

Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași
Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului

Prof. Dr. Chim. Margareta Gabriela CIOBANU

MATERIALE BIOCOMPATIBILE
(BIOMATERIALE)

- note de curs -

2016

CUPRINS

Cap. I. BIOMATERIALE	3
1. Biomateriale – definiții	3
2. Clasificarea biomaterialelor	5
3. Caracteristicile biomaterialelor	10
3.1. Biocompatibilitatea	12
3.2. Bioactivitatea	19
3.3. Osteoconductivitatea	21
3.4. Osteoinductivitatea	23
3.5. Biodegradabilitatea	24
4. Știința biomaterialelor	26
5. Aplicații ale biomaterialelor în medicină	29
Bibliografie	34
 Cap. II. BIOMATERIALE CERAMICE	 36
1. Introducere	36
2. Apatite biologice	39
2.1. Dintele - structura dintelui	40
2.2. Osul - structura osului	46
3. Substituenți osoși	50
4. Materiale bioceramice	55
4.1. Oxidul de aluminiu (alumina)	58
4.2. Oxidul de zirconiu (zirconia)	67
4.3. Biomateriale pe bază de fosfați de calciu	74
4.3.1. Tipuri de fosfați de calciu	74
4.3.2. Hidroxiapatita	77
Bibliografie	95

Capitolul I. BIOMATERIALE

1. Biomateriale - definiții

Cercetările în domeniul științei și ingineriei materialelor s-au extins foarte mult în ultimele decenii, în special în ceea ce privește materialele biocompatibile. Aceasta pentru că, pe de o parte, medicina este în continuă căutare de soluții în vederea remedierii numeroaselor probleme de sănătate, iar pe de altă parte, anumite clase de materiale și-au dovedit deja utilitatea în ameliorarea sau chiar vindecarea anumitor suferințe ale omului.

Dezvoltarea cercetării materialelor biocompatibile este un proces în evoluție impulsionat de creșterea numărului de accidente și a multor probleme de sănătate, dar și de dorința de a se mări durata medie de viață la om. În timp ce cercetările din domeniul științei biomaterialelor avansează la nivel de laborator, incidența unor boli grave este în creștere în comunitatea umană globală. Ponderea tot mai mare a persoanelor în vârstă din populația Terrei contribuie la creșterea cazurilor de boli cronice, inclusiv a bolilor de inimă și cancer. De asemenea, bolile infecțioase sunt o povară semnificativă pentru sănătate la nivel mondial; mortalitatea cauzată de HIV / SIDA, tuberculoză, boli infecțioase și gastro – intestinale rămâne încă ridicată. Prin urmare, medicii și cercetătorii din domeniul biomedical trebuie să fie pregătiți pentru a răspunde nevoilor în creștere privind asistența medicală în orice fel de boală sau de traumatism și în orice parte a lumii.

În timp ce biomaterialele tradiționale erau pe bază de polimeri, ceramică și metale, acum cea mai nouă generație de biomateriale încorporează biomolecule, medicamente terapeutice și chiar celule vii. În prezent, biomaterialele constituie o categorie aparte de materiale, indispensabile ridicării calității vieții omului și a prelungirii duratei acesteia. Biomaterialele, în general, sunt destinate implantării într-un organism viu pentru a reda forma și funcțiile unei părți dintr-un țesut distrus de o boală sau de un traumatism.

Înainte de a discuta potențialul unic și fundamental al biomaterialelor în prevenirea bolilor și în tratamente, este important să se definească biomaterialul ideal și apoi să se descrie domeniul de aplicare al științei biomaterialelor.

Definiția dată biomaterialelor s-a schimbat permanent în raport cu cunoștințele dobândite în timp de specialiștii din domeniu și odată cu creșterea performanțelor materialelor obținute prin diverse metode.

David F. Williams, profesor la Universitatea din Liverpool (Anglia) și unul dintre renumiții specialiști din domeniul biomaterialelor, cu peste 400 publicații privind aceste materiale și utilizările lor și autor al unui dicționar de specialitate - „Williams Dictionary of Biomaterials”, definește biomaterialele astfel [1]:

Biomaterialele reprezintă orice substanță sau o combinație de substanțe, de origine naturală sau sintetică, care poate fi folosită pe o perioadă de timp bine determinată, ca un întreg sau ca o parte componentă a unui sistem care tratează sau înlocuiește un țesut, organ sau o funcție a organismului uman (1992).

Un **biomaterial** este un material neviabil (neviu) utilizat ca dispozitiv medical, astfel încât să interacționeze cu un sistem biologic (1987).



Figura I.1. Profesor David F. Williams

În accepțiunea actuală, **biomaterialele** sau **materialele biocompatibile** sunt substanțe sau materiale vii sau nevii, altele decât nutrienții și medicamentele, care sunt puse în contact cu țesuturile vii sau cu fluidele biologice prezente în corpul uman și care au proprietatea de a fi tolerate în mod tranzitoriu sau permanent de acestea.

Un **biomaterial** este orice material, natural sau sintetic, care înlocuiește total sau parțial o structură vie sau este un dispozitiv biomedical care efectuează sau înlocuiește o funcție naturală.

Biomaterialele sunt materiale avansate, create pentru a fi utilizate ca interfață biocompatibilă cu organismul uman, sub formă de dispozitive medicale, implanturi și sisteme de protezare.

Biomaterialele constituie o clasă de materiale speciale care sunt folosite în contact cu țesuturile biologice: sânge, celule, proteine și alte substanțe vii și care sunt capabile să funcționeze la contactul intim cu organismul viu, cu reacții adverse minime din partea acestuia. Noțiunea corespunde de asemenea, oricărei entități materiale care poate fi utilizată în contact endogen (intern) sau exogen (extern) cu organismul uman, în scopul de a trata, de a modifica forme sau de a înlocui un țesut, un organ sau o funcție a organismului, dar și de diagnostic sau monitorizare a acestuia.

În contextul de față, prefixul *bio-* se referă la ceea ce este viu sau din care rezultă viața, în special atunci când se introduce un obiect sau un sistem inert într-un organism viu.

Biomaterialele sunt folosite pentru a înlocui total sau parțial forma și funcțiile țesutului sau organului bolnav, dar și la interfața cu un mediu biologic, incluzând dispozitive medicale pentru diagnostic și stocare a medicamentelor sau chiar biochip-uri care s-ar putea integra în calculatoare. Biomaterialele joacă un rol important nu numai în diagnoza și tratarea unei boli dar și în evoluția ei ulterioară, deoarece la contactul cu materia vie, reacția reciprocă biomaterial ÷ organism poate să fie benefică sau poate să fie dăunătoare.

2. Clasificarea biomaterialelor

Clasificarea biomaterialelor se poate realiza după mai multe criterii, după cum urmează.

I. În funcție de proveniența și natura lor chimică se disting:

- 1) *biomateriale naturale* (materiale biologice):

- organice, de origine animală sau vegetală:

Ex.: proteine (keratină, fibrinogen, collagen, gelatină) și fibre proteice (mătase, lână, păr), polizaharide (bumbac, materiale celulozice, dextran, amilază) etc.

- anorganice:

Ex.: metale (titan, nichel, magneziu, zinc etc.), alumina (sub formă de safir), argile, ceruri vegetale și animale, hidroxiapatită coralinică etc.

- 2) *biomateriale sintetice*:

- metalice (aliaje): au conductibilitate electrică și termică bună, rezistență mecanică și rigiditate mare, ductibilitate și rezistență la șocuri; sunt folosite în ortopedie, chirurgie orală și maxilo - facială, în chirurgia cardiovasculară;

- polimerice: au conductibilitate electrică, termică și rezistență mecanică slabă, nu se pot prelucra la temperaturi mari, sunt foarte ductile, plastice și rezistente la șocuri; sunt

folosite în aplicații medicale precum: hidrogeluri (sunt structuri polimerice reticulare) utilizate pentru lentile de contact, membrane pentru hemodializă, înlocuiri de coarde vocale, piele artificială, tendoane etc.

- ceramice: au rezistență mare raportată la masă, rigiditate și rezistență la foc, rezistență la coroziune. Sunt utilizate în dentistică, oftalmologie, ortopedie, ca instrument pentru diagnosticare, termometre, fibre optice pentru endoscopie etc.
- compozite: au proprietăți foarte diferite, în funcție de combinația de materiale din care sunt formate, cum ar fi metal ÷ metal, metal ÷ polimer, polimer ÷ polimer, polimer ÷ ceramică etc.

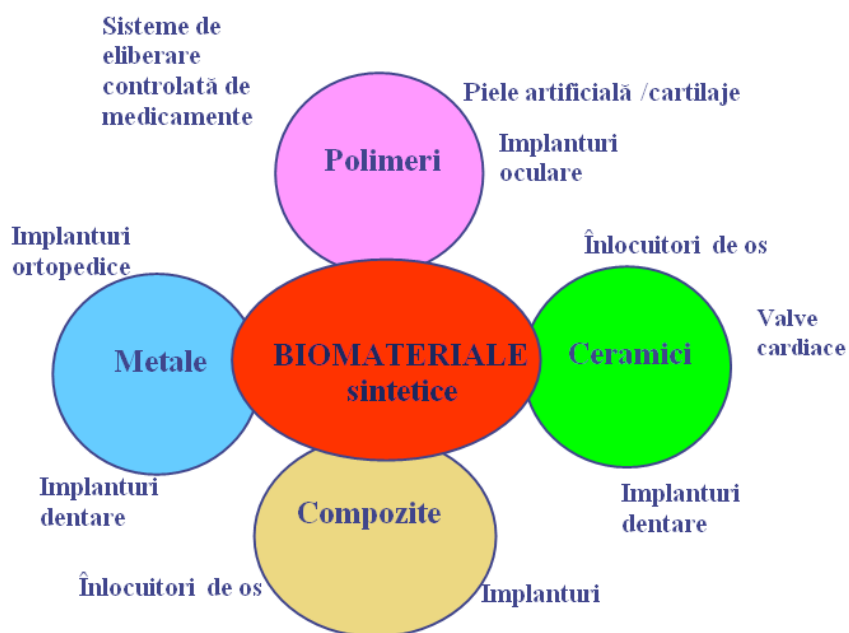


Figura I.2. Biomateriale sintetice – clasificare și o serie de utilizări

Institutul American de Fizică a propus în anul 1996 ca biomaterialele naturale să se numească *biomateriale*, spre a le deosebi de cele sintetice, numite și *materiale biomedicale*.

În ultimul timp se pune tot mai mult accent pe înlocuirea materialelor sintetice utilizate în medicina umană și veterinară cu materiale *biosintetice* sau *bioartificiale*. Aceste materiale au în componența lor cel puțin o componentă naturală care are scopul de a mări gradul de biocompatibilitate al materialului respectiv și de a grăbi procesul de vindecare a zonei afectate de boală sau traumatism.

Componenta naturală a materialelor bioartificiale poate fi o proteină (de exemplu: collagen, fibronectină, elastină etc.), un polizaharid din clasa glicozaminoglicanilor (de exemplu: acid hialuronic, condroitin sulfat, heparină, heparan sulfat etc.), o secvență peptidică cu rol în recunoașterea celulară sau în procesul de adeziune. Aceste componente sunt cel mai adesea

macromolecule ale matricei extracelulare ale țesuturilor cu care materialele intră în contact și care sunt implicate în procesele de vindecare.

II. După interacțiunea lor cu mediul biologic (cu organismul viu) există următoarele tipuri de biomateriale:

- 1) *materiale bioinerte* (sau inerte chimic): sunt materiale care nu provoacă răspuns sau provoacă un răspuns minim din partea gazdei, deci nu interacționează cu țesutul viu când sunt puse în contact direct cu osul sau sunt separate de acesta printr-un strat subțire. Materialele bioinerte au o foarte mică interacțiune chimică cu țesuturile adiacente. Țesuturile pot adera la suprafața acestor materiale inerte fie natural (prin creșterea acestora în microneregularitățile suprafeței - fenomen numit *osteointegrare*), fie indus (prin folosirea unui adeziv special, de exemplu, acrilatul).

Ex.: titanul, tantalul, polietilena, porțelanul dentar, alumina (Al_2O_3) etc.

- 2) *materiale bioactive*: sunt materiale care realizează interacțiuni fizico - chimice cu țesutul viu și dau răspunsuri benefice, cu refacerea în zona de contact și stimularea creșterii de celule endoteliale, deci a unui nou țesut viu. Aceste materiale sunt bioactive datorită legăturilor pe care acestea le realizează în timp cu țesutul osos și în unele cazuri cu țesutul moale. În particular, are loc o reacție de schimb de ioni între materialul bioactiv și lichidele corpului, prin care particule de material difuzează în lichid și invers, rezultând în timp un strat biologic activ care este chimic și cristalografic echivalent cu structura osoasă. De asemenea, materialele bioactive par să fie răspunsul ideal în cazul fixării oaselor în urma fracturilor, dar nu sunt potrivite în cazul implanturilor de articulații, acolo unde gradul de frecare dintre materialele în contact este foarte mare.

Ex.: materiale sticloase, ceramice, hidroxiapatita, compozite care conțin oxizi de siliciu (SiO_2), sodiu (NaO_2), calciu (CaO), fosfor (P_2O_5) etc.

- 3) *materialele biodegradabile* (sau bioresorbabile): sunt materiale astfel concepute încât să poată fi ușor absorbite de organism și înlocuite treptat de țesuturile adiacente (țesutul osos sau pielea) în urma unui proces de dizolvare / resorbție. Acest tip de materiale sunt folosite și în cazul transportului de medicamente sau în cazul structurilor implantabile biodegradabile (cum ar fi ața chirurgicală).

Ex.: fosfatul tricalcic, acidul copolimeric polilactic - poliglicolic, unele metale etc.

III. După scopul aplicației medicale, respectiv în funcție de natura țesutului la a cărui refacere contribuie, biomaterialele, naturale sau sintetice, se clasifică în:

- *biomateriale pentru înlocuire de țesut dur* (oase, dinți, cartilagii) – utilizate în ortopedie, dentistică;
- *biomateriale pentru înlocuire de țesut moale* (piele artificială, vase de sânge, ficat, ochi, inimă, ligamente) – utilizate în cardiologie, oftalmologie etc.;
- *biomateriale cu funcții specifice* – spre exemplu, biomateriale utilizate pentru realizarea de membrane pentru transport de medicamente și sânge, membrane de dializă, stimulare cardiacă, plămân artificial, biomateriale de diagnostic, terapie, instrumentație etc.

IV. După localizare, biomaterialele se clasifică în:

- *intracorporale* – realizate sub formă de dispozitive complexe de stimulare a proceselor fiziologice (rinichi artificiali pentru dializa sângelui, plămân artificial de oxigenare a sângelui, inimă artificială, pancreas artificial pentru eliberare de insulină), sub formă de dispozitive semipermanente sau pentru dispozitive temporare;
- *paracorporale* – utilizate la interfața cu mediul biologic;
- *extracorporale* – utilizate pentru transportul sângelui și a lichidelor transfuzabile, containere farmaceutice, tuburi, seringi, instrumente chirurgicale, materiale de împachetare (sterile și nesterile).

V. După forma de prezentare a biomaterialului, se disting: fluide injectabile, capsule, filme poroase sau fibroase, plăci compacte, tuburi, fire sau fibre, geluri, micro- și nanoparticule etc.

VI. Clasificarea imunologică a biomaterialelor pentru implanturi:

- *biomateriale autologe (autogene)*: se obțin prin autoplastie (de la același individ); se utilizează pentru transplanturi de dinți, replantări de dinți, transplanturi de oase;
- *biomateriale homologe (alogene)*: se obțin prin homoplastie (de la un alt individ al aceleiași specii); se utilizează pentru realizarea de bănci (rezerve) de oase, conservare cialitică, liofilizare;
- *biomateriale heterologe (xenogene)*: se obțin prin heteroplastie (de la un individ din altă specie); așa sunt: osul devitalizat, osul deproteinizat, carbonatul de calciu coralier (greafa din coral), colagenul, gelatina etc.
- *biomateriale aloplastice*: sunt materiale sintetice ce se obțin prin aloplastie (prin metode chimice); așa sunt: ceramica, hidroxiapatita, fosfatul tricalcic, materialele plastice, metalele, aliajele metalice etc.

În medicina reparatorie se utilizează o diversitate amplă de biomateriale. Alegerea materialului pentru o aplicare practică în medicină rămâne în continuare un factor cheie în proiectarea și dezvoltarea de implanturi și dispozitive medicale. În prezent, peste 50 de biomateriale de origine sintetică sau naturală sunt utilizate în medicină, acoperind o mare varietate de aplicații. În tabelele de mai jos (Tabelul I.1, I.2 și I.3) se prezintă o parte dintre aplicațiile biomaterialelor.

Tabelul I.1. Aplicațiile biomaterialelor în medicină

Domeniul	Exemple
înlocuirea unei părți bolnave sau vătămăte	articulații artificiale de șold, rinichi artificiali
asistarea la vindecare	suturile, plăcile și șuruburile la os
îmbunătățirea funcției unui organ	stimulator cardiac, lentile de contact
corectarea anomaliilor funcționale	tijă verticală Harrington
corectarea unor probleme estetice	mamoplastie de mărire, mărirea bărbiei
ajutor în stabilirea diagnosticului	sonde, tuburi de drenaj
ajutor în aplicarea tratamentelor	tuburi de drenaj, canule

Tabelul I.2. Biomateriale folosite în diferite organe ale corpului uman

Organul	Exemple
inimă	stimulator cardiac, valvă artificială de inimă
plămân	aparat de oxigenare (plămân artificial)
ochi	lentile de contact, înlocuirea cristalinului
ureche	agrafe artificiale, corectarea estetică a urechii externe
rinichi	rinichi artificial (aparat de dializă)
vezica urinară	tuburi de drenaj

Tabelul I.3. Biomateriale folosite în diferite sisteme ale corpului uman

Sistemul	Exemple de utilizări
osos	plăci de os, substituent osos, înlocuirea articulațiilor
muscular	suturi
digestiv	suturi
circulator	valve de inimă, stimulator cardiac, vase de sânge artificiale
respirator	aparate de oxigenare (plămân artificial)
tegumentar	suturi, acoperirea arsurilor, piele artificială
urinar	tuburi drenaj, rinichi artificiali
nervos	canal hidrocefal
endocrin	celule pancreatice microîncapsulate

3. Caracteristicile biomaterialelor

Dacă este relativ ușor de a găsi un material care să satisfacă anumite cerințe funcționale, este foarte dificil de a-l găsi pe acela care să fie capabil să-și păstreze performanțele pe o perioadă lungă de timp fără deteriorare, cu efecte nedorite induse în organism.

La introducerea unui material în organismul viu pot apărea o serie de interacțiuni foarte complexe, putându-se identifica patru fenomene specifice ce se constituie unitar în așa numitul **”concept al biocompatibilității”** și anume [2]:

- 1) procese inițiale care au loc la interfața biomaterial ÷ țesutul viu și care sunt strâns legate cu procesele fizico - chimice care au loc în primele minute ale contactului dintre biomaterial și țesutul viu;

- 2) efectul pe care îl are prezența biomaterialului ca și corp străin asupra țesutului viu care înconjoară implantul, care poate fi măsurat în orice moment, de la câteva minute la ani;

- 3) efectul pe care îl are țesutul viu asupra biomaterialului prin modificările observate în biomaterial, efect descris sub formă de coroziune sau degradare;

- 4) consecințe ale reacției de la interfață care se văd sistematic pe suprafața corpului sau în anumite zone specifice, recunoscute medical ca dezvoltare de alergii specifice, inițierea unor tumori sau apariția proceselor infecțioase.

Interfața biomaterial ÷ țesut, care este stabilită prin implantare, este aproape inevitabil o interfață material ÷ sânge și evenimentele inițiale sunt dominate de absorbția proteinelor din sânge pe suprafața implantului. La acest contact s-a stabilit că au loc o serie de fenomene fizico - chimice în condiții fiziologice specifice. Natura precisă a mecanismului prin care suprafețele străine (ale biomaterialelor) inițiază coagularea sângelui nu este foarte clară, dar în unele cazuri au putut fi evidențiate fenomene care conduc la acest lucru [2].

Introducerea unui biomaterial în organismul viu determină o interacțiune implant ÷ țesut, care poate genera reacții conflictuale. Acestea pot fi toxice, mecanice, electrochimice și biologice. Se poate ajunge chiar la grave vătămări ale osului sau țesutului adiacent, sau a montajului utilizat. Din cauza acestor fenomene, funcție de calitatea biomaterialului, de locul de implantare și de alte cauze, se produc coroziuni la suprafața implantului, cu pierderea calității acestuia.

În funcție de aplicația medicală la care se pretează, un biomaterial trebuie să prezinte una sau mai multe din proprietățile prezentate în Tabelul I.4.

Tabelul I.4. Principalele caracteristici ale biomaterialelor.

Caracteristica	Comentarii
Biocompatibilitatea	Biologic compatibil cu țesutul gazdă (de exemplu, nu trebuie să provoace respingere, inflamație și răspunsuri imunitare)
Bioactivitatea	Să realizeze ușor o atașare directă biochimică cu țesutul gazdă
Biodegradabilitatea	Timpul de biodegradare trebuie să fie adaptat pentru a se potrivi cu momentul formării țesutului osos
Modul de degradare	Eroziune de suprafață sau de profunzime.
Osteoconductivitatea și osteoinductivitatea	Abilitatea de a sprijini creșterea capilarelor germinale, a țesuturilor perivascular mezenchimale și a celulelor osteoprogenitoare de la gazdă în structura tridimensională a grefei care acționează ca un suport
Structura poroasă	Necesară pentru a maximiza spațiul pentru aderența și creșterea celulară, revascularizare, nutriție adecvată și de alimentare cu oxigen
Structura tridimensională	Pentru suport în procesul de creștere celulară și în transportul de nutrienți și oxigen

Un material adecvat utilizării în medicină trebuie prezinte, după caz, unele caracteristici speciale și să ofere o serie de avantaje:

- integritate mecanică la nivelul țesuturilor acționând ca un suport pentru creșterea țesutului viu;
- controlul răspunsului biologic, prin promovarea de interacțiuni dinamice cu țesuturile înconjurătoare;
- comportarea ca spațiu pentru supraviețuirea celulelor gazdă, facilitarea transportului de substanțe nutritive și de metaboliți, prin maximizarea răspunsului biologic și / sau farmaceutic;
- o bună biocompatibilitate / biodegradabilitate, cu o cinetică de degradare adecvată formării de țesut nou, minimizând astfel toxicitatea atât la nivel de țesut și cât și de răspuns sistemic;
- fezabilitate în producție.

Se poate afirma că succesul unui material utilizat ca implant în organisme vii depinde de o serie de factori ce pot fi clasificați astfel:

- factori legați de biocompatibilitatea materialului și dependența acestuia de proprietățile chimice, fizice, mecanice, optice și electrice ale materialului în sine;
- factori legați de ingineria și design-ul implantului în sine;
- factori legați de manipularea și condiționarea implantului în etapa pre-operatorie;
- factori legați de tehnica chirurgicală aplicată la implantare;
- factori legați de organismul viu în care se face implantarea: starea de sănătate, vârsta, sexul, nutriția și condițiile în care acesta trăiește.

Este important să se țină cont și se importanța stării zonei de implantare, atât într-un context sănătos și neinfectat, cât și într-unul morfologic din punctul de vedere al calității țesutului în care se face implantarea. Rezistența pe termen lung a unui implant este puternic afectată de faza de însănătoșire a organismului viu după realizarea intervenției chirurgicale.

Proprietățile unui biomaterial sunt determinante în asigurarea biocompatibilității unui implant:

- din punct de vedere **chimic** (compozițional), un biomaterial nu trebuie să conțină elemente care să genereze la implantare reacții adverse și/sau inflamatorii. Un aspect important este legat și de eventuala formare pe suprafața implantului, în condiții *in vivo*, a unor structuri și compoziții noi, dependente de interacțiunile care se manifestă între biomaterial și condițiile de mediu specifice zonei de implantare. Natura și caracteristicile fizico – chimice ale acestora pot afecta fiabilitatea pe termen lung a implantului.

- din punct de vedere **structural**, un biomaterial trebuie să aibă o densitate și o porozitate corespunzătoare funcției structurale pe care implantul urmează să o îndeplinească în organismul în care se face implantarea. O importanță deosebită o are natura microscopică a suprafeței implantului.

- **proprietățile mecanice** – un biomaterial, dependent de funcția pe care implantul trebuie să o îndeplinească în organismul viu, trebuie să aibă în mod corespunzător rezistență mecanică, duritate și fiabilitate.

- în cazul aplicațiilor oculare, dermatologice și stomatologice, biomaterialele trebuie să aibă și **proprietăți optice** corespunzătoare.

