



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00001**

(22) Data de depozit: **04/01/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2017 BOPI nr. **6/2017**

(71) Solicitant:

- **MICULESCU FLORIN**,
ALEEA MASA TĂCERII NR. 2, BL. A, SC. 2,
ET. 3, AP. 55, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MAIDANIUC ANDREEA**, CALEA PLEVNEI
NR. 15, PARTER, AP. 9, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **COSTOIU MIHNEA COSMIN**,
STR. COMANDOR EUGEN BOTEZ NR. 21,
SC. 2, ET. 1, AP. 2, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **SEMENESCU AUGUSTIN**,
ȘOS. BUCUREȘTI-TÂRGOVIȘTE NR. 22 T,
A 14, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MICULESCU MARIAN**, STR. HOTARULUI
NR. 12D, CLINCENI, IF, RO;
- **IONIȚĂ-RADU FLORENTINA**,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR. 120,
BL. 60-62, SC. B, ET. 1, AP. 28, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ARGHIRESCU MARIUS**, STR. MOȚOC
NR. 4, BL. P 56, SC. 1, ET. 8, AP. 164,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- **MICULESCU FLORIN**,
ALEEA MASA TĂCERII BL.A, SC.2, ET.3,
AP.55,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MAIDANIUC ANDREEA**, CALEA PLEVNEI
NR. 15, PARTER, AP. 9, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **COSTOIU MIHNEA COSMIN**,
STR. COMANDOR EUGEN BOTEZ NR. 21,
SC. 2, ET. 1, AP. 2, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **SEMENESCU AUGUSTIN**,
ȘOS. BUCUREȘTI-TÂRGOVIȘTE NR. 22T,
A14, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MICULESCU MARIAN**, STR. HOTARULUI
NR. 12D, CLINCENI, IF, RO;
- **IONIȚĂ-RADU FLORENTINA**,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR. 120,
BL. 60-62, SC. B, ET. 1, AP. 28, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ARGHIRESCU MARIUS**, STR. MOȚOC
NR. 4, BL. P 56, SC. 1, ET. 8, AP. 164,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS TIP SCAFFOLD
PE BAZĂ DE HIDRÓXIAPATITĂ, PENTRU RECONȘTRUCȚIA
DEFECTELOR OSOASE MAJORE, CU PROPRIETĂȚI
FIZICO-CHIMICE PREDETERMINATE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs tip scaffold pentru reconștrucția defectelor osoase majore. Procedeu conform invenției constă în tratarea în două etape, mecanică și termică, a unui material proteic constând din țesut osos bovin, rezultând o pulbere ceramică de hidroxiapatită (HAP) având dimensiuni ale particulelor de 100...200 μm, care se amestecă cu omogenizare cu o soluție 0,1...0,5 M pirofosfat de sodiu la un raport soluție/ HAP de 1/3...1/4 în corelație cu raportul HAP/fosfat tricalcic (TCP) pre-stabilit. Pasta rezultată este compactată prin presare cu forțe de 10...500 MPa în forme cilindrice cu diametrul de 10...50 mm, corpul ceramic cilindric rezultat fiind

prelucrat mecanic prin practicarea de găuri cu un diametru de 1...3 mm, și la o distanță maximă între găuri care permite menținerea vascularizării în scopul regenerării osoase, în continuare produsul fiind supus unui tratament termic de sinterizare la 1000°C, în atmosferă de aer-argon, timp de 2 h, în final rezultând un produs de tip scaffold având o compoziție bifazică sau monofazică de tip 70% HAP-30% TCP sau 100% HAP-0%TCP, o porozitate teoretică de 27% și o dimensiune a porilor de 0,8...2000 μm.

Revendicări: 2
Figuri: 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS TIP SCAFFOLD PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ, PENTRU RECONSTRUCȚIA DEFECTELOR OSOASE MAJORE, CU PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE PREDETERMINATE

MICULESCU Florin¹, MAIDANIUC Andreea², COSTOIU Mihnea Cosmin³, SEMENESCU Augustin⁴, MICULESCU Marian⁵, IONIȚĂ – RADU Florentina⁶, ARGHIRESCU Marius⁷

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs tip scaffold pe bază de hidroxiapatită, pentru reconstrucția osoasă a defectelor osoase majore, ale cărui proprietăți fizico-chimice sunt predeterminate prin controlul unor parametri fizici.


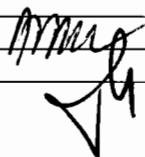
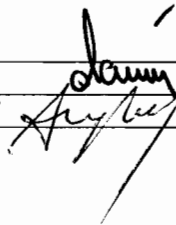

Un substituent ideal al țesutului osos trebuie să respecte structura și funcțiile țesutului natural. De asemenea, acesta trebuie să fie biocompatibil, disponibil într-o gamă largă de forme și dimensiuni, să prezinte proprietăți osteoinductive și osteo-conductive și să fie biodegradabil. Materialul de substituție trebuie să aibă o compoziție chimică asemănătoare cu a osului original (din acest motiv, prezența ortofosfaților de calciu în material este recomandată [1]), o porozitate care să permită vascularizarea și creșterea de țesut nou, și proprietăți mecanice adecvate care să asigure rezistența mecanică împreună cu țesutul aflat în plin proces de regenerare. Procesul de degradare al unui material ideal de substituție osoasă trebuie să depindă de viteza de regenerare a țesutului înlocuit, iar substanțele eliberate în urma degradării trebuie să poată fi metabolizate de organismul uman fără efecte secundare. În final, se impun rezistența la sterilizare, ușurința depozitării și posibilitatea de procesare la costuri reduse [2].

