur de 50% din componenta „uscată” a matricei osoase. Conține calciu
17 (39,9%) și fosfor (18,5%), elemente prezente în corpul uman (**Dudek A., 2010, pp. 145-148**).
Similitudinea hidroxiapatitei sintetice cu cea din compoziția osului o face cel mai utilizat bio-
19 material din punct de vedere clinic. În țesutul osos al corpului uman, HAp se găsește sub
formă de cristale nanometrice, nanocristaline (40 x 25 x 3 nm), distribuite de-a lungul rețelei
21 de colagen. Ioni de la suprafața cristalelor de hidroxiapatită sunt hidratați. Este cel mai bun
material biocompatibil cunoscut până acum ca substituent osos implantat în țesuturi, datorită
23 lipsei de toxicitate locală ori sistemică și lipsei reacțiilor de corp străin atunci când este
aplicat pentru repararea defectelor osoase; este o substanță neresorbabilă și osteofilică care
25 prezintă o structură cristalină foarte densă, viteza sa de invazie a țesutului fibros intergra-
nular fiind de 0,5 mm/zi, în timp ce osul are o viteză de dezvoltare de 50 $\mu\text{m}/\text{zi}$ (**Von Arx și**
27 **Chappuis, 2005**). Hidroxiapatita poroasă deține pori de 190...200 μm (**Mingishi și col.,**
1998). Forma neceramică a hidroxiapatitei posedă pori de 300...400 μm și este resorbabilă.
29 Hidroxiapatita nu are capacitatea de degradare și solubilizare a particulelor precum fosfatul
de calciu, și, prin urmare, se caracterizează printr-o absență aproape totală a solubilității
31 spontane în mediul de aplicare. Hidroxiapatita cristalină și pură are o viteză scăzută de
degradare *in vivo*. Totuși, se resoarbe în prezența unui mediu cu pH scăzut.

33 Hidroxiapatita are o celulă hexagonală, iar parametrii rețelei sunt: $a = 0,942 \text{ nm}$ și
 $c = 0,688 \text{ nm}$. Ținând cont de parametrii rețelei și de simetria ei, HAp are o structură tip
35 fagure de albină, care conferă stabilitate compusului (**Donadel K., 2005**).

Grupările tetraedrice OH se găsesc în straturi la $\frac{1}{4}$ și $\frac{3}{4}$ din înălțimea laturii celulei
37 elementare, iar grupările fosfat formează coloane, legate unele de celelalte. Principala
problemă în utilizarea HAp pură ca implant, în condiții de sarcină mecanică și fiziologice
39 specifice organismului uman, constă în fragilitatea sa ridicată (**Dalby, Biomaterials, 2001**).

Se cunosc mai multe metode de îmbunătățire a proprietăților mecanice ale
41 implanturilor de hidroxiapatită, după cum urmează:

1. Utilizarea compozitelor cu matrice ceramică în care HAp este ranforsată cu
43 particule de alumina, Al_2O_3 , și/sau zirconia, ZrO_2 .

2. Utilizarea HAp ca material de acoperire, prin depunerea acesteia pe substraturi
45 metalice: titan sau oțeluri, riscul constând în pierderea sau reducerea biocompatibilității
noului sistem.

3. Utilizarea de sisteme hibride HAp - polimeri, deși acestea nu conduc la rezistențe
47 mecanice semnificative.

RO 130663 B1

4. În afară de HAp, pentru implanturi și grefe osoase se mai folosesc materiale metalice, precum titanul (Ti) și aliajele sale, cobalt (Co)-crom (Cr)-molibden (Mo), precum și oțelul inoxidabil (316 L). Dintre acestea, aliajul de titan prezintă o rezistență superioară la coroziune și proprietăți mecanice excelente, și oferă o performanță mai bună în aplicațiile sale pentru proteze de șold, dar din cauza costurilor prohibitive, acestea impunând o utilitate limitată în țările dezvoltate sau în curs de dezvoltare. În afară de acest considerent, Ti a fost inclus pe lista de substanțe clinic interzise a Uniunii Europene. Ca o alternativă, oțelul inoxidabil (316 L) (compoziție: 0,03% carbon, 2% mangan, 17...20% crom, 12...14% nichel, 2...4% molibden și cantități mici de fosfor, sulf și siliciu) este utilizat pe scară largă ca implant comun de șold.