- un alt aspect important este legat de **prelucrabilitatea** biomaterialului, aceasta influențând ingineria implantului în sine.

3.1. Biocompatibilitatea

Biocompatibilitatea este cea mai importantă caracteristică care trebuie luată în considerație în aplicațiile clinice ale unui biomaterial și care este legată de comportamentul biomaterialelor în diverse contexte. Biocompatibilitatea este corelată cu apariția unui răspuns imun slab al organismului la contactul cu un anumit biomaterial.

Au existat mai multe definiții ale acestui termen, dintre care trei sunt de referință:

„**Biocompatibilitatea** este capacitatea unui material de a elabora un răspuns adecvat în organismul gazdă în cazul unei aplicații specifice” – Williams, 1999 [1].

„**Biocompatibilitatea** este calitatea unui material de a nu induce efecte toxice și de a nu aduce prejudicii asupra sistemelor biologice cu care vine în contact direct” – Dorland’s Medical Dictionary [3].

„**Biocompatibilitatea** presupune acceptarea unui implant artificial de către țesuturile înconjurătoare și de către întregul organism în ansamblu. Aceasta înseamnă că materialul nu trebuie să producă nici o reacție inflamatorie țesutului viu cu care vine în contact” – conform standardului ISO 10993/2003: Evaluarea biologică a dispozitivelor medicale (ISO = The International Standards Organization) [4].

Aceste definiții reflectă evoluția cunoașterii privind modul în care biomaterialele interacționează cu organismul uman și, eventual, modul în care aceste interacții determină succesul clinic al unui dispozitiv medical (de exemplu, stimulatoarele cardiace, înlocuitorii/protezele de șold sau stent etc.). Dar dispozitivele medicale și protezele sunt compuse din mai multe materiale și atunci se pune problema atât a biocompatibilității fiecărui material în parte cât și a dispozitivului în ansamblu, format din ele [5].

Termenul de *biocompatibilitate* a fost menționat pentru prima dată în 1970 de către R.J. Hegyeli în cadrul unei comunicări științifice la *American Chemical Society Annual Meeting* și de C.A. Homsy și colaboratorii săi într-un articol publicat în *Journal of Macromolecular Science – Chemistry* [6]. De atunci, s-a înregistrat o explozie de studii privind atât elaborarea de noi biomateriale biocompatibile, cât și aprofundarea investigațiilor privind interacțiile biomaterial ÷ organismul uman (Figura I.3).

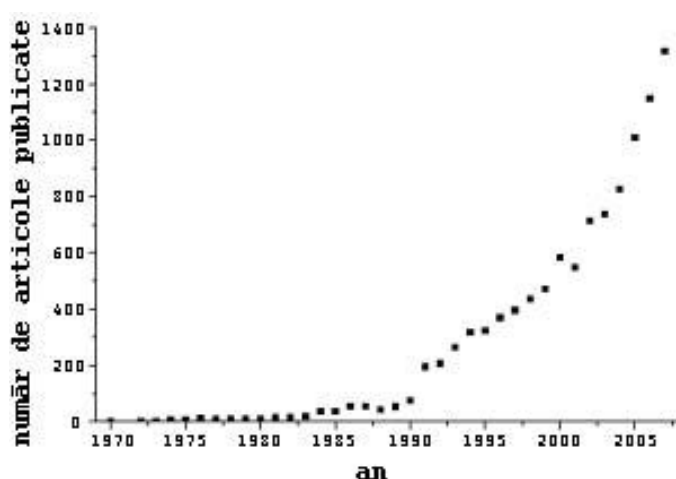


Figura I.3. Numărul de articole publicate anual în reviste recenzate în care apare termenul de „biocompatibilitate” [7]

În 2008, Williams a reevaluat stadiul cunoașterii curente în acest domeniu și a prezentat următoarea definiție a biocompatibilității:

*„**Biocompatibilitatea** este capacitatea unui biomaterial de a îndeplini o funcție particulară pentru a fi utilizat într-o aplicație medicală fără a dezvolta efecte nedorite locale sau sistemice la pacient, dar care generează cele mai adecvate răspunsuri celulare sau tisulare ce asigură succesul clinic al unui dispozitiv medical.” [7]*

Cercetătorii Wintermantel și Mayer (1999) [8] au extins definiția biocompatibilității și au ajuns la separarea acesteia în două categorii (Tabelul I.5): **biocompatibilitatea intrinsecă** și **biocompatibilitatea extrinsecă**.

Prin *biocompatibilitatea intrinsecă* se înțelege compatibilitatea dintre suprafața unui implant cu țesutul gazdă din punct de vedere chimic, biologic și fizic (incluzând morfologia suprafeței).

În ceea ce privește *biocompatibilitatea extrinsecă* (sau funcțională), acesta se referă la proprietățile mecanice ale materialului, cum ar fi modulul de elasticitate, caracteristicile de deformare și transmiterea optimă a solicitărilor la interfața dintre implant și țesut. Condiționarea optimă dintre biomaterial și țesutul viu este atinsă atunci când compatibilitatea suprafeței și compatibilitatea structurală sunt îndeplinite.

Tabelul I.5. Biocompatibilitatea și factorii determinanți ai acesteia

Biocompatibilitate	Factori determinanți
<i>Intrinsecă</i>	insolubilitate rezistența la coroziune la un pH = 6,6 - 7,5 neutralitate electrică rezistență mecanică
<i>Extrinsecă</i>	biostabilitate formă macroscopică structură micromorfologică de suprafață

Un biomaterial poate să aibă toate caracteristicile mecanice, fizice și chimice cerute de o aplicație medicală, dar la contactul cu mediile biologice, inclusiv cu organismul uman, el găsește condiții fiziologice particulare cu care interacționează prin procese specifice, precum difuzia de ioni și fluide, drenaj limfatic, circulația sângelui, dar și prin mecanisme fiziologice (locale și sistematice) mai puțin previzibile. Aceste reacții specifice fac ca materialul să fie sau nu tolerat de mediul respectiv. Mai mult, în același organism uman, aceste condiții mecanice, fizico - chimice și fiziologice variază într-un domeniu destul de larg. De exemplu, pH-ul are valoare de 1,2 - 3 în suc gastric, până la 7,15 - 7,4 în sânge și 6 - 8 în mediul intracelular; de asemenea,

temperatura are valoare normală de 37 °C la nivelul inimii, dar poate să fie 40 - 42,5 °C în cazul anumitor boli [9].

Succesul actului medical este asigurat numai de interacția biomaterial ÷ organism viu, adică *biocompatibilitatea material ÷ mediu biologic*.

Un material care îndeplinește la început toate cerințele de biocompatibilitate poate să piardă în timp aceste calități nu numai datorită unor procese de uzură, oboseală sau degradare, dar și pentru că țesuturile înconjurătoare, inițial sănătoase, se îmbolnăvesc sau pur și simplu îmbătrânesc.

Indiferent de aplicația medicală, **un material biocompatibil trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:**

- să nu fie toxic;
- să nu provoace efecte alergice, cancerigene, teratogene (teratogeneza se referă la producerea de defecte morfologice la făt);
- să nu provoace fenomene de respingere de către organism;
- să nu modifice compoziția sângelui și să nu perturbe mecanismul coagulării (să fie hemocompatibil);
- să nu modifice pH-ul biologic;
- să nu provoace sedimentări în țesuturi și biodegradări [9].

Biocompatibilitatea unui implant depinde de numeroși factori precum: starea generală de sănătate a pacientului, vârsta acestuia, permeabilitatea țesutului, factori imunologici și caracteristicile implantului (rugozitatea și porozitatea materialului, reacțiile chimice, proprietățile de coroziune, toxicitatea acestuia).

Din punct de vedere chimic, materialele biocompatibile trebuie să fie stabile și să aibă o bună rezistență la coroziune, având în vedere particularitățile solicitărilor la care sunt supuse în corpul uman:

- compoziția mediului intern variază continuu, având un caracter de la bazic la acid; are loc și o coroziune microbiologică, imposibil de estimat în condiții de laborator;
- în funcție de destinație, unele materiale sunt supuse solicitărilor mecanice constante (generând coroziunea sub tensiune) sau ciclice (caz în care apare coroziunea la oboseală);
- la aliajele metalice dentare apare pregnant fenomenul de coroziune electrochimică.

Din punct de vedere fizic, o mare importanță o are conductivitatea termică. Datorită lipsei electronilor liberi, țesuturile au o conductibilitate termică mică, ceea ce duce la evitarea șocurilor termice. De aceea, materialele biocompatibile sunt cu atât mai bune cu cât conductivitatea lor termică este mai mică. În caz contrar, pentru realizarea acestui deziderat, între implant și țesut se poate introduce un izolator termic.

În țesuturile umane, o importanță deosebită o prezintă desfășurarea proceselor de coroziune electrochimică în serul sanguin la temperatura de 37 °C. Aceste procese de coroziune electrochimică prezintă, pentru diferite materiale metalice, următorul șir de valori ale potențialului ABE (Anodic Back Electromotive Force = Forță Electromotoare Anodică de reacție) prezentat în Tabelul I.6.

Tabelul I.6. Potențiale ABE ale unor metale și aliaje metalice.

Materialul	Potențial ABE [mV]	Materialul	Potențial ABE [mV]
Titan	+ 3500	Zirconiu	+ 320
Niobiu	+ 1850	V2A	+ 300
Tantal	+ 1650	Nichel	+ 200
Platină	+ 1450	Inox (17 % Cr)	+ 75
Paladiu	+ 1350	Cupru	- 30
Radiu	+ 1150	Staniu	- 200
Iridiu	+ 1150	Cobalt	- 350
Aur	+ 1000	Oțel carbon	- 480
Crom	+ 750	Fier	- 500
Vitaliu (Cr-Co-Mo)	+ 650	Zinc	- 1150

Din acest punct de vedere, se consideră că limita de biocompatibilitate se situează în jurul unui potențial ABE de 300 mV. După cum se poate observa din tabelul de mai sus, materialul cu cel mai înalt potențial ABE este titanul, urmat de niobiu, tantal și platină.

Dar, pe lângă un potențial ABE înalt, metalele biocompatibile trebuie să îndeplinească și alte cerințe. Astfel, cercetări citologice asupra unor culturi de celule vii în ceea ce privește eventuala toxicitate a materialelor metalice au arătat că, din cele aproximativ 70 de metale ale sistemului periodic al elementelor, doar 5 sunt tolerate de către celule, fără a avea loc o încetinire a dezvoltării acestora.

Astfel, sunt considerate netoxice: titanul, tantalul, zirconiul și limitat niobiul. Vitalitatea celulelor se conservă, deoarece și oxizii sau eventualii produși de coroziune ai acestor metale sunt netoxici. La celălalt pol se situează metalele cu o acțiune puternic nocivă sub acest aspect, cum sunt: cobaltul, nichelul, cuprul, vanadiul și stibiul.

Dintre toate metalele se poate afirma faptul că titanul prezintă proprietăți favorabile, atât din punct de vedere fizico - chimic, cât și mecanic.

Deoarece homeostazia răspunsului imun și mecanismele de reparare ale organismului sunt procese deosebit de complexe, aprecierea biocompatibilității unui material ar trebui să se realizeze prin studii extrem de laborioase care să presupună investigații pe animale înainte de tentativele clinice, strict monitorizate. Presiunile create de companiile producătoare în vederea lansării pe piață a unui dispozitiv medical au condus la realizarea unei set de teste *in vitro*,

prezentate prin ISO 10993 [4,10] (sau alte standarde similare) pentru validarea biocompatibilității. Totuși, aceste teste *in vitro* constituie numai prima etapă în cadrul unui proces complex de validare, fiind urmat de testele pe animale și în final de tentative clinice care pot stabili dacă unele materiale sunt biocompatibile pentru a fi incluse în constituția unor implanturi sau dispozitive de eliberare controlată a medicamentelor.

Testele de biocompatibilitate care supervizează calitățile unui biomaterial, după recomandări din normativele ISO – 10993 și EN – 30993 [10], intervin cu următoarele precizări:

- biocompatibilitatea materialelor în contact cu organismul viu se stabilește prin teste de laborator (*in vitro* și *ex vivo*), teste preclinice (*in vivo*) pe animale, iar în final prin teste clinice (*in vivo*) pe organisme umane;

- testele se realizează într-o ordine foarte precisă, în aceleași condiții de pH, temperatură etc., ca în organismul uman;

- anumite teste se pot realiza atât *in vitro* cât și *in vivo*, ele fiind complementare;

- testele sunt diferite, după cum materialele sunt în contact cu organismul viu pe durată limitată (24 h), prelungită (24 h – 30 zile) și permanentă (peste 30 zile);

- testele se fac cu materiale de referință (de control), procesate în aceeași manieră, cu aceeași compoziție chimică, sterilizate prin aceeași tehnică; este indicat ca materialul să nu fie nici cel mai performant, dar nici cel mai modest din punct de vedere al proprietăților de biocompatibilitate [9].

Mecanismul biocompatibilității:

În studiile ingineriei tisulare, biocompatibilitatea unei structuri «*scaffold*» (sau matrice) se referă la capacitatea ei de a fi suport pentru cultivarea celulelor, de a permite realizarea unei activități celulare adecvate, incluzând funcționarea sistemelor de semnalizare moleculară și mecanică pentru a permite o regenerare optimă a țesutului fără a dezvolta efecte nocive asupra celulelor sau a induce răspunsuri locale sau sistemice, nedorite, într-un eventual organism gazdă.

Biocompatibilitatea unui material artificial introdus în organismul viu este un fenomen extrem de complicat, care implică procese care țin de medicină, știința suprafețelor, știința materialelor și biotehnologie moleculară.

Când un implant (deci un corp străin) este introdus în organismul viu, atunci răspunsul natural al organismului este de a respinge sau de a izola corpul străin. Gradul de respingere este parțial dependent de biocompatibilitatea materialului din care este alcătuit corpul străin.

În momentul în care biomaterialul este plasat în țesut se declanșează o serie de evenimente la nivel molecular și celular ce conduc la încapsularea sa și la izolarea de țesutul înconjurător. Această serie de evenimente este cunoscută sub numele de *reacție a corpului străin*

(Foreign Body Reaction, FBR) și poate limita biocompatibilitatea dispozitivului global și funcțiile sale.

În timp de câteva secunde după ce implantul a fost introdus în organism, se formează pe suprafața solidă un *biostrat* (numit și strat proteinic hidratat) constând în apă, proteine și alte biomolecule din lichidul fiziologic (biolichid) cu care vine în contact implantul (Figura I.4). Edemul cauzat de procedura chirurgicală de implantare și de o serie de chemoattractanți (celule de apărare a organismului în caz de infecție) duce la emigrația leucocitelor din sânge și acumularea lor suprafața biomaterialului. Pe parcursul a 6 – 7 zile de la implantare, celulele vii din țesutul din jurul implantului migrează spre suprafața acestuia, fapt ce conduce la apariția unor mici celule multinucleate (small multinucleated Foreign Body Giant Cells, FBGC) pe suprafața biomaterialului. Interacțiunea dintre suprafața implantului și celulele vii este, așadar, mediată prin intermediul acestui biostrat.

Este important de remarcat că aceste depuneri celulare pot izola implantul de restul țesutului interstițial și pot adesea să se contracteze, ceea ce ar putea conduce la efecte adverse față de funcțiile dispozitivului medical.

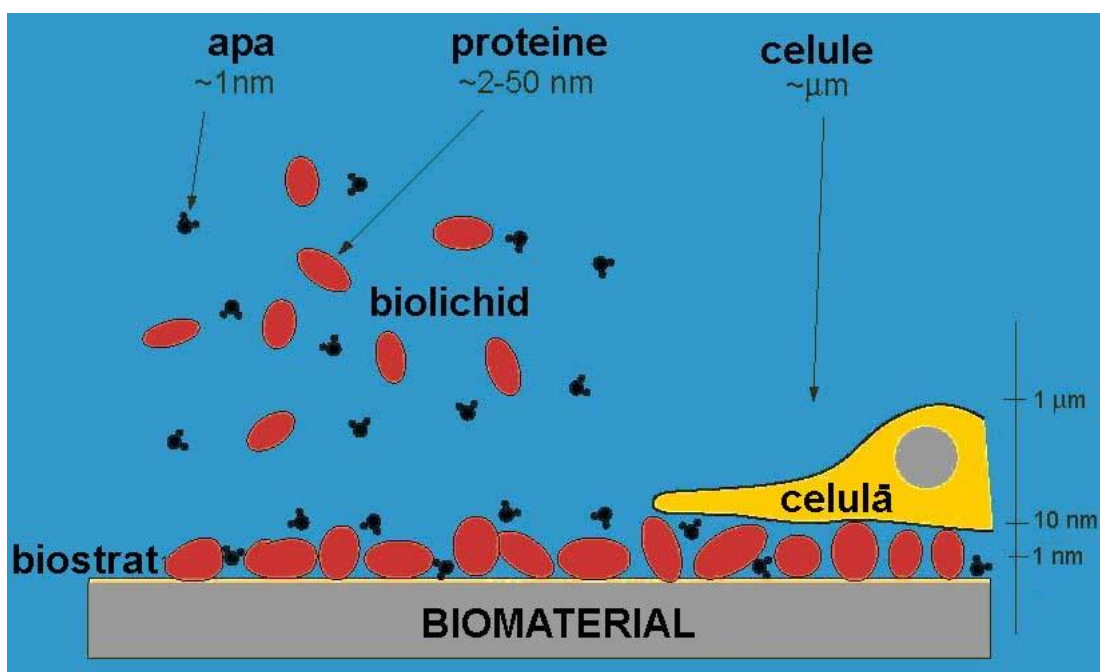


Figura I.4. Formarea biostratului la interfața implant (biomaterial) și lichidul fiziologic

Proprietățile chimice și topologice ale suprafeței implantului influențează puternic proprietățile biostratului și această influență trebuie să fie înțeleasă și controlată în scopul optimizării biocompatibilității materialului folosit. Relevant în studiul biocompatibilității este faptul că proteinele și celulele au mărimi de ordinul nano- și micrometrilor, fapt ce necesită

abordări extrem de delicate. De o importanță egală sunt proprietățile celulelor, de exemplu, capacitatea acestora de a comunica prin intermediul matricei extracelulare cu moleculele semnal (molecule folosite în procesul de sinteză a celulelor vii). În timpul vindecării țesutului, numeroase molecule semnal bioactive controlează formarea țesutului, iar unele proteine au demonstrat capacitatea de a stimula vindecarea în apropierea implantului. Toate aceste mecanisme contribuie la răspunsul țesuturilor către implant și pot determina dacă organismul acceptă implantului sau nu, dacă este biocompatibil.

3.2. Bioactivitatea

În ultimul deceniu, cercetările din ingineria tisulară au fost concentrate în direcția de utilizare a implanturilor cu fixare bioactivă. Fixarea bioactivă este definită ca o aderare interfacială a unui implant la țesutul viu, prin formarea unui strat biologic activ (de ex., de hidroxiapatită) pe suprafața implantului [11].

***Bioactivitatea** este caracteristica unui biomaterial utilizat pentru confecționarea unui implant de a forma legături cu țesuturile vii adiacente.*

Așa cum s-a prezentat într-un paragraf anterior, din punctul de vedere al comportării biomaterialelor în condiții specifice de implantare în organisme vii, acestea se pot clasifica în biomateriale bioactive și bioinerte.

*Un **material bioactiv** este definit ca fiind un material care determină o anumită reacție biologică la interfața material ÷ țesut viu, ceea ce duce la formarea de legături între țesuturi și material [12].*

***Materialele bioinerte** se caracterizează prin inerție chimică și duritate mare. Acestea formează la suprafața implantului un strat neaderent de țesut fibros.*

Bioactivitatea unui material este considerată a fi optimă dacă materialul promovează pe suprafața sa formarea unui țesut normal (Figura I.5), propriu organismului și, în plus, acesta participă la formarea unei interfețe continue (Figura I.6), capabile să suporte sarcinile care apar în mod normal pe poziția de implantare.

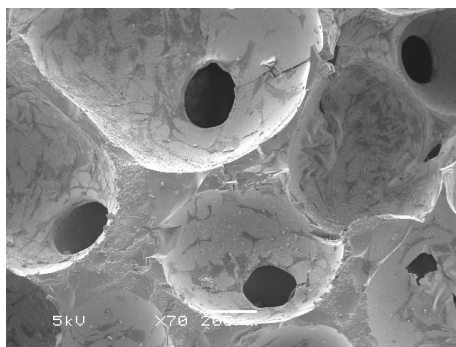


Figura I.5. Celule osoase crescute pe o sticlă bioactivă – imagine microscopică [13]

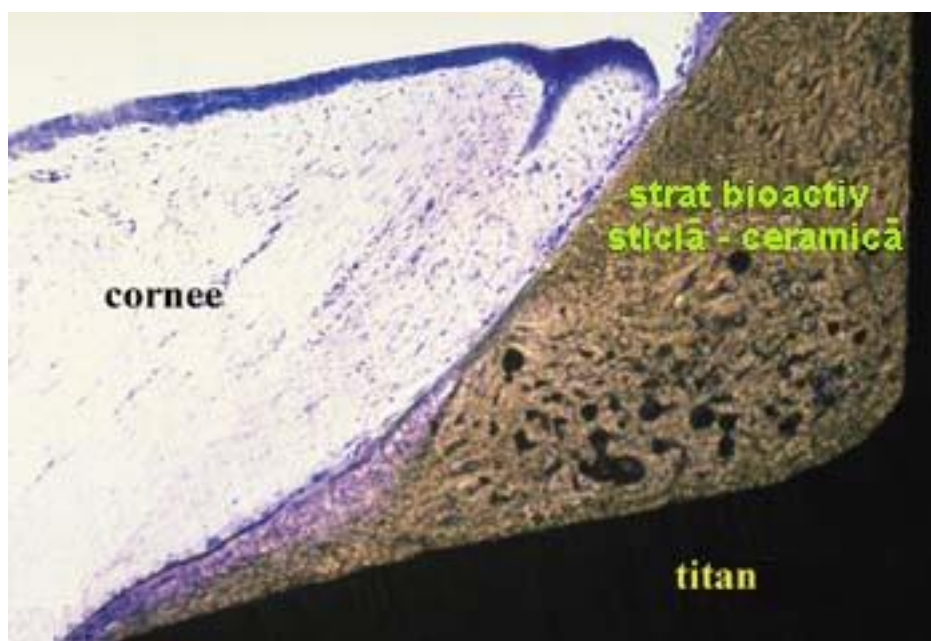


Figura I.6. Implant cornean din titan acoperit cu un strat bioactiv de ceramică sticloasă: imaginea microscopică prezintă aderența foarte bună a acestui strat la nivelul țesutului corneei; celulele epiteliale corneene nu prezintă dezvoltări în zonele limitrofe implantului, fapt ce constituie un semn al bunei legări, bioactive, a țesutului de materialul protezei [14]

Nivelul bioactivității unui material în contact cu țesutul viu (de ex., os) sau gradul său de bioactivitate se apreciază prin indexul de bioactivitate (I_B). Acesta se definește ca fiind timpul necesar pentru ca mai mult de 50 % din interfața materialului să realizeze legături cu țesutul viu adiacent ($t_{0.5bb}$):

$$I_B = \frac{100}{t_{0.5bb}} \quad (1)$$

Materialele care prezintă pentru I_B o valoare mai mare de 8 (de exemplu, Bioglass - biosticlă), pot realiza legături cu țesuturi atât moi (soft) cât și tari (hard). Materialele cu o valoare

I_B cuprinsă între 0 - 8 (de exemplu, hidroxiapatita sintetică), pot realiza legături numai cu țesuturi tari.

Materiale de bioactive sunt de obicei anumite compoziții anorganice (precum ceramica, sticlele bioactive - bioglass), organice și compozite, naturale sau sintetice.

Materialele ceramice bioactive au fost larg utilizate ca substitute osoase pe parcursul timpului. Dintre aceste bioceramici, ortofosfații de calciu reprezintă categoria cea mai utilizată, aceștia având un potențial biochimic deosebit de cativ. Cei mai utilizați sunt hidroxiapatita și fosfatul tricalcic. O atenție particulară a fost acordată hidroxiapatitei datorită bioactivității acesteia foarte ridicate [15].

3.3. Osteoconductivitatea

Pentru a înțelege termenii de osteoconductivitate și osteoinductivitate, trebuie amintit faptul că osul natural este compus din nanocristale sau, mai precis, nano-discuri, în care componenții de bază sunt fosfații de calciu în variantele: hidroxiapatită (HA), fosfatul tricalcic (TCP) etc.

Fosfații de calciu au fost utilizați încă din anii 1890 în scopul stimulării regenerării osoase, însă rezultate pozitive au fost obținute abia după ce Albee a descoperit în 1920 că fosfatul tricalcic stimulează formarea osoasă. Adevăratul progres în această direcție a avut loc abia în perioada anilor 1970 - 1980, când s-a descoperit că biosticla (Bioglass - sticla conținând fosfat de calciu) și ceramica hidroxiapatitică sunt osteoconductive.