Fosfații de calciu bifazici au fost dezvoltati ca rezultat al eforturilor de proiectare a unor grefe osoase sintetice cu viteză de resorbție adaptată. Resorbția și bioactivitatea fosfaților de calciu bifazici poate fi controlată prin variația compoziției fazice și a cristalinității materialelor ceramice. Mai mult (deși inițial era asociat în principal cu factorii de creștere adăugați în scaffold-urile osoase) caracterul osteoinductiv al unui material de substituție osoasă poate fi influențat de caracteristicile chimice sau structurale specifice. Acest fenomen se aplică și în cazul fosfaților de calciu bifazici care, prin controlul compoziției chimice, macroporozității și microporozității au devenit capabili să promoveze osteogeneza *in vivo*, fără adăugarea de factori de creștere [3-6].

O ipoteză complementară afirmă că și proprietățile mecanice ale acestor compuși pot fi îmbunătățite ca urmare a introducerii de faze secundare într-o matrice ceramică. Evaluarea comparativă a materialelor cu diferite concentrații de hidroxiapatită și fosfat tricalcic a dus la obținerea unor rezultate diferite în ceea ce privește biocompatibilitatea. Diferențele se datorează în mare parte gamei largi de precursori care pot fi utilizați în preparare și metodelor diferite de obținere a compușilor bifazici [7].

Cercetările din domeniu s-au concretizat în producția fosfaților de calciu bifazici prin metode de sinteză chimică bazate pe reacția dintre săruri de calciu și soluții de fosfați [RU2359708/2009; RU2546539 /2015; RU255685/2015]. Deși metodele propuse duc la obținerea unor pulberi de dimensiuni nano- sau submicrometrice, sinteza chimică prezintă riscul contaminării produsului ceramic cu reziduuri ale reacției dintre precursori.

Utilizarea unui precursor natural de tipul țesutului osos bovin elimină riscurile de contaminare (cu condiția procesării termice la temperaturi mai mari de 850°C [8]) însă metodele reglementate [9], respectiv standardizate [10] utilizează substanțe toxice precum în deproteinizarea țesutului osos. Acest aspect este soluționat de metodele bazate pe deproteinizare exclusiv termică (asigurată în totalitate pentru tratamente efectuate la temperaturi mai mari de 600°C) [8].

1		2		3		4	
5		6		7			

04/01/2017

44

Prin deproteinizarea osului bovin este obținut un material de tip hidroxiapatită nestoechiometrică, stabil termic până la aproximativ 1200°C [6, 8]. Transformarea acestui material în fosfat de calciu bifazic este posibilă fie prin tratamentul termic efectuat în atmosfere controlate [11], fie prin tratamente chimice (cu reactivi non-toxici) aplicate produsului în ultimele etape de fabricare.

Materialul ceramic obținut prin tratarea termică a osului se procesează facil prin măcinare. Utilizarea morilor cu bile fabricate din agat elimină riscul contaminării produselor ceramice în timpul obținerii pulberilor. După măcinare pulberile pot fi sortate granulometric întrucât controlul dimensiunii pulberilor obținute este o componentă esențială pentru sinterizarea ceramicelor. Utilizarea sorturilor cu diferite dimensiuni ale particulelor contribuie la împachetarea mai bună a amestecului și influențează porozitatea corpului sinterizat [12].

Cerințele de porozitate impuse produsului depind de utilizarea/destinația acestuia: în cazul scaffoldurilor ceramice, porozitatea trebuie să permită vascularizarea adecvată a materialului de substituție în vederea regenerării țesutului osos. Țesuturile naturale sunt alimentate cu substanțe nutritive și oxigen prin intermediul unui sistem de vase de sânge intens ramificate, care sunt divizate în țesuturi sub formă de capilare. Distanța maximă dintre aceste capilare este de aproximativ 200 μm, valoare corelată cu limita de difuzie a oxigenului [13, 14]. În cazul unor țesuturi precum pielea sau cartilajele, celulele pot fi alimentate cu substanțe nutritive și oxigen prin difuzie, de la vase de sânge care sunt situate la o depărtare mai mare. Această caracteristică a permis crearea pielii și cartilajelor artificiale însă aproape toate celelalte tipuri de țesut din organism (inclusiv țesutul osos) se bazează pe un sistem vascular cu vase situate la distanțe mai mici de limita de 200 μm [15].

