



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00529**

(22) Data de depozit: **31/07/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2021** BOPI nr. **8/2021**

(41) Data publicării cererii:
29/03/2019 BOPI nr. **3/2019**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" DIN CLUJ-NAPOCA**,
STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 1, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA**, *STR. VICTOR BABEȘ NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO*

(72) Inventatori:
• **TOMOAIA-COTISEL MARIA**,
STR. TIMIȘULUI NR. 75, BL. T 2, AP. 5, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **MOCANU AURORA**,
STR. LOUIS PASTEUR NR. 40, BL IX R, SC. 2, AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **POP ALEXANDRU**, *STR. ISLAZULUI NR. 4, BL. A 1, SC. 2, ET. 1, AP. 38, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*
• **GARBO CORINA LĂCRĂMIOARA**,
STR. TRAIAN, NR. 15, AP. 3, TURDA, CJ, RO;
• **BUD MARIUS GHEORGHE**,
STR. DONATH, NR. 188, AP. 27, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;

• **TOMOAIA GHEORGHE**,
STR. SCORȚĂRIILOR NR. 1, BL. D5, AP. 5, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **ROMAN CECILIA**, *PIAȚA ABATOR, BL. B, AP. 5, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*
• **CADAR OANA**, *STR. MIGDALULUI NR. 14, AP. 20, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;*
• **RACZ CSABA-PAL**, *STR. BECAS, NR. 11 B, AP. 12, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:
C. L. GARBO, **TEZA DE DOCTORAT**, "CERCETAREA ȘI DEZVOLTAREA UNOR NANOSTRUCTURI DE INTERES BIOLOGIC ȘI BIOMEDICAL", CLUJ NAPOCA, 2016; **P. FRANGOPOL**, **A. MOCANU**, **V. ALMĂȘAN**, **C. GARBO**, **R. BALINT**, **G. BORODI**, **I. BRATU**, **O. HOROVITZ**, **M. TOMOAIA**, **COTISEL**, "SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERISATION OF STRONTIUM SUBSTITUTED HYDROXYAPATITES", **ACADEMIA ROMÂNĂ**, **REVUE ROUMAINE DE CHIMIE**, VOL. 61(4-5), PP. 337-344, 2016; **RO 125817 B1**

(54) **NANOMATERIALE PE BAZĂ DE HIDROXIAPATITĂ MULTISUBSTITUITĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**



RO 133124 B1

1 Invenția se referă la o nouă clasă de nanomateriale pe bază de hidroxiapatită multi-
substituită, având activitate biologică mărită, utilizate în scopuri biomedicale în stomatologie.

3 Invenția se referă la procedee de fabricare a nanomaterialelor.

5 Se cunoaște din articolul **C. L. Garbo**, “**Cercetarea și dezvoltarea unor**
nanestructuri de interes biologic și biomedical” Cluj Napoca, 2016, o sinteză de patru
7 pulberi de HAP substituie cu silicat, cu 0,47; 2,34; 4,67; și 9,34% Si liofilizate și apoi
calciate la 650°C timp de 1 h, precum și sinteza de nanopulberi sintetice de hidroxiapatite
9 multsubstituie conținând Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , și Si în rețeaua hidroxiapatitei printr-o metodă
chimică umedă. Parametrii procedului sunt stabiliți pentru a permite substituie simultană
11 cu acești ioni în locul calciului ca și al grupelor fosfat și OH^- . Cele 4 noi hidroxiapatite au fost
HAP complex, HAP-1,5 Mg^{2+} -0,2% Zn^{2+} -0,2% Si; HAP cu 5% Sr^{2+} , HAP cu 10% Sr^{2+} , alături
13 de HAP pură. HAP multisubstituie prezintă avantajul de a prelua efectul *in vivo* al elemen-
telor multi-substituie, structura și proprietățile HAP pure. Materialele multisubstituie sunt
15 biocompatibile, netoxice, osteoconductive, ne-imunogenetice, ne-inflamatoare, și bioactive
având capacitatea de a se integra în țesutul viu.

17 Se cunosc din articolul **P. Frangopol, A. Mocanu, V. Almașan, C. Garbo, R. Balint,**
G. Borodi, I. Bratu, O. Horovitz, M. Tomoaia, Cotisel “**Synthesis and structural**
characterisation of strontium substituted hydroxyapatites”, **Academia Română, revue**
19 **Roumaine de Chimie, 2016, 61(4-5), 337-344**, nanohidroxiapatite substituie cu stronțiu.
Procedeul de preparare a acestora constă din obținerea a două soluții care apoi se mixează
21 ultra rapid la temperatura camerei. Prima soluție constă din 0,25 M (Ca^{2+} , Sr^{2+}) sau (Ca^{2+} +
 Sr^{2+}) se dizolvă în apă ultrapură, se adaugă o-toluidină în proporție de 8% din masa finală
23 de produs obținut. Se mai adaugă 25% soluție de amoniac, pentru a se obține un pH de 8,5.
A doua soluție se obține din soluție 0,15 M PO_4^{3-} , adăugându-se la aceasta EDA și o-
25 toluidină în proporție de 8% din masa finală de produs obținut. Se mai adaugă 25% soluție
de amoniac, pentru a se obține un pH de 11,5. Materialul obținut se poate folosi în ingineria
27 biomedicală, în special în ortopedie și aplicații dentare.

29 Din brevetul **RO 125817 B1** se cunosc nanopulberi bioactive, utilizate în reconstrucții
osoase, și un procedeu de obținere a acestora. Nanopulberile sunt sub formă de particule
omogene din punct de vedere chimic și structural, cu grad ridicat de cristalinitate și diametru
31 mai mic de 50 nm, în care ionii substituenți sunt 0,75...2% Mg^{2+} , 0,01...0,5% Zn^{2+} și
0,01...0,5% SiO_2 . Procedeul constă din precipitarea unei suspensii de hidroxiapatită în
33 emulsie, sub agitare intensă la o temperatură de 40...80°C și o valoare pH de 9,5...11,5, la
un raport fază anorganică:fază organică de 1:2...4 dintr-o emulsie care conține săruri solubile
35 de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , SiO_4 și PO_4^{3-} , separarea precipitatului, redispersarea în apă, adăugând
în proporție de 0,1...0,5% fenol etoxilat și zer din lapte de vacă (Z), ca agent de dispersare,
37 într-un raport de 1:1,5...2 m/m, separarea precipitatului, redispersarea sa într-un raport
1:100...150 în apă, adăugarea de acid poliactic ca agent antisinterizare și $Ca(OH)_2$ pentru
39 precipitare, în final precipitatul fiind tratat termic la o temperatură de 600...1300°C, cu
îndepărtarea urmelor de CaO și compuși organici.

41 Hidroxiapatita (HAP , $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), component de bază al părții anorganice a
dinților (smalț, dentină), este un material fără toxicitate, cu bune proprietăți în ceea ce
43 privește bioactivitatea, compatibilitatea și aderența cu țesuturi vii, motiv pentru care este
frecvent utilizată în scopuri biomedicale.

45 Necesitățile practice impun materiale cu proprietăți specifice care să răspundă cât
mai bine scopului urmărit, cum ar fi implanturi dentare, ciment endodontic, paste pentru
47 remineralizarea smalțului dentar și prevenirea cariilor, paste sau dispersii pentru tratamentul
hipersensibilității dentare și prevenirea gingivitei. Ca urmare, propunerea are în vedere
49 elaborarea de noi materiale, precum și a metodelor avansate de preparare a acestora.

RO 133124 B1

Proprietățile biomedicale ale hidroxiapatitei pot fi substanțial îmbunătățite prin modificarea compoziției chimice și a structurii morfologice, care se realizează prin controlul parametrilor de reacție și a parametrilor de procesare prin maturarea suspensiilor de HAP obținute, precum și a parametrilor pentru tratamentul ulterior al produselor, și anume uscarea prin liofilizare și tratamentul termic prin calcinare. Modificările în compoziția chimică și morfologia produșilor, corelate cu proprietățile biologice, sunt favorizate de capacitatea hidroxiapatitei de a accepta cu ușurință în rețeaua ei cristalină substituenți, atât pentru ionii de Ca^{2+} cât și pentru cei de PO_4^{3-} . Capacitatea HAP de a adsorbi pe suprafață sau a include în structura ei diferiți ioni, facilitează prepararea nanomaterialelor cu activitate biologică sporită.

Pentru ca nanomaterialele sintetizate să corespundă scopurilor urmărite, ele trebuie să îndeplinească anumite condiții, printre care: să fie formate din nanoparticule de formă și dimensiune controlată, să posede un anumit grad de cristalinitate și o anumită porozitate specifică, să nu fie toxice, să fie bioactive și biocompatibile, asigurându-se astfel o eficientă integrare a acestora în țesuturile biologice, fără să provoace reacții și fenomene de respingere. Eliberarea ionilor substituenți din structura HAP trebuie să confere abilitate sporită de stimulare a celulelor formatoare de os și să asigure creșterea țesutului osos, mai ales pentru intervențiile maxilo faciale, precum și pentru refacerea alveolei dentare, remineralizarea smalțului, repararea dentinei și a rădăcinii dentare.