În prezent, în cercetările cu aplicații medicale necesare reparațiilor osoase se folosesc biomateriale (precum fosfații de calciu) cu rolul de a construi materialul osos.

Se cunoaște foarte bine faptul că biomaterialele pe bază de fosfați de calciu ghidează sinteza osoasă și formează o legătură strânsă cu noul os, fiind de aceea prin definiție **osteoconductive** [16].

Termenul de osteoconductivitate are diferite înțelesuri, funcție de domeniul în care se folosește.

*În sens clinic, **osteoconductivitatea** semnifică o creștere osoasă dinspre țesutul osos gazdă înspre implant. Datorită acestui înțeles, orice material (precum fosfații de calciu, chiar și polimerii) poate fi osteoconductiv, dacă prezintă capacități de regenerare a osului în sine.*

*În știința biomaterialelor, **osteoconductivitatea** are înțelesul de creștere dinspre osul gazdă spre implant și formarea osoasă controlată pe suprafața materialelor, având ca rezultat „legarea” osoasă. Această ultimă proprietate („legarea” osoasă) mai poartă numele și de „bioactivitate” sau „osteointegrare”.*

În practică, absența altor țesuturi între nou-formatul țesut osos nou format și suprafața biomaterialului este utilizată pentru a identifica un biomaterial ca fiind osteoconductiv [16].

Orice material osteoconductiv formează *in vivo* un strat de apatită biologică pe suprafața lui, pe care se atașează apoi ușor celulelor osteogenice (celule care iau parte la procesul de dezvoltare și reorganizare a țesutului osos în condiții normale) și formează noul os (Figura I.7). Biomaterialele osteoconductive sunt materiale potrivite pentru grefe, care asigură continuitatea osului “reparat”, atât structural cât și mecanic.

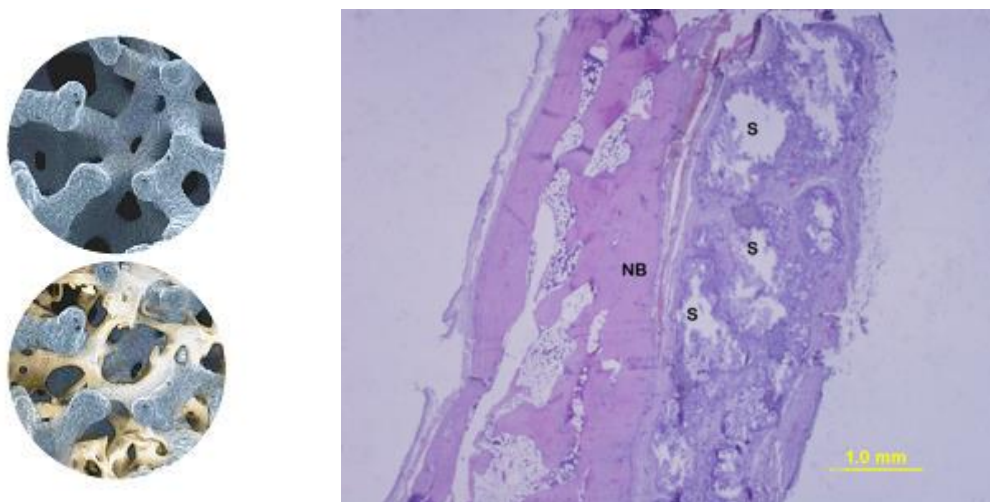


Figura I.7. Osteoconductivitatea:

Stânga: sus - strat de apatită biologică depus pe suprafața unui biomaterial; jos - pe acest strat se atașează celule osteogenice ce conduc la formarea noului os [17];

Dreapta: imagine microscopică ce prezintă histologia unui implant din PLGA (acid poli-lactic-co-glicolic) intra-periost de os parietal la 24 de săptămâni după implantare (S = scaffolds, NB = osul nou format) [18].

Materialele osteoconductive au fost dezvoltate atât în diferite tipuri (ceramici de fosfat de calciu, cimenturi de fosfat calcic, acoperiri de fosfat de calciu, biosticlă, ceramici de biosticlă și compozite cu fosfat calcic), cât și în diferite forme (blocuri poroase sau dense, particule, granule etc.) pentru a asigura cerințele clinice.

Biomaterialele osteoconductive sunt materiale potrivite pentru grefe osoase, acestea acționând ca un șablon pentru formarea osoasă și formează o legătură directă cu osul [16]. Totuși, biomaterialele osteoconductive suportă pasiv regenerarea osoasă și nu stimulează pozitiv formarea osoasă. Formarea osoasă ghidată pe materiale osteoconductive este limitată în materie de distanță și de aceea biomaterialele osteoconductive în sine nu pot repara defecte osoase

majore. Pentru repararea defectelor osoase mari, formarea osoasă la distanțe mari față de țesutul afectat se realizează prin osteoinducție.

3.4. Osteoinductivitatea

În afara proprietăților osteoconductive, s-a descoperit faptul că unele biomateriale posedă anumite caracteristici fizico-chimice ce induc formarea osoasă în sit-uri neosoase și de aceea sunt considerate **osteoinductive** [16].

Osteoinducția este un tip de formare osoasă care nu începe direct de la celulele osteogenice. Aceasta include două etape: mai întâi diferențierea celulară de la celule non-osteogenice la celule osteogenice și apoi morfogeneza osoasă.

Exemplul tipic îl constituie formarea osoasă indusă de proteinele morfogenetice (BMP, din termenul englez „Bone Morphogenetic Protein”) sau de o matrice conținând BMP [16].

Formarea osoasă la nivelul țesuturilor moi (mușchi sau țesut subcutanat), unde nu există celule osteogenice, este o dovadă a osteoinducției și este adesea folosită ca metodă de investigare a proprietăților osteoinductive ale biomaterialelor (Figura I.8). Dacă materialul cauzează o formare osoasă după implantare într-un sit neosos, atunci biomaterialul este definit ca fiind osteoinductiv.

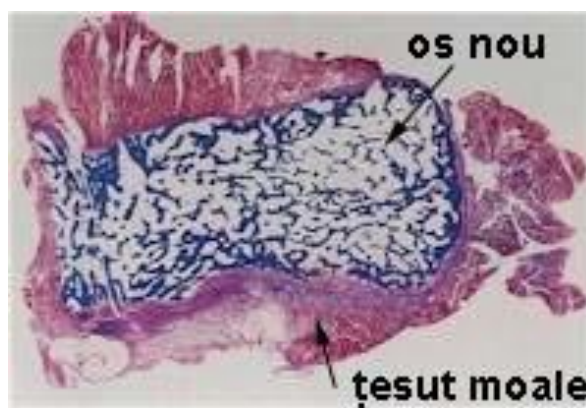


Figura I.8. Formarea osoasă la nivelul țesuturilor moi (mușchi sau țesut subcutanat), unde nu există celule osteogenice, este o dovadă a osteoinducției
– imagine microscopică [19]

Primele teste care au dovedit bioinducția s-au realizat în 1990, când Yamasaki a implantat hidroxiapatită ceramică subcutanat unui câine și a observat o formare osoasă. În

următorii ani tot mai mulți cercetători au obținut rezultate care implicau formarea osoasă la implantare de hidroxiapatită subcutanat la câini sau babuini. Mai târziu, s-a prezentat formarea osoasă indusă de ceramici de fosfat calcic, altele decât hidroxiapatita (HA), cum este cazul ceramicii bifazice de fosfat de calciu (TCP/HA), α -TCP, β -pirofosfat calcic, ceramică TCP, ciment de fosfat de calciu, sticla ceramică și metal acoperit cu fosfat de calciu la câine. S-au prezentat date de osteoinducție în cazuri de porci, capre, oi, iepuri, șoareci și chiar oameni [16].

Deși numeroase biomateriale de fosfat de calciu au fost prezentate ca inducând formare osoasă în sit-uri neosoase, potențialele osteoinductive ale acestora sunt diferite.

Potențialul osteoinductiv, care indică abilitatea biomaterialelor de a induce formarea osoasă caracterizată prin momentul apariției și cantitatea de material osos indusă, se poate aplica pentru a compara capacitatea osteoinductivă a biomaterialelor.

Variația potențialelor osteoinductive în diferite biomateriale sugerează faptul că osteoinducția acestora este dependentă de natura materialului. S-au găsit mai mulți factori de material relevanți pentru potențialele osteoinductive [16,20].

Cei mai importanți factori de material sunt parametrii geometrici (în primul rând porozitatea) ai biomaterialului. Mai întâi, este nevoie de un mediu 3D (macroporozitate) pentru apariția osteoinducției. Osteoinducția apare întotdeauna în interiorul porilor concavi ai unui material poros, sau în neregularitățile adânci și concave ale suprafețelor neșlefuite ale materialelor dense. A doua cerință este ca biomaterialele să aibă o suprafață microstructurată, în care microporozitatea să fie cât mai mare.

Un alt factor cu influență asupra potențialelor osteoinductive îl reprezintă chimismul biomaterialului. Chiar dacă au capacități de a dezvolta aceeași structură de macro- și micropori, unele biomateriale au un potențial osteoinductiv mai mare decât altele, evident aceasta fiind în legătură cu procesele fizice și chimice care au loc la interfața de interacție.

3.5. Biodegradabilitatea

***Biodegradabilitatea** reprezintă proprietatea unui material (în special materiale plastice) de a-și modifica structura chimico - morfologică sub acțiunea diverselor specii de microorganisme.*

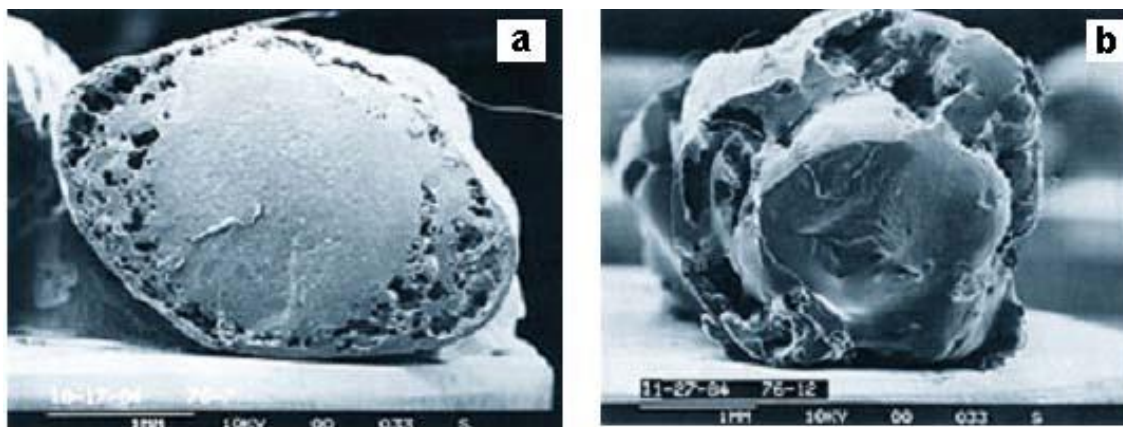


Figura I.9. Biodegradarea unui implant polimeric introdus în corpul unui șobolan după: 9 săptămâni de la inserție (a) și după 16 săptămâni de la inserție (b)

Atacul microorganismelor asupra materialelor plastice are loc printr-un mecanism complex care este ierarhizat pe trei nivele în funcție de alterarea suportului. Astfel biodegradarea primară se caracterizează prin aceea că determină modificări numai la nivelul grupelor funcționale ale unui polimer fără a afecta catena principală. Biodegradarea parțială determină degradarea unei substanțe polimerice tradusă prin fragmentarea volumului concomitent cu o digestie redusă a suportului. Biodegradarea completă implică digestia completă a suportului macromolecular concomitent cu formarea unor produse secundare de reacție.

Conferirea caracteristicilor de biodegradabilitate se referă atât la produsele obținute din polimeri proaspeți cât și din deșeurile de polimeri (de obicei în amestec). Într-o situație ideală, produsul trebuie să-și păstreze caracteristicile fizico - mecanice pe toată perioada de utilizare și abia ulterior să se manifeste proprietatea de biodegradabilitate concretizată într-o scădere rapidă a indicilor fizico - mecanici până la completa integrare în mediul natural. În acest context este foarte importantă urmărirea produșilor rezultați prin degradare care la rândul lor nu trebuie să producă efecte negative, uneori mai nocive decât prezența polimerului sintetic.

Implanturile biodegradabile sunt folosite din ce în ce mai mult în domeniul medicinei reparatorii. În zilele noastre, s-a introdus în practică o varietate mare de implanturi, cum ar fi: șuruburile de interferență, broșe, suturile, ancorele de sutură și dispozitive de reparare meniscală. Aceste implanturi conțin polimeri biodegradabili ai căror materii prime dețin caracteristici deosebite precum degradare progresivă *in vivo*, răspuns la țesutul - gazdă și înlocuirea cu țesut osos. Deoarece aceste dispozitive sunt pe cale să devină implanturile standard pentru mai multe tipuri de proceduri, în special în traumatologia articulară, este esențial să se înțeleagă suportul lor biologic, și, în consecință, indicațiile lor precise.

Implanturile biodegradabile sunt constituite din materii prime pe bază de polimeri, care prezintă caracteristici și reacții tisulare foarte diferite. De asemenea, este important de știut

consistența biologică de bază a acestor materiale, pentru a putea evalua modalitatea corectă de a le folosi în medicina operativă.

Biocompatibilitatea depinde de o gamă largă de factori, de la compoziție la design-ul implantului; așadar, fiecare implant biodegradabil ar trebui testat în funcție de biocompatibilitatea intraosoasă, a țesutului - moale și intraarticulară, iar rezultatele obținute ar trebui analizate individual pentru fiecare dintre tipurile de polimeri utilizate. Se poate considera că este inadecvat să se folosească termenul de biodegradabil pentru toate tipurile de biomateriale.

Mai mult decât atât, studiile *in vivo* pe termen lung sunt necesare și trebuie urmărite până când rămășițele implanturilor au dispărut, iar țesutul osos i-a luat locul. Pentru a afla mai multe informații despre biocompatibilitate în funcție de polimerul ales sau locul implantului, folosirea clinică a implanturilor biodegradabile ar trebui făcută în anumite condiții de studiu și toate rezultatele referitoare la răspunsul țesutului ar trebui evaluate în funcție de un sistem standardizat de clasificare.

4. Știința biomaterialelor

În ultimii ani se constată o explozie de noi informații în domeniul biomaterialelor, atât în ceea ce privește realizarea de noi materiale, cât și în ceea ce privește numărul tot mai mare de cereri de implanturi, proteze sau dispozitive medicale.

Aplicațiile biomaterialelor în domeniul medicinei se datorează în primul rând cerințelor impuse de practica medicală, dar și de continua evoluție a științelor. O corelare permanentă a cercetărilor din domeniile chimiei, biologiei, ingineriei și medicinei conduce *știința biomaterialelor* spre obținerea de materiale noi care să poată rezolva multiplele probleme medicale existente la nivelul actual.

Conform definiției date de Williams (1992):

Știința biomaterialelor se ocupă cu interacțiunile dintre organismele vii și biomaterialele cu care sunt puse în contact direct [1].

Ca o caracteristică a științei secolului 21, cercetările din domeniul biomaterialelor implică o intensă colaborare interdisciplinară între mai multe domenii majore și necesită cunoștințe extinse din zona științelor medicale, știința materialelor, biochimie, inginerie biomedicală și aplicații clinice. După cum domeniul biomaterialelor se ocupă în special cu toate aspectele privind sinteza și prelucrarea materiilor prime, bagajul de cunoștințe acumulate de știința și ingineria materialelor este esențial. Prin urmare, toate fundamentele privind sinteza materialelor, prelucrarea, structura și proprietățile lor sunt necesare în

desfășurarea activității de cercetare în domeniul biomaterialelor. În plus, cercetarea din sfera biomaterialelor pune un accent deosebit pe răspunsurile biologice și reacțiile biochimice ale materialelor sintetizate, concentrându-se mai mult pe comportamentele biologice. Pe de altă parte, principalele obiective ale științei biomaterialelor sunt aplicațiile clinice, deci științele biomedicale devin o parte importantă a cercetării în domeniul biomaterialelor. Acestea includ biologia celulară și biologia moleculară, anatomia, precum și fiziologia umană și animală. De exemplu, în cazul implantelor, interfața dintre biomaterial și țesutul biologic este problema centrală, care trebuie să fie studiată în cele mai intime detalii.

Știința biomaterialelor este un domeniu de interfață între știința materialelor, chimie, fizică, matematică și științele medicale. Domenii precum ingineria tisulară, implantologia și eliberarea controlată a medicamentelor sunt în strânsă legătură cu biomaterialele, însă multe altele ca: sistemele de diagnostic, monitorizare și control (biosenzorii), asistența medicală, utilizează ca materie primă biomaterialele.

Știința modernă a biomaterialelor include mai multe domenii de cercetare, distingându-se următoarele:

- domeniul biomaterialelor cu suprafața modificată – se ocupă cu modificările de suprafață ale materialelor pentru a controla procesul de atașare a celulelor vii și de adsorbție a proteinelor;
- domeniul biomaterialelor inteligente – urmărește obținerea de biomateriale care își pot schimba proprietățile ca răspuns la condițiile de mediu cum ar fi pH-ul, temperatura, și prezența unor specii chimice;
- domeniul biomaterialelor bioactive – este domeniul biomaterialelor care incorporează agenți farmacologici, factori de creștere, factori de adeziune, anticorpi etc. pentru a face materiale biologice active;
- *medicina tisulară (tissue engineering) și regenerativă* – este domeniul ce se ocupă cu înlocuirea de țesuturi sau organe pierdute cu biomateriale, în scopul de regenerare a țesuturilor și de a le restabili funcția normală. **Ingineria tisulară / implantologie** a apărut ca o alternativă promițătoare pentru reconstrucția organelor sau țesuturilor alterate sau distruse în totalitate, care încearcă să elimine complicațiile asociate transplantelor tradiționale. Pentru repararea sau regenerarea țesutului alterat se utilizează substituenți tisulari care pot susține funcția țesutului lezat în timpul regenerării și care se pot integra uneori în țesutul gazdei. Paradigma ingineriei tisulare tradiționale combină agenți bioactivi izolați cu celule izolate într-o matrice alcătuită din biomateriale. Este cunoscut faptul că arhitectura acestei structuri alcătuită din biomateriale poate influența profund reacția celulelor vii.

Aceste domenii nu se exclud reciproc și, prin urmare, biomaterialul ideal poate integra mai multe sau chiar toate caracteristicile de mai sus. Biomaterialul nu numai că apără organismul

împotriva bolii și sprijină țesuturile sau organele slăbite, dar de asemenea, oferă elementele necesare pentru vindecare și reparare, stimulează imunologic organismul, are capacitate regenerativă și interacționează perfect cu corpul viu.

Biomaterialele, la ora actuală, joacă un rol major în înlocuirea sau îmbunătățirea funcțiilor organismului. Design-ul și prepararea materialelor cu structură controlată, ierarhizată după regulile naturale, constituie o nouă etapă în sinteza biomaterialelor, implicând definirea exactă a structurii lor primare cât și a compoziției chimice complexe. Elaborarea unor scheme raționale de terapie cu astfel de compuși, pe baza relațiilor dintre structura chimică și acțiunea biologică, presupune aplicarea unor metode de studiu speciale, particularizate în funcție de natura interacțiunilor de interfață, accesibile doar în cazul unor modele simplificate.

Biomaterialele s-au impus ca domeniu de cercetare deosebit de fascinant și de promițător în cea de-a doua jumătate a secolului XX. Conlucrarea dintre specialiștii în inginerie și medicină a dus la apariția de aplicații biomedicale noi, ce constituie în prezent implanturi și proteze, sisteme de eliberare controlată a medicamentelor, care salvează zi de zi viața a mii de oameni din întreaga lume.

Fiecare ramură a medicinei a beneficiat de pe urma acestor progrese, câteva exemple fiind: chirurgia cardiovasculară (valve cardiace artificiale, stenturi vasculare, cateterism cardiac, angioplastie etc.), ortopedia (proteză de șold, genunchi etc.), oftalmologia (lentile de contact, lentile intraoculare, cristalin sintetic etc.), farmacologia (sisteme de eliberare controlată a medicamentelor) etc.

Bioingineria și biomaterialele reprezintă o importantă zonă de dezvoltare și cercetare. Principiile ingineresti combinate cu design-ul asistat de calculator și tehnicile de vizualizare sau analiză structurală modernă aduc o serie de răspunsuri privind sistemele musculoscheletice și diversele implanturi. Conexiunea strânsă cu chirurgia promovează un transfer mai rapid al tehnologiilor bazate pe cercetare asupra pacientului.

Design-ul a numeroase modele de implanturi chirurgicale, organe artificiale, dispozitive de eliberare controlată a medicamentelor etc. este dependent de biomateriale. Aceste materiale trebuie să prezinte caracteristici funcționale speciale și, de multe ori, trebuie să promoveze și să interacționeze cu funcțiile biologice.

Într-o serie de proiecte de cercetare privind biomaterialele, cercetătorii au utilizat metode clasice de sinteză pentru obținerea unor polimeri noi, în special biodegradabili, pentru utilizări specifice precum eliberarea controlată a medicamentelor, grefe vasculare, materiale specializate pentru chirurgia viscerală, articulară, matrici pentru regenerarea tisulară.

Modificarea suprafețelor, prin procese chimice sau atașarea unor biomolecule, reprezintă o opțiune importantă privind ameliorarea biocompatibilității.

Dezvoltarea de implante artificiale, precum endoprotezele de genunchi și șold, a devenit o activitate internațională importantă, cu impact social, a ingineriei biomedicale. Cercetarea contribuie semnificativ la înțelegerea efectelor forțelor mecanice la recuperarea și locomoția umană și funcționalitatea articulară.

Studii curente urmăresc obținerea de noi materiale pentru implante, precum și interfețele lor biologice și mecanice. Cercetătorii studiază și evenimentele tisulare, celulare sau moleculare ce se petrec în sistemele musculoscheletic sau neuromuscular, ca răspuns la factori biofizici precum încărcarea mecanică sau prezența de implante. O atitudine integrată este prezentă în anumite studii asupra achiziției masei osoase în cursul creșterii, în studii de tip ablațional (retrieval analysis) precum și pe modele analitice ale proceselor implicate. Alte proiecte includ analiza mișcării articulare normale și patologice pentru a ajuta elucidarea fenomenelor de apariție și progresie a afectării degenerative.

Răspunsuri la astfel de întrebări și probleme fundamentale pot deschide ușa către noi soluții terapeutice.

5. Aplicații ale biomaterialelor în medicină

În prezent, în medicina reparatorie se utilizează o diversitate mare de obiecte sau corpuri care substituie organe sau părți mai mari sau mai mici din organismul uman. Exemplele sunt multiple: valvele cardiace, chiar inimi artificiale, lentile corneene, implanturi stomatologice, artere sangvine, implanturi ortopedice etc. Ele înlocuiesc parțial sau total un organ funcțional și asigură aceleași funcții cu acesta și pot fi construite din materiale biocompatibile specifice fiecărui organ în parte. Aceste materiale trebuie să îndeplinească anumite condiții, să aibă o combinație de proprietăți chimice, mecanice, fizice și biologice care să le facă potrivite pentru siguranță în exploatare în mediu fiziologic, un mediu care de obicei este foarte ostil și sensibil.

Ortopedia, chirurgia estetică, oftamologia, chirurgia maxio-facială, cardiologia, urologia și neurologia și practic toate specialitățile medicale utilizează peste 2.000 de produse diferite și peste 10 % din activitățile medicale necesită utilizarea de biomateriale în scopuri de diagnosticare, prevenție și terapie (Figura I.10).