Există un consens că scaffold-urile tridimensionale pentru os trebuie să aibă o porozitate de 40-60% pentru a favoriza difuzia rapidă a nutrimenților și migrația celulară, iar dimensiunea recomandată a porilor variază între 50-1000 μm pentru regenerarea osoasă [16, 17]. Dimensiunea conexiunilor variază între 15-50 μm [18, 19]. Toate aceste valori sunt afectate în diferite grade de incertitudinea asociată metodelor de caracterizare. În această lumină, este clar că ideea de "material ideal" trebuie adaptată fiecărei aplicații.

Porozitatea materialului poate fi controlată suplimentar prin controlul parametrilor de sinterizare [11] și prin adăugarea de agenți porigeni în compoziția amestecului [20]. Principalii parametri de sinterizare care contribuie la controlul proprietăților de material sunt: Tratamentul termic al țesutului osos induce modificări ale caracteristicilor chimice, morfologice și structurale. Cum aceste modificări depind în mare măsură de temperatura tratamentului termic, stabilirea riguroasă a influenței temperaturii asupra proprietăților produselor obținute din țesut osos bovin se poate dovedi o strategie eficientă de personalizare a ceramicelor pentru regenerare osoasă.

Modificarea țesutului osos bovin începe cu evaporarea apei adsorbite la nivelul suprafeței acestuia. Fenomenul se desfășoară până la aproximativ 250° C. Degradarea colagenului începe în paralel cu evaporarea apei adsorbite și continuă până la eliminarea completă a componentei organice (aprox. 500-600°C). Pe parcursul degradării, componenta organică va suferi modificări complexe influențate de gradul de hidratare, cantitatea de substanță organică din os și de tipul acesteia (compact sau spongios).

În cadrul țesutului osos, componenta organică acționează ca un scut protector pentru fosfatul de calciu care alcătuiește componenta minerală [21]. Din acest motiv, componenta minerală nu suferă transformări de natură termică până la temperatura de 500-600° C, când faza organică a țesutului osos este complet degradată și eliminată. Începând cu 500°C, hidroxiapatitanestoechiometrică existentă în țesutul osos va suferi o serie de modificări compoziționale și morfologice și în final, va fi supusă unui proces de recristalizare [22].

1	2	3	4
5	6	7	

2

04/01/2017

42


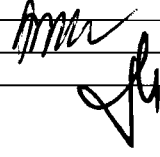
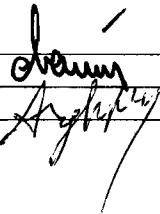
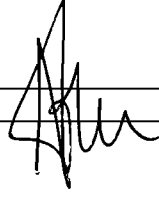
Creșterea temperaturii de tratament peste 750°C asigură decontaminarea biologică a țesutului osos bovin. În jurul acestei temperaturi, hidroxiapatita va suferi o reducere masivă a dimensiunilor, fenomen asociat cu modificarea aspectului morfologic și a parametrilor rețelei cristaline, precum și cu eliminarea din structură a grupărilor carbonat. După aceasta, se presupune că hidroxiapatita va începe să se descompună, însă fenomenul este puternic influențat de factori precum compoziția chimică a materialului brut sau mediul în care are loc tratamentul termic. Principalii produși de descompunere ai hidroxiapatitei sunt diferite forme de oxi-apatite care se vor descompune ulterior în fosfat tricalcic de tip beta sau oxid de calciu [6, 21-34].

Continuarea tratamentului termic la temperaturi mai mari de 1000°C duce la apariția cristalelor de hidroxiapatită cu morfologie granulară, înglobate într-o arhitectură poroasă [35], însă prin creșterea temperaturii la 1100-1200°C, porozitatea este diminuată datorită unui proces de densificare a microstructurii care continuă până la 1300°C (când porozitatea dispare) [36]. Formarea de alți compuși, precum oxidul de calciu (CaO) a fost studiată și nu a permis detecția prin XRD [28]. Alți compuși identificați în diferite studii efectuate la temperaturi similare de tratament termic au fost β -fosfatultricalcic [6, 30] și fosfatul tetracalcic [37].

Temperatura și durata de menținere a tratamentului termic depind de dimensiunea probelor, cantitatea de oxigen din atmosferă și metodele de pregătire utilizate anterior tratamentului [38]. În tratamentul de deproteinizare o probă de 1 cm³ de țesut osos, tratată termic la temperaturi cuprinse între 600 și 1000°C, necesită aproximativ 2 ore de menținere pentru îndepărtarea completă a componentei organice [30]. În tratamentele de sinterizare, efectuate la temperaturi mai mari de 1000°C, creșterea duratei de menținere contribuie la densificarea microstructurii materialului ceramic [39]

Degradarea colagenului, identificată între 250 – 500°C, este mai rapidă în aer comparativ cu alte medii de tratament [28, 29, 32, 40, 41]. În intervalul 500 – 800 °C, eliberarea de grupări carbonat este amânată atunci când încălzirea are loc în atmosferă de argon [29]. Întrucât eliberarea grupărilor carbonat din structura hidroxiapatitei duce la o scădere a stabilității termice și obținerea de oxid de calciu ca produs al descompunerii fazei minerale a țesutului osos, care afectează atât biocompatibilitatea cât și proprietățile mecanice ale materialelor formate [42, 43], aceasta poate fi evitată prin efectuarea tratamentelor termice în atmosferă de dioxid de carbon [43]. Tratamentul termic al țesutului osos bovin în argon permite obținerea unui produs bifazic HAP- β -TCP la 1000°C. Conținutul de β -TCP crește până la aproximativ 30% după tratamentul termic efectuat la 1200°C.