5. Tot ca metal este cunoscut și stronțitul, fiind cunoscut faptul că aproximativ 99% din stronțitul existent în corpul uman este concentrat în oase și dinți. Este utilizat împotriva osteoporozei. Stronțitul prezent în corpul uman este un oligoelement din tabelul periodic al elementelor, în același grup cu elementul calciu. Are o structură cristalină, cubică, cu parametrii de rețea: $a[\text{nm}] = 0,3905$. Întrucât raza atomică a stronțitului (1,13 Å) și calciului (1,00 Å) sunt aproape similare, stronțitul are capacitatea de a înlocui calciul din hidroxiapatită de calciu prezentă în organism, apărând un nou material cu rețea cristalină distorsionată, cu grad de cristalinitate redus, dar cu proprietăți mecanice îmbunătățite.

Brevetele precum **CN 200910056701.6** și **CN 200410026586.5**, care prezintă modul de preparare a titanatului de stronțiu nanometric în soluție solidă, dar au dezavantajul că prezintă faze amorfe în stratul obținut. Prezența unei faze amorfe în strat nu este de dorit, deoarece osul natural este cristalin, iar prezența unei faze amorfe compromite integritatea interfeței os-implant. Testele mecanice arată eșecul realizării interfeței os-acoperire-implant survenite din cauza resorbției puternice și degradarea acoperirii cu conținut ridicat de fază amorfă.

De referință pot fi, de asemenea, lucrările: [Barrere F., Blitterswijk van CA, Groot de K., Layrolle P., "Influența tăriei ionice și carbonatului în formare acoperirii Ca-P de la SBF x 5 soluție", *Biomateriale*, 23, 1921-1930, 2002 și Liu Y., Layrolle p., Bruijn de J., Blitterswijk van C. și Groot de K., "Coprecipitare biomimetică a fosfatului de calciu și albuminei serice bovine (BSA) pe aliaj de titan", *J. Biomed. Mater. Res.*, 57 [3], 327-335, 2001], în care dezavantajele de obținere a HAp au fost legate de temperaturile extrem de mari pentru procesare ($>1000^{\circ}\text{C}$).

Brevetul **CN 103086337** prezintă obținerea pe cale chimică a compusului titanat de stronțiu nanometric cu hidroxiapatita din soluție apoasă din azotat de stronțiu și soluție apoasă de azotat dublu de amoniu și fosfat mediu alcalin, pentru a genera titanatul de stronțiu-apatită nanometric. Dezavantajul acestei metode constă în multitudinea de etape necesare preparării atât a titanatului de stronțiu, cât și a HAp. În plus, produsul final este stronțiu-hidroxiapatita, care nu prezintă caracteristici mecanice adecvate unui substituent osos.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui biomaterial compus din hidroxiapatită și titanatul unui metal, care să poată fi folosit ca o nouă generație de materiale ortopedice sau în ingineria materialelor pentru țesuturi osoase ca material de umplere și care să aibă proprietatea de a nu elibera ioni metalici în lichide fiziologice un timp îndelungat.

Procedeele conform invenției rezolvă această problemă tehnică prin aceea că biomaterialul este realizat din (6...17)% hidroxiapatită ranforsată cu titanat de stronțiu prin realizarea unui amestec pulverulent de particule de hidroxiapatită cu dimensiunea între 20 și 70 nm, și particule de titanat de stronțiu cu dimensiunea de 1,1...2,1 nm, care este presat la 6,5...7 MPa, semifabricatul obținut fiind apoi tratat termic pentru durificare la 990...1320°C timp de 2...3,5 h în atmosferă de aer cu răcire ulterioară la temperatura camerei și păstrare în recipiente farmaceutice de culoare închisă.