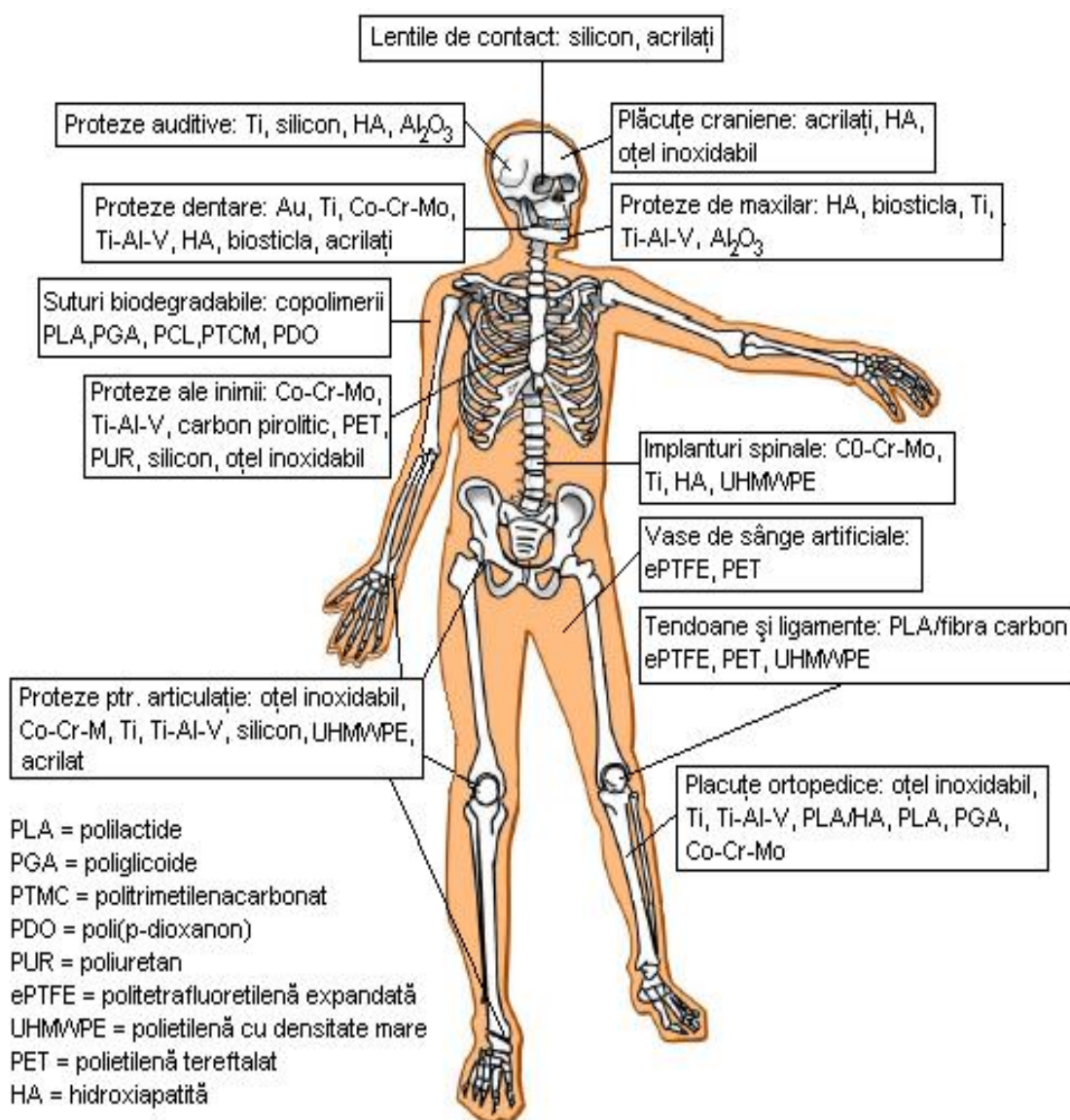


Figura I.10. Aplicații ale biomaterialelor în medicină

În continuare, completând indicațiile din Figura I.10, se prezintă câteva dintre principalele utilizări ale biomaterialelor în diferite domenii medicale:

- în domeniul ortopediei: proteze interne permanente (de reconstrucție), proteze resorbabile (din polimeri bioresorbabili), diferite elemente de sutură și cimenturi pentru fixarea protezelor, înlocuirea articulațiilor cartilaginoase, drenuri chirurgicale, instrumentar chirurgical divers;
- în domeniul medicinei recuperatorii: membrane extracorporale, membrane bioactive (de eliberare controlată), celule artificiale, proteze externe;
- în domeniul oftalmologiei: lentile de contact, lentile intraoculare, corneee artificială;
- în domeniul cardiologiei: valvule mitrale pentru inimă, grefe vasculare artificiale;
- în domeniul dentar: implanturi dentare, material de amprentare și cimenturi dentare, instrumentar dentar;
- în domeniul chirurgiei estetice: implanturi, elemente de sutură bioresorbabile;

- alte aplicații medicale: linii de perfuzie, dispozitive de cateterizare, dispozitive pentru căile respiratorii, căile digestive și căile urinare;
- în domeniul farmaceutic: excipienți pentru diferite forme de administrare medicamentoasă, sisteme cu eliberare retard de medicament, sisteme vectoare de eliberare controlată a substanțelor active, bază pentru emulsii și paste, recipiente diverse de condiționare a medicamentelor;
- în domeniul cosmetic: bază pentru emulsii și creme cosmetice, sisteme complexe de peeling chimic sau mecanic.

Din categoria biomaterialelor folosite pentru realizarea implanturilor și a dispozitivelor medicale fac parte următoarele materiale: polimerii, metalele, ceramicele și compozitele.

O gamă largă de polimeri se folosește în aplicațiile medicale, aceasta datorându-se faptului că aceștia se găsesc sub diferite forme complexe și compoziții (blocuri solide, fibre, filme și geluri). Totuși în cazul implanturilor folosite la protezarea articulațiilor aceste materiale se folosesc mai puțin deoarece ele nu îndeplinesc în totalitate proprietățile mecanice necesare în astfel de cazuri.

Metalele sunt unele dintre cele mai folosite biomateriale în cazul implanturilor ortopedice, și nu numai. Acestea sunt cunoscute pentru rezistența mare la uzură, ductibilitate și duritate ridicată. Cel mai des folosite metale pentru realizarea implanturilor sunt oțelurile inoxidabile, aliajele de cobalt-crom-molibden, titanul și aliajele de titan. Titanul și aliajele acestuia sunt folosite cu precădere la realizarea implanturilor ortopedice datorită faptului că proprietățile mecanice ale acestuia sunt asemănătoare cu cele ale țesutului osos.

Principalele dezavantaje ale acestor metale sunt rigiditatea ridicată pe care o au în comparație cu țesuturile gazdă, precum și tendința acestora de a crea artefacte în cazul procedeelor de diagnosticare avansate (investigarea cu computerul tomografic și rezonanță magnetică).

De asemenea, oțelurile inoxidabile și aliajele de cobalt cu crom sunt predispuse la coroziune, eliberând în organism ioni metalici ce pot cauza reacții alergice.

Ceramicele sunt foarte des întâlnite în aplicațiile medicale datorită unei biocompatibilități bune cu țesutul gazdă, o rezistență ridicată la compresiune și coroziune.

Perspective ale biomaterialelor

Nanomedicina poate fi definită ca reprezentând o aplicație a nanotehnologiei în domeniul sănătății în scopul menținerii și/sau îmbunătățirii stării de sănătate a populației utilizând cunoștințe despre organismul uman la nivel molecular, precum și instrumente / structuri la scală nanometrică [21].

În acest scop, sunt exploatate proprietăți fizice, chimice și biologice ale materialelor la scală nanometrică, proprietăți adesea noi sau îmbunătățite, iar nanostructurile rezultate (nanoparticule sau nanodispozitive), având aceeași dimensiune ca și entitățile biologice, pot interacționa mai rapid la nivel biomolecular, atât la suprafața, cât și în interiorul celulei [21].

Deci, în viitorul apropiat, nanomedicina va urmări să furnizeze instrumentele și dispozitivele de cercetare și practică, utile în clinica medicală, fapt ce ar putea revoluționa modul actual de gândire (prevenție și diagnosticare) și acțiune (terapii aplicate) în domeniul medical.

Prin utilizarea nanoingineriei se pot obține și utiliza țesuturi artificiale pentru a înlocui organe afectate (rinichi, ficat) sau pentru a regenera nervi sau a produce implanturi care să redea simțuri pierdute, precum vederea sau auzul. Se preconizează o contribuție majoră pe care nanomedicina ar putea s-o aducă în ceea ce privește domeniul precum: definirea și clasificarea bolilor, diagnosticul și tratamentul acestora și îmbunătățirea structurii și funcționării organismului uman [21].

În ultimii ani, nanotehnologia și-a găsit nenumărate aplicații în sfera medicală, în domeniile: farmaceutic (în terapia medicamentoasă țintită), medicină regenerativă (realizarea nano-roboților și a dispozitivelor utilizate în regenerarea celulară), prevenția bolilor, diagnosticare (inclusiv prin metodele imagistice ultraperformante) și terapie bazată pe nano-tehnologie.

Nanotehnologia este esențială în dezvoltarea terapiilor eficiente pentru regenerarea tisulară *in-situ*, acest lucru implicând nu numai o înțelegere profundă a biologiei celulare, dar și identificarea modalităților efective de a declanșa și controla procesul regenerativ. Aceasta strategie “nanobiomimetică” depinde de trei elemente de bază: biomateriale inteligente, molecule de semnalizare bioactive și celule. Biomaterialele sunt concepute pentru a reacționa pozitiv la schimbările din mediul de proximitate, stimulând evenimentele regenerative specifice la nivel molecular, dirijând proliferarea și apoi diferențierea celulară, precum și producția și organizarea matricei extracelulare.

Un impact uriaș îl va avea și capacitatea de a implanta celule, materiale bioactive inteligente, care să declanșeze procesul de autovindecare prin propriile celule stem ale pacientului [21].

Domeniul nanotehnologiilor s-a impus în ultimii ani ca unul dintre domeniile de mare actualitate, cu un ritm sustinut de dezvoltare și aplicare și un impact revoluționar asupra industriei și societății. Apariția pe plan mondial a programelor de investiții guvernamentale în domeniul nanotehnologiilor constituie dovezi certe ale interesului la nivel mondial în acest domeniu.

Evoluțiile potențiale ale cercetării - dezvoltării în domeniul nanotehnologiilor, în anii ce urmează, sunt următoarele:

- jumătate dintre noile materiale care vor apărea vor fi obținute cu ajutorul nanotehnologiilor, în sectoare ca: electronică, industrie chimică, industrie grea, industrie farmaceutică și industrie aeronautică;
- dezvoltarea științei și ingineriei nanobiosistemelor va permite o înțelegere mai bună a sistemelor vii, dezvoltarea unor noi soluții în îngrijirea sănătății și a unor materiale biocompatibile mai bune, înțelegerea proceselor din interiorul celulei sau a sistemului nervos;
- aplicarea și integrarea nanotehnologiei în domenii de activitate precum biologia, electronica, medicina etc., domenii care includ organele artificiale, prelungirea duratei de viață, crearea de noi sisteme prin utilizarea principiilor biologice, a legilor fizicii și a proprietăților diferitelor materiale;
- urmărirea biocompatibilității la crearea de noi produse;
- învățarea și educația, fundamentate la nivel de nanoscală [21].

În perspectivă, dezvoltarea rapidă a nanomedicinei ar putea fi stimulată și printr-o mai bună colaborare multidisciplinară între sectoare de activitate, precum industria, cercetarea științifică în general și cercetarea medicală în particular.

BIBLIOGRAFIE

- [1] D.F. Williams; *The Williams dictionary of Biomaterials*, ISBN 0-85323-921-5, 1999.
- [2] V. Suci, M.V. Suci; *Studiul materialelor*, Ed. Fair Partners, București, pp. 230 – 231, 2007.
- [3] *Dorland's Medical Dictionary*, ISBN 0721695221, 2003.
- [4] ISO 10993-1: *Biological evaluation of medical devices*; Part 1: Evaluation and testing, 2003.
- [5] R.G. Kammula, J.M. Morris; *Considerations for the Biocompatibility Evaluation of Medical Devices*, Medical Device & Diagnostic Industry, May 2001.
- [6] C.A. Homsy, K.D. Ansevin, W. O'Bannon, S.A. Thompson, R. Hodge, M.E. Estrella; *Rapid in vitro screening of polymers for biocompatibility*, J. Macromol. Sci. Chem, A4 (3), pp. 615 – 634, 1970.
- [7] D.F. Williams; *On the mechanisms of biocompatibility*, Biomaterials, 29 (20), pp. 2941 – 2953, 2008.
- [8] E. Wintermantel, J. Mayer, K. Ruffieux, A. Bruinink, K.L. Eckert; *Biomaterials, human tolerance and integration*, Chirurgie, 70, pp. 847 – 857, 1999.
- [9] <http://ro.wikipedia.org/wiki/Biomaterial>
- [10] BS EN 30993-1:1994, ISO 10993-1:1992 - *Biological evaluation of medical devices. Guidance on selection of tests*, 1994.
- [11] W. Cao, L.L. Hench; *Bioactive Materials*, Ceram. Int., 22, pp. 493 – 507, 1996.
- [12] L.L. Hench; *Biomaterials: A forecast for the future*, Biomaterials, 19, pp. 1419 – 1423, 1998.
- [13] <http://www.stfc.ac.uk/News%20and%20Events/5256.aspx>
- [14] <http://www.osnsupersite.com/view.aspx?rid=13359>
- [15] S.C. Liou, S.Y. Chen, H.Y. Lee, J.S. Bow; *Structural characterization of nano-sized calcium deficient apatite powders*, Biomaterials, 25, pp. 189 – 196, 2004.
- [16] H. Yuan, K. De Groot; *NATO Science Series II: Mathematics, Physics and Chemistry*, Springer Netherlands 171, pp. 37 – 57, 2005.
- [17] <http://www.zimmer.com/en-US/hcp/hip/product/continuum-acetabular-system.jsp>
- [18] Zigang Ge, Xianfeng Tian, Boon Chin Heng, Victor Fan, Jin Fei Yeo, Tong Cao; *Histological evaluation of osteogenesis of 3D-printed poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) scaffolds in a rabbit model*; Biomed. Mater., 4 (2), pp. 021001 – 021008, 2009.
- [19] <http://www.scienceinafrica.co.za/2002/march/bone2.htm>

- [20] S.E. Etok, K.D. Rogers, R. Scott; *Dissolution behaviour of plasma sprayed apatite coatings*, J. Mat. Sci., 40 (21), pp. 5627 – 5633, 2005.
- [21] M. Ciutan, C. Sasu, M. Skiba; *Nanomedicina - medicina viitorului*, Management în sănătate, XIV (1), pp. 19 – 24, 2010.

Capitolul II. BIOMATERIALE CERAMICE

1. Introducere

Materiale ceramice au fost create și folosite de om de mii de ani pentru realizarea unor obiecte de uz casnic sau a unor unelte. Ceramica tradițională include porțelanul, materialele refractare, cimentul și sticla.

Mult mai recent, au fost dezvoltate ceramici avansate ce includ materiale feroelectrice, boruri, carburi, nitruri și ceramici sticloase, oxizi structurați, bioceramici (utilizate ca biomateriale), iar acestea și-au găsi aplicații în telecomunicații, mediu, energie, transport și, nu în ultimul rând, în medicină.

Materiale ceramice avansate au foarte multe și foarte importante aplicații în industria biomedicală, în afară de utilizările lor potențiale și curente în diferite alte domenii conexe de înaltă tehnologie. Ceramica proiectată pentru aplicații biomedicale este denumită **bioceramică**.

Medicina, respectiv chirurgia reparatorie a fost unul din primii utilizatori ai biomaterialelor. Anii 1960 se consideră a fi începutul utilizării în medicină a anumitor materiale ca înlocuitori de țesuturi, cu rol de materiale bioactive sau bioinerte. O categorie importantă o constituie biomaterialele pe bază de ceramică. Astfel, în 1971 se raportează prima aplicație clinică a ceramice în medicină, respectiv folosirea aluminei în realizarea unei proteze de șold (o proteză cu cap și soclu din alumină) [1]. Descoperirea mecanismului de aderență bioactivă la os de către *L.L. Hench* în 1969 și descoperirea mecanismului de aderență bioactivă la țesutul moale la începutul anilor 1980 pot fi declarate ca fiind cele mai importante repere în istoria aplicațiilor clinice ale bioceramicelor [2-4]. Descoperirea de către *J.F. Osborn* și *T. Weiss* în anul 1978 a faptului că osul natural și hidroxiapatita sinterizată posedă proprietăți similare, a suscitât ideea utilizării acestor materiale pentru implantare [5]. Astfel, în 1979 au fost obținute implanturi dentare din hidroxiapatită și implanturi ale oaselor urechii medii. Începând cu anul 1991 s-au fabricat primele proteze de falange și metatarsiene din alumină și hidroxiapatită.

Două ramuri în care s-a investit și se investește foarte mult sunt stomatologia și chirurgia ortopedică unde se are în vedere găsirea de soluții pentru operațiile de refacere sau înlocuire a părților și țesuturilor osoase bolnave sau distruse utilizând diverse dispozitive protetice.

La început au fost folosite proteze metalice din oțeluri inoxidabile (316, 316L etc.), aliaje Co-Cr, titan nealiat (Ti) și aliaje de Ti, selectându-se în timp o clasă de materiale rezistente la coroziune și cu o toxicitate scăzută, numite **materiale biocompatibile**. Dintre acestea, cel mai utilizat este astăzi titanul, folosit și la noi în țară pe scară largă după 1990. Datorită excelentei sale rezistențe la coroziune în fluidele biologice, a lipsei de toxicitate și a comportării sale mecanice bune, cazurile de respingere a implanturilor din titan sunt foarte puține, ele fiind cauzate în principal de erorile tehnice de implantare și mai puțin de natura materialului implantului. Totuși, au fost raportate și unele reacții negative ale organismului cum ar fi modul de creștere a țesutului osos la suprafața implanturilor sub forma unei zone fibroase neaderente la metal. Un fenomen asemănător de respingere ia naștere și în jurul cimentului prin care se fixează proteza în os, ceea ce împiedică propagarea corectă a tensiunilor și poate determina după o vreme dizlocarea implantului.

O soluție la aceste probleme o reprezintă acoperirea părții metalice a dispozitivului protetic cu un material bioceramic care să joace un rol dublu: să protejeze împotriva reactivității metalului cu fluidele organismului și, în același timp, să permită fixarea și creșterea osului pe proteză.

O primă generație de proteze au fost cele de șold, construite din aliaje de Ti cu capete de bioceramică de tip alumina (Al_2O_3) sau zirconia (ZrO_2). Și în acest caz au apărut câteva inconveniente: deteriorarea implantului ca efect al caracteristicilor bioinerte ale ceramicilor și/sau concentrarea tensiunilor din cauza rigidității mari a implantului față de cea a osului natural. Astfel, s-a creat necesitatea dezvoltării unei a doua generații de implanturi, de tip bioactiv care, pe lângă biocompatibilitate, să permită regenerarea țesuturilor care înconjoară proteza.

Această clasă de materiale, numite **materiale bioactive**, sunt cele care în contact cu mediul fiziologic stimulează refacerea țesuturilor amputate și duc la apariția unei structuri conective puternice între os și proteză. Dintre acestea se pot menționa **bioceramicele**, cele mai importante fiind cele pe bază de *fosfați de calciu* și *sticlele bioactive*.

Din cele prezentate anterior se poate concluziona că bioceramicele utilizate în scopul reparării și reconstrucției părților bolnave sau deteriorate ale sistemului musculo - scheletal, se pot clasifica în următoarele categorii:

- *bioinerte* (ex.: alumina, zirconia etc.),

- *resorbabile* sau *biodegradabile* (ex.: fosfatul tricalcic etc.),
- *bioactive* (ex.: fosfații de calciu, în special, hidroxiapatita; sticlele bioactive și compozitele sticlă – ceramică etc.).

Aceste materiale bioceramice pot fi *poroase* (ex.: alumina, metale acoperite cu hidroxiapatită etc.) sau *neporoase* și *dense* (ex.: alumina, zirconia etc.).

În funcție de proprietățile sau funcțiile necesare, bioceramicele ar putea fi fabricate în mai multe faze diferite. Astfel, bioceramicele pot fi utilizate ca monocristale (de exemplu, safirul – o formă naturală de alumină), policristaline (alumina, zirconia sau hidroxiapatita), sticlă (Bioglass), ceramice sticloase (materiale ceramice de sticlă) sau compozite (polietilenă ÷ hidroxiapatită etc.).

Bioceramicele sunt produse într-o largă varietate de forme și compoziții ce pot servi mai multe funcții diferite în intervențiile de reparare a unor zone distruse ale corpului uman și care sunt rezumate în Figura II.1.

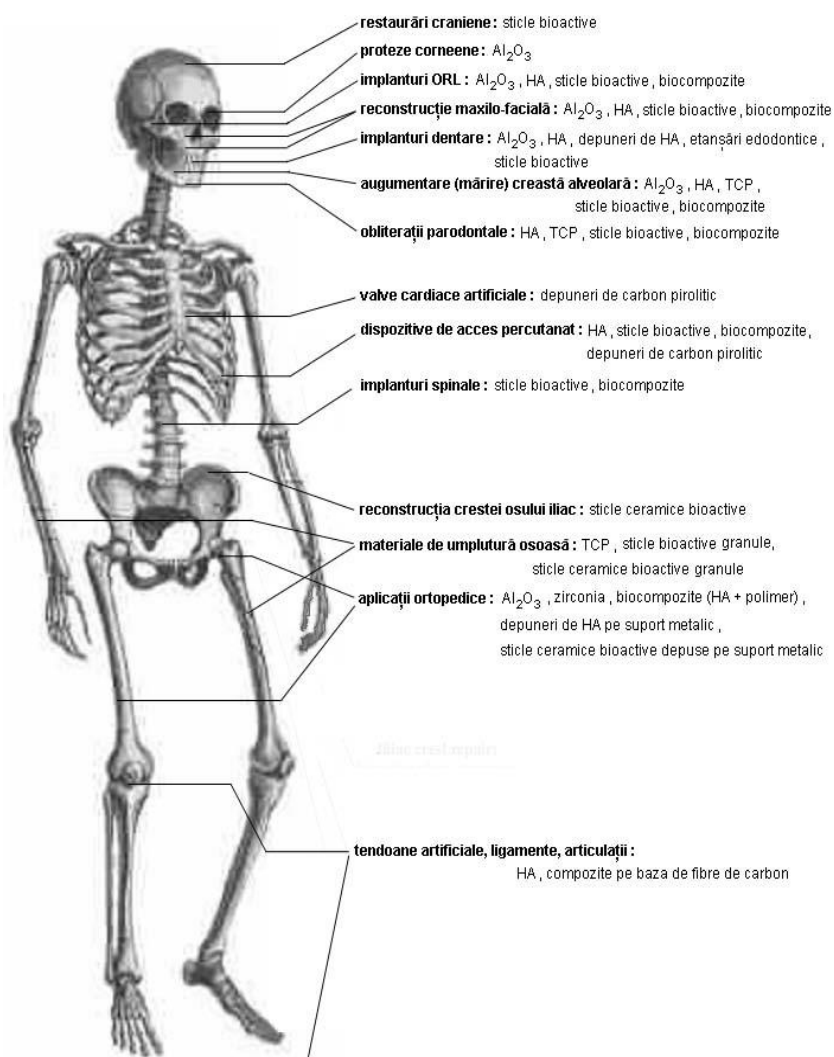


Figura II.1. Utilizări ale biomaterialelor ceramice [6]

Materialele ceramice care sunt utilizate într-o formă specifică și bine definită sunt numite implanturi, proteze sau dispozitive protetice. Bioceramicele sunt de asemenea folosite pentru a umple un spațiu osos gol sau deteriorat, unde facilitează restabilirea proceselor naturale de reparare a unei funcții organice. În unele cazuri, ceramica poate fi folosită ca strat de protecție pe alte substraturi sau ca o a doua fază în materialele compozite.

Bioceramicele au multe aplicații medicale precum: înlocuiri de șold, genunchi, tendoane și ligamente, dinți, reconstrucție facială, creșterea și stabilizarea maxilarului, substituenți pentru umplere „osoasă” etc.

Marea provocare cu care se confruntă utilizarea materialelor bioceramice în organism este de a înlocui osul vechi și deteriorat cu un implant dintr-un material care poate funcționa cât mai mult timp (peste 20 ani) sau chiar pe tot restul vieții pacientului. Această cerință este condiționată de mediul de funcționare al implantului, care uneori este deosebit de dur: soluții saline corozive, temperaturi în jur de 37 °C și solicitări mecanice variabile, multiaxiale și ciclice.

Mecanismele ancorării țesuturilor pe ceramicele bioactive încep să fie înțelese treptat, ceea ce conduce la proiectarea moleculară a bioceramicelor pentru conectarea la interfață cu țesuturile tari și moi. Sunt astfel dezvoltate materiale compozite cu rezistență mecanică ridicată și modul de elasticitate mai apropiat de cel al osului [7].

Fosfații de calciu sunt utilizați pe scară largă pentru realizarea de implanturi osoase datorită similarității lor cu componenta minerală a osului. Aceste materiale netoxice sunt biocompatibile și au o comportare bioactivă, fiind integrate în țesutul osos prin același proces activ ca și în cazul remodelării osului sănătos.

2. Apatite biologice

Cele mai multe biominerale din natură sunt materiale compozite.