Controlul condițiilor de răcire poate contribui la modificarea/ menținerea compoziției fazice a fosfaților de calciu: reacția de transformare a beta-fosfatului tricalcic (β -TCP) în alfa-fosfat tricalcic (α -TCP) este reversibilă la răcire lentă. Păstrarea alfa-fosfatului tricalcic (resorbabil) în structura fosfaților de calciu procesați termic poate fi însă posibilă prin răcire rapidă [44]. Fenomenul nu este valabil și pentru forma super-alfa a fosfatului tricalcic (super- α -TCP), care nu rezistă călirii până la temperaturi înalte [45, 46]. Influența condițiilor de răcire este confirmată și de aspectul morfologic al probelor de țesut osos bovin care sugerează că densificarea microstructurii este accentuată la răcirea în apă concomitent cu scăderea raportului Ca/P. Rezultatele sugerează accelerarea unor modificări structurale la răcirea rapidă a țesutului dur tratat termic, care ar putea contribui la eficientizarea procesării fosfaților de calciu derivați din os bovin [11].

1		2		3		4	
5		6		7			

3

04/01/2017

Pulberile obținute prin tratarea termică a osului bovin sunt adecvate pentru a fi utilizate ca precursori în fabricarea aditivă/ SFF/ printarea tridimensională. Deși unele metode au fost deja brevetate pentru hidroxiapatită (US 8071007/ 2011 și US 6993406/2006), domeniul se confruntă cu neajunsuri precum erorile dimensionale cauzate de acuratețea echipamentelor, lipsa lianților adecvați pentru susținerea pulberilor ceramice și anizotropia proprietăților produselor obținute [11, 47]. Pornind de la un material care satisface cerințele biologice și mecanice impuse de o aplicație medicală specifică, acesta trebuie să fie adaptat și metodei de fabricație aditivă selectate, urmând ca după obținerea structurilor tridimensionale eforturile să se concentreze asupra îmbunătățirii proprietăților lor [48].

Obiectivul propunerii de brevet consta în obținerea unei structuri suport (scaffold) pentru repararea defectelor osoase majore obținute din produse monofazice (hidroxiapatită HAP) sau bifazice (hidroxiapatită + fosfat tricalcic de tip α sau β), care să îndeplinească cerințele de rezistență mecanică și biocompatibilitate.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în adaptarea succesiunii fazelor și a parametrilor fazici ai unui procedeu specific producerii unei structuri suport tip scaffold pentru repararea defectelor osoase majore, din hidroxiapatită și fosfat tricalcic, care să permită predictibilitatea și obținerea caracteristicilor mecanice de porozitate și rezistență mecanică ale produsului final tip scaffold.

Procedeeul conform invenției, de producere a unui material pentru reconstrucția defectelor osoase, pe bază de hidroxiapatită, rezolvă această problemă tehnică prin aceea că, pentru obținerea unui raport predeterminat între hidroxiapatită și fosfatul tricalcic: HAP/TCP, după o fază preliminară de obținere a hidroxiapatitei prin deproteinizare pe cale termică, prin fierbere, a osului bovin, cu îndepărtarea mecanică a materialului proteic și tratare termică la 400-500°C, 2-4 ore, în cuptor electric, în atmosferă de aer, cu ventilație continuă, tratarea termică a osului deproteinizat în cuptor electric, în atmosfera de aer, la temperaturi cuprinse între 800 și 1200°C, timp de 2-6 ore, măcinare în moară cu bile de agat timp de 2-6 ore și sortare granulometrică prin vibrație în site succesive cu dimensiunea ochiurilor cuprinsă între 200 și 20 de micrometri, în faza următoare, pulberile de hidroxiapatită obținute se amestecă și se omogenizează cu soluție de pirofosfat de sodiu de concentrație cuprinsă între 0.1 și 0.5 molar, la un raport soluție/HAP între 1/3 și 1/4, prestabilit în corelație cu raportul HAP/TCP dorit, și apoi se compactează prin presare în forme cilindrice cu diametre între 10 și 50mm, cu forțe de apăsare cuprinse între 10 și 500 MPa, în funcție de porozitatea și caracteristicile mecanice dorite pentru produsul final care este obținut prin sinterizarea la 700°-1300°C timp de 2-6 ore, în atmosferă de aer-argon, produsul fiind în final uscat la temperatura camerei între 24 și 240 ore și prelucrat mecanic prin găurire cu burghie, diametrul găurilor obținute variind între 1 și 3mm. Găurile sunt practicate din două direcții: axial (perpendicular pe suprafața circulară) și pe o direcție perpendiculară pe generatoarea cilindrului. Distanța între oricare două extremități ale găurilor este cuprinsă între 1 și 3mm (distanța maximă care permite menținerea vascularizării în vederea regenerării osoase) valoarea raportului HAP/TCP și porozitatea fiind controlate prin valoarea concentrației soluției de pirofosfat de sodiu, a parametrilor de tratament termic și prin prelucrarea mecanică.