RO 130663 B1

1 Biomaterialul rezultat este astfel conceput pentru a imita proprietățile structurale și
2 caracteristice ale apatitei biologice, pentru accelerarea cineticii de osteointegrare și pentru
3 îmbunătățirea biocompatibilității acestui material utilizat drept implant.

4 Biomaterialul compozit obținut, format din particule de hidroxiapatită cu dimensiunea
5 între 20 și 70 nm ranforsate cu particule de titanat de stronțiu cu dimensiunea de
6 1,1...2,1 nm, aflate în raport masic: (94...80)% SrTiO₃ / (6...20)% HAp, este un material
7 biocompatibil, bazat pe componente cu activitate biocompatibilă, recunoscută în medicină
8 ca atare, nu manifestă efecte adverse și nu prezintă toxicitate.

9 De asemenea, biomaterialul compozit nu prezintă solubilitate în lichide fiziologice
10 simulante (SBF), iar ionii metalici prezenți în cele două componente ale biomaterialului
11 compozit nu trec în soluție, cunoscut fiind faptul că ionii metalici rezultați în urma proceselor
12 corozive au efecte alergice, cancerigene și citotoxice. Totodată, Sr nu disociază din
13 titanatul de stronțiu pentru a înlocui Ca din HAp, ci rămâne blocat în structura sa, iar SrTiO₃
14 se dizolvă numai în acizi tari (HCl și HF) și nu se dezintegrează în timp.

15 Invenția mai prezintă următoarele avantaje:

16 - procedeul de obținere a biomaterialului este simplu și eficient și permite obținerea
17 unui biomaterial compozit cu caracteristici superioare, prin reacții în fază solidă și presare
18 uniaxială ulterioară, fără reactanți chimici toxici și condiții de reacție extreme;

19 - procedeul permite o reducere substanțială de timp în etapa de preparare a
20 biomaterialului compozit bazat pe HAp și SrTiO₃;

21 - biomaterialul obținut are o porozitate uniformă (pori cu diametru de 100...200 nm),
22 necesară pentru osteointegrarea implantului;

23 - procedeul permite înlocuirea titanului cu biomaterialul compozit compus din titanat
24 de stronțiu și hidroxiapatită, având biocompatibilitate crescută, fiind binecunoscut faptul că
25 stronțiul este folosit în medicația pentru artroze.

26 Invenția este prezentată pe larg în continuare, în legătură și cu fig. 1...5, care
27 reprezintă:

28 - fig. 1, probele de biomaterial compozit;

29 - fig. 2, imaginea SEM pentru particulele de SrTiO₃;

30 - fig. 3, imaginea SEM pentru particulele HAp;

31 - fig. 4, imaginea SEM pentru biomaterialul obținut;

32 - fig. 5, difracția de raze X a biomaterialului compozit HAp:SrTiO₃ (în ferestrele mici
33 se regăsesc XRD pentru HAp și SrTiO₃).

34 Procedeul conform invenției realizează, într-o primă fază, un amestec pulverulent de
35 particule de hidroxiapatită cu dimensiunea între 20 și 70 nm, și particule de titanat de stronțiu
36 cu dimensiunea de 1,1...2,1 nm, aflate în raport masic: (94...80)% SrTiO₃ / (6... 20)% HAp,
37 amestecul fiind presat la 6,8...7 Mpa, semifabricatul obținut fiind tratat termic pentru durificare
38 la 990...1320°C timp de 2...3,5 h în atmosferă de aer cu răcire ulterioară la temperatura
39 camerei și păstrare în recipiente farmaceutice de culoare închisă, pentru prevenirea
40 contaminării biologice și a acțiunii radiațiilor luminoase.

41 Biomaterialul rezultat (hidroxiapatită ranforsată cu titanat de stronțiu) imită proprie-
42 tățile structurale și caracteristice ale apatitei biologice și utilizat drept implant permite accele-
43 rarea cineticii de osteointegrare, având biocompatibilitate mărită.