Deși ionii substituenți intră în proporție mică în structura HAP, prezența lor conferă materialelor, proprietăți biologice, fiziologice și mecanice specifice, astfel încât în final se realizează structura și biochimia osului natural. Este de dorit ca prin natura lor, ionii substituenți din structura HAP să confere materialelor proprietăți biologice favorabile, asigurându-se o viteză sporită de regenerare a țesutului osos la parametri fizico-chimici ai osului natural, ceea ce determină reducerea perioadei de refacere a pacienților, în condițiile micșorării probabilității de infecție.

Sunt cunoscute biomateriale pe bază de HAP în care ionii de Ca^{2+} sunt parțial substituiți cu cei de Mg^{2+} , Zn^{2+} , sau Sr^{2+} , iar ionii de PO_4^{3-} sunt substituiți parțial cu SiO_4^{4-} , iar OH^- cu F^- . Se obține și HAP parțial carbonatată, conținând ioni CO_3^{2-} .

Lipsa ionilor de Mg^{2+} în structura HAP conferă acesteia o mai mare solubilitate accelerându-se astfel procesul de integrare și regenerare a osului natural. Lipsa ionilor de Mg^{2+} din structura HAP afectează procesele fiziologice din metabolismul osos prin faptul că provoacă fragilitate. Există totuși o limită superioară a raportului molar $\text{Mg}^{2+}:\text{Ca}^{2+}$ care nu trebuie să depășească valoarea $\text{Mg}^{2+}:\text{Ca}^{2+} = 0,25:1$ pentru a menține structura HAP.

Un element esențial în compoziția hidroxiapatitei este zincul. Ionii Zn^{2+} se regăsesc în compoziția HAP biologic în proporție de 0,01...0,02% g și au efect stimulator asupra formării țesutului osos și un efect antiinflamator. Mai mult, prezența ionilor de zinc în masa de reacție în timpul operației de precipitare determină inhibarea procesului de creștere a cristalitelor, prin aceea că clusterii de fosfat de zinc formați se adsorb la suprafața cristalitelor, blocând astfel depunerea ionilor de Ca^{2+} și PO_4^{3-} și implicit creșterea lor.

Ionii de Sr^{2+} aduc un aport esențial în dezvoltarea sistemului osos, stimulând activitatea osteoblastelor, celule formatoare de țesut osos; un alt efect benefic constă în refacerea smalțului dentar. De asemenea, au un efect antibacterian.

Un rol foarte important în structura țesutului osos îl joacă ionii de SiO_4^{4-} . Substituția parțială a ionilor PO_4^{3-} cu SiO_4^{4-} determină formarea legăturilor siloxan -O-Si-O- ceea ce conduce la un material cu o suprafață specifică și porozitate mare, creându-se astfel condiții optime de proliferare și creștere a osteoblastelor și refacerea sistemului osos maxilar. În plus, prezența ionilor de SiO_4^{4-} în compoziția HAP determină formarea unui număr mare de

RO 133124 B1

1 grupări silanol -Si-OH ceea ce, coroborat cu porozitatea ridicată a materialului, conduce la
o intensificare a proceselor biologice, prin care se dezvoltă matricea organică a țesutului
3 osos. Totodată, prin intermediul grupărilor OH^- de pe suprafața materialului se realizează și
o bună adeziune celulară a HAP cu partea organică a osului.

5 Cu toate că există o gamă largă de biomateriale destinate aplicațiilor medicale pentru
refacerea țesuturilor osoase, totuși continuă cercetările în direcția elaborării de noi bioma-
7 teriale nanostructurate de compoziție controlată, precum și pentru perfecționarea pro-
cedeele de fabricație, care în final să conducă la produse cu proprietăți identice sau cât mai
9 apropiate osului natural: scara „nano” a materialului, cristalinitate ridicată, bună adeziune și
biocompatibilitate cu țesuturile vii, precum și lipsa citotoxicității.

11 Sinteza HAP se realizează curent după procedee ce pot fi împărțite în trei mari grupe:
a) metoda precipitării, b) metoda sol-gel, sau c) reacție în faza solidă. Datorită multiplelor
13 avantaje, metoda precipitării este cea mai des utilizată și ca urmare această cale de pre-
parare este de cea mai mare perspectivă, întrucât utilizează reactivi ieftini, ușor accesibili:
15 o sare solubilă de Ca^{2+} (azotat, acetat), iar ca sursă de ioni PO_4^{3-} se folosesc săruri solubile
ale acidului ortofosforic (fosfați de amoniu, sodiu sau potasiu). Sinteza se realizează la un
17 pH de 9,5...12 al mediului de reacție ce poate fi realizat prin adaos de soluții de amoniac,
hidroxid de sodiu sau de potasiu.

19 Metoda precipitării, deși larg răspândită, prezintă multiple dezavantaje care derivă
în principal din modul defectuos de contactare a reactanților, ceea ce are ca rezultat
21 formarea unui material polifazic format din fosfați prezentați în tabelul 1, compuși care
ulterior sunt foarte greu sau chiar imposibil de a mai fi transformați în HAP.

23 Un rol hotărâtor în procesul de cristalizare, implicit cel de obținere a nanomaterialelor,
îl joacă fenomenele de nucleație și de creștere a cristalelor. Mărimea finală a particulelor și
25 forma cristalitelor este în strânsă legătură, atât cu raportul dintre viteza de nucleație și de
creștere a cristalitelor, cât și cu prezența surfactanților, în procesul tehnologic utilizat.

27 Atât viteza de nucleație cât și cea de creștere a cristalitelor depind în mod hotărâtor
de gradul de suprasaturare al soluției în componentul ce ia naștere, precum și de tempe-
29 ratura la care are loc reacția chimică. Vitezele celor două procese, de nucleație și creștere
a cristalitelor, se desfășoară după legități și viteze diferite în funcție de parametrii de lucru.
31 Acesta este motivul pentru care temperatura în timpul reacției de precipitare joacă un rol
determinant asupra mărimii finale a cristalitelor, care se asociază în particule și vor
33 determina gradul de cristalinitate al produsului de reacție.

Prin metodele actuale de preparare nu pot fi controlate vitezele celor două procese
35 elementare: nucleația și creșterea cristalitelor. Solubilitatea foarte mică a produșilor de
reacție (tabelul 1) determină grade de suprasaturare mari, de ordinul $\gamma > 10^5$, ceea ce face
37 ca viteza de nucleație să depășească mult viteza de creștere a cristalitelor. Se creează astfel
condițiile pentru formarea unui mare număr de germeni cu raza r mai mică decât raza critică
39 $r < r_{cr}$, germeni care sunt instabili din punct de vedere termodinamic și care în timpul operațiilor
ulterioare de maturare și spălare se dizolvă depunându-se pe cristalitele cu $r > r_{cr}$ care
41 astfel cresc. Un dezavantaj al actualelor procedee de preparare a nanoparticulelor de HAP
derivă din modul defectuos de contactare a reactanților care se face în regim discontinuu prin
43 adăugarea soluției ce conține ionii PO_4^{3-} peste cea care conține ionii Me^{2+} ceea ce determină
ca raportul $\text{Ca}^{2+}:\text{PO}_4^{3-}$ în masa de reacție să varieze continuu, aflându-se tot timpul în afara
45 raportului molar stoechiometric $\text{Ca}^{2+}:\text{PO}_4^{3-} = 1,67$. Prin metodele actuale de preparare rezultă
materiale care nu corespund calitativ, atât din punct de vedere a compoziției chimice cât și
47 fazale a cristalitelor: mărime la scara "nano" a cristalitelor și structura omogenă.