Procedeeul conform invenției prezintă avantajul că permite predictibilitatea și obținerea caracteristicilor mecanice de porozitate și rezistență mecanică ale produsului final tip scaffold rezultate ca funcție de raportul: soluție de pirofosfat de sodiu/hidroxiapatită și de parametrii tratamentului termo-mecanic.

Invenția este prezentată pe larg în continuare în legătură și cu figurile 1, 2 și 3, care reprezintă:

-Fig. 1, a,b,c: Reprezentarea grafică a scaffoldurilor prezentate în tabelul 1 (pozițiile 3,5,7);

-Fig. 2: Variația compoziției fazice a materialului ceramic funcție de concentrația de pirofosfat de sodiu utilizat la producerea lui;

1	2	3	4
5	6	7	

04/01/2017

-Fig. 3: Exemplu concret de realizare a unui scaffold prin procedeul conform invenției

Conform invenției, elementul de noutate, raportat la brevetele existente și la articolele publicate, constă în două aspecte:

- posibilitatea “tunării” compoziției și structurii cristalografice (raport HAP/TCP variabil între limitele 70%HAP – 30%TCP și 100%HAP-0%TCP) în funcție de rata de resorbție dorită;
- modalitatea de obținere a structurii tridimensionale la scală macroscopică și a porozității la scală microscopică.

Conform procedurii conform invenției, într-o fază preliminară, este obținută hidroxiapatita, prin tratarea osului bovin (componenta centrală a femurului din care au fost îndepărtate articulațiile) tratat termic în două etape:

- deproteinizarea strict pe cale termică pentru obținerea produsului ceramic primar (fără componente organice)
 - fierbere în apă 2-4 ore
 - îndepărtarea resturilor de țesut moale prin procedee mecanice
 - fierbere în apă distilată 2-4 ore
 - tratament termic la 400-500°C, 2-4 ore, în cuptor electric, în atmosferă de aer, cu ventilație continuă
- tratarea termică a produsului deproteinizat în cuptor electric, în atmosferă de aer, la temperaturi cuprinse între 800 și 1200°C, 2-6 ore.

După obținerea componentelor deproteinizate în forma masivă (produse integrale ceramice cu forme neregulate, fragmentate), se obțin pulberi cu dimensiuni variabile. Pulberea este obținută prin măcinare în mori cu bile de agat, în incintă de agat. Măcinarea se realizează 2-6 ore, cu turații variabile ale morii. După măcinare se efectuează sortarea granulometrică prin vibrație în site succesive cu dimensiunea ochiurilor cuprinsă între 200 și 20 de micrometri.

Pulberile de hidroxiapatită obținute, se amestecă și se omogenizează cu soluție de pirofosfat de sodiu (concentrație cuprinsă între 0.1 și 0.5 molar) și se compactează prin presare în forme cilindrice (cu diametre între 10 și 50mm), folosind forțe de apăsare cuprinse între 10 și 500MPa, în funcție de porozitatea și caracteristicile mecanice urmărite ale produsului finit.

După compactare se obțin cilindri cu diametre cuprinse între 10 și 50mm și înălțimi cuprinse între 10 și 100mm. Aceste produse sunt uscate la temperatura camerei (24-240 ore). După uscare produsele cilindrice sunt prelucrate mecanic prin găurire, cu burghie (diametre între 1 și 3mm). Găurile sunt practicate din două direcții: axial (perpendicular pe suprafața circulară) și pe o direcție perpendiculară pe generatoarea cilindrului. Distanța între oricare două extremități ale găurilor este cuprinsă între 1 și 3mm.

Raportul HAP/TCP variabil între limitele 70%HAP-30% TCP și 100% HAP-0%TCP este obținut prin modificarea concentrației soluției de pirofosfat de sodiu și a parametrilor de tratament termic:

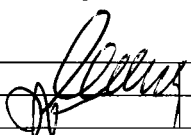
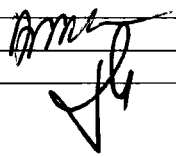
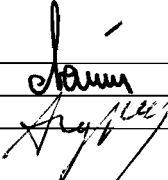
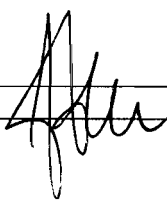
- perioada 2-6 ore
- temperatura 700-1300°C
- atmosfera din cuptor (aer –argon în proporții cuprinse în intervalul 0-100%).

Porozitatea macroscopică dorită poate fi obținută și folosind sorturile granulometrice.

Relația dintre dimensiunea sorturilor și porozitate este de directă proporționalitate.

Porozitatea microscopică se modifică prin alegerea parametrilor de tratament termic:

- timpul de tratament între 2 și 6 ore
- temperatura de tratament între 700 și 1300°C.