Ca biominerale, oasele și dinții tuturor vertebratelor sunt materiale naturale tip compozit anorganic ÷ organic în care una dintre componente este o fază solidă anorganică nanocristalină cu structură de apatit (numită *apatită biologică*) și compoziția chimică a unui fosfat de calciu. Cea mai importantă formă de apatită biologică este **hidroxiapatita**, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Această fază anorganică reprezintă componenta predominantă (peste 65 %) din totalul masei osoase din organismul vertebratelor, restul fiind format din materie organică (în special collagen) și apă.

Există diferențe în ceea ce privește compoziția chimică și structura dinților și a oaselor din organisme vii, după cum se va prezenta în continuare.

2.1. Dintele - structura dintelui

Dintele (latină: *dens, dentis*; greacă: *odous*) este un organ osos, dur, albicios, în general compus dintr-o coroană liberă și una sau mai multe rădăcini implantate în cavitatea bucală, mai precis în osul alveolar al oaselor maxilare (maxilar și mandibulă).

Dinții sunt destinați îndeosebi la tăierea, zdrobirea și măcinarea alimentelor, permițând masticția care constituie prima fază a digestiei. Susținând țesuturile moi (buze, obraji), dinții joacă un rol destul de important și în pronunțarea sunetelor.

Dintele are o structură complexă (Figura II.2). El este un țesut viu, inervat de nervi și irigat de vase sangvine. Acești nervi și vase ajung în centrul dintelui prin intermediul canalului dentar și formează pulpa, plasată în mijlocul dintelui și conținută într-un țesut calcificat numit dentină.

Topografic, la un dinte se disting trei regiuni:

- *coroana dintelui* - este segmentul dentar situat în afara gingiei, vizibil în cavitatea bucală; coroana este acoperită de smalț, care constituie țesutul cel mai dur al organismului;
- *rădăcina dintelui* - este porțiunea cuprinsă în alveola dentară; este partea implantată în maxilar; este înconjurată de cement, care asigură articularea cu osul prin intermediul filamentelor fine care formează ligamentul alveolo - dentar;
- *coletul dintelui* - este o zonă intermediară între coroană și rădăcină.

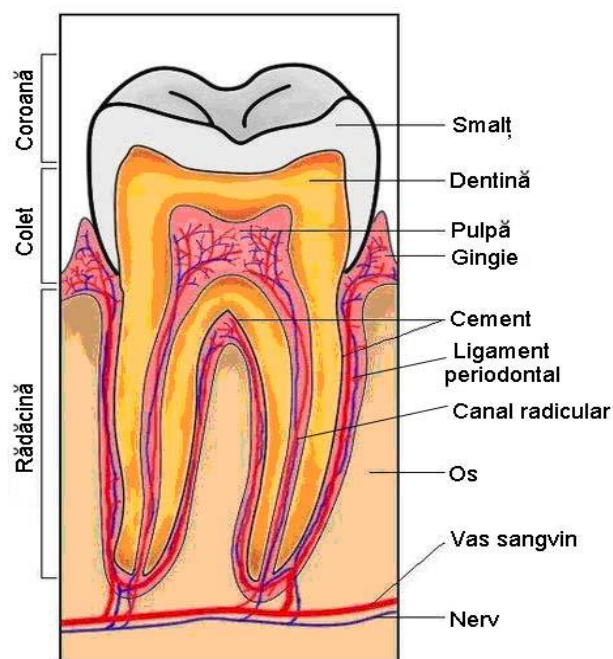


Figura II.2. Structura dintelui

Dintele (odontomul) este format din două tipuri de țesuturi:

- țesuturi dure: smalț, dentină și cement;
- țesuturi moi: pulpa dentară, situată în interiorul părții dure, într-o cavitate ce formează camera pulpară și canalul radicular.

1. Smalțul dentar

Smalțul dentar este învelișul exterior și dur al coroanei dentare și reprezintă circa 20 – 25 % dintr-un dinte [8,9].

Proprietăți fizice:

Smalțul dentar este singurul țesut de origine ectodermală care se mineralizează permanent, având cel mai înalt grad de mineralizare din organism.

Duritatea smalțului variază între 5 – 8 pe scara Mohs. În general, se apreciază că straturile profunde ale smalțului și suprafețele laterale ale coroanei dentare prezintă duritatea cea mai mare. Aceasta asigură rezistența suprafeței de smalț față de solicitările mecanice modice (rezistă forțelor de mestecare, mușcare și zdrobire). Smalțul însă poate fi și foarte fragil, fiind predispus la fisurare la solicitări mecanice puternice, având o rezistență scăzută la rupere. Dacă un dinte ar fi format numai din smalț, atunci el ar fi predispus ruperii; de aceea smalțul constituie îmbrăcămintea unui substrat mai moale, dar mai rezistent la rupere, numit *dentină*.

Smalțul normal are un aspect neted și translucid însă nu este transparent. Culoarea sa variază în funcție de grosimea sa, structura arhitectonică a prismelor din care este alcătuit, compoziția chimică și gradul de mineralizare. Astfel, smalțul dentar poate avea nuanțe de la alb - gălbui la albastru - cenușiu.

Compoziția chimică:

Din punct de vedere chimic, smalțul este alcătuit din 92 – 96 % substanțe minerale, 1 – 2 % substanțe organice și 3 – 4 % apă.

Dintre toate componentele chimice ale smalțului fac distincție substanțele minerale care sunt în procentul cel mai mare, comparativ cu cantitatea de apă și substanțe organice ce le conține, procent ce nu mai este întâlnit în nici o parte a organismului. Din masa de substanțe minerale existente în smalțul dentar cca. 90 % îl reprezintă fosfații de calciu sub formă de **hidroxiapatită** - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ și cca. 3 % fluorapatită $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}(\text{OH})$, iar restul sunt carbonați, silicați, siliciu și altele.

În combinațiile chimice ale acestor săruri intră o serie de ioni minerali, ioni ce pot fi în cantități mai mari sau mai mici:

- ionii în cantitate mai mare se numesc *constituenți majori*:

Ca²⁺ (36,6 – 39,4 %), PO₄³⁻ (16,1 – 18 %), CO₃²⁻ (1,95 – 3,66 %), Na⁺ (0,25 – 0,9 %), Mg²⁺ (0,25 – 0,58 %), Cl⁻ (0,19 – 0,30 %);

- ionii în cantitate foarte mică se numesc *constituenți minori*:

F, Zn, Sb, Ba, W, Cu, Mn, Au, Ag, Cr, Co, Va.

Trebuie menționat că dintre toate speciile ionice existente în smalțul dentar, cei mai importanți sunt **ionii de calciu** și **fosfor**. În compoziția dinților permanenți există cca. 37 % **Ca** și 17 % **P** (în raport de cca. 2/1) din toată masa dintelui. *Mg* este element structural al rețelei cristaline de apatită sub formă de fosfat de magneziu. *Zn* are cea mai mare concentrație din organism la nivelul smalțului dentar. *Cu* are proprietăți carioprotectoare, el având rolul de a inhiba apariția cariei dentare. Concentrația în *Hg* crește foarte mult în dinții cu obturații de amalgam de argint. Concentrația în *F* este mai mare la suprafața smalțului dentar și depinde de vârstă și de concentrația fluorului din apa potabilă sau din alimente.

Construcția rețelei cristalitelor smalțului este consecința înlănțuirii cristalitelor de hidroxiapatită, fiind posibilă substituirea de ioni din structura apatitică. Se disting două posibilități de substituire: izoionică (când un ion de Ca este înlocuit cu alt ion de Ca) și heteroionică (când un ion de Ca este înlocuit de un ion diferit, de exemplu un ion de Mg). Substituirea unei grupări hidroxil (din hidroxiapatită) cu un ion de fluor produce fluoroapatita, cu o solubilitate mai scăzută decât a hidroxiapatitei, explicând rezistența crescută a dinților fluorizați la apariția cariei dentare.

Faza organică din smalțul dentar, spre deosebire de dentină, nu conține collagen, ci două tipuri de proteine (numite amelogenine și enameline) care servesc drept suport și protecție pentru faza anorganică. În smalț, componenta organică este alcătuită din:

- fracțiuni insolubile de aminoacizi (cca. 35 – 40 % din substanța organică), fracțiuni ce sunt structurate sub formă de lanțuri polipeptidice;

- fracțiuni solubile (cca. 60 – 65 % din substanța organică), fracțiuni alcătuite din proteine solubile (15 %), peptide (25 %), acid citric (20 %), glicoproteine (5 %) etc.

Apa din smalțul dentar este în două forme:

- apă legată de moleculele proteice (cca. 97 % din totalul de apă din smalț). Apa legată din smalț nu se poate elibera și îngheață doar la temperaturi scăzute (sub – 40 °C) datorită asocierii cu hidroxiapatita;

- apă liberă (cca. 3 %) ce se găsește în spațiile interprismatice, mai ales în apropierea joncțiunii smalț - dentină. Această apă se eliberează prin încălzire la 10 – 140 °C.

Smalțul dentar nu este omogen în ceea ce privește distribuția componentelor sale. Astfel, substanța organică și apa se găsesc în cantitate mai mare în zonele profunde ale smalțului, unde de altfel și unele săruri minerale sunt într-un procent mai redus. De asemenea, volumul pe care îl ocupă fiecare dintre cele trei componente principale ale smalțului nu corespunde cantităților procentuale pe care ele le reprezintă. Cel mai mare volum îl reprezintă substanța organică din interiorul smalțului, fapt ce explică, în parte, teoriile după care procesul de formare a cariei dentare se dezvoltă în smalț pe seama substanței organice.

Caractere morfofuncționale:

La nivel microscopic, faza anorganică (minerală) a smalțului are o structură granulară și cristalină, bine organizată sub formă de cristalite microscopice. Unitatea fundamentală a smalțului este *prisma de smalț*. Fiecare granulă cristalină este în formă de prismă hexagonală și conține mănunchiuri de cristale hexagonale lungi de hidroxiapatită. Aceste mănunchiuri sunt strâns împachetate și sunt aliniate perpendicular sau oblic pe suprafața dintelui (au o orientare preferențială cu axul lung paralel cu axul prismelor de smalț), pe toată grosimea stratului de smalț. Cristalitele smalțului sunt incluse în matricea organică, ce poate avea formă de rețea sau de gel.

Cristalitele au o mărime uniformă și dimensiuni mari (valori medii: lungime 16 – 100 μm , grosime 2,5 μm , lățime 4 μm) comparativ cu cristalitele din dentină sau din os. Unele prisme se întind de la suprafața smalțului până la dentină, iar altele dispar pe parcurs, fiind continuate de alte prisme.

Numărul prismelor de smalț diferă de la un tip de dinte la altul. La dinții cu coroane voluminoase prismele sunt mai numeroase (cca. 12 milioane) și mai puțin numeroase la dinții cu coroane de dimensiuni mici (cca. 2 milioane). Prismele au un traiect oblic față de suprafața dintelui.

Prismele de smalț (în secțiune transversală) au o formă și un aranjament care seamănă cu o „gaură de cheie” sau „coadă de pește”. Stratul extern al fiecărei prisme se numește teacă prismatică sau cortex prismatic; acest strat are un conținut mai mare de material organic decât restul prisme. În secțiune transversală, fiecare prismă are un „cap” și o „coadă” (mai îngustă). Capul rotunjit al fiecărei prisme se așează perfect în concavitățile dintre capul și cozile prismelor adiacente (Figura II.3).

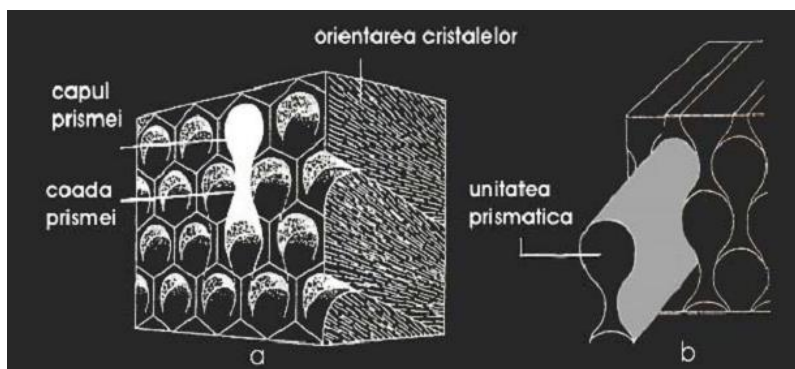
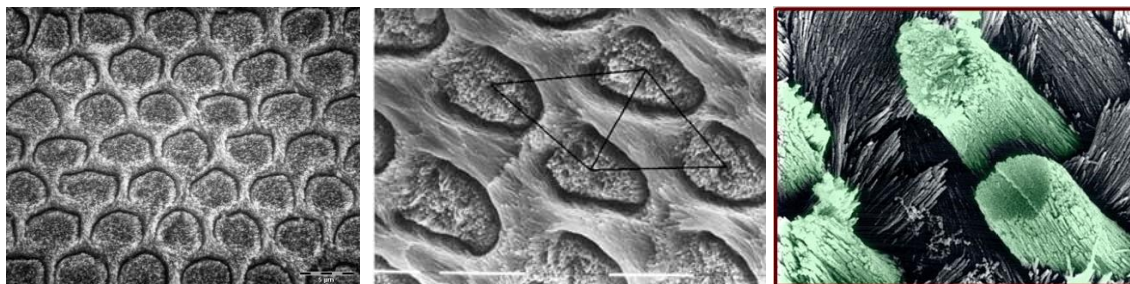


Figura II.3. *Sus*: Structura smalțului dentar – prismele cristaline în secțiune transversală și orientarea cristalelor de hidroxiapatită (imagini microscopice);

Jos: (a) Secțiune la nivelul ameloblastelor cu exemplificarea structurii prismatice; (b) Modalitatea de întrepătrundere a prismelor de smalț [10,11]

Înclinația diferită a grupurilor de prisme alăturate conferă smalțului rezistență la forțele de masticatie. Fiecare prismă conține cristale de hidroxiapatită alungite, de mărime variabilă (aproximativ 89 nm lățime și 50 nm grosime). În porțiunea centrală a prismelor, axul lung al cristalelor de hidroxiapatită este paralel cu axul prismelor. Prismele sunt cuplate între ele formând joncțiuni ondulate care inhibă propagarea fisurilor în email.

2. Dentina

Dentina este stratul de sub smalțul dentar și care alcătuiește cea mai mare parte a dintelui. Dentina este un țesut dur ce reproduce forma dintelui atât în porțiunea lui coronară, cât și radiculară, înconjurând pulpa dentară pe toată suprafața sa [8,9].

Proprietăți fizice:

Dentina este un material cu un anumit grad de transparență și culoare în funcție de natura dintelui și de vârsta persoanei respective.

Duritatea dentinei este mai mică decât a smalțului și mai apropiată de cea a osului, situându-se pe scara Mohs în jurul valorii de 5.

Spre deosebire de smalț, dentina nu mai asigură o protecție suficientă a pulpei dentare față de excitațiile fizice, termice, electrice și traumatice. Acest fapt este datorat existenței în structura dentinei a canaliculelor dentinare care conțin prelungirile protoplasmatică și fibre nervoase. De asemenea, canaliculele dentinare sunt căi de pătrundere în pulpa dentară și pentru agenții chimici sau bacterieni care au depășit bariera de smalț.

Compoziția chimică:

Dentina, comparativ cu smalțul, are un conținut mai redus de substanțe minerale (cca. 67 – 70 %), dar este mult mai bogată în substanță organică (cca. 18 – 20 %) și apă (cca. 12 – 13 %).

Fracțiunea minerală este formată din: **hidroxiapatită** (în cantitatea cea mai mare), carbonați de calciu și de magneziu, fluoruri, fosfat de calciu etc.

Fracțiunea organică este alcătuită din collagen (cca. 92 %) și proteoglicani și mucoproteine.

3. Cementul

Cementul este un complex organomineral de origine mezenchimală care acoperă rădăcina dintelui de la coletul anatomic la apexul lui, asigurând fixarea fibrelor periodontale. El este o substanță osoasă fibrilară, cu o structură poroasă; nu este vascularizat și se hrănește prin difuziune de la nivelul alveolei dentare [9].

Cementul nu este la fel de alb sau dur precum smalțul, însă este atașat de mici fibre (ligamentele periodontale), care ajută la ancorarea dintelui în maxilar.

Compoziția chimică:

Cementul este constituit din substanță organică 50 – 55 % și substanță anorganică 45 – 50 %. Componenta organică este reprezentată de o materie fibrilară de natură colagenică, iar în compoziția anorganică se întâlnesc diverse săruri minerale și îndeosebi fosfați și carbonați de calciu. La nivelul apexului dintelui, cementul pătrunde prin orificiul apical, pe o distanță de 0,5 – 1 mm, conturând acest orificiu.

Deși reprezentarea componenței anorganice este mai redusă în cement decât în dentină și smalț, dispoziția structurală a sărurilor minerale sub formă de cristale de hidroxiapatită este mai concentrată la periferia cementului.

2.2. Osul - structura osului

În termeni biologici, **osul** este un țesut conjunctiv care susține laolaltă toate structurile corpului. Osul are în principal funcții structurale dar este și un depozit de calciu și fosfor cu un rol esențial în menținerea homeostazei în organism prin regularizarea concentrației electroliților importanți din sânge.

Oasele sunt organe dure și rezistente, având și o anumită elasticitate. Aceste proprietăți ale osului se datoresc compoziției chimice a țesutului osos și structurii substanței osoase. Datorită lor osul rezistă la presiune, tracțiune și torsiune.

Prin duritatea și rezistența lor, oasele contribuie la determinarea formei corpului, constituind împreună cu articulațiile, suportul părților moi, suport numit schelet (Figura II.4). Oasele participă la formarea cavităților de protecție în care sunt adăpostite organele, de exemplu cutia craniană și canalul vertebral, care adăpostesc encefalul și măduva spinării, cutia toracică, bazinul osos.

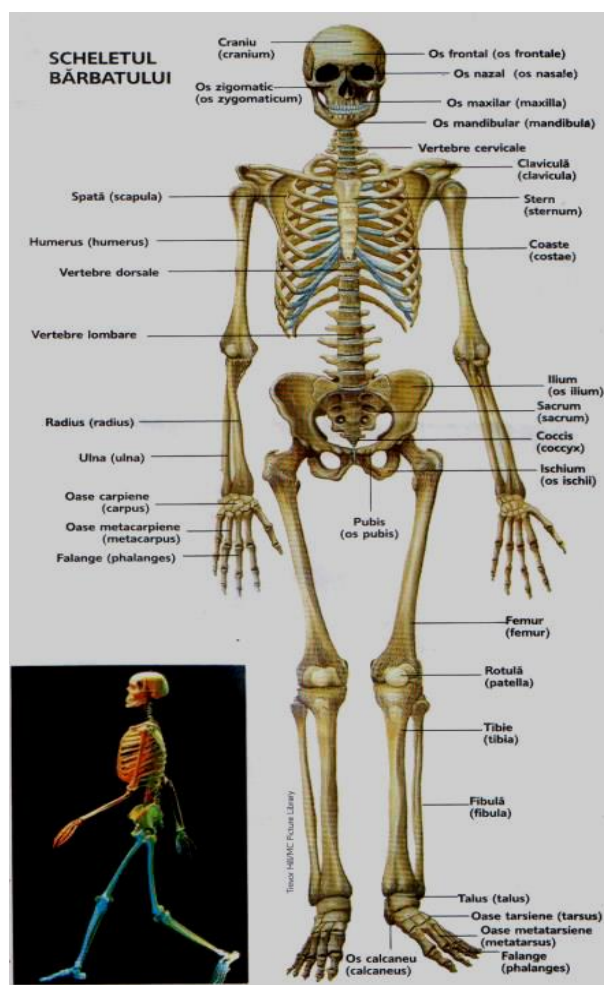


Figura II.4. Scheletul uman – vedere de ansamblu

După raportul dintre dimensiune, există trei categorii de oase:

- oasele lungi sunt acelea la care lungimea depășește mult lățimea și grosimea și formează în cea mai mare parte, scheletul membrelor.

- oasele late sunt acelea la care lățimea și lungimea sunt mai mari decât grosimea. Astfel de oase sunt oasele cutiei craniene, sternul, coxalul;

- oasele scurte au cele trei dimensiuni aproape egale. Se găsesc în regiuni cu mișcări variate, dar mai puțin ample, unde este necesară o mai mare soliditate. Astfel de oase sunt: oasele tarsiene, carpiene și vertebrele.

În afara celor trei categorii principale mai există și alte grupe de oase, cum sunt *oasele pneumatice*, care au în interiorul lor cavități pline cu aer (maxilar, frontal etc.). Se găsesc și oase care sunt așezate în jurul articulațiilor sau în grosimea unui tendon (rotula).

Caractere morfofuncționale:

Oasele lungi (de exemplu, femurul) sunt formate dintr-un corp cilindric numit *diafiză* și două extremități mai voluminoase numite *epifize* (Figura II.5).

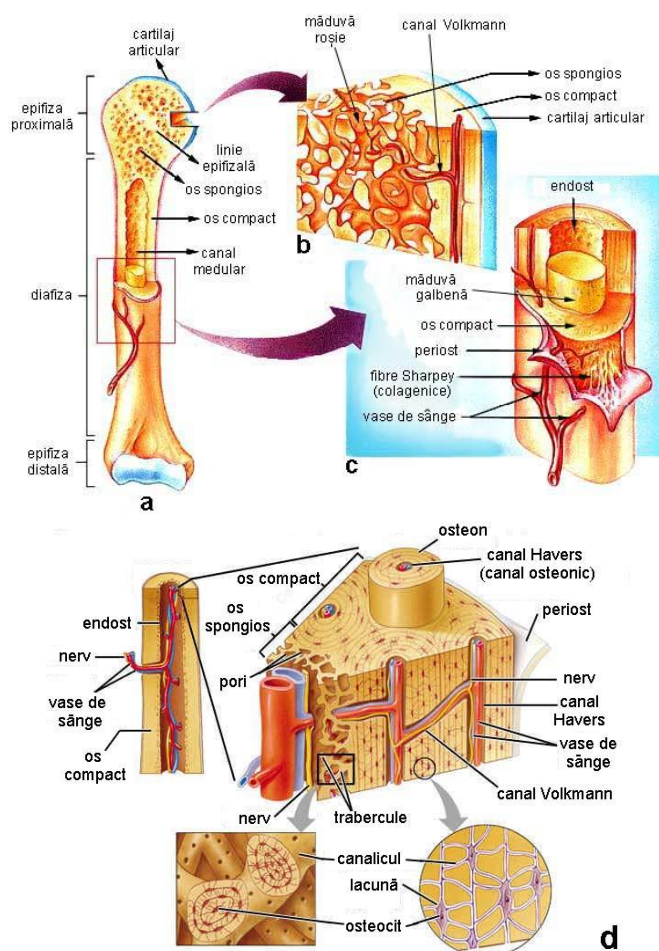


Figura II.5. Secțiuni prin osul lung: a) osul lung în ansamblu, b) secțiune epifiză, c) secțiune diafiză, d) secțiune os compact [12,13]

În zona diafizei, osul lung este mărginit de o membrană conjunctivă vascularizată numită *periost*, cu rol în creșterea osului în grosime și refacerea țesutului osos la nivelul unei fracturi. Sub periost se găsește *osul compact*, iar spre interior se găsește un canal central numit *canalul (cavitate) medular* în care se găsește *măduva galbenă*. Canalul medular este căptușit de o membrană numită *endost*.

În zona epifizei, osul lung este mărginit de *cartilajul articular*. În interiorul epifizelor, în locul canalului central apar lamele osoase care se încrucișează formând *osul spongios*. Aceste lamele formează structuri adaptate pentru rezistența la tracțiune și presiune, fiind orientate pe direcția solicitărilor mecanice. În spațiile dintre lamele osului spongios se găsește *măduva roșie*.

Oasele late sau plate (precum oasele craniului) și cele scurte sunt formate din două zone exterioare din os compact între care se află osul spongios (Figura II.6). Aceste oase nu au canal central.