44 Prin presarea uniaxială la 6,8...7 MPa și temperatura camerei a celor două com-
45 ponente: HAp de dimensiuni cuprinse între 20...70 nm, și SrTiO₃ de dimensiuni 1,1...2,1 nm,
46 într-un raport masic (6...20)% / (94...80)% după ce au fost supuse procesului de reacție în
47 faza solidă se formează o structură de tip SrTiO₃: Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, ceea ce justifică proprie-
tățile foarte bune obținute.

RO 130663 B1

Conform invenției, biomaterialul compozit, compus din hidroxiapatită ranforsată cu titanat de stronțiu (HAp - SrTiO₃), se formatează sub formă de pastile. 1

Pastilele obținute se introduc în creuzete având diametrul de 6,1 mm și apoi se introduc în cuptor la temperatura de 990...1320°C timp de 2...3,5 h și apoi se răcesc la temperatura camerei. Pastilele astfel obținute sunt stabile în timp și se păstrează în recipiente farmaceutice închiși la culoare pentru a evita contaminarea microbiologică și potențiala degradare indusă de radiația luminoasă. 3 5 7

Pastilele de biomaterial compozit conform invenției sunt stabile termic, pe întreaga perioadă de lucru neînregistrându-se nicio modificare a aspectului, culorii sau clarității acesteia. 9

Conform invenției, HAp se poate obține pe cale hidrotermală, din Ca(NO₃)₂ și (NH₄)₂HPO₄. Aceasta a fost caracterizată din punct de vedere al compoziției de fază (prin difracție de raze X), al distribuției dimensionale (prin difuzia împrăștiată a luminii), precum și al microstructurii sale (prin microscopie electronică de baleiaj SEM). 11 13

Exemple de realizare a invenției: 15

Pentru obținerea biomaterialului compozit, HAp s-a amestecat cu SrTiO₃ și amestecul rezultat a fost mojarat și supus presării uniaxiale la rece. Pulberea a fost presată uniaxial într-o presă hidraulică la 7MPa la temperatura camerei. S-au obținut 4 pastile ce au fost investigate prin microscopie electronică cu baleiaj și s-au făcut și analize de difracție de raze X. Pentru a aprecia comportamentul biomaterialelor studiate în lichide fiziologice simulante, s-au realizat teste de solubilitate în lichide fiziologice simulante (SBF), pentru a determina dacă ionii metalici prezenți în cele două componente ale biomaterialului compozit trec în soluție, cunoscut fiind faptul că ionii metalici rezultați în urma proceselor corozive au efecte alergene, cancerigene și citotoxice. În acest sens, s-a realizat experimental, prin fluorescență de raze X cu dispersie după energie (EDXRF), concentrația ionilor metalici ce pot trece din pastilele de biocompozit în plasmă artificială. Informațiile obținute au indicat succesul biomaterialului, în ceea ce privește lipsa solubilității acestuia și transferul metalelor componente în lichide fiziologice simulante. 17 19 21 23 25 27

Într-un exemplu concret de realizare a invenției, se obține mai întâi HAp pe cale hidrotermală, din Ca(NO₃)₂ și (NH₄)₂HPO₄, la pH alcalin, în NH₄OH și temperaturi de 100°C, cu particule aciculare în domeniul 30...70 nm. Concentrația reactanților Ca(NO₃)₂ · 4H₂O : (NH₄)₂ HPO₄ (M) este de 0,1...0,3 : 0,06...0,08. 29 31