1		2		3		4	
5		6		7			

04/01/2017

După aplicarea tuturor procedurilor, în ordinea prestabilită și cu parametrii preselecțai în funcție de aplicația chirurgicală specifică, se obțin produse masive, cu forma cilindrică, perforate bidirecțional, cu caracteristici mecanice (rezistența la compresiune) variabile, în funcție de compoziție, structură și dimensiuni ale macro și microporilor. Aceste produse pot fi prelucrate mecanic intraoperator, în funcție de forma defectului chirurgical.

Caracteristicile mecanice ale produselor, indiferent de parametrii tehnologici utilizați, permit modificarea formei scaffoldului folosind aparatură uzuală, în sala de operație, pentru obținerea unui implant personalizat, în funcție de necesitățile fiecărui caz în parte. Pentru atingerea acestui obiectiv, procedura de diagnosticare și proiectare a implantului personalizat implică folosirea unor tehnici de imagistică medicală specifice și a unor metode de reconstrucție tridimensională prin modelare matematică.

Alegerea tuturor dimensiunilor incluse în acest brevet este impusă de caracteristici biologice, anatomice și funcționale necesare pentru reconstrucția rapidă a defectelor osoase majore și pentru recăpătarea funcționalității integrale a țesutului rezecat. Porozitatea produsului final tip scaffold este dată de parametrii de prelucrare mecanică și exemplificată în Tabelul 1, prezentat mai jos. Porozitatea dată de prelucrarea mecanică este completată de porozitatea intrinsecă a materialului ceramic derivat din țesut osos.

Tabel 1: Corelație între porozitatea produselor tip scaffold și parametrii de prelucrare mecanică

Nr. crt.	Dimensiuni ale scaffold-ului		Nr. găuri perpendiculare pe generatoare	Nr. găuri perpendiculare pe raza	Nr. total găurii	Dimensiuni ale porilor (găurilor)		Porozitate teoretică
	Înălțime [mm]	Diametru [mm]				Diametrul porilor [mm]	Distanța dintre pori [mm]	
1	30	30	182	145	327	1	1	27%
2	30	30	90	69	159	1	2	15%
3	30	30	49	37	86	1	3	8%
4	50	50	240	181	421	2	1	46%
5	50	50	132	97	229	2	2	27%
6	50	50	90	69	159	2	3	20%
7	100	50	264	87	351	3	1	54%
8	100	50	171	61	232	3	2	37%
9	100	50	112	45	157	3	3	27%

Reprezentarea grafică a scaffold-urilor prezentate în Tabelul 1 (pozițiile 3, 5 și 7) sunt redată în fig. 1:

Variația compoziției fazice a produselor, dată de concentrația soluției de pirofosfat de sodiu utilizată în preparare este prezentată în fig. 2.

Un exemplu concret de realizare a unui produs tip scaffold conform invenției este prezentat în fig.3:

Exemplul 1

S-au debitat bucăți de țesut osos din partea centrală a femurului bovin care au fost deproteinizate prin fierbere în apă timp de 2 ore. După fierbere, resturile de țesut moale au fost îndepărtate mecanic. Deproteinizarea materiei prime s-a încheiat cu un tratament termic efectuat în cuptor electric, cu ventilație continuă; bucățile de țesut osos au fost tratate termic la 500°C, în aer, timp de 2 ore.

Bucățile de țesut osos deproteinizat (material ceramic) au fost supuse unui tratament termic în cuptor electric, cu ventilație continuă; materialul ceramic a fost tratat termic la 1000°C, în

1	2	3	4
5	6	7	

04/01/2017

aer, timp de 6 ore. Bucățile de material ceramic au fost măcinate într-o moară cu bile, timp de 6 ore, iar pulberea rezultată a fost sortată granulometric pentru a asigura dimensiuni ale particulelor cuprinse între 100 – 200 μm.



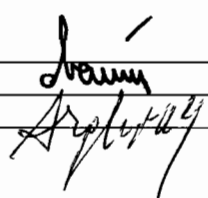

Pulberea ceramică a fost omogenizată și amestecată cu o soluție de pirofosfat de sodiu de concentrație 0.1M. Pasta obținută a fost turnată în forme și presată la 25MPa pentru a obține un corp cilindric cu diametrul de 50 mm și înălțimea de 50 mm. Corpul cilindric a fost uscat în aer, la temperatura camerei, timp de 120 de ore.

Corpul ceramic a fost prelucrat mecanic prin găurire cu un burghiu cu Ø = 2 mm, păstrând o distanță d = 2 mm între oricare 2 găuri practicate. S-au practicat astfel 192 de găuri perpendiculare pe generatoarea (înălțimea) corpului cilindric și 97 de găuri perpendiculare pe diametrul corpului cilindric.

7

Corpul ceramic prelucrat mecanic a fost supus unui tratament termic de sinterizare în cuptor electric, cu ventilație continuă; corpurile ceramice a fost tratate termic la 1000°C, în argon, timp de 2 ore.

Prin procedeul descris mai sus a fost obținut un produs de tip scaffold cu compoziție bifazică în proporțiile 70%HAP – 30%B-TCP, cu porozitate teoretică de 27% și dimensiuni ale porilor de 0.8 - 2000μm.