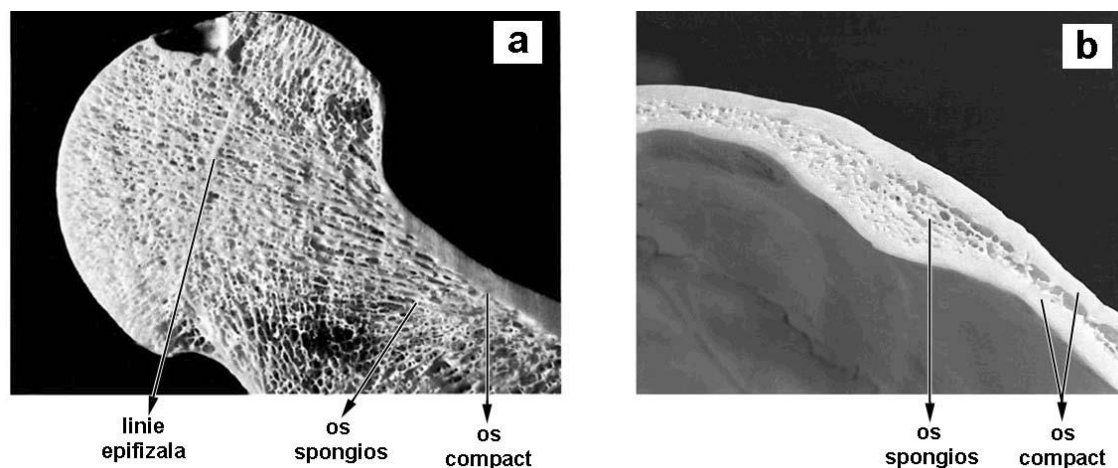


Figura II.6. Imagini microscopice: a) secțiune prin osul lung – femur,
b) secțiune prin osul plat al craniului [13]

Osul ca și compozit natural este constituit, în principal, dintr-o fază minerală – **hidroxiapatită** – și o fază organică (Figura II.7).

Hidroxiapatita din os este un compus cristalizat și sub-stoechiometric (sau deficitar) în calciu, care conține și fluorină, carbonați, citrați, magneziu etc. Aproximativ 70 % din greutatea și 50 % din volumul osului este hidroxiapatită sub formă de cristale aciculare de dimensiuni nanometrice, respectiv de 20 – 40 nm.

Partea organică conține o matrice de collagen care reține și adăpostește cristalele de hidroxiapatită, lichidul extracelular și celulele osoase. Collagenul constă din lamele cu structură fibroasă, direcționate de-a lungul axei. Collagenul se leagă chimic preferențial de cristalele de hidroxiapatită, la a căror nucleație are o contribuție majoră.

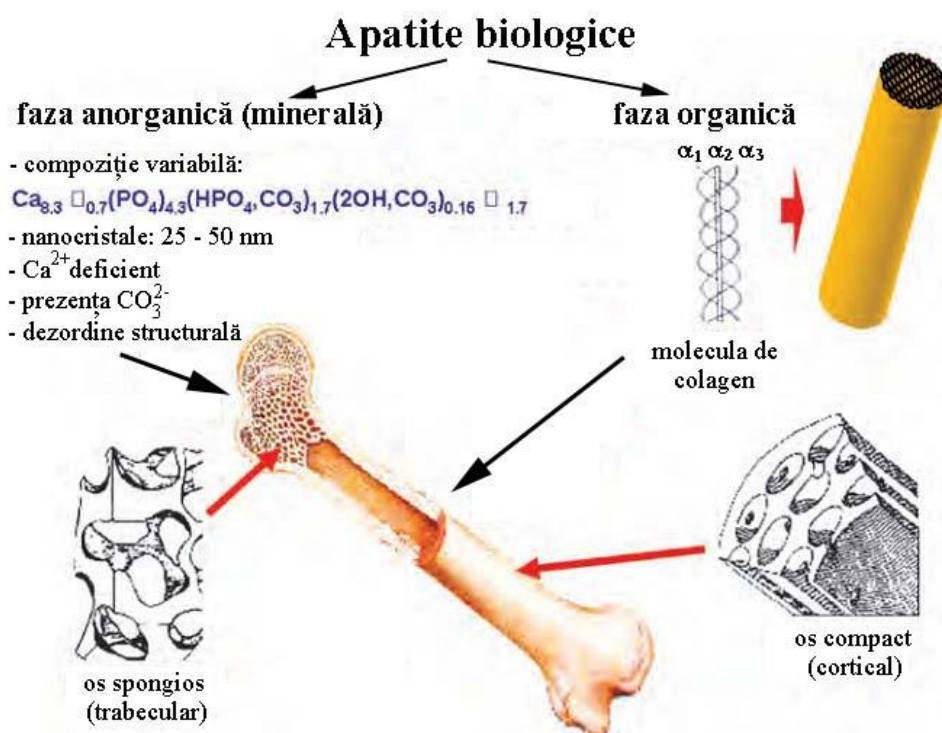


Figura II.7. Structura osului, un compozit anorganic ÷ organic [14]

Beneficiile pe care faza anorganică le aduce la această combinație anorganic ÷ organic în dinți și oase sunt duritatea mare și capacitatea de a rezista la presiune. Pe de altă parte, matricea organică formată din fibre de collagen, glicoproteine și mucopolizaharide (glicozaminoglicani), oferă elasticitate și rezistență la stres, îndoire și fracturi. În Tabelul II.1 se prezintă câteva caracteristici mecanice ale osului, dintelui și ale componentelor lor.

Tabelul II.1. Caracteristici mecanice ale osului, dintelui și ale componentelor acestora [15]

Material	Modulul lui Young (GPa)	Modulul de forfecare (GPa)	Rezistența la compresiune (MPa)	Rezistența la rupere (MPa)	Densitate (g/cm ³)
Colagen	1,2	-	-	50 - 100	-
Hidroxiapatita	165	-	-	-	3,1
Os compact (cortical)	4 - 27	2 - 9	30 - 160	50 - 70	1,8 - 2,2
Os spongios (trabecular)	1 - 11	-	7 - 180	-	1,5 - 1,9
Dentină	13,8	6 - 10	140 - 280	10 - 380	1,9
Smalt	20 - 51	29	59 - 380	6	2,2

O astfel de simbioză a doi compuși foarte diferiți, cu proprietăți semnificativ diferite, conferă produsului final, adică biominaterialul, unele proprietăți care ar fi de neatins pentru fiecare dintre componentele sale individuale în sine. Acesta este un exemplu prin care natura a creat un biocompozit cu avantajele pe care le aduce fiecare component, în scopul de a ajunge la noi proprietăți cu valoare superioară față de componentele luate separat. Astfel, copiind natura, o mare parte din domeniul științei materialelor moderne este în prezent concentrat pe dezvoltarea de biomateriale compozite.

3. Substituenți osoși

Medicina regenerativă și recuperatorie este un domeniu în plină afirmare al biotehnologiei, reprezentanta tehnicilor de vârf care vizează refacerea anatomică a țesuturilor deteriorate sau degenerate și reechilibrarea lor funcțională.

Acest domeniu medical urmărește refacerea sau înlocuirea părților lipsă din țesuturi sau reconstruirea organelor distruse. Medicina regenerativă are la bază înțelegerea proceselor biologice implicate în generarea și funcția țesuturilor normale pe baza datelor aduse de organogeneză, embriologie, factori de creștere, biologia celulelor stem, cuceririle medicinei moderne în materie de tehnici de explorare / intervenție și știința biomaterialelor [16].

Regenerarea osoasă se ocupă cu înlocuirea sau substituirea țesuturilor osoase distruse cu un nou țesut format din celule cu aceleași origini. Acest țesut nou reacționează în manieră similară împotriva stimulilor patologici, ca și țesutul gazdă.

Bolile osoase reflectă o stare de sănătate gravă, cu impact direct asupra calității vieții suferinzilor, în special în rândul persoanelor vârstnice. În majoritatea cazurilor, tratamentul defectelor osoase necesită o grefă osoasă. Astfel, odată cu creșterea speranței de viață și bunăstarea omului, dezvoltarea de *substitute osoase* capabile de a restabili funcționalitatea întregului țesut original a fost un imperativ de o importanță crescândă în ultimele decenii. Dincolo de aspectele comerciale, problema are o foarte mare relevanță socială, aceasta pentru că pacienții pot reveni la o viață mai activă și mai sănătoasă.

Trebuie menționat faptul că, o porțiune lipsă din os, fie ea de cauză traumatică, tumorală, infecțioasă sau rezultată ca efect al unui implant protetic, este o problemă constantă datorită imperativului de refacere al continuității scheletului.

Înlocuirea unui os sau a unei părți dintr-un os trebuie privită diferit față de grefele de organe (de exemplu, înlocuirea de rinichi, inimă). În cazul grefelor de organe, celulele sunt menținute în viață, iar alimentarea permanentă cu sânge restabilește funcțiile organului în ansamblu. În țesuturile osoase, aprovizionarea cu sânge nu poate fi eficient restaurată și

țesutul este de condamnat să moară, să fie resorbit și înlocuit. În majoritatea cazurilor, înlocuirea de fragmente osoase de către țesutul osos străin duce la o joncțiune slabă și la probleme de remodelare.

În mod clasic, soluțiile disponibile sunt auto- sau heterogrefele de os, mai rar xenogrefele. Aceste grefe au însă o serie de inconveniente: capitalul osos limitat, patologia locului de recoltare pentru autogrefe, probleme legate de stocarea și transportul grefelor heterologe, posibilități de contaminare virale etc. Toate acestea au condus la impunerea folosirii substitutelor osoase sintetice.

Substituenții osoși sau **substitutele osoase** sunt biomateriale de origine umană, animală sau sintetice destinate să înlocuiască capitalul osos lipsă sau să contribuie la refacerea continuității unui segment de os.

Substituenții osoși pot fi de mai multe feluri, după originea lor, respectiv: de origine umană, de origine animală sau obținuți pe cale sintetică (Figura II.8)

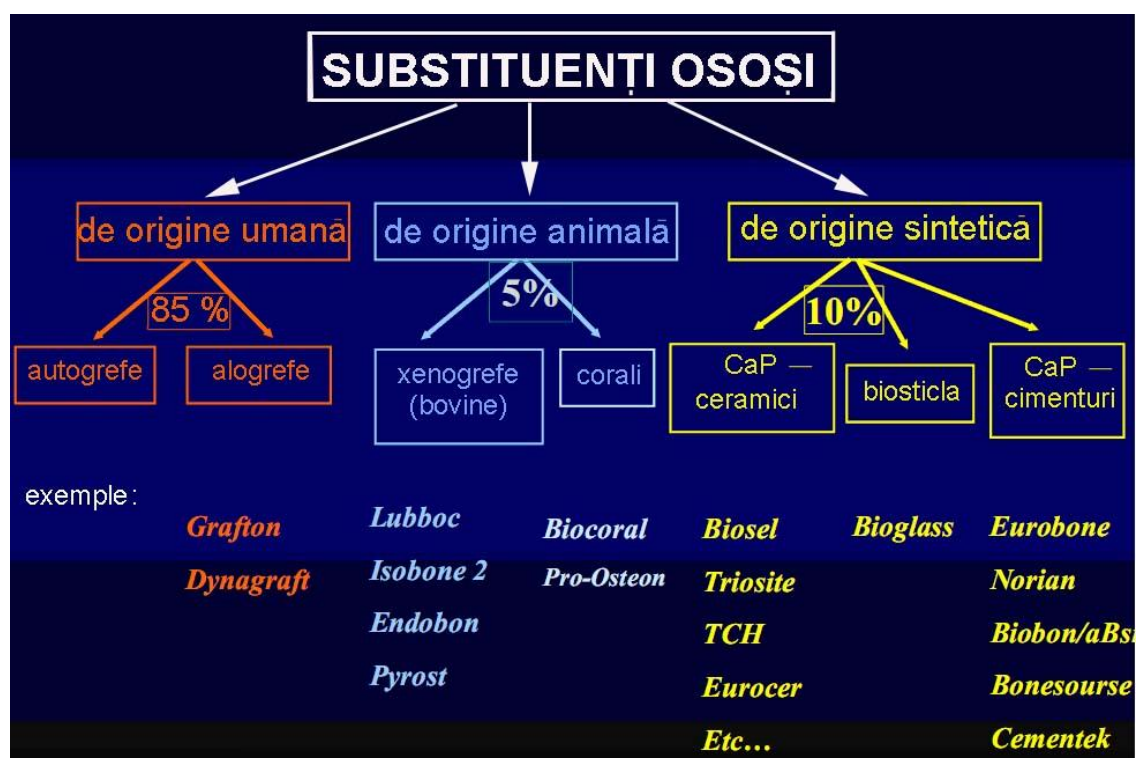


Figura II.8. Clasificarea substituenților osoși și exemple de produse comerciale

În prezent există o gamă mare de variante comerciale (peste 200) de substituenți osoși care se utilizează pentru refacerea continuității osoase în caz de distrofii osoase, osteolize, periimplanturi protetice, infecții ale osului, lipsă de os posttraumatic etc.

În cazul osului, cea mai folosită aplicație a ingineriei tisulare este utilizarea biomaterialelor cu rol de suport (tip *scaffold*), cu sau fără adăugarea de factori de creștere specifici. Stimularea consolidării osoase prin folosirea factorilor de creștere, a fost introdusă de *Urist și colab.* în 1965 [86]; acești factori de creștere osoasă au fost denumiți proteine morfogenetice osoase BMP (Bone Morphogenetic Proteine).

Prin urmare, pentru regenerarea osoasă sunt necesare trei elemente:

- substituentul osos sau matricea (*scaffold*);
- factorii de creștere, BMP;
- celule stem.

În cazul utilizării osului autogen ori conservat, matricea (sau eșafodajul de depunere celulară) îl constituie trabeculația osoasă. Substituenții osoși pot fi însă confecționați și din materiale sintetice: granule de fosfat tricalcic, ciment de fosfat de calciu, fibre din titan, os alogenic demineralizat, hidroxiapatita etc. Factorul de creștere (factorul inductor) poate fi divers: plasma îmbogățită, proteine morfogenetice osoase etc. Celulele stem, provenite din măduva osoasă autogenă, au rol esențial în structurarea osoasă având potențial de diferențiere în osteoblaste.

Un substituent osos ideal ar trebui să fie **biomimetic**, adică să fie capabil de a imita perfect comportamentul *in vivo* al osului natural. Din acest motiv, în cazul unui substituent osos, nu este necesară numai o *biocompatibilitate* ridicată, ci trebuie să prezinte și caracteristici de *bioactivitate*, *osteoinductivitate*, *osteoconductivitate* și *bioresorbabilitate* remarcabile.

Pentru un dispozitiv medical implantabil pe termen lung, ca și substitut os, *biocompatibilitatea* se referă la capacitatea dispozitivului de a îndeplini funcția destinată, cu un grad de încorporare ridicat în organismul gazdă, fără a provoca efecte adverse locale sau sistemice în organism.

Bioactivitatea unui substituent osos este capacitatea lui a adera la țesutul osos gazdă. Procesul de unire osoasă este rezultatul reacțiilor multiple, paralele și secvențiale la interfața material ÷ țesut. Aceste interacțiuni sunt legate de fenomene fizico - chimice care au loc în prezența sau absența de celule, sau sunt legate de reacțiile afectate de activitatea celulară.

Astfel, evenimentele care au loc la interfața os ÷ implant ceramic pot fi rezumate după cum urmează: (1) procese de dizolvare din ceramică, (2) precipitare din soluție pe ceramică, (3) schimb ionic și rearanjări structurale la interfața ceramică ÷ țesut, (4) interdifuzie din stratul limită pe ceramică, (5) efecte ale soluției asupra activității celulare, (6) depunerea fie de fază minerală, fie de fază organică, fără integrarea în suprafața

ceramică, (7) depunerea cu integrarea în ceramică; (8) atașarea celulelor și proliferarea lor, (9) diferențierea celulelor și (10) formarea matricei extracelulare [17-29].

Osteoinductivitatea este capacitatea unui material (ca substituent osos) de a induce diferențierea celulelor orientate spre sinteza unui os matrice, în măsură să mineralize țesutul osos.

Osteoconductivitatea este o proprietate pasivă a implantului, constând în capacitatea lui de a realiza ușor formarea și difuzarea de os nou, atât prin intermediul proprietăților sale chimice (prezența de ioni și de substanțe capabile de a intensifica activitatea celulelor de osteogeneză, procesul de dezvoltare a oaselor noi) și morfologice (organizarea ierarhică a structurii poroase capabile să găzduiască țesutul osos în creștere și al sistemului vascular).

Bioresorbabilitatea este dată de abilitatea implantului de a se dizolva în procesele *in vivo* de remodelare osoasă și de a fi înlocuit de țesut osos nou.

Atunci când aceste caracteristici de bioactivitate, osteoinductivitate și osteoconductivitate sunt îmbinate împreună, implantul este rapid integrat în țesutul osos în creștere (osteointegrare) și este astfel stabilită o conexiune directă structurală și funcțională între osul viu gazdă și suprafața implantului [30].

Exemplu de procese biologice în raport cu un implant:

Implantul dentar este un corp metalic/plastic care se plasează în țesutul osos maxilar și/sau mandibular. O dată acceptat, implantul preia funcția rădăcinii dentare. Acceptarea implantului presupune formarea și consolidarea legăturii dintre suprafața implantului și țesutul osos și se realizează în prezența următoarelor procese biologice :

- a) Osteogeneza - reprezintă procesul de producere de os nou și apare atunci când se aplică pe creasta edentată, resorbită, un fragment de creastă iliacă împreună cu măduva osoasă. Implantul va străbate adiția de os și se va fixa de creasta alveolară;
- b) Osteofilia - proprietate esențială a implanteurilor de a fi în relații favorabile cu osul din vecinătate;
- c) Osteoinducția - constă în transformarea celulelor mezenchimale în osteoblaste, la nivelul periostului;
- d) Osteointegrarea - depunerea unui strat de acid condroitin-sulfuric pe suprafața externă a implantului și apariția de fibre de collagen fixate direct la implant.

Există trei tipuri de osteointegrare :

- de contact, direct între os și suprafața implantului;
- indirectă, prin formarea unei capsule conjunctive în jurul implantului, în afara acesteia producându-se osificarea;

- directă adezivă, prin depunerea de fibre de colagen ce aderă la suprafața externă a implantului.

Metode și materiale de reconstrucție osoasă

În prezent, se cunosc mai multe metode de reconstituire a defectelor osoase și anume utilizarea de autogrefe, alogrefe, matrici osoase demineralizate, a fosfatului de calciu (în special hidroxiapatita și fosfatul tricalcic) sintetic, aspiratele de măduvă osoasă autologe, proteine morfogenetice osoase precum și altele legate de factori de creștere.

Varianta cea mai bună în reconstituirea defectelor osoase este recoltarea de os cortical și spongios (*autogrefe*), care oferă proprietăți optime osteoinductive, osteoconductive și osteogene. Creasta iliacă este zona donatoare cel mai frecvent aleasă în acest scop, deoarece aceasta oferă un acces ușor la o autogrefă spongioasă de bună calitate. Recoltarea osului autolog din creasta iliacă are, cu toate acestea, și o serie de dezavantaje precum prelungirea procedurii chirurgicale, apariția de dureri reziduale și dezavantaje cosmetice. Un alt dezavantaj este nivelul ridicat de resorbție în timpul procesului de vindecare [31,32].

Alogrefele și xenogrefe, indiferent dacă porțiunea osoasă este prelevată de la oameni sau animale, sunt considerate a fi pe locul doi ca opțiune chirurgicală. Utilizarea lor a crescut de 15 ori în ultimul deceniu și reprezintă aproximativ o treime din grefele osoase efectuate pe plan mondial. Osul alogrefat are însă și o serie de limitări mai ales în ceea ce privește caracteristicile esențiale grefei osoase descrise anterior. În plus, alogrefele induc și riscul de transfer al unor boli virale (hepatită, HIV/SIDA etc.).

Substitutele osoase sintetice aparțin grupului de materiale ceramice a căror structură chimică este similară cu faza minerală a osului natural, dintre acestea fiind foarte importante și mult utilizate bioceramicile (alumina, zirconia, hidroxiapatita, fosfatul tricalcic etc.).

În ultimul timp s-a observat un interes deosebit în crearea de matrici osteoconductive utilizând materiale nebiologice. Produsele sintetice au avantajul de a oferi compoziții și proprietăți controlate care pot fi modificate și adaptate la caracteristicile specifice pacientului și optimizate pentru înlocuirea unor porțiuni specifice de os. Ele pot fi ușor stocate și sterilizate și nu au nevoie de crearea de bănci de organe osoase.

4. Materiale bioceramice

De peste jumătate de secol au fost concepute materiale ceramice speciale cu utilizări în medicină, materiale numite **bioceramice**.

Bioceramicele au fost și sunt utilizate pentru repararea, reconstrucția sau înlocuirea pieselor deteriorate și bolnave ale corpului uman, de obicei a țesuturilor dure ale sistemului musculo - scheletic, cum ar fi oasele, articulațiile sau dinții.

Un material ceramic, pentru a fi inclus în clasa biomaterialelor (numindu-se astfel material bioceramic), trebuie să posede o serie de proprietăți specifice, respectiv trebuie să fie biocompatibil, să nu fie toxic, cancerigen sau alergen, să nu producă reacții inflamatorii și să prezinte o bună comportare la coroziune.

Se știe că orice material străin amplasat într-un organism viu nu este complet compatibil cu acesta. Doar substanțele care sunt fabricate chiar de către organismul viu (substanțe autogene) respectă această cerință. Orice altă substanță sau material care este recunoscut ca fiind străin organismului inițiază un anumit tip de reacție (răspuns gazdă ÷ țesut), fapt ce determină o anumită bioactivitate a materialului respectiv. Principalele tipuri de răspunsuri, care permit realizarea diferitelor mijloace de fixare a implanturilor în sistemul osos sunt: bioinerția, bioactivitatea sau formarea de suprafețe active și bioresorbabilitatea (biodegradabilitatea).

Conform acestor tipuri de răspuns, respectiv după bioactivitatea lor, materialele bioceramice se clasifică în următoarele categorii (așa cum se prezintă și în Figura II.9):

- materiale *bioinerte* (sau *neabsorbabile*),
- materiale *bioactive* sau materiale cu *suprafețe active*,
- materiale *biodegradabile* (sau *resorbabile*).

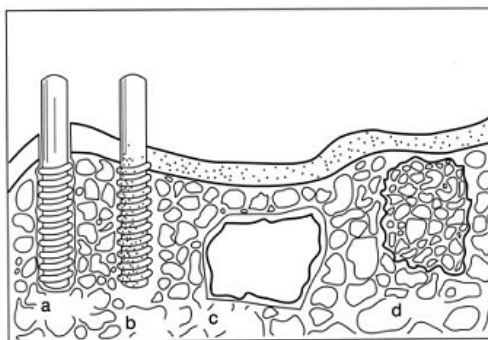


Figura II.9. Clasificarea bioceramicelor în raport cu bioactivitatea lor: a) *bioinerte* (implant dentar din aluminiă), b) și c) *bioactive* (hidroxiapatită depusă pe un implant dentar metalic) sau *cu suprafețe active* (implant din biosticlă) și d) *biodegradabile* (implant din fosfat tricalcic) [33]

Materialele ceramice **bioinerte** sau **neabsorbabile**:

Termenul de *bioinert* se referă la orice material care odată introdus în corpul uman are o interacțiune minimă cu țesutul din jurul său. În general, în cazul unui implant bioinert se formează în jurul lui o capsulă fibroasă și, prin urmare, biofuncționalitatea sa se bazează pe integrarea țesutului prin implant (Figura II.9a).

*Materialele ceramice **bioinerte*** se caracterizează prin valori ridicate ale densității, modulului Young, durității și unele proprietăți mecanice, ca de exemplu rezistența la compresiune.

Din cadrul acestor ceramice fac parte: oxidul de aluminiu (sau *alumina*) - Al_2O_3 dens sau poros, oxidul de zirconiu (sau *zirconia*) - ZrO_2 , carbonul pirolitic sau vitros, aluminați de calciu etc.

Aceste materiale sunt de obicei folosite în realizarea de substituenți osoși, componente ale articulației de șold, în cazul endoprotezelor de șold, implanturi dentare, în chirurgia maxilo - facială, valve artificiale ale inimii etc.

Materialele ceramice **bioactive**:

Termenul de *bioactiv* se referă la un material care, introdus în corpul uman, interacționează cu osul din jur și, în unele cazuri, chiar și cu țesuturile moi. Acest lucru are loc printr-o modificare a suprafeței de contact, declanșată în urma implantării biomaterialului în osul viu. Are loc o reacție de schimb ionic între implantul bioactiv și fluidul biologic din zonă; rezultatul constă în formarea pe implant a unui strat de apatită carbonată, biologic activă, care este chimic și cristalografic echivalentă cu faza minerală existentă în oase (Figura II.9b și c).

*Materialele ceramice **bioactive*** prezintă o anumită solubilitate care permite implantului să formeze legături directe cu țesutul biologic cu care se află în contact; aceste legături sunt capabile să transfere pe zone mai extinse tensiunile de forfecare și stres ce apar de-a lungul interfeței implant ÷ țesut. Un inconvenient important pe care-l prezintă aceste materiale îl reprezintă faptul că au proprietăți mecanice mai modeste și în consecință pot fi utilizate doar pentru realizarea de dispozitive care sunt supuse la solicitări mecanice foarte slabe.

Bioceramicele bioactive includ: biosticla și hidroxiapatitele.