RO 133124 B1

Problemele tehnice pe care le rezolvă invenția se referă la:	1
- elaborarea de noi sorturi de nanomateriale pe bază de HAP și HAP multisubstituită în care ionii PO_4^{3-} sunt parțial înlocuiți cu SiO_4^{4-} iar cei de Ca^{2+} parțial înlocuiți cu Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} ;	3
- procedee de preparare și obținere a acestor nanomateriale.	5
Nanomaterialele pe bază de hidroxiapatită multisubstituită înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că, ionii de Ca^{2+} sunt substituiți cu Mg^{2+} , Zn^{2+} și Sr^{2+} , ionii de PO_4^{3-} și OH^- cu SiO_4^{4-} , și care conțin 0,15...5 % Mg^{2+} ; 0,01...20% Zn^{2+} ; 1...40% Sr^{2+} ; 0,1...4% Si, procente de masă, sub formă de suspensie apoasă, sau pulberi formate din nanocristalite cu structura de hidroxiapatită și dimensiunile 10...25 nm, iar cea a particulelor de 15...70 nm. Procedeele de preparare a nanomaterialelor pe bază de hidroxiapatită multisubstituită cuprind următoarele etape: precipitarea chimică, în condiții de amestecare foarte rapidă, a reactanților cu rapoartele $\text{Ca}^{2+}:\text{Mg}$ 1:0,15; $\text{Ca}^{2+}:\text{Zn}^{2+}$ 1:0,005, $\text{Ca}^{2+}:\text{Sr}^{2+}$ 1:0,04 și un conținut de 0,2% Si, în prezența de 0,1...2% asparagină adăugată în soluția cu ionii de PO_4^{3-} , maturare la un pH de 9,5...12 și la temperatura de 70...120°C, de preferință 80...100°C, timp de 8...24 h, uscarea prin liofilizare la presiune de 5...25 x 10 ⁻³ torr și temperatura de -35...-45°C, după o prealabilă înghețare bruscă a turtei de nanomaterial cu azot lichid, la temperatura de -70...-100°C, mărunțirea și calcinarea turtei de precipitat obținute ca și produs final.	7
	9
	11
	13
	15
	17
Prezența ionilor substituenți în structura HAP determină obținerea unor nanomateriale care catalizează procesele biologice prin care nutrienții sunt transformați în produși specifici țesutului osos. Introducerea ionilor de Sr^{2+} în compoziția nanomaterialelor pe bază de HAP, alături de Mg^{2+} , Zn^{2+} permite obținerea de materiale utilizabile în stomatologie, cu efect în prevenirea cariilor, în diminuarea durerilor gingivale și refacerea smalțului dentar. Factorul determinant privind rolul Sr^{2+} în structura osului îl constituie inhibarea procesului de resorbție, prin aceasta reducându-se substanțial fenomenul de osteoporoză.	19
	21
	23
	25
Conform invenției, nanomaterialele utilizate în scopuri biomedicale sunt formate din HAP, HAP multisubstituită în care ionii de Ca^{2+} sunt parțial înlocuiți cu Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} iar cei de PO_4^{3-} cu SiO_4^{4-} . Aceste biomateriale conțin 0,15...5% g Mg^{2+} ; 0,01...20% g Zn^{2+} ; 1...40% g Sr^{2+} ; 0,1...4% g Si. Nanomaterialele rezultate se prezintă sub formă de suspensii sau nanopulberi cu structura cristalină formate dintr-o singură fază cea corespunzătoare HAP, cu dimensiuni ale cristalitelor 5...50 nm iar cea a particulelor de 15...70 nm.	27
	29
	31
Procedeele de preparare a nanomaterialelor pe bază de HAP parțial substituită cu ioni de Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , SiO_4^{4-} și CO_3^{2-} conform invenției, constă în precipitarea chimică în condiții de amestecare foarte rapidă a reactanților, în raportul molar stoechiometric corespunzător structurii de HAP: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, adică $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-} = 5/3$.	33
	35
În acest scop se utilizează un sistem de contactare a reactanților într-un tip de reactor la care fluxurile cu cele două soluții, cu cationi și anioni, se ciocnesc sub formă de jeturi, într-un tub în formă de „Y” sau „T”, (fig. 1a, fig. 1b), ceea ce asigură formarea amestecului de reacție la raportul $\text{Me}^{2+}:\text{PO}_4^{3-} = 1,67$ într-un timp foarte scurt: 0,05...1 sec, de preferință 0,1...0,5 sec. Viteza de amestecare a reactanților mai mare decât viteza de nucleație asigură condițiile formării amestecului la raportul stoechiometric corespunzător HAP în tot volumul masei de reacție rezultând astfel un produs unitar lipsit de fosfații tetra sau octacalcic, produși posibil a se forma în condițiile de lucru, produși care ulterior cu greu sau chiar imposibil mai pot fi transformați în HAP.	37
	39
	41
	43
Mărimea și forma cristalitelor produsului obținut sunt controlate prin intermediul parametrilor de lucru la care se realizează reacția de precipitare: temperatura de preferință -2...25°C; temperatura și durata maturării aplicate 70...120°C de preferință 80...100°C timp de 8...24 h, precum și prin intermediul surfactanților adăugați în masa de reacție (asparagina, nonilfenol etc), în proporție de 0,01...2%, de preferință 0,5...1% față de HAP.	45
	47
	49

RO 133124 B1

1 Conform invenției sunt înlăturate dezavantajele materialelor existente prin aceea că
elementele substituente se regăsesc în nanomaterial în procente de masă de: Mg^{2+} 0,15...5,
3 Zn^{2+} 0,01...20, Sr^{2+} 1...÷ 40, și 0,1...÷ 4 Si.

Procedeul de fabricare a nanomaterialelor pe bază de HAP multisubstituită, conform
5 invenției, constă în efectuarea reacției de precipitare într-un reactor (fig. 1) la care
contactarea reactanților se face prin ciocnirea frontală a celor două fluxuri materiale, soluția
7 A respectiv soluția B, la concentrații și debite astfel calculate încât ionii să se regăsească în
proporția stoichiometrică a materialului dorit. Soluția A conține cationii sub formă de săruri
9 $M_e A_2$, în care A^{1-} reprezintă unul din anionii: NO_3^- , $CH_3 - COO^-$, cu concentrație cuprinsă în
intervalul 0,05 ÷ 0,74 M, de preferință 0,1 ÷ 0,35 M; soluția B conține ionii PO_4^{3-} cu con-
11 concentrația 0,02 ÷ 0,35 M, de preferință 0,1 ÷ 0,13 M, alături de care se regăsesc precursorii
ai ionilor SiO_4^{4-} , care să asigure o proporție de 0,1 ÷ 4% și din materialul final rezultat.

13 Controlul procesului de nucleație și creștere a cristalitelor se face prin intermediul
temperaturii celor două fluxuri în etapa de contactare a reactanților care este cuprinsă între
15 $-2...25^\circ C$, durata și temperatura în timpul maturării care variază între 8...72 h, de preferință
12...18 h, respectiv $50...120^\circ C$, de preferință $70...80^\circ C$. Formarea altor faze alcătuite din
17 fosfați tri, tetra și octacalcici este evitată datorită timpului foarte scurt pentru amestecarea în
proporție stoichiometrică a reactanților, care variază în limitele 0,05...1 sec, de preferință
19 0,1...0,55 sec precum și prin intermediul pH-ului celor două fluxuri: $pH = 6,5...9,5$ pentru
soluția cu ionii de Ca^{2+} și $pH = 10...11,5$ pentru soluția ce conține ionii de PO_4^{3-} .

21 Conform invenției, agregarea cristalitelor și aglomerarea particulelor în timpul
operației de uscare se evită prin răcirea bruscă cu azot lichid la temperatura $-70...-100^\circ C$
23 a turtei de precipitat rezultate după spălare, iar apa rămasă în precipitat este eliminată
prin filtrare rezultând o turtă cu umiditatea 20...80%, care se elimină prin liofilizare la
25 $t = -30...-50^\circ C$ și presiunea $(5...25) \cdot 10^{-3}$ torr (0,67...3,33 Pa).

În continuare se dau exemple de realizare a invenției.

27 Exemplul 1

Într-un vas de 5 L se prepară o soluție cu concentrația 0,25 M ce conține ionii: Ca^{2+} ,
29 Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} în raport molar: $Ca^{2+}: Mg^{2+} = 1:0,15$; $Ca^{2+}: Zn^{2+} = 1:0,005$; $Ca^{2+}: Sr^{2+} = 1:0,04$
(soluția A).

31 Separat se prepară soluția B (5 L) conținând fosfat diamoniacal $(NH_4)_2HPO_4$ cu
concentrația 0,15 M, al cărei pH este adus în limitele 10,5...11,5 prin adăugare de amoniac,
33 soluție de 25%. Drept sursă pentru ionii de SiO_4^{4-} s-a utilizat 2,6 g TEOS (tetraetoxisilan)
diluât în prealabil în 0,1 L alcool (metilic, etilic sau propilic). După diluare în alcool, soluția
35 TEOS a fost introdusă în 0,25 L apă distilată, apoi amestecată cu soluția de fosfat de
amoniu. În alt vas s-au dizolvat 0,5 g asparagina în 0,25 L apă distilată. După dizolvarea
37 completă a asparaginei, soluția rezultată a fost introdusă peste soluția de fosfat de amoniu,
amoniac, TEOS, rezultând în final 5 l de soluție B.

39 Soluțiile astfel preparate, cea care conține ionii metalici respectiv cea cu ionii de
 PO_4^{3-} și SiO_4^{4-} au fost aduse în contact sub formă a două jeturi care s-au ciocnit frontal într-
41 un reactor în formă de tub „Y” (fig. 1) asigurându-se astfel o amestecare foarte rapidă,
0,1...0,5 s. Proporția stoichiometrică a reactanților s-a realizat utilizând debite egale ale
43 fluxurilor dar concentrații diferite. Temperaturile celor două fluxuri au fost aceleași $20...25^\circ C$.
Suspensia formată a fost colectată într-un reactor prevăzut cu agitator și manta de încălzire
45 în vederea maturării, care s-a realizat în două etape: 24 h la temperatura camerei și 8 h la
temperatura de $60...70^\circ C$. După maturare, suspensia rezultată a fost filtrată pe pânză
47 Büchner iar precipitatul de HAP a fost spălat cu apă distilată până la lipsa din filtrat a ionilor
 NO_3^- . Turta de precipitat obținută după spălare a fost răcită brusc cu azot lichid, apoi dez-
49 ghețată și refiltrată. Materialul astfel preparat a fost liofilizat $(5...25) \cdot 10^{-3}$ torr (0,67...3,33 Pa)
și temperatura de $-35...-45^\circ C$ până ce întreaga cantitate de apă a fost eliminată.