1		2		3		4	
5		6		7			

REVENDICĂRI

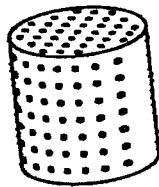
1. Procedeu de obținere a unui produs tip scaffold pe bază de hidroxiapatită, pentru reconstrucția defectelor osoase majore, cu raport predeterminat între hidroxiapatită și fosfatul tricalcic HAP/TCP, incluzând o fază preliminară de obținere a hidroxiapatitei prin deproteinizare pe cale termică, prin fierbere, a osului bovin, îndepărtarea mecanică a materialului proteic și tratare termică la 400-500°C, 2-4 ore, în cuptor electric, în atmosferă de aer, cu ventilație continuă, tratarea termică a osului deproteizat în cuptor electric, în atmosfera de aer, la temperaturi cuprinse între 800 și 1200°C, timp de 2-6 ore, măcinare în moară cu bile de agat timp de 2-6 ore și sortare granulometrică prin vibrație în site succesive cu dimensiunea ochiurilor cuprinsă între 200μm și 20μm, **caracterizat prin aceea că**, pulberile de hidroxiapatită obținute se amestecă și se omogenizează cu soluție de pirofosfat de sodiu de concentrație cuprinsă între 0.1 și 0.5 molar, la un raport: soluție/HAP între 1/3 și 1/4, prestabilit în corelație cu raportul HAP/TCP dorit, și apoi se compactează prin presare în forme cilindrice cu diametre între 10 și 50mm, cu forțe de apăsare cuprinse între 10 și 500MPa, în funcție de porozitatea și caracteristicile mecanice dorite pentru produsul final care este obținut prin sinterizarea la 700°-1300°C timp de 2-6 ore, în atmosferă de aer-argon, produsul fiind în final uscat la temperatura camerei între 24 și 240 ore și prelucrat mecanic prin găurire la un diametru al găurilor variind între 1 și 3mm, găurile fiind practicate pe direcții axiale, perpendiculare pe suprafața circulară și pe direcții radiale, cu distanța între oricare două extremități ale găurilor cuprinsă între 1 și 3mm.
2. Procedeu de producere a unui material pentru reconstrucția defectelor osoase, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, prelucrarea mecanică a produsului din HAP/TCP este realizată conform următorului tabel de corelație între porozitatea produselor tip scaffold și parametrii de prelucrare mecanică:

Tabel 1: Corelație între porozitatea produselor tip scaffold și parametrii de prelucrare mecanică

Nr. crt.	Dimensiuni ale scaffold-ului		Nr. găuri perpendiculare pe generatoare	Nr. găuri perpendiculare pe raza	Nr. total găurii	Dimensiuni ale porilor (găurilor)		Porozitate teoretică
	Înălțime [mm]	Diametru [mm]				Diametrul porilor [mm]	Distanța dintre pori [mm]	
1	30	30	182	145	327	1	1	27%
2	30	30	90	69	159	1	2	15%
3	30	30	49	37	86	1	3	8%
4	50	50	240	181	421	2	1	46%
5	50	50	132	97	229	2	2	27%
6	50	50	90	69	159	2	3	20%
7	100	50	264	87	351	3	1	54%
8	100	50	171	61	232	3	2	37%
9	100	50	112	45	157	3	3	27%

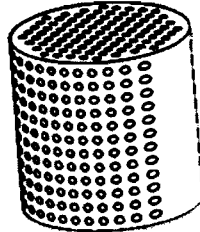
1	2	3	4
5	6	7	

04/01/2017



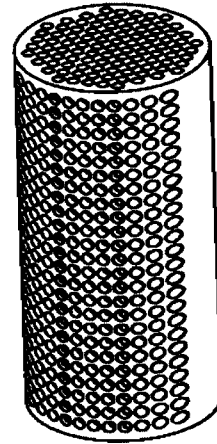
$\varnothing = 30 \text{ mm}$
 $h = 30 \text{ mm}$
 $\varnothing_{\text{gauri}} = 1 \text{ mm}$
 $d_{\text{gauri}} = 3 \text{ mm}$

a)



$\varnothing = 50 \text{ mm}$
 $h = 50 \text{ mm}$
 $\varnothing_{\text{gauri}} = 2 \text{ mm}$
 $d_{\text{gauri}} = 2 \text{ mm}$

b)



$\varnothing = 50 \text{ mm}$
 $h = 100 \text{ mm}$
 $\varnothing_{\text{gauri}} = 3 \text{ mm}$
 $d_{\text{gauri}} = 1 \text{ mm}$

c)