Aceste ceramici pot fi utilizate și sub formă de straturi superficiale depuse pe substraturi rezistente, pentru realizarea de dispozitive ortopedice și în chirurgia dentară. O importantă aplicație a acestor bioceramice este aceea de „îmbrăcare” a protezelor metalice, în special a celor de șold, pentru a permite țesutului uman să adere la suprafața protezei. Pe

lângă această utilizare, bioceramicele reactive se mai folosesc și la realizarea protezelor dentare, tije și șuruburi de fixare a fracturilor.

Materialele ceramice **biodegradabile** sau **resorbabile**:

Termenul de *biodegradabil* (*resorbabil*) se referă la un material care, amplasat în corpul uman, începe să se dizolve (este resorbit) și încet înlocuiește prin avansare țesutul viu, cum ar fi osul (Figura II.9d).

*Materialele ceramice **biodegradabile** sau **resorbabile*** diferă de cele bioactive prin faptul că au un grad de solubilitate ridicat. Această proprietate permite o dizolvare treptată și o resorbție controlată de către țesutul biologic adiacent, fapt ce stimulează creșterea osoasă pe suprafața materialului și chiar în porii săi; prin urmare, se produce o transformare a materialului ceramic într-un țesut osos veritabil. Bioceramicele absorbabile se folosesc în cazul implanturilor degradabile, acestea fiind absorbite de corp.

Din cadrul acestor bioceramice fac parte o serie de fosfați de calciu (β -fosfatul tricalcic, β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ sau β TCP), oxizi (de zinc - calciu - fosforos, feric - calciu - fosforos), sulfat de calciu (CaSO_4 sau gipsul de Paris) și corali (carbonat de calciu).

Ceramicile biodegradabile sunt noi variante viabile în chirurgia reconstructivă, cu aplicații în umplerea sau legarea oaselor defecte, în reconstrucția maxilară etc. În ultimii ani s-au realizat cercetări mai ales în direcția îmbunătățirii proprietăților mecanice ale ceramicilor de acest tip, prin abordarea de noi structuri variabile de fosfați și a unor tehnologii speciale de procesare.

÷

O altă clasificare a biomaterialelor ceramice ar fi după compoziția chimică:

- *ceramici fosfatice* - sunt dintre cele mai utilizate materiale pentru implanturi. Din această categorie fac parte: hidroxiapatita – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; fosfatul tetracalcic – $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$; fosfatul tricalcic – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ etc.
- *ceramici oxidice* - sunt mult utilizate în realizarea de implanturi. În aceste ceramici rețeaua cristalină este de natură ionică unde ionii de oxigen sunt distribuiți prin interstițiile ionilor metalici; legătura predominantă între atomi este de natură ionică. Din această categorie fac parte: alumina - Al_2O_3 (cu faza sa cea mai stabilă $\alpha \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$), oxidul de zirconiu – ZrO_2 , MgO , Y_2O_3 , amestecuri dintre anumiți oxizi metalici (de exemplu: $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$);
- *ceramici neoxidice* – sunt materiale cu proprietăți deosebite de rezistență mecanică și inerție chimică, motiv pentru care sunt considerate ca materiale indicate în utilizări medicale; exemple de astfel de ceramici sunt: SiC , AlN , Si_3N_4 etc.
- *ceramica pe bază de carbon* - din această grupă fac parte carbonul pirolitic, carbonul vitros, compozitele SiC-C etc.

- *sticle ceramice și porțelanul dentar* – sunt ceramici obținute din amestecuri de pulberi de oxizi metalici mai ales pe bază de SiO_2 și Al_2O_3 .

- *compozite ceramice* – sunt biocompozite binare sau terțiare, organic ÷ anorganic, necesare medicinei regenerative (pentru realizarea de implanturi osoase, substituenți de os). Din punct de vedere structural, ceramicele biocompozite sunt materiale anizotrope, adică proprietățile lor mecanice diferă pe toate direcțiile.

În paragrafele următoare se prezintă câteva dintre cele mai utilizate materiale ceramice în medicina reparatorie.

4.1. Oxidul de aluminiu (alumina)

Oxidul de aluminiu (Al_2O_3), cunoscut și sub numele de *alumină*, este unul dintre cele mai utilizate materiale oxidice ceramice atât în inginerie cât și în biomedicină. Aplicațiile sale sunt larg răspândite, cu exemple precum: substraturi electronice, piese rezistente la abraziune, scule așchietoare etc., dar și ca bioceramice cu aplicații ortopedice și dentare.

Oxidul de aluminiu se găsește în stare naturală sub denumirea de corindon, care poate fi incolor sau diferit colorat sub formă de: rubin (roșu), safir (albastru), topaz (galben) și ametist (violet).

Al_2O_3 este produs în cantități mari din minereul de bauxită prin procesul Bayer sau prin calcinarea hidraților oxidului de aluminiu.

1. Proprietăți ale aluminei

Se cunosc mai multe forme de alumină (α , χ , η , δ , κ , θ , γ , ρ) dintre care cea mai importantă din punct de vedere al aplicațiilor medicale este α -alumina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$). Aceasta este singura formă stabilă la temperaturi de peste 1200°C , este inertă chimic (nu se dizolvă în apă sau în acizi minerali) și are o duritate ridicată (9 pe scara Mohs - este al doilea material ca duritate și rezistență la coroziune după diamant). Din aceste motive, alumina este frecvent utilizată ca bioceramică cu aplicații medicale.

Din punct de vedere structural, rețeaua cristalină a $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ este compusă din ioni de oxigen (O^{2-}) aranjați într-o structură hexagonal compactă, iar atomii de aluminiu (Al^{3+}) ocupă 2/3 din golurile octaedrice. Fiecare ion Al^{3+} este înconjurat octaedric de șase ioni O^{2-} , iar fiecare ion O^{2-} de patru ioni Al^{3+} (Figura II.10). Din punct de vedere cristalografic, $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ are o structură cristalină romboedrică ($a = 4,758 \text{ \AA}$ și $c = 12,991 \text{ \AA}$).

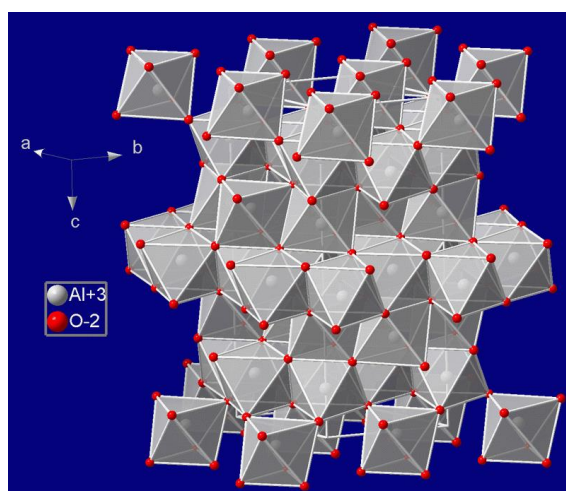
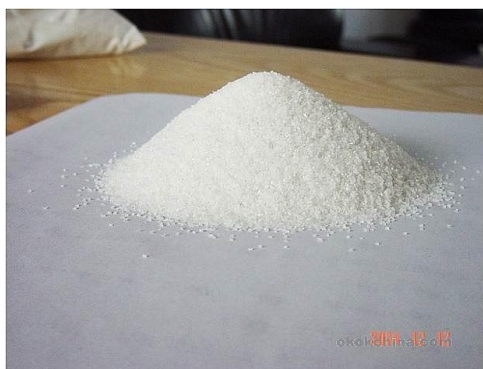


Figura II.10. Alumină granule. *Jos* - rețeaua cristalină a $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$

Analiza prin difracție de raze X (DRX) și microscopia electronică cu baleiaj (SEM) sau de transmisie (TEM) a $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ permit determinarea structurii cristaline hexagonale, morfologia și dimensiunea cristalelor acestui material. Caracteristicile spectrale (DRX) și morfologice (SEM, TEM) ale $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ sunt prezentate în Figurile II.11, 12 și 13.

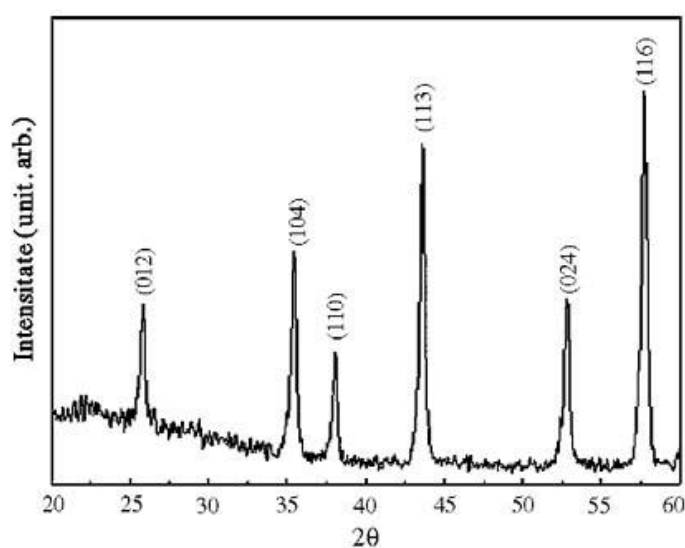


Figura II.11. Difractograma (DRX) specifică $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [34]

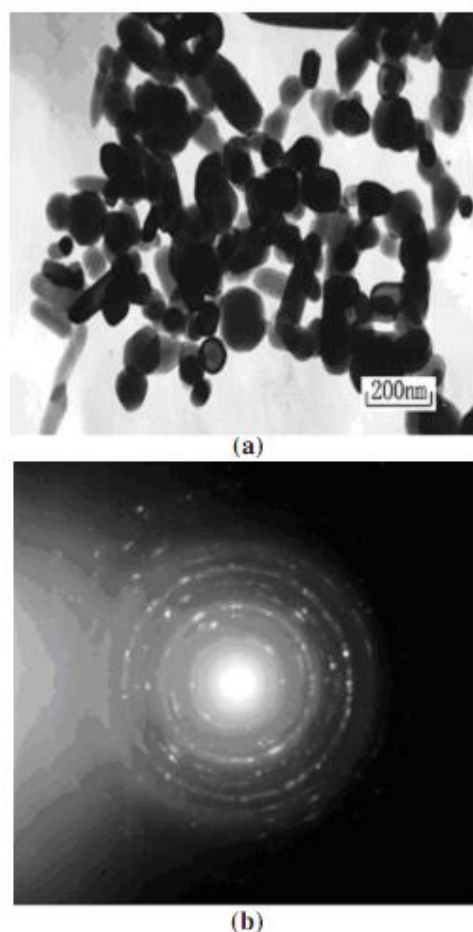


Figura II.12. Imagine microscopică TEM a cristalelor de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [36]

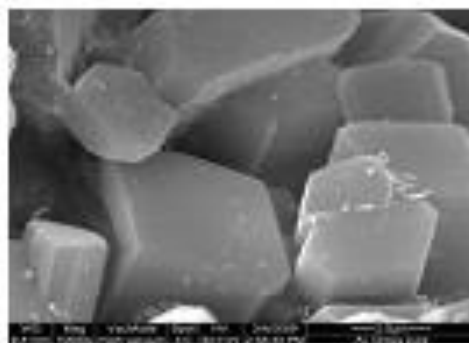


Figura II.13. Imagine microscopică SEM a cristalelor de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [35]

Alumina calcinată conține oxidul (mai ales sub formă de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) dar și o serie de impurități oxidice, iar compoziția sa poate fi normală sau de înaltă puritate, ultima variantă răspunzând cerințelor de utilizare în domeniul medical. Alumina de înaltă puritate poate fi obținută sub formă densă și neporoasă, respectiv poroasă.

Alumina densă, de înaltă puritate ($> 99,5\%$) se obține prin tehnologia sinterizării, acest material fiind prima bioceramică utilizată pe scară largă din punct de vedere clinic. Unele caracteristici chimice și fizice ale aluminelor de înaltă puritate sunt prezentate în Tabelul II.2.

Tabelul II.2. Compoziția chimică și unele caracteristici fizice ale aluminei de înaltă puritate

Compoziția chimică (%)				Densitate (g/cm ³)	Suprafață specifică (m ² /g)	Dimensiune medie granule (μm)
α -Al ₂ O ₃	SiO ₂	Na ₂ O	Fe ₂ O ₃			
99,5 – 100	0,03 - 0,18	0,04 - 0,60	0,03 - 0,12	3,6 - 3,9	0,5 - 1,0	2 – 5

Utilizarea aluminei ca bioceramică pe scară largă se bazează pe o combinație reușită între o serie de proprietăți precum: rezistență mecanică bună, rezistență la rupere modestă, rezistență la uzură ridicată, biocompatibilitate bună și o excelentă rezistență la coroziune. Unele caracteristici ale ceramicii din oxid de aluminiu sunt prezentate în Tabelul II.3.

Tabelul II.3. Caracteristici fizico - mecanice ale unor variante de ceramică din oxid de aluminiu (conform standardului DIN 40685)

Caracteristici	Tipul	
	Alumină 90-99	Alumină >99
Conținutul de Al ₂ O ₃ (%)	90 - 99	> 99
Rezistența la tracțiune (MPa)	180 - 240	240 - 270
Rezistența la compresiune (MPa)	170 - 240	210 - 300
Rezistența la încovoiere (MPa)	280 - 360	330 - 420
Modulul de elasticitate (MPa)	300	379
Coeficientul de dilatare termică (grd ⁻¹)	8 - 8,1 · 10 ⁻⁶	8 - 8,4 · 10 ⁻⁶
Conductibilitatea termică (Kcal/m·h·grd)	12 - 18	16 - 35
Rezistivitatea electrică (Ω·cm)	10 ¹² - 12 ¹²	10 ¹² - 10 ¹⁴
Temperatura maximă de utilizare (°C)	1700	1750
Duritate (kg/mm ²)	1100 - 1175	1440
Densitatea (g/cm ³)	3,69 - 3,74	3,81 - 3,89
Culoare	albă	alb ivoriu

Rezistența aluminei depinde de dimensiunea granulelor și de porozitatea sa. În general, granulațiile mici și porozitatea scăzută conduc la creșterea rezistenței aluminei. Prin urmare, pentru a asigura anumite proprietăți mecanice ale ceramicii din alumină sinterizată, etapa de prelucrare a materialului este extrem de importantă. Se recomandă ca dimensiunea medie a granulelor să fie mai mică de 4 μm, iar puritatea chimică să fie mai mare de 99,7 %. În mod similar, coeficientul de frecare și gradul de uzură pentru alumină este dependent de o granulație mică, combinată cu o distribuție îngustă a dimensiunii granulelor.

De asemenea, nivelul ridicat al inerției chimice al aluminei este direct asociat cu performanța aluminei în ceea ce privește rezistența la coroziune și biocompatibilitatea sa. În decursul timpului, cercetările din zona chirurgiei ortopedice au demonstrat gradul ridicat de biocompatibilitate al aluminei. Mai exact, alumina este asociată cu formarea de cicatrici minime în zona implantată. Așa cum știe, formarea de cicatrici previne lipirea mecanică a osului de suprafața poroasă a implantului.

În prezent, se fabrică o nouă generație de alumină prin metoda presării izostatice la cald (Hot Isostatic Pressing - HIP) a pulberii de alumină de înaltă puritate. Acest tip de alumină presată are o densitate ridicată ($3,98 \text{ g/cm}^3$), o înaltă puritate și o granulație fină ($1,8 \mu\text{m}$). Structura și granulația fină a acestor noi variante de alumină permit ca după lustruire să se obțină suprafețe cu o rugozitate foarte scăzută ($R_a < 0,05 \mu\text{m}$), ceea ce determină o rată de uzură extrem de redusă și un coeficient de frecare mic, calități impuse pieselor implantabile (Figura II.14).



Figura II.14. Implanturi din α -alumină obținută prin metoda presării izostatice la cald (Hot Isostatic Pressing - HIP)

2. Utilizări ale aluminei în domeniul medical

În domeniul medical, oxidul de aluminiu este utilizat fie în stare pură, sub formă de material ceramic dens sau poros, fie sub formă de amestecuri complexe în realizarea sticlelor ceramice, a porțelanului dentar și ca acoperiri superficiale pe componentele protetice metalice, polimerice sau ceramice.

Ceramicile pe bază de oxid de aluminiu au fost utilizate încă din 1970 ca material brut pentru fabricarea de componente ale protezelor de șold. În prezent, datorită excelentelor sale proprietăți de biocompatibilitate, stabilitatea chimică și dimensională, ceramica din oxid de aluminiu este utilizată în diverse domenii medicale sub formă de componente protetice, componente pentru dispozitive medicale și componente în ceramica dentară.

Utilizări ale aluminei în domeniul protetic

În domeniul protetic se utilizează alumina de mare puritate, densă sau poroasă, pentru realizarea unor componente ale articulației de șold (tija femurală, capul femural sferic și componente acetabulare), de cot și de umăr, în realizarea de implanturi oculare etc. Caracteristicile deosebite pentru asemenea utilizări ale aluminei sunt stabilitatea chimică și inerția biologică pe de o parte, duritatea, coeficientul de frecare scăzut și rezistența la uzare ridicată pe de altă parte.

În Figura II.15 se prezintă un implant ocular din alumină poroasă. Implantul se inserează cu ușurință în soclul orbital. Se realizează o conectivitate îmbunătățită la interfața implant ÷ țesut viu, care are loc prin intermediul porilor din alumină, fapt ce facilitează vascularizația implantului.

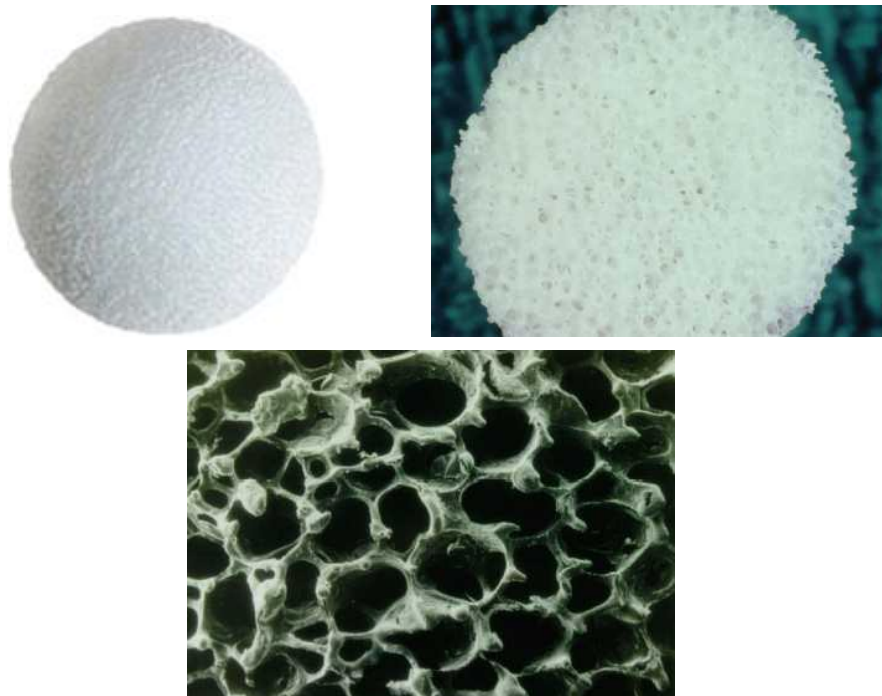


Figura II.15. *Sus* - Implant ocular din alumină.

Jos - imagine microscopică (SEM) a structurii poroase a implantului.

În Figura II.16 se prezintă un implant de șold realizat din metal și din alumină densă. În aceste implanturi, alumina de înaltă puritate densă este utilizată pentru realizarea componentelor articulației de șold (tija femurală, capul femural sferic și componente acetabulare).

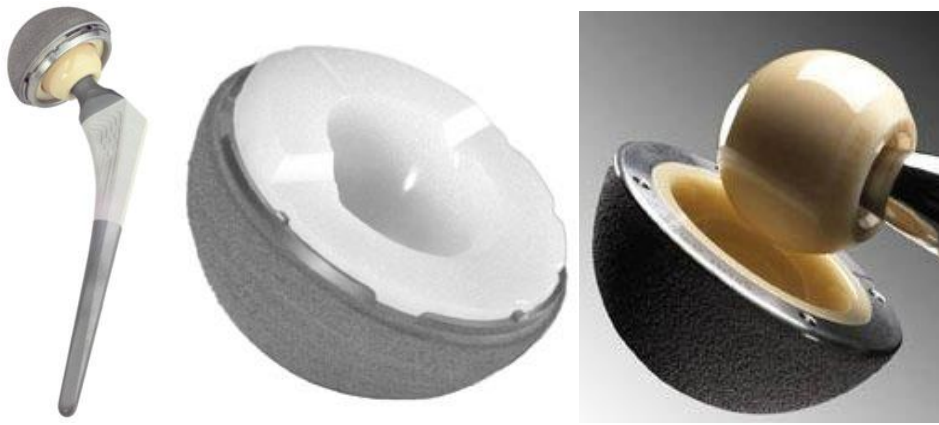


Figura II.16. Proteză de șold, cu un cap femural ceramic din alumina densă.

Capul femural și acetabula (partea fixă) a unei proteze totale de șold produse din alumina densă, trebuie să aibe un grad înalt de sfericitate precum și suprafețe perfect netede; acestea se pot produce prin polizarea și lustruirea împreună a celor două părți, fixă și mobilă. Aceste două componente trebuie să se uzeze împreună. Coeficientul de frecare al legăturilor alumina ÷ alumina descrește în timp (pe termen lung) și se apropie de valorile normale pentru o legătură osoasă. Aceasta conduce la uzura suprafețelor de articulație alumina ÷ alumina, uzură care este însă de circa 10 ori mai mică decât la o articulație metal ÷ polietilenă.

Tot în domeniul protetic, alumina de înaltă puritate poroasă este utilizată sub formă de acoperiri superficiale pe suprafața componentelor protetice metalice. Se pot realiza depuneri de alumina poroasă (Figura II.17 și II.18) pe componentele articulației de șold (tija femurală, capul femural sferic și componente acetabulare), de cot și de umăr. Stratul ceramic superficial are o porozitate ridicată, care asigură o mai bună fixare a implantului și facilitează ancorarea și dezvoltarea țesutului biologic din zona de contact cu stratul ceramic.

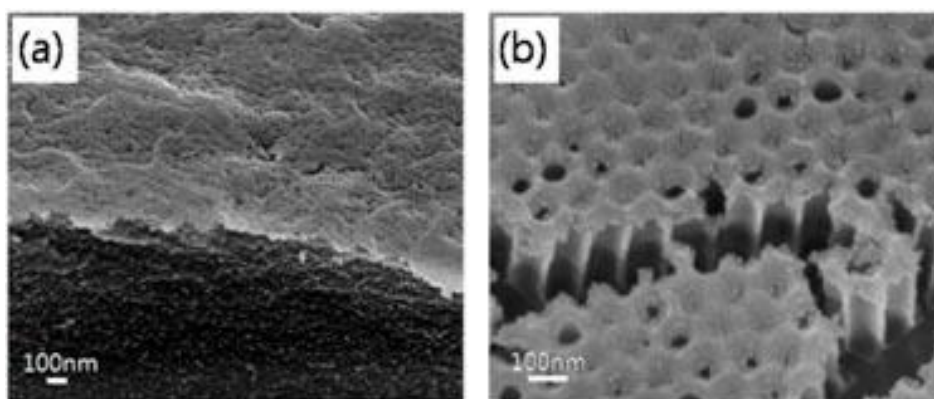


Figura II.17. Imagini microscopice (SEM) ale structurii poroase a stratului de alumina de pe un implant metalic [37]

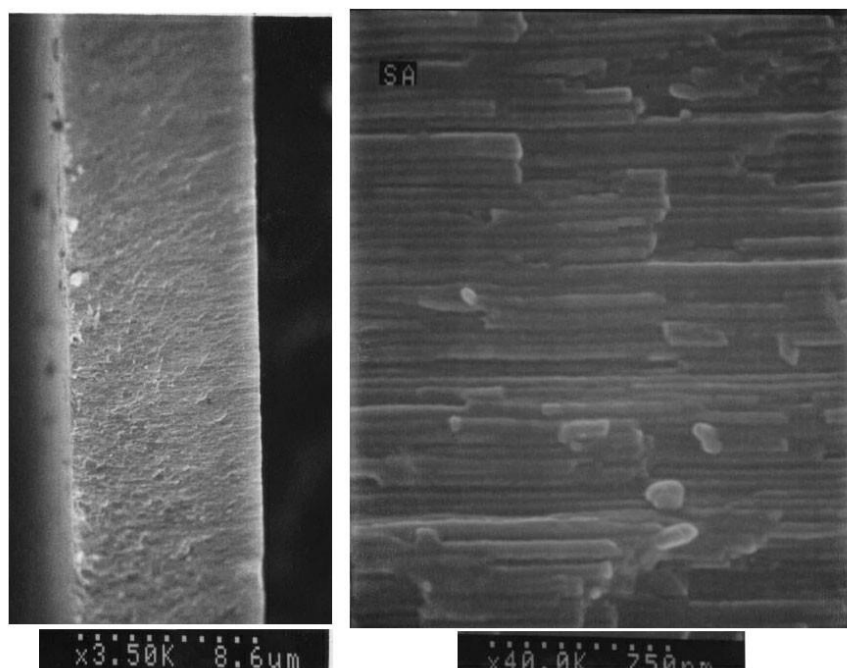


Figura II.18. Imagini microscopice (SEM) ale structurii poroase a stratului de alumina de pe un implant metalic [38]

Utilizări ale aluminei în domeniul dentar

În *domeniul ceramicii dentare*, pulberea de oxid de aluminiu este un component principal (15 - 20 %) al porțelanului dentar utilizat pentru realizarea coroanelor (în zona anterioară și posterioară precum și pentru substructurile punților anterioare), a plăcilor dentare și a dinților artificiali. Ceramica ce conține mai mult de 75 % alumina face parte din categoria ceramicilor aluminoase.