Într-un balon cu trei găuri de 500 ml, s-au introdus 7,924 g fosfat dibazic de amoniu (NH₄)₂HPO₄, dizolvat în prealabil în 100 ml apă deionizată, apoi s-a adăugat, în picătură, sub agitare, soluția de Ca(NO₃)₂ · 4H₂O (23,81 g în 100 ml apă deionizată). pH-ul fiecărei soluții apoase a fost ajustat în prealabil la pH = 11 cu ajutorul NH₄OH 25%. Agitarea energetică la temperatura camerei a continuat aproximativ 1 h, timp în care s-a obținut un precipitat lăptos și oarecum gelatinos și s-a mai agitat pentru încă 1 h, pentru a mări viteza de reacție și a omogeniza amestecul. Amestecul s-a sintetizat la 100°C timp de 24 h. Apoi, precipitatul a fost spălat și filtrat pe un filtru de sticlă. După filtrare, turta compactă și lipicioasă s-a uscat la 80°C într-o etuvă. Pulberea uscată s-a mărunțit într-un mojar, iar apoi s-a calcinat într-un creuzet de alumina timp de 4 h. Precipitatul astfel obținut se spală cu apă distilată, se introduce în etuvă, la temperatura de 120°C timp de 30 h, în vederea uscării. S-a ales temperatura de sinterizare a pulberii la 900°C, timp de 3 h cu răcire lentă. După tratamentul termic, hidroxiapatita a fost caracterizată din punct de vedere al compoziției de fază (prin difracție de raze X), al distribuției dimensionale (prin difuzia împrăștiată a luminii), precum și a microstructurii (microscopie electronică de baleiaj SEM). Microscopia electronică a pus în evidență aglomerări cristaline, cu dimensiuni de particulă cuprinse în domeniul 30...70 nm. S-a efectuat și un studiu de compoziție pentru măsurarea raportului Ca/P, rezultatul acestui studiu (41,72% gr. P și 67,28% gr. Ca) indicând o hidroxiapatită stoichiometrică în calciu. 33 35 37 39 41 43 45 47 49

RO 130663 B1

1 Se mojarază apoi o cantitate de 0,18...0,25 g SrTiO₃ (de proveniență Aldrich) cu
dimensiunea medie a particulelor între 1,14 și 2,07 nm, cu o cantitate de 0,02...0,05 g HAp
3 cu diferite granulometrii ($\Phi > 20...70$ nm) timp de 15 min.

După amestecarea componentelor, acestea s-au supus procedurii de reacție în fază
5 solidă. Pulberile au fost presate uniaxial în presă la 7 MPa la temperatura camerei. S-au
obținut 4 probe tip pastile cu dimensiunea de 6 mm în diametru și 2 mm grosime, ce au fost
7 învelite cu folii de Ag pentru a preveni contaminarea biologică și efectul radiațiilor luminoase
asupra lor. Pastilele au fost introduse în creuzete ce au fost, la rândul lor, introduse în cuptor,
9 încălzite la 1000...1300°C, timp de 2...3 h în atmosferă de aer.

Pastilele obținute au fost investigate prin microscopie electronică cu baleiaj și s-au
11 făcut și analize de difracție de raze X. În figurile de mai jos sunt prezentate imaginile de
microscopie electronică (SEM) ale pastilelor de HAp:SrTiO₃, la o mărire de 1000x, unde se
13 poate observa un aspect poros cu aglomerări de stronțiu.

Pentru a aprecia comportamentul biomaterialului studiat în lichide fiziologice
15 simulante, s-au realizat teste de solubilitate în lichide fiziologice simulante (SBF), pentru a
determina dacă ionii metalici prezenți în cele două componente ale biomaterialului compozit
17 trec în soluție, cunoscut fiind faptul că ionii metalici rezultați în urma proceselor corosive au
efecte alergene, cancerigene și citotoxice. Astfel, Takeda (**Takeda, S., Kakiuchi, H., Doi,
19 H., Nakamura, M., J., Jpn. Soc. Dent. Mater. Dev., 8, 2002, p. 648**) afirmă că efectul cito-
toxic al metalelor componente ale diferitelor aliaje utilizate ca implanturi respectă următoarea
21 ordine: Cr > Co > V > Fe > Mn > Cu > Ni > Mo. În acest sens, s-a realizat experimental deter-
minarea ionilor metalici din plasmă artificială prin fluorescență de raze X cu dispersie după
23 energie (EDXRF).