RO 133124 B1

Materialul a fost mărunțit (dezintegrat) într-un mojar de agat.	1
Rezultă un material pulverulent de culoare albă care după calcinare timp de 8 h la temperatura 850°C are caracteristicile din tabelul 2 confirmate de spectrul FTIR (fig. 2), difractograma XRD (fig. 3).	3
Pulberea cu caracteristicile indicate este destinată acoperirilor în plasmă, cu un strat aderent de HAP multisubstituită, a implantelor stomatologice din titan.	5
Exemplul 2	7
Într-un vas de 5 L se prepară o soluție cu concentrația 0,25 M ce conține ioni de Ca^{2+} și Sr^{2+} în raport molar $\text{Ca}^{2+}:\text{Sr}^{2+} = 1:0,08$	9
Separat, într-un vas tot de 5 L, se prepară o soluție de fosfat diamoniacal cu concentrația de 0,15 M al cărei pH este adus în limitele pH de 10,5...11,5 prin adăugare de amoniac, soluție 25%. În vederea preparării a 10 g rășină ureoformaldehidică, se adaugă uree (U) și formaldehida (F), în raportul de masă U:F = 1:1,3, în soluția ce conține ionii PO_4^{3-} .	11
Soluțiile astfel preparate au fost contactate, sub forma a două jeturi care se ciocnesc frontal într-un tub în formă de „Y” sau „T” ceea ce asigură un timp de amestecare foarte scurt 0,1...0,5 s, evitându-se astfel nucleația eterogenă secundară care conduce la formarea unui amestec polifazic. Suspensia rezultată este colectată într-un reactor prevăzut cu agitator și manta de încălzire unde se menține 24 h la temperatura camerei, după care se încălzește la 80...90°C timp de 8 h. În timpul maturării la temperatura de 80...90°C are loc procesul de formare a rășinii prin policondensare, acoperind astfel particulele de HAP formate. Suspensia rezultată este filtrată pe până Buchner, precipitatul este spălat în continuare de trei ori cu apă distilată până la îndepărtarea completă a ionilor NO_3^- . Turta de precipitat după spălare este înghețată brusc cu azot lichid, menținută 5 h la 2...-5°C în vederea lichidării suprasaturației, când urmele de ioni de PO_4^{3-} , Ca^{2+} și Sr^{2+} rămași în soluție se depun pe suprafața exterioară a particulelor de HAP acoperite deja cu rășină. Se blochează astfel fenomenul de asociere și aglomerare a cristalitelor în timpul operației de uscare. După dezghețarea turtei de precipitat, materialul se refiltrează, rezultând o turtă cu umiditatea de circa 80% care este supusă uscării în etuvă la temperatura 110...120°C. În final materialul rezultat este supus operației de mărunțire într-o moară cu bile apoi calcinat timp de 8 h la temperatura de 850°C.	13
Rezultă o pulbere formată din HAP cu 6,2% g Sr^{2+} , ale cărei caracteristici sunt prezentate în tabelul 2, confirmate de măsurătorile obținute prin spectrul FTIR (fig. 5), difractograma XRD (fig. 6).	15
Materialul cu caracteristicile arătate este destinat utilizării în stomatologie, la prepararea cimenturilor dentare și a pastelor de dinți.	17
Exemplul 3	19
Într-un vas de 5 L se prepară o soluție 0,25 M Ca^{2+} (azotat) al cărei pH este adus în limitele 7,5...8,5 prin adăugare de NH_3 , soluție 25%. Separat, în alt vas de 5 L se prepară o soluție de fosfat diamoniacal, căreia i se adaugă NH_3 , soluție 25% până la pH de 10,5...11,5. Soluțiile astfel preparate au fost contactate sub formă a două jeturi care se ciocnesc frontal într-un tub „Y” sau „T”, asigurându-se astfel un timp foarte scurt de amestecare 0,1...0,5 sec ceea ce asigură o amestecare rapidă a reactanților la o valoare a raportului molar stoichiometric caracteristic $\text{HAP}:\text{Ca}^{2+}:\text{PO}_4^{3-} = 1,67$. Rezultă o suspensie formată din particule de HAP cu structura predominant amorfă, care este colectată într-un reactor prevăzut cu agitator și manta de încălzire, unde este menținută 24 h la temperatura camerei. În continuare	21

RO 133124 B1

1 se ridică temperatura la 70...80°C, unde este menținută timp de 8 h pentru desăvârșirea
procesului de integrare a ionilor în rețeaua specifică hidroxiapatitei (avansarea procesului
3 de cristalizare). După maturare suspensia este filtrată pe pâlnie Büchner iar precipitatul este
spălat cu apă distilată până la lipsa ionului NO_3^- . Turta de precipitat obținută după spălare
5 este înghețată rapid cu azot lichid, ceea ce determină o lichidare rapidă a suprasaturației,
evitându-se astfel creșterea particulelor în timpul operațiilor de uscare și calcinare. Turta
7 de precipitat după dezghețare este refiltrată, apoi este supusă uscării prin liofilizare la
 $P = (5...25) \cdot 10^{-3}$ torr (0,67...3,33 Pa) și temperatura $t = -25...-35^\circ\text{C}$. Uscarea finală a
9 materialului se realizează la temperatura 100...105°C.

Se obține o pulbere formată din HAP cu raportul molar $\text{Ca}^{2+}:\text{PO}_4^{3-} = 1,67$ ale cărei
11 caracteristici prezentate în tabelul 2, sunt confirmate prin măsurători FTIR (fig. 7),
difractograma XRD (fig. 8) și analiza BET (fig. 9).

13 Materialul rezultat este utilizat la formularea unor paste de dinți pentru reminerali-
zarea smalțului și prevenirea cariilor.

15 Exemplul 4

Se prepară 5 l de soluție apoasă cu concentrația 0,25 M, care conține ionii de Ca^{2+}
17 și Zn^{2+} în raport molar $\text{Ca}^{2+}:\text{Zn}^{2+} = 1:0,19$.

Separat se prepară 5 l soluție apoasă de fosfat diamoniacal cu concentrația de
19 0,15 M, în care se adaugă L-asparagină în concentrație de 0,1 g/L, iar pH-ul soluției se aduce
la valoarea 11,5 prin adăugare de soluție de amoniac 25%.

21 Soluțiile astfel preparate au fost contactate sub formă a două jeturi care se ciocnesc
frontal într-un tub „Y” sau „T”, asigurându-se astfel un timp foarte scurt de amestecare
23 0,1...0,5 sec ceea ce asigură o amestecare rapidă a reactanților la o valoare a raportului
molar stoechiometric caracteristic HAP, $\text{Ca}^{2+}:\text{PO}_4^{3-} = 5:3$. Rezultă o suspensie, care este
25 colectată într-un reactor prevăzut cu agitator și manta de încălzire, unde este menținută 24 h
la temperatura camerei. În continuare se ridică temperatura la 70°C, unde este menținută
27 timp de alte 24 h pentru desăvârșirea procesului de integrare a ionilor în rețeaua specifică
hidroxiapatitei (avansarea procesului de cristalizare). După maturare suspensia este filtrată
29 pe pâlnie Büchner iar precipitatul este spălat cu apă distilată până la lipsa ionului NO_3^- . Turta
de precipitat obținută după spălare este înghețată rapid cu azot lichid, ceea ce determină o
31 lichidare rapidă a suprasaturației, evitându-se astfel creșterea particulelor în timpul operațiilor
de uscare și calcinare. Turta de precipitat după dezghețare este refiltrată, apoi este supusă
33 uscării prin liofilizare la $P = (5...25) \cdot 10^{-3}$ torr (0,67...3,33 Pa) și temperatura $t = -25...-35^\circ\text{C}$.

După măcinare într-o moară cu bile se obține o pulbere albă, cu caracteristicile
35 prezentate în tabelul 2, confirmate prin imagini TEM (fig. 10), difractograme de raze X
(fig. 11), spectrul FTIR (fig. 12) și analiza BET (fig. 13).

37 Materialul cu caracteristicile arătate este destinat utilizării în stomatologie, la
prepararea cimenturilor dentare și a pastelor de dinți.

39 Exemplul 5

Se procedează la fel ca la exemplul 4, doar că prima soluție conține, pe lângă ionii
41 de Ca^{2+} și Zn^{2+} , ioni de Sr^{2+} , în concentrație totală ($\text{Ca}+\text{Zn}+\text{Sr}$) de 0,25 M și în rapoartele
molare $\text{Ca}^{2+}:\text{Zn}^{2+} = 1:0,12$; $\text{Ca}^{2+}:\text{Sr}^{2+} = 1:0,04$.

43 Se obține o pulbere de hidroxiapatită substituită cu zinc și stronțiu, având caracteris-
ticile prezentate în tabelul 2 și ilustrate prin fig. 14-17.