Deși unele implanturi dentare sunt realizate din alumina monocristalină (safir), cele mai numeroase dispozitive sunt realizate din alumina policristalină de tip α - Al_2O_3 cu cristalite foarte fine, cu un procent scăzut de MgO (< 0,5 %).

Căutarea unor materiale integral ceramice cu proprietăți ce ar permite folosirea lor în realizarea protezelor parțiale fixe a condus în ultimul deceniu la dezvoltarea a multe noi materiale și tehnici de procesare. Aceste noi materiale – numite adesea oxizi de ceramică – au la bază aluminiu, magneziu sau zirconiu. Folosirea tehnicilor noi de procesare în combinație cu oxizii de ceramică a făcut posibilă realizarea în cadrul lucrărilor parțiale fixe, a unor structuri cu o rezistență la flexie și fractură considerabil mai mare decât în cazul materialelor ceramice folosite anterior. Materialele cele mai rezistente și mai dure folosite

astăzi au la bază oxidul de aluminiu (alumina) și dioxidul de zirconiu (zirconia). Aceste substanțe realizează un miez dur din material rezistent, ușor poros și infiltrat cu particule de sticlă, ce trece printr-un proces de sinterizare (coacere lentă la peste 1000 °C) și care în final este fațetat cu ceramică dentară pentru a i se da aspect de dinte natural. Studiile au arătat că alumina infiltrată cu sticlă are o rezistență la flexie de patru ori mai mare decât în cazul ceramicilor convenționale și pot fi folosite în orice regiune a cavității orale (atât frontal cât și lateral).

Metaloceramica pe suport de aluminiu, respectiv sistemul *InCeram Alumina* este de mai mult de zece ani unul din cele mai populare tipuri de ceramică nemetalică. Acest sistem conține oxidul de aluminiu, unul din cele mai rezistente materiale. Rezistența mare a sistemului *InCeram Alumina* oferă posibilitatea confecționării protezelor fixe din ceramică nemetalică cu proprietăți estetice excepționale. Duritatea unui astfel de schelet este de 400 MPa. Coroanele din oxid de aluminiu se confecționează prin metoda frezării computerizate ceea ce le conferă o exactitate foarte mare. Acest tip de coroane (Figura II.19) se confecționează pentru dinții frontali (incisivii și caninii) și sunt indicate persoanelor cu reacții alergice la metale și din cu cerințe estetice ridicate.



Figura II.19. Coroane și punți dentare din oxid de aluminiu

Alte aplicații clinice ale protezelor de alumina includ proteze de genunchi, șuruburi, proteze dentare, punți alveolare (os maxilar), reconstrucții maxilo - faciale, substituții osoase pentru osicule din urechea mijlocie, înlocuiri de segmente de oase etc.

4.2. Oxidul de zirconiu (zirconia)

Oxidul de zirconiu (ZrO_2) sau zirconoxid, cunoscut și sub numele de *zirconia*, este un material oxidic ceramic cu multe utilizări în inginerie și în biomedicină. Oxidul de zirconiu se folosește la fabricarea instrumentelor industriale de tăiere, a cuțitelor de bucătărie, a componentelor rezistente la forțe termomecanice în industria automobilelor și aeronavelor, la obținerea diamantelor artificiale etc. Aplicațiile sale sunt larg răspândite și în medicină ca bioceramice cu aplicații dentare și ortopedice.

Oxidul de zirconiu se obține prin conversia chimică a *zirconului* care este un mineral din clasa silicaților, mai precis din grupa inosilicaților, având formula chimică $ZrSiO_4$. Mineralul cristalizează în sistemul tetragonal și are duritatea de 6,5 - 7,5 pe scara Mohs. Culoarea naturală a zirconului variază între incolor, galben - auriu, roșu, până la brun, dar poate fi și verde, albastru sau negru.

1. Proprietăți ale oxidului de zirconiu

Oxidul de zirconiu, în stare pură, prezintă mai multe forme alotropice în funcție de temperatură. Astfel, până la $1170^\circ C$ are o structură cristalină monoclinică, în intervalul $1170 - 2370^\circ C$ are structură tetragonală, iar la temperaturi de peste $2370^\circ C$ structură cubică (Figura II.20).

Așa cum s-a menționat anterior, sub influența temperaturii, sistemul de cristalizare a oxidului de aluminiu se modifică, trecând de la o formă alotropică la alta. Prin răcire, oxidul de zirconiu trece de la forma cubică, tetragonală până la cea monoclinică, producându-se o creștere de volum ce induce mari constrângeri în cristal, provocând apariția de fisuri. Pentru a stabili faza cubică sau cea tetragonală la diverse temperaturi (inclusiv la temperatură ambientală) se utilizează dopanți precum oxidul de ytriu (Y_2O_3), oxid de magneziu (MgO), oxid de calciu (CaO) sau oxid de ceriu (Ce_2O_3).

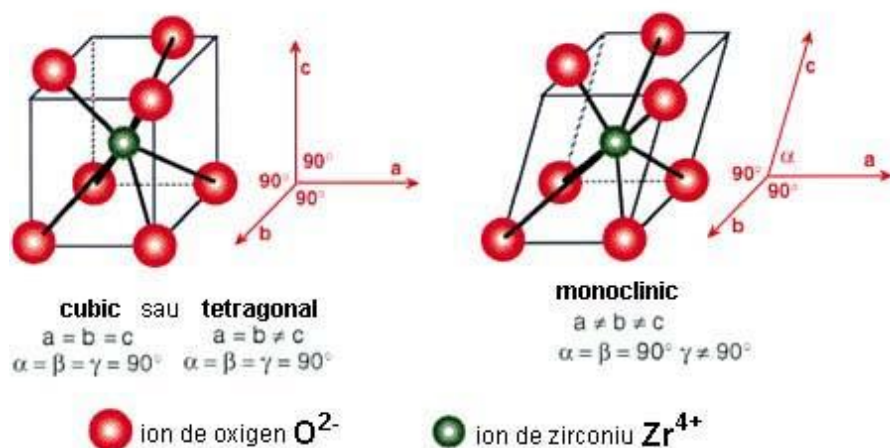


Figura II.20. Oxidul de zirconiu (ZrO_2): *Sus*: pulbere; *Jos*: rețeaua cristalină pentru structurile cubică, tetragonală și monoclinică

Analiza prin difracție de raze X (DRX) și microscopia electronică cu baleiaj (SEM) sau de transmisie (TEM) a ZrO_2 permit determinarea structurii cristaline, morfologia și dimensiunea cristalelor acestui material. Caracteristicile spectrale (DRX) și morfologice (SEM, TEM) ale ZrO_2 sunt prezentate în Figurile II.21-22 și în Tabelul II.4.

Tabelul II.4. Caracteristici ale celor trei forme alotropice ale ZrO_2 [39]

	Monoclinic	Tetragonal	Cubic
Domeniul de temperatură ($^{\circ}C$)	< 1170	1170 – 2370	> 2370
Parametrii de rețea (la temperatură ambiantă)	$a = 0,5150 \text{ nm}$ $b = 0,5208 \text{ nm}$ $c = 0,5317 \text{ nm}$ $\gamma = 99,22^{\circ}$	$a = 0,3595 \text{ nm}$ $c = 0,5185 \text{ nm}$	$a = 0,5129 \text{ nm}$
Grupul spațial	$P2_1/c$ (14)	$P4_2/nmc$ (137)	$Fm\bar{3}m$ (225)
Volumul celulei elementare (nm^3)	0,14076	0,06704	0,13493

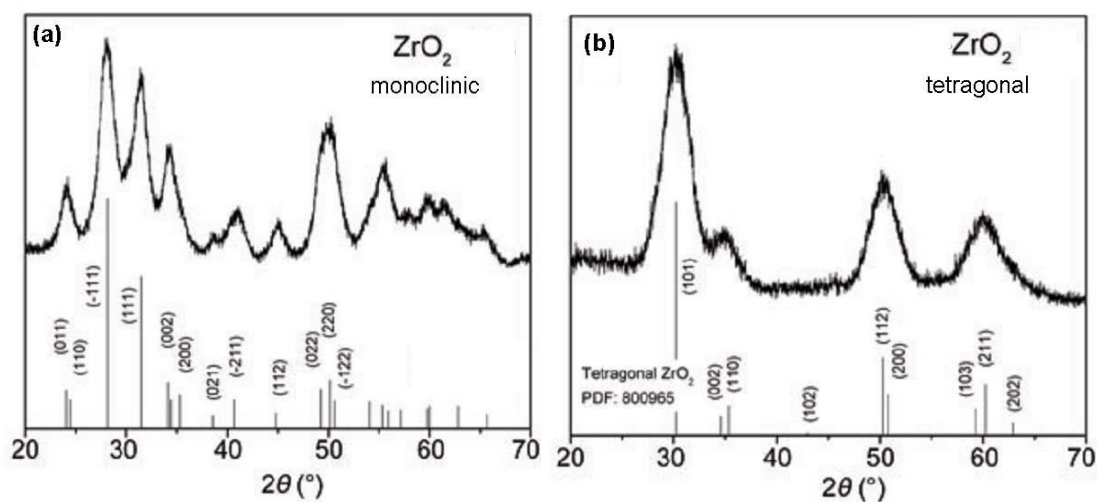


Figura II.21. Difractograma (DRX) specifică pentru oxidul de zirconiu (ZrO_2):
a) monoclinic, b) tetragonal [40]

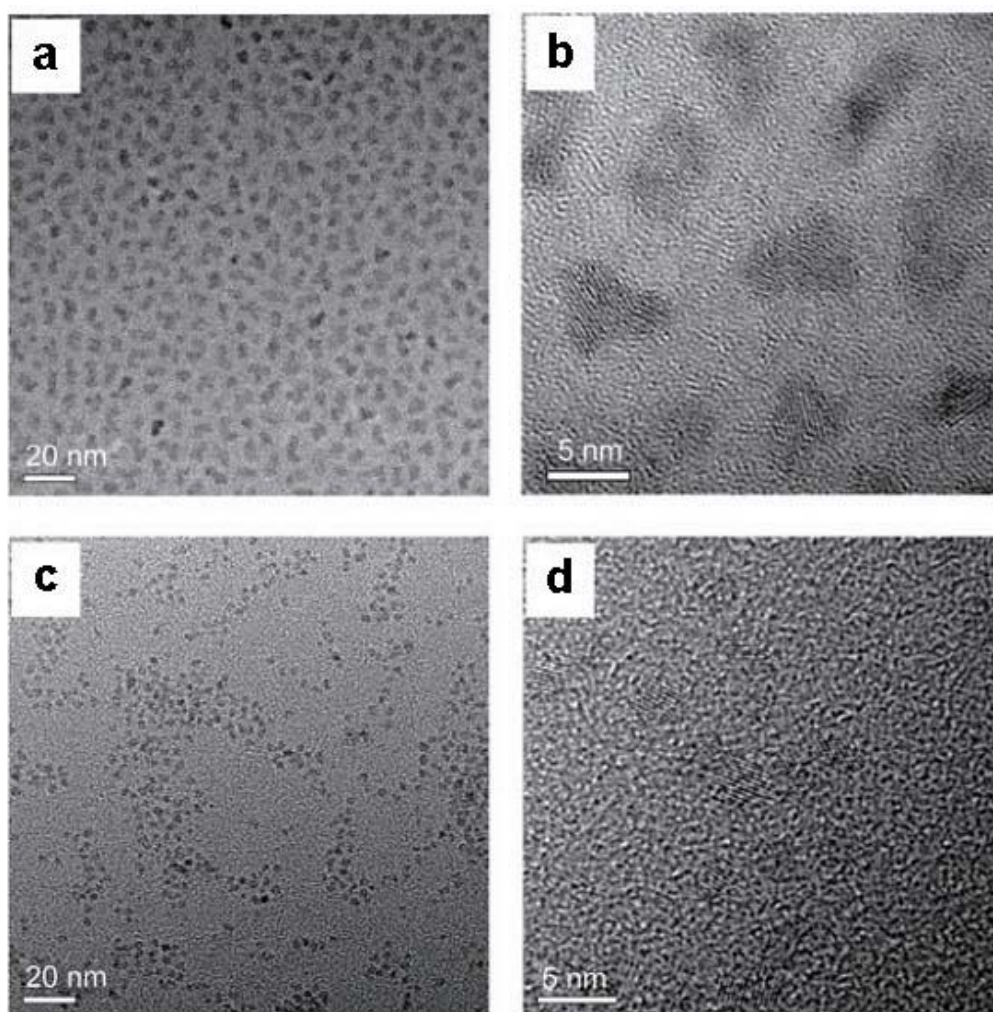


Figura II.22. Imagini microscopice (TEM) ale oxidul de zirconiu (ZrO_2):
a,b) monoclinic; c,d) tetragonal [40]

Oxidul de zirconiu are un punct de topire foarte ridicat (2680°C), duritate 6,5 pe scara Mohs, o mare stabilitate chimică și o rezistență foarte mare la coroziune.

La acestea se mai adaugă o rezistență la fisurare cu mult superioară tuturor celorlalte materiale ceramice. Această rezistență la fisurare rezultă din proprietatea oxidului de zirconiu cu adaos adecvat (de oxid de ytriu) de a fi stabil în faza cubică sau tetragonală (*folosită în medicină*), faze de altfel întâlnite numai la temperaturi înalte (așa cum s-a prezentat anterior). În momentul în care i se aplică un aport extern de energie (de exemplu, unul care ar putea duce la formarea unei fisuri), granulele individuale de oxid de zirconiu se transformă local și prin creștere în volum, în faza monoclină de asemeni stabilă la temperatura camerei. Acest proces se numește transformare fortifiantă. Aceste forțe de presiune ce apar în rețeaua cristalină împiedică propagarea nestânjenită a unei fisuri și prin aceasta previne fracturarea ceramicii. Acest comportament produce un proces de dilatare - tensionare întâlnit numai la oțeluri. Din acest motiv, oxidul de zirconiu este cunoscut și sub numele de “oțel ceramic”. Această proprietate este cauza pentru care restaurările protetice cu schelet de oxid de zirconiu au o durată de supraviețuire în condiții de solicitare continuă, mai mult decât mulțumitoare.

Oxidul de zirconiu se obține prin procedee chimice sub formă de pulbere. Pulberea de oxid de zirconiu trebuie să fie cât mai pură posibil, iar dimensiunea particulelor suficient de mici (cristale de 0,1 μm). Apoi, pulberea este uniform amestecată cu oxid de ytriu, pentru a permite *stabilizarea* cristalelor de zirconiu și să promoveze faza tetragonală. Proporția de oxid de ytriu trebuie să fie foarte precisă, de 5,15 % în greutate și distribuția acestora total uniformă. Pulberea de oxid de zirconiu este apoi compactată și supusă unui tratament termic inițial (numit sinterizare). Aceasta este apoi supusă la un al doilea tratament, respectiv o presare izostatică la cald (Hot Isostatic Pressing - HIP), urmată de un tratament la o temperatură mai mică (pentru albire). Produsul ceramic obținut este apoi prelucrat și lustruit.

Unele caracteristici fizico - mecanice ale oxidul de zirconiu stabilizat se prezintă în Tabelul II.5.

Tabelul II.5. Caracteristici fizico - mecanice ale ZrO_2 stabilizat

Caracteristici	Valoare
Rezistența la compresiune (MPa)	2000
Rezistența la încovoiere (MPa)	1000
Modulul de elasticitate (GPa)	190 - 210
Coeficientul de dilatare termică (grd^{-1})	$(10 - 12,5) \cdot 10^{-6}$
Conductibilitatea termică ($\text{Kcal/m}\cdot\text{h}\cdot\text{grd}$)	1,5 - 3
Temperatura de topire ($^{\circ}\text{C}$)	2680
Temperatura maximă de utilizare ($^{\circ}\text{C}$)	800 - 1600
Duritate (kg/mm^2)	1100 - 1200
Densitatea (g/cm^3)	5,95 - 6
Dimensiune medie granule (μm)	< 0,6

2. Utilizări ale oxidului de zirconiu în domeniul medical

Aplicațiile medicale (în special în stomatologie) ale oxidului de zirconiu se datorează unor proprietăți deosebite pe care le are acest material ceramic:

- este un material inert din punct de vedere chimic, deci este foarte bine tolerat de organism. Are o perfectă biocompatibilitate cu organismul uman. Nu declanșează alergii, nu se corodează, deci în timp nu apare acea dungă închisă la culoare în jurul lucrărilor dentare. Țesutul gingival nu se inflamează la contactul cu lucrarea, rămânând sănătos și cu un aspect plăcut.

- este un foarte bun izolator termic. Această calitate face ca, spre deosebire de restaurările pe suport metalic, variațiile termice să nu fie transmise pulpei dentare și deci nu creează pacientului nici un fel de disconfort.

- este un material cu proprietăți mecanice deosebite (duritate, rezistență la abraziune și încovoiere) așa încât poate înlocui aliajele dentare clasice în orice situație. Ca urmare a acestor proprietăți trebuie amintit că de o vreme este utilizat și în ortopedie pentru confecționarea capetelor de articulație.

- un alt mare avantaj al oxidului de zirconiu este gradul ridicat de transparență al lucrărilor realizate din acest material. Se pot obține restaurări care nu diferă cu nimic de dinții naturali, fără suport metalic. Datorită absenței suportului metalic, lumina este reflectată de o coroană de zirconiu la fel ca la un dinte natural. Astfel, zirconiul are cel mai bun efect din punct de vedere estetic, ceea ce este foarte important dacă noile coroane sunt localizate la nivelul dinților frontali și mai ales dacă ele se vor învecina cu dinții naturali.

Oxidul de zirconiu (zirconia) se folosește în ortopedie din 1985 iar în stomatologie începând cu anii 1990. Acest material în ultimii ani a fost introdus în domeniul stomatologic pentru realizarea lucrărilor dentare ca "schelet" pentru ceramică. Zirconia, datorită excelentelor proprietăți biologice, este considerat astăzi unul dintre cele mai bune produse pentru restaurări dentare, ce vor constitui viitorul stomatologiei, chiar dacă are un preț ridicat. Rezultatele științifice evidențiază faptul că zirconiul nu cauzează nici un fel de alergie în contact cu țesuturile moi ale cavității bucale; beneficiind de o realizare corectă, o lucrare pe zirconiu prezintă o soliditate suficientă timp de zeci de ani.

Astfel, s-a ajuns la concluzia că zirconia ar fi o alternativă viabilă a metalului în stomatologia restaurativă, în special în cazul coroanelor din regiunea molară și a protezelor parțiale fixe (punți). Din acest material s-au realizat coroane pentru dinți și punți dentare, precum și implanturi (Figurile II.23 și II.24).



Figura II.23. Coroane și punți dentare din oxid de zirconiu

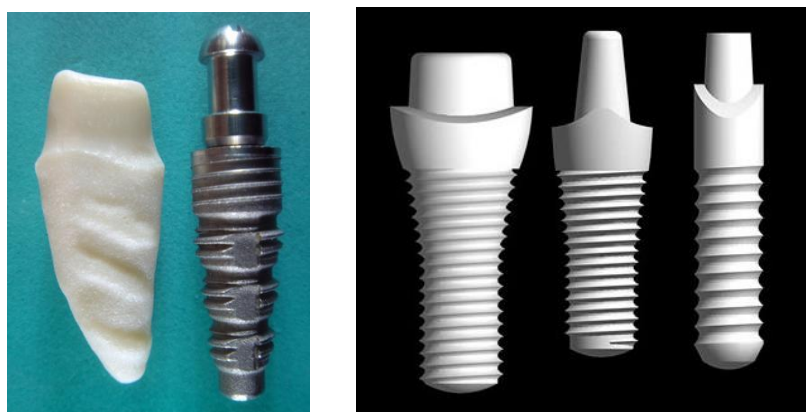


Figura II.24. Implanturi dentare din oxid de zirconiu

Rezistența oxidului de zirconiu la flexie este mai mare chiar decât a aluminei, și deci lucrările din acest material vor fi supuse unui stres mai mic, având o durată de viață mai lungă. Acest fapt este deosebit de important în cazul lucrărilor pe implanturi, deoarece stabilitatea acestora nu va fi afectată de stresul funcțional și vor putea suporta astfel încărcări ocluzale funcționale și parafuncționale mai mari, fără risc de fractură a suprastructurii, atât în regiunea anterioară cât și în cea posterioară a cavității orale. Singurul lucru care ar putea să compromită duritatea porțelanului dentar pe bază de zirconia este expunerea la salivă înainte de glazurare. În cazul în care lucrările se cimentează prin tehnici non-adezive, acestea ar trebui să se sprijine pe preparații cu prag circumferențial pentru a putea suporta încărcări extinse atunci când este cazul.

De asemenea, oxidul de zirconiu este un material ceramic foarte rezistent utilizat și în medicina generală pentru realizarea de proteze sau implanturi. Rezistența sa deosebită la presiune îl face capabil să suporte solicitările și uzura zilnică fără a se fractura.

De exemplu, până la 15 % dintre pacienții diagnosticați cu afecțiuni ale laringelui, în fiecare an necesită o laringectomie, ceea ce duce la pierderea vocii. Funcțiile vocale pierdute de acești pacienți pot fi restaurate cu ajutorul unor valve (supape) speciale confecționate din diverse biomateriale, inclusiv din zirconia (Figura II.25).



Figura II.25. Valvă din oxid de zirconiu pentru unimplant de restaurare a laringelui

De asemenea, din zirconia se fabrică o serie de piese componente ale protezelor de șold, de umăr etc. Aceste componente sunt de obicei capul femural și cupe acetabulare, dar și butoanele de umăr, capete radiale și componente ale coloanei vertebrale (Figura II.26).



Figura II.26. Piese componente ale protezelor de șold, umăr sau coloană vertebrală din oxid de zirconiu

Bazându-se pe beneficiile aduse de ceramica pe bază de zirconia ca material pentru bio-implanturi, producătorii încep acum să folosească tehnici de turnare prin injecție pentru a produce piese complexe și mici ale unor dispozitive implantabile, mai ales dispozitive auditive, șuruburi pentru os și pompe implantabile de inimă.

4.3. Biomateriale pe bază de fosfați de calciu

Aplicarea în ultimele decenii la scară largă a *fosfaților de calciu* ca biomateriale se datorează în principal proprietăților biologice ale acestor materiale, a căror compoziție este foarte apropiată de principalul mineral - *apatita*, ce reprezintă aproximativ 70 % din masa uscată a țesutului osos.

Primul studiu privind fosfații de calciu datează din 1920 și raportează o vindecare osoasă accelerată în crearea defectelor chirurgicale la iepuri [41].

Însă, un deosebit interes pentru fosfații de calciu pentru aplicații biomedicale și în special pentru apatită, a crescut din anii 1960.

Studiile inițiale au urmărit în principal sinteza și analiza hidroxiapatitei în încercarea de a înțelege mai bine comportamentul fizico - chimic și biologic al apatitelor naturale, care constituie partea minerală a osului uman și al dinților.

Pe baza acestor studii, s-a trecut apoi la aplicații practice ale bioceramelor pe bază de fosfați de calciu în medicină și stomatologie. Studiile întreprinse în ultimii 50 de ani au condus la obținerea unei mari varietăți de biomateriale pe bază de fosfați de calciu care au fost folosite ca: depuneri de straturi subțiri pe implanturi metalice ortopedice (șold și articulațiile genunchilor) și dentare, cimenturi dentare, cimenturi injectabile, materiale compozite, sisteme cu eliberare de medicamente (antibiotice, medicamente anticanceroase, factori de creștere), matrici (scaffold) dense și poroase pentru reconstrucție osoasă sau înlocuire