Plasmă artificială (W. Kajzer și alții, 2008)

Formula chimică	Cantitatea de sare dizolvată în apă distilată [g/L]
NaCl	6,8
CaCl ₂	0,2
KCl	0,4
MgSO ₄	0,1
NaHCO ₃	2,2
Na ₂ HPO ₄	0,126
NaH ₂ PO ₄	0,026

35 S-au pregătit 10 probe, prin introducerea probelor solide cântărite, în flacoane sterile
de 100 mL din polietilentereftalat, fiecare probă introdusă în 50 mL plasmă artificială prepa-
37 rată în laborator. Probele astfel pregătite au fost păstrate ermetic închise, la UV moderat de
280...300 nm și temperaturi de 25...28°C, pe perioade de timp bine stabilite. Astfel, prima
39 analiză s-a realizat după 168 h, a doua analiză după 336 h de la perioada de expunere, a
treia determinare după 672 h de la perioada de expunere (1 lună), a patra determinare după
41 1344 h (2 luni), următoarea determinare după 2016 h (3 luni), următoarea analiză s-a realizat
după 2688 h (4 luni), iar ultima determinare s-a realizat după 4032 h (6 luni). La toți timpii de
43 măsurare (168; 336; 672; 1344; 2016; 2688; 4032 h) măsurătorile de ioni metalici au indicat
valori cuprinse între 0 și 0,0001 ppb. Aceste informații indică succesul potențialului biomate-
45 rialului compozit realizat în această invenție, din punct de vedere al solubilității sale în lichide
fiziologice simulante.

RO 130663 B1

Revendicări

1. Biomaterial compozit, constituit din amestec pulverulent de pulbere de hidroxiapatită și pulbere a unui oxid metalic cu formula chimică ABO_3 în care A, B - metale și B = Ti, **caracterizat prin aceea că** particulele de hidroxiapatită au dimensiunea între 20 și 70 nm și sunt ranforsate cu particule de titanat de stronțiu cu dimensiunea de 1,1...2,1 nm, aflate în raport masic: (94...80)% $SrTiO_3$ / (6...20)%HAp. 1
2. Procedeu de obținere a unui biomaterial compozit conform revendicării 1, din amestec de pulbere de hidroxiapatită și pulbere ceramică a unui oxid metalic cu formula chimică ABO_3 în care A, B -metale și B = Ti, prin reactarea amestecului compozit în fază solidă prin presare la temperatura camerei și tratare termică de durificare, **caracterizat prin aceea că** particulele de hidroxiapatită pentru amestec au dimensiunea între 20 și 70 nm și sunt amestecate cu particule de titanat de stronțiu cu dimensiunea de 1,1...2,1 nm, aflate în raport masic: (94...80)% $SrTiO_3$ / (6...20)%HAp, presarea amestecului este realizată la 6,8...7 MPa iar tratamentul termic de durificare este realizat la 990...1320°C timp de 2...3,5 h în atmosferă de aer cu răcire ulterioară la temperatura camerei și păstrare în recipiente farmaceutice de culoare închisă, pentru prevenirea contaminării biologice și a acțiunii radiațiilor luminoase. 3
3. Procedeu, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** hidroxiapatita este obținută pe cale hidrotermală, cu sinterizare la 900°C timp de 3 h și apoi răcire lentă. 5
- 7
- 9
- 11
- 13
- 15
- 17
- 19

(51) Int.Cl.