45

RO 133124 B1

Solubilitatea compușilor din sistemul $PO_4^{3-} - Ca^{2+}$ rezultați în timpul precipitării;
 K_{sp} reprezintă produsul de solubilitate

Tabelul 1

Raportul molar Ca/P	Fosfați de calciu	Formula chimică	Solubilitatea 25°C, $-\log(K_{sp})$
0,5	Fosfat monocalcic - monohidrat (MCPM)	$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	1,14
0,5	Fosfat monocalcic - anhidru (MCPA)	$Ca(H_2PO_4)_2$	1,14
1,0	Fosfat dicalcic - dihidrat (DCPD, Brushit)	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	6,59
1,0	Fosfat dicalcic - anhidru (DCPA, Monetit)	$CaHPO_4$	6,90
1,33	Fosfat octacalcic (OCP)	$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$	96,6
1,5	α - Fosfat tricalcic (α -TCP)	$\alpha - Ca_3(PO_4)_2$	25,5
1,5	β - Fosfat tricalcic (β -TCP)	$\beta - Ca_3(PO_4)_2$	28,9
1,2-2,5	Fosfat calcic amorf (ACP)	$Ca_x(PO_4)_y \cdot nH_2O$	25-33
1,5-1,67	Hidroxiapatită cu deficit de calciu (CDHA)	$Ca_{10-2x}(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$	85
1,67	Hidroxiapatită stoechiometrică	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	116,8
2,0	Fosfat tetracalcic (TTCP)	$Ca_4(PO_4)_2O$	38-44

Caracteristicile fizico-chimice ale materialelor preparate conform exemplelor 1-5

Tabelul 2

Nr. probă	Dimensiune cristalite (nm)	Grad de cristalinitate (%)	Suprafața specifică (m ² /g)	Volumul specific al porilor (cm ³ /g)	Compoziție % masa
Ex. 1	50,2	76,02	11,9	0,01391	Ca 33,54 Mg 3,05 Zn 0,27 Sr 2,94 Si 0,28 P 18,28
Ex. 2	55	79,5	17,6	0,027	Ca 35,69 Sr 6,24 P 17,87
Ex. 3	18,2	55	85,3	0,344	Ca 39,89 P 18,51
Ex. 4	21,3	33,9	139,7	0,436	Ca 32,22 Zn 10,00 P 17,78
Ex. 5	24,9	38,2	108,4	0,385	Ca 33,00 Zn 6,46 Sr 2,89 P 17,74

1 Bibliografie

- 3 1. M. Frache-Botton, Z. Hatim, M. Lacout, EP 0984902 B1/2002, "*Procédé de*
5 *préparation d'un biomatériau à base d'hydroxyapatite, biomatériau obtenu et application*
chirurgicale ou dentaire".
- 7 2. H. Aoki, M. Aoki, H. Aoki, US 6358494 B1/2002, "*Composite toothpaste products*".
- 9 3. R. Riman, W. Suchanek, P. Shuk, K. TenHuisen, C. Chen, Brev. US 20050186249
11 A1/2005, "*Magnesium-substituted hydroxyapatites*".
- 13 4. P. Li, US 8067069 B2/2011, "*Strontium-substituted apatite coating*".
- 15 5. E. Landi, A. Tampieri, G. Celotti, S. Sprio, D. Pressato, C. DeLuca, Brev. Internat.
17 Pat. No. 045954 A1/WO 2007, "*A plurisubstituted hydroxyapatite and the composite thereof*
with a natural and/or synthetic polymer, their preparation and uses thereof".
- 19 6. P. Luo, US 0190102 A1/2007, "*Method of preparing hydroxyapatite based drug*
delivery implant for infection and cancer treatment".
- 21 7. J. Ehrenkranz, N. Chevreau, C. Walker, US 0218111 A1/2007, "*Strontium*
compositions for bones".
- 23 8. R.Z. LeGeros, J. LeGeros, D. Mijares, US 20090068285 A1/2009, "*Calcium*
phosphate-based materials containing zinc, magnesium, fluoride and carbonate".
- 25 9. R. Wenz, US 7758693 B2/2010, "*Strontium-apatite cement preparations, cements*
formed therefrom, and uses thereof".
- 27 10. F. Cui, US 0082105 A1/2010, "*Hydroxyapatite ceramic for spinal fusion device*".
- 29 11. F. O'Brien, J. Gleeson, N. Plunkett, EP 2517738 A1/2012, "*A collagen/*
hydroxyapatite scaffold, and process for the production thereof".
- 31 12. R. Riman, C. Sever, US 8287914 B2/2012, "*Biomimetic hydroxyapatite*
synthesis".
- 33 13. L. Rigano, G. Gazzaniga, G. Rastrelli, EP 2410974 A2, 2012 "*Sunscreen*
composition comprising hydroxyapatite as physical solar filter".
- 35 14. Gh. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, L. B. Pop, A. Mocanu, A. Pop, RO 125817
37 B1/2013, "*Nanopulberi de hidroxiapatită și derivații ei substituiți, utilizate în scopuri medicale*
și procedeu de fabricare a acestora".
- 39 15. G. Borzsonyi, G. Scherr, K. Menzel, S. Meuer, US 0102716 A1/2013, "*Method for*
preparing condensation resins and use thereof".
- 41 16. H. Liu, A. Cipriano, US 20140093417 A1/2014, "*Magnesium-zinc-strontium alloys*
for medical implants and devices".
- 43 17. R. Wenz, US 8715410 B2/2014, "*Strontium-apatite cement preparation cements*
formed there from and use thereof".
- 45 18. D. C. Tancred, A.J. Carr, B.A. MC Cormack, "*Development of a new synthetic*
bone graft", Journal of Materials Science: Materials în Medicine, 9 (12), 819-823, (1998).
- 47 19. T. Kanno, J. Horiuchi, M. Kobayashi, Y. Motogami, T. Akazawa, "*Characteristics*
of the carbonate ions incorporated into calcium-, partially-strontium-substituted and strontium
apatites", Journal of Materials Science Letters, 18 (16), 1343-1345, (1999).
20. S. H. Rhee, J. Tanaka, "*Synthesis of a hydroxyapatite/collagen/chondroitin sulfate*
nanocomposite by a novel precipitation method", Journal of the American Ceramic Society,
84 (2), 459-461, (2001).
21. S.C. Rizzi, D.J. Heath, "*Biodegradable polymer/hydroxyapatite composites:*
surface analysis and initial attachment of human osteoblasts", Journal of Biomedical
Materials Research, 55, 475-486, (2001).

RO 133124 B1

22. I.V. Yannas, "*Tissue and organ regeneration in adults*", Springer Science and Business Media, New York, (2001). 1
23. S. R. Kim, J.H. Lee, Y.T. Kim, D.H. Riu, S.J. Jung, Y.J. Lee, S.C. Chung, Y.H. Kim, "*Synthesis of Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors*", *Biomaterials*, 24 (8), 1389-1398, (2003). 3
5
24. G. Wei, P.X. Ma, "*Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering*", *Biomaterials*, 25, 4749-4757, (2004). 7
25. Y. Han, S. Li, X. Wang, X. Chen, "*Synthesis and sintering of nanocrystalline hydroxyapatite powders by citric acid sol-gel combustion method*", *Materials Research Bulletin*, 39, 591-598, (2004). 9
26. H.G. Zhang, Q. Zhu, Y. Wang, "*Morphologically controlled synthesis of hydroxyapatite with partial substitution of fluorine*", *Chemistry of Materials*, 17, 5824- 5830, (2005). 11
13
27. Y.F. Zhao, J. Ma, "*Triblock co-Dolymer templating synthesis of mesostructured hydroxyapatite*", *Microporous and Mesoporous Materials*, 87, 110-117 (2005). 15
28. Y. Wang, S. Zhang, K. Wei, N. Zhao, J. Chen, X. Wang, "*Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite nanopowders using cationic surfactant as a template*", *Materials Letters*, 60, 1484-1487, (2006). 17
29. Gh. Tomoaia, L.B. Pop, I. Petean, M. Tomoaia-Cotisel, "*Significance of surface structure on orthopedic materials*", *Materiale Plastice*, 49 (1), 48-54, (2012). 19
30. Gh. Tomoaia, O. Soritau, M.Tomoaia-Cotisel, L.B. Pop, A. Pop, A. Mocanu, O. Horovitz and L.D. Bobos, "*Scaffolds made of nanostructured phosphates, collagen and chitosan for cell culture*", *Powder Technology*, 238, 99-107, (2013). 21
23
31. Gh. Tomoaia, A. Mocanu, I. Vida-Simiti, N. Jumate, L.-D. Bobos, O. Soritau, M. Tomoaia-Cotisel, "*Silicon effect on the composition and structure of nanocalcium phosphates. In vitro biocompatibility to human osteoblasts*", *Materials Science and Engineering C- Materials for Biological Applications*, 37, 37-47, (2014). 25
27
32. Garbo, M. Sindilaru, A. Carlea, G. Tomoaia, V. Almasan, I. Petean, A.Mocanu, O. Horovitz, M.Tomoaia-Cotisel, "*Synthesis and structural characterization of novel porous zinc substituted nanohydroxyapatite powders*", *Particulate Science and Technology*, 35, 29-37, (2017). 29
31
33. P.T. Frangopol, A. Mocanu, V. Almasan, C. Garbo, R. Balint, G. Borodi, I. Bratu, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, "*Synthesis and structural characterization of strontium substituted hydroxyapatites*", *Rev. Roum. Chim.*, 61(4-5), 339-346, (2016). 33

RO 133124 B1

Revendicări

1

3 1. Nanomateriale pe bază de hidroxiapatită multisubstituită, **caracterizate prin aceea**
5 **că**, ionii de Ca^{2+} sunt substituiți cu Mg^{2+} , Zn^{2+} și Sr^{2+} , ionii de PO_4^{3-} și OH^- cu SiO_4^{4-} , și care
7 conțin 0,15...5% Mg; 0,01...20% Zn; 1...40% Sr; 0,1...4% Si, procente de masă, sub formă
de suspensie apoasă, sau pulberi formate din nanocristalite cu structura de hidroxiapatită
și dimensiunile 10...25 nm, iar cea a particulelor de 15...70 nm.