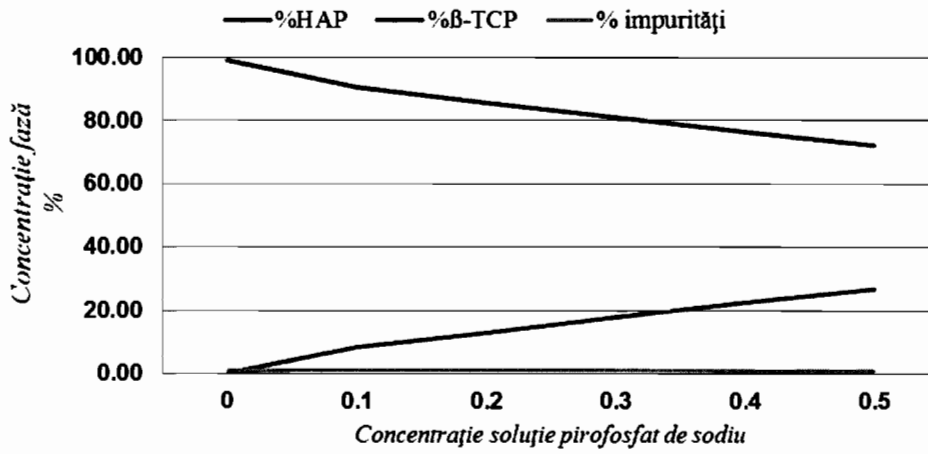
Fig. 1.

1

1		2		3		4	
5		6		7			

04/01/2017

Variația compoziției fazice a materialului ceramic vs. concentrația de pirofosfat de sodiu utilizată în preparare



2

M
Fig. 2

1	<i>[Signature]</i>	2	<i>[Signature]</i>	3	<i>[Signature]</i>	4	<i>[Signature]</i>
5	<i>[Signature]</i>	6	<i>[Signature]</i>	7	<i>[Signature]</i>		

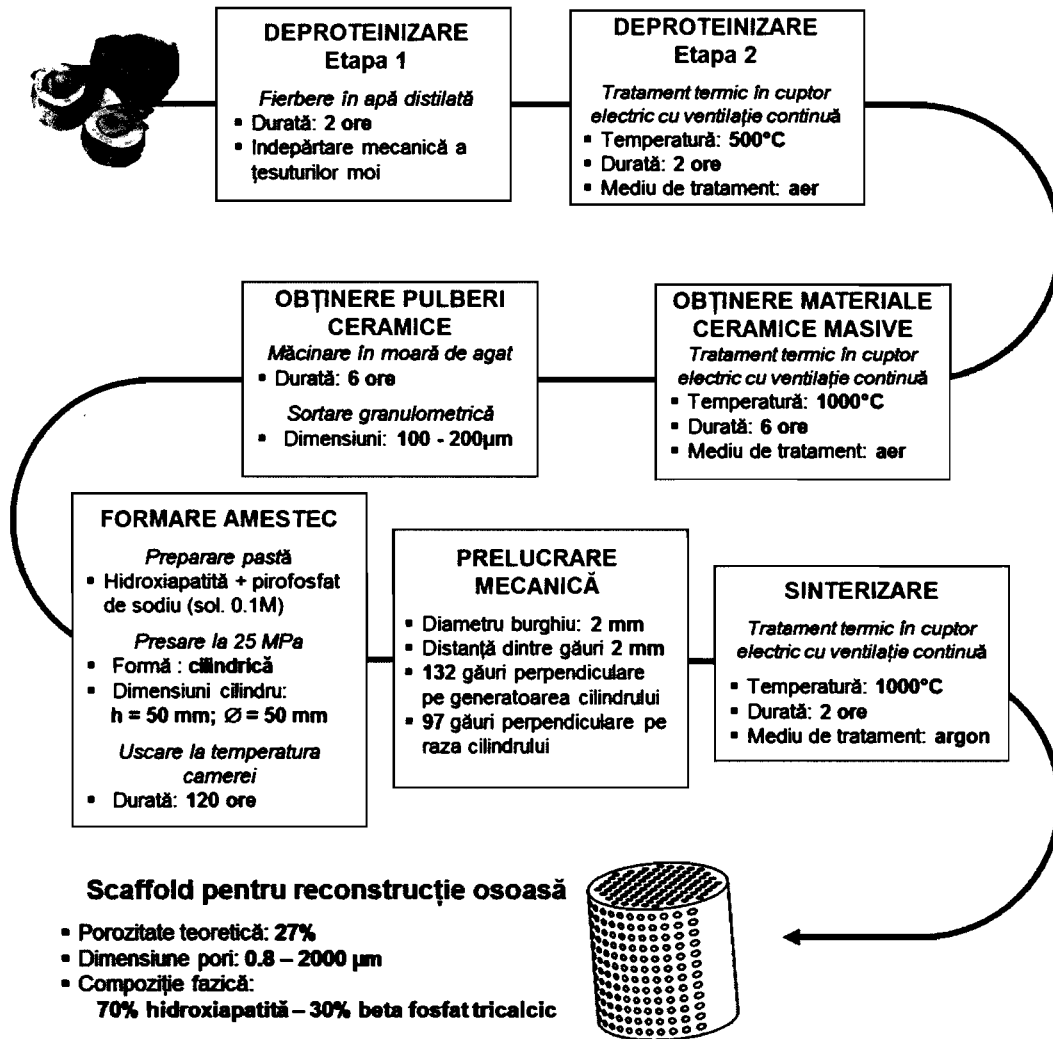


Fig. 3

1		2		3		4	
5		6		7			