A61L 27/32 (2006.01);

A61C 8/00 (2006.01);

C22C 29/12 (2006.01)



Fig. 1

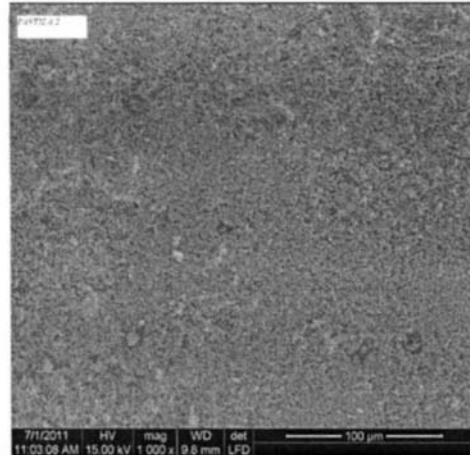


Fig. 2

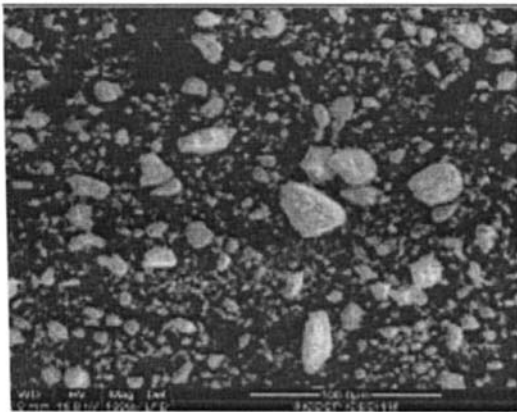


Fig. 3

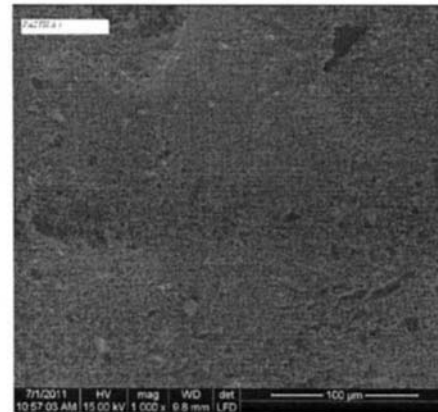


Fig. 4

(51) Int.Cl.

A61L 27/32 (2006.01);

A61C 8/00 (2006.01);

C22C 29/12 (2006.01)

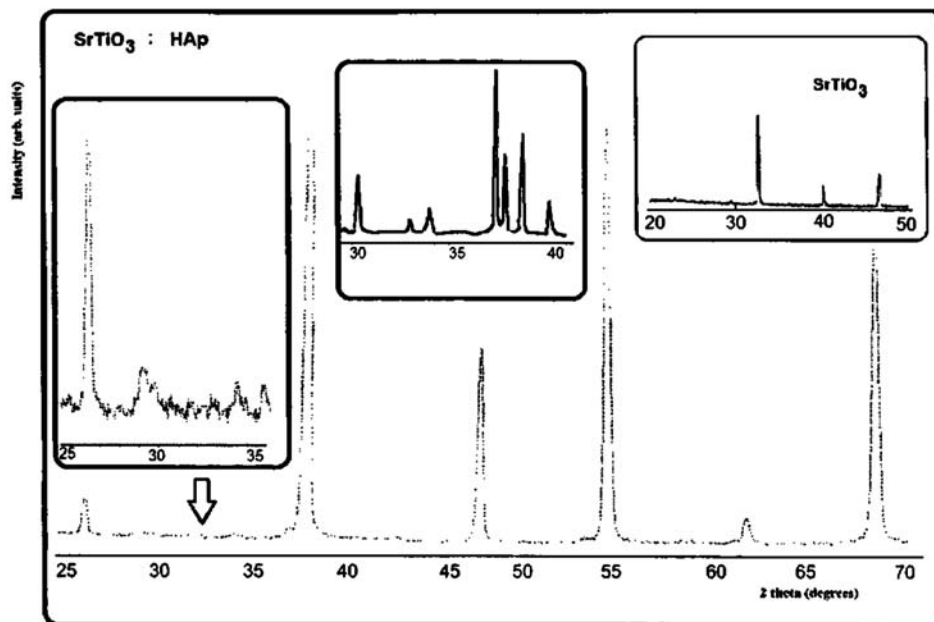


Fig. 5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 549/2019