9 2. Procedeu de preparare a nanomaterialelor pe bază de hidroxiapatită multisubsti-
tuită, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, cuprinde următoarele etape:
11 precipitarea chimică, în condiții de amestecare foarte rapidă, a reactanților cu rapoartele
Ca:Mg 1:0,15; Ca:Zn 1:0,005, Ca:Sr 1:0,04 și un conținut de 0,2% Si, în prezența de 0,1...2%
13 asparagină adăugată în soluția cu ionii de PO_4^{3-} , maturare la temperatura de 70...120°C, de
preferință 80...100°C, timp de 8...24 h, uscarea prin liofilizare la presiune de 5...25 x 10⁻³ torr
15 și temperatura de -35...-45°C, după o prealabilă înghețare bruscă a turtei de precipitat cu
azot lichid, la temperatura de -70...-100°C, mărunțirea și calcinarea nanomaterialelor obținute
ca și produs final.

17 3. Procedeu de preparare a nanomaterialelor conform revendicării 2, **caracterizat**
prin aceea că, concentrația soluției cu cationi este cuprinsă în intervalul 0,05...0,74 M, de
19 preferință 0,1...0,35 M la un pH de 6,5...9,5, iar cea a anionilor 0,02...0,35 M, de preferință
0,1...0,13 M la un pH de 9,5...12.

21 4. Procedeu de preparare a nanomaterialelor conform revendicării 2, **caracterizat**
prin aceea că, controlul mărimii cristalitelor se realizează prin adăugare în soluția anionilor
23 a unui surfactant de preferință asparagina, în proporție de 0,01...2%, de preferință 0,5...1%,
raportat la masa produsului final.

25 5. Procedeu de preparare a nanomaterialelor conform revendicării 2, **caracterizat**
prin aceea că, soluția cationilor este formată din săruri ale acidului azotic sau acetic, care
27 conduc la produși secundari de reacție care pot fi ușor îndepărtați în procesul de purificare.

29 6. Procedeu de preparare a nanomaterialelor conform revendicării 2, **caracterizat**
prin aceea că, contactarea reactanților în procesul de precipitare se realizează la o
temperatură cuprinsă între -2...25°C.

31 7. Procedeu de preparare a nanomaterialelor conform revendicării 2, **caracterizat**
prin aceea că, etapa de amestecare a soluțiilor, soluția care conține cationii și soluția care
33 conține anionii, are loc prin ciocnirea frontală a celor două jeturi într-un reactor de tip Y sau
T care asigură o viteză de amestecare rapidă.

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

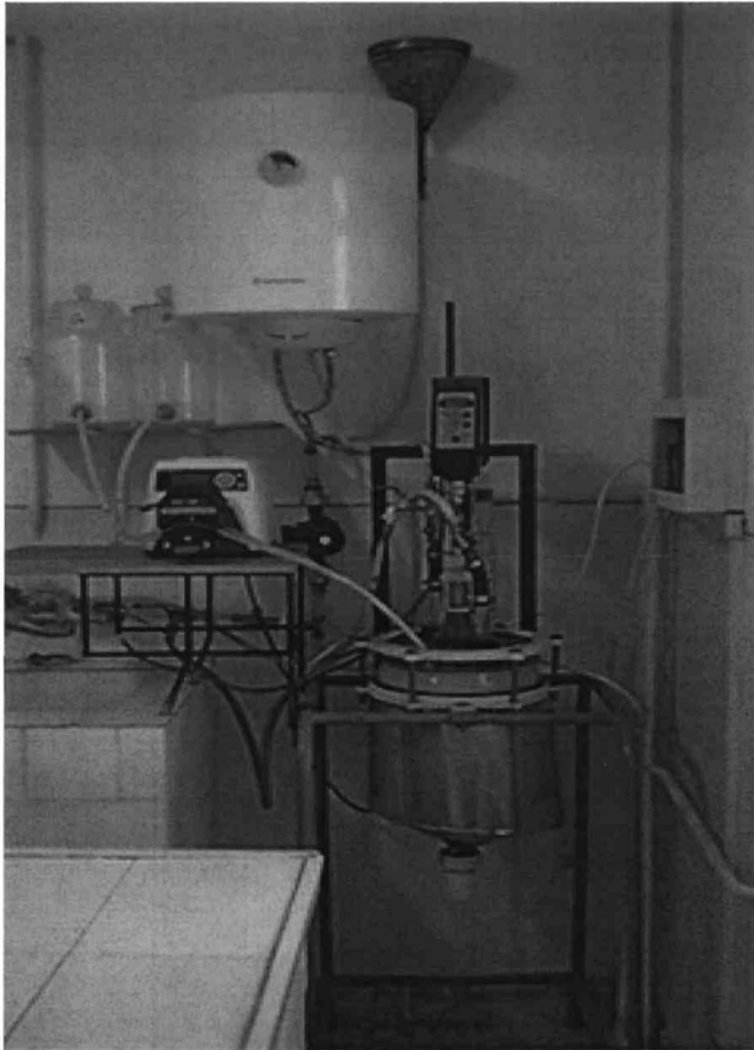


Fig. 1a

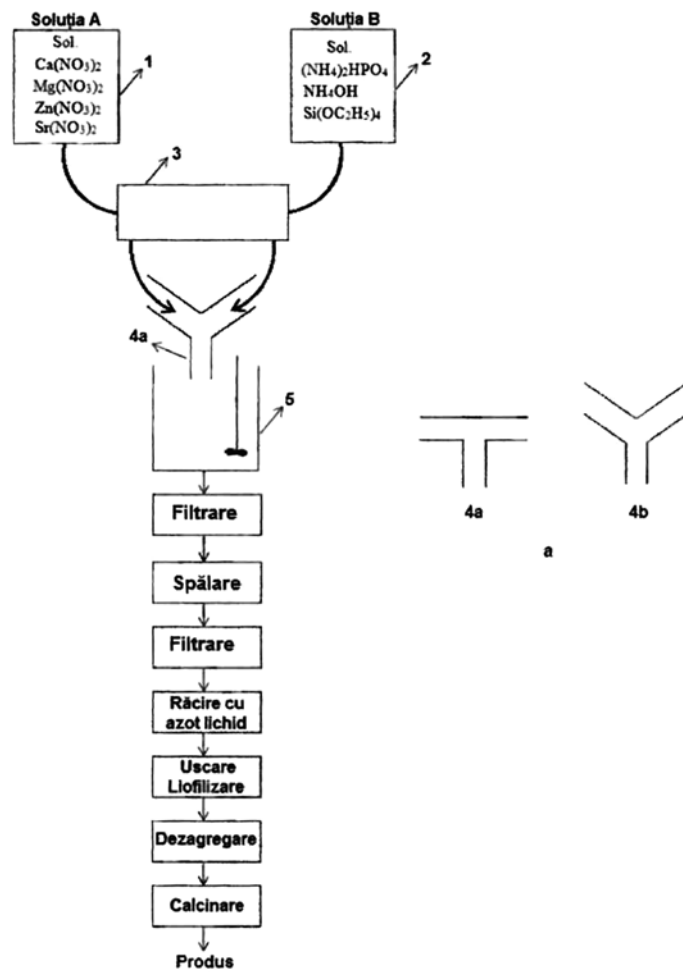


Fig. 1b

RO 133124 B1

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

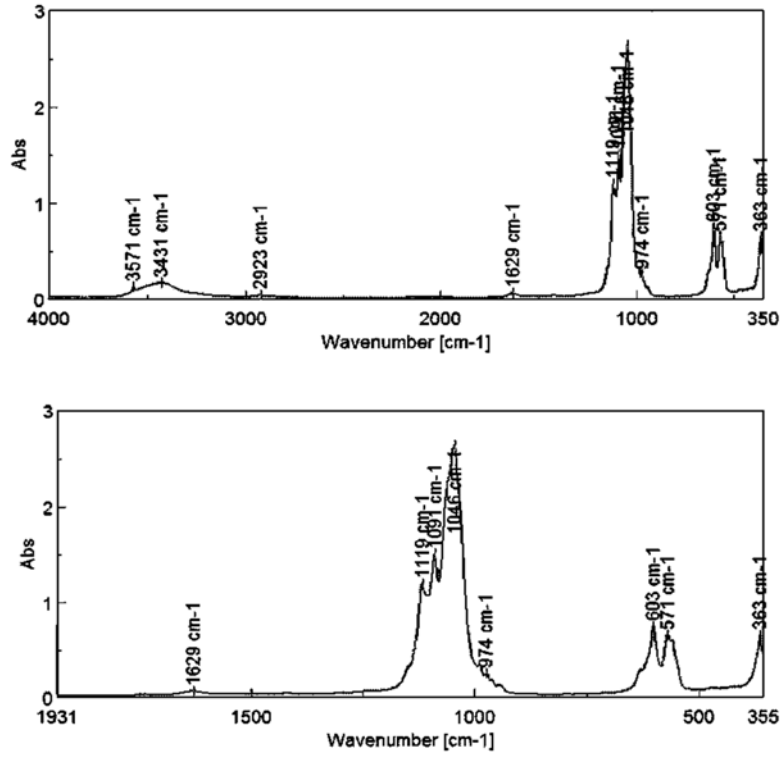


Fig. 2

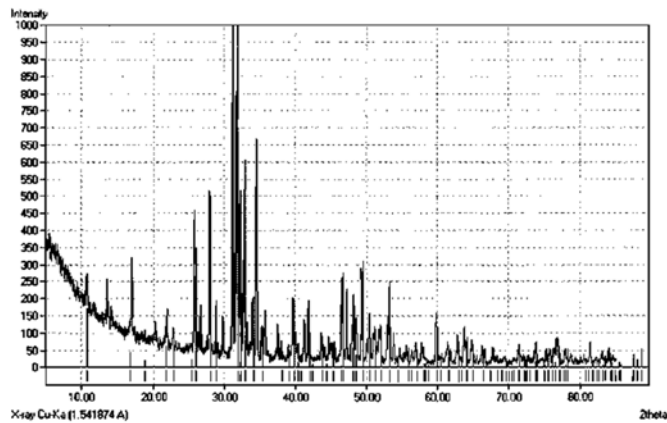


Fig. 3

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01),

A61L 27/12 (2006.01)

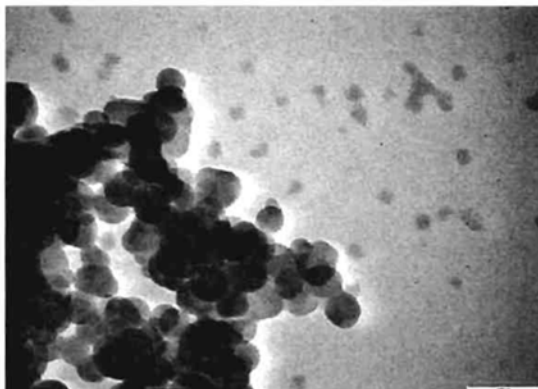


Fig. 4

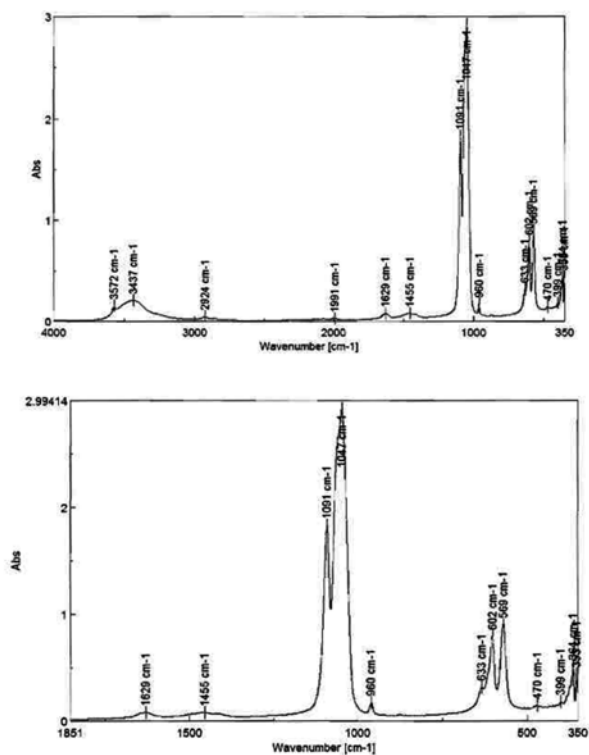


Fig. 5

RO 133124 B1

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

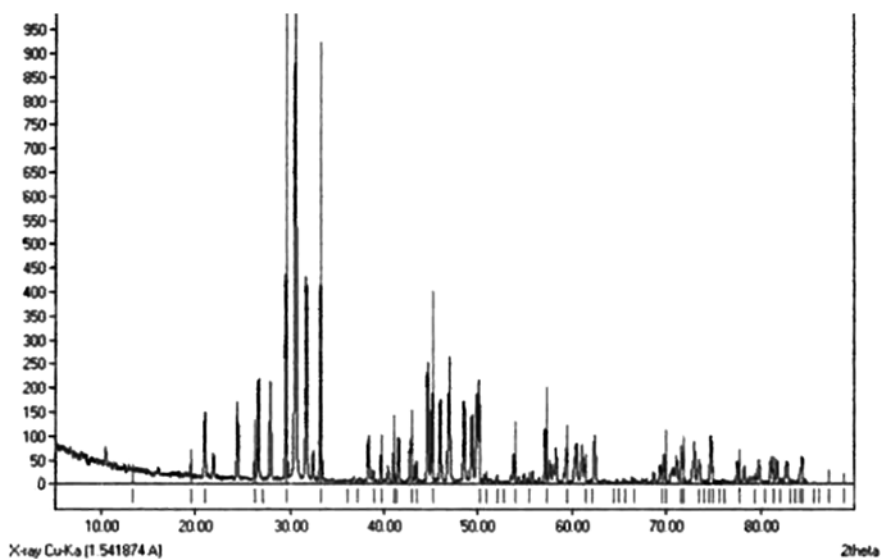


Fig. 6

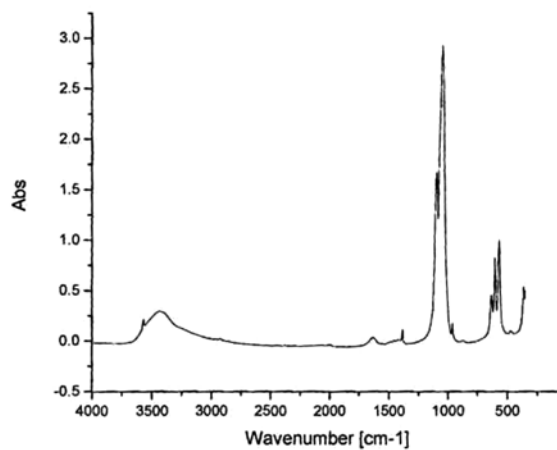


Fig. 7

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

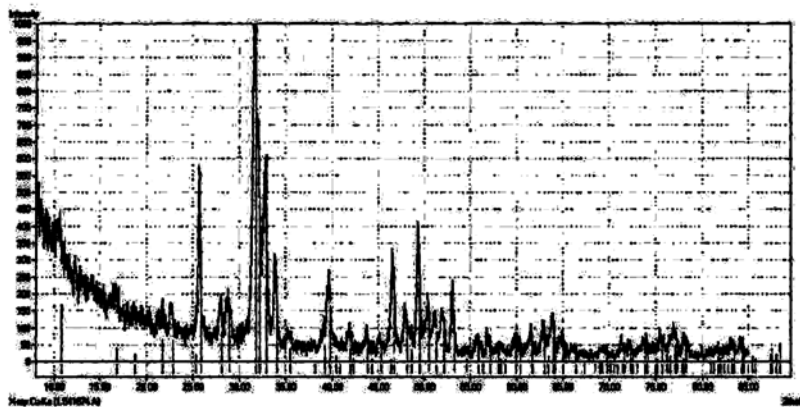


Fig. 8

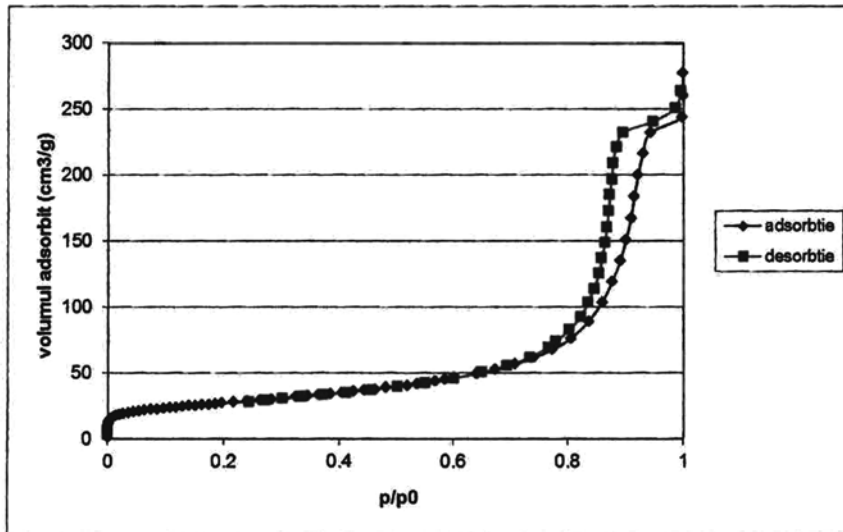


Fig. 9a

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

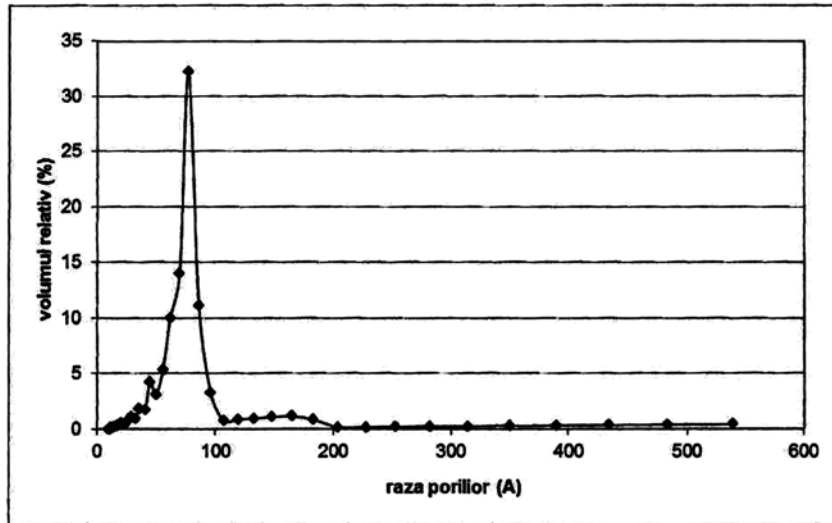


Fig. 9b

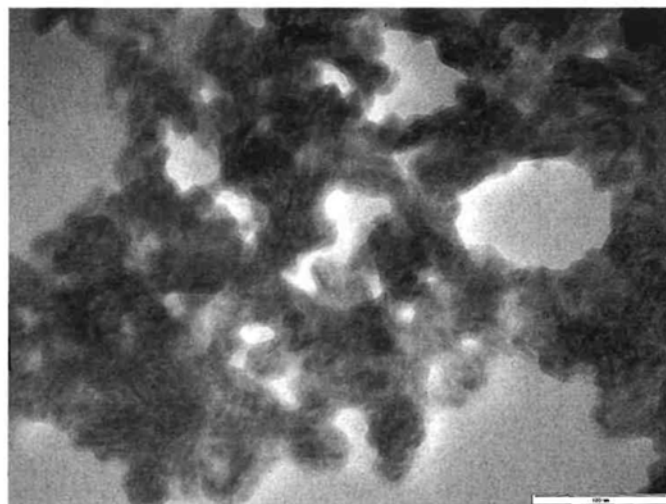


Fig. 10

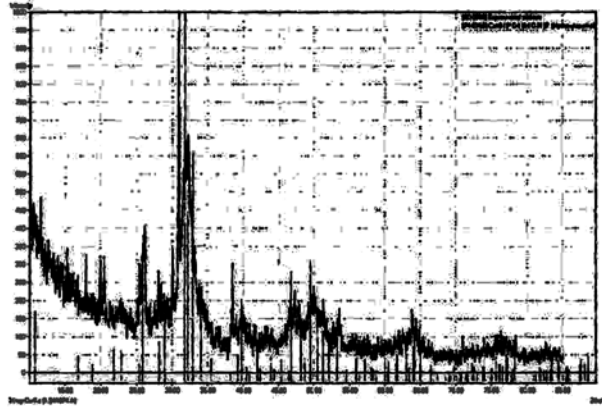


Fig. 11

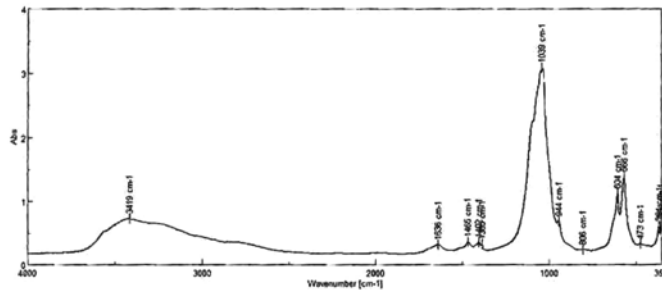


Fig. 12

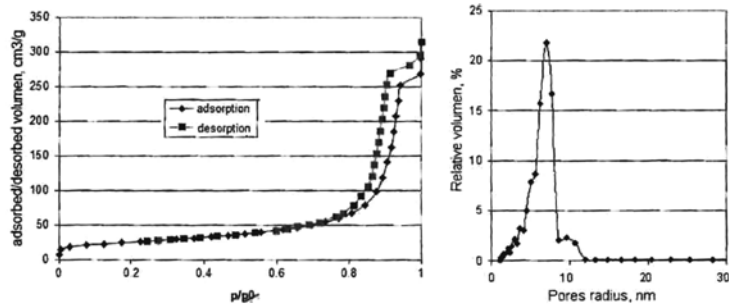


Fig. 13

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

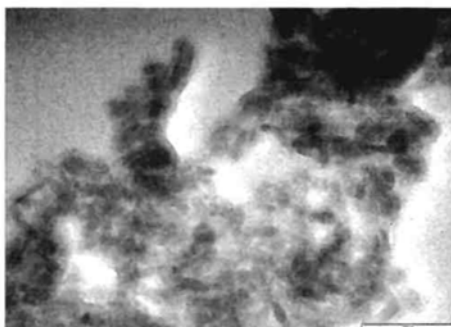


Fig. 14

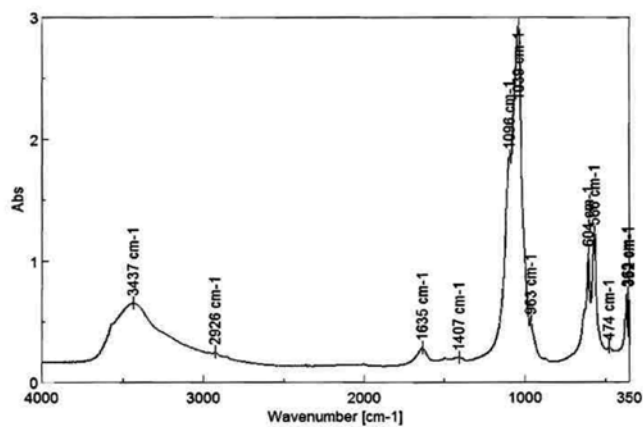
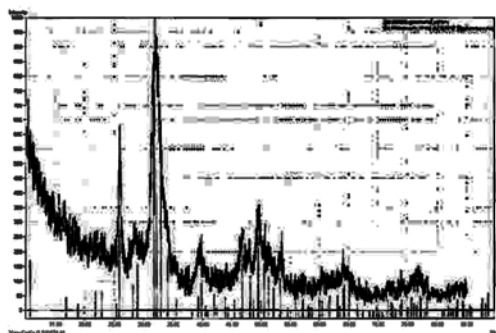


Fig. 15

(51) Int.Cl.

A61K 6/75 (2020.01);

A61L 27/12 (2006.01)

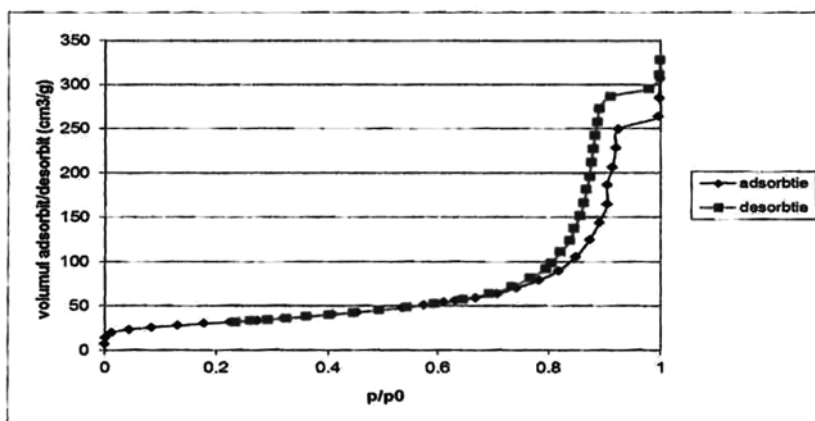


Fig. 16

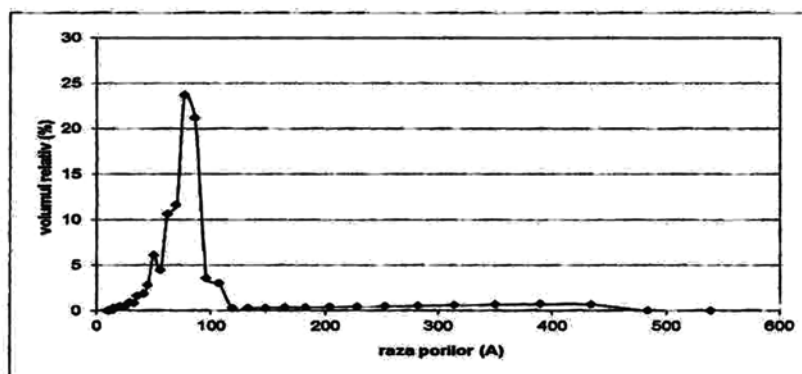


Fig. 17



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 367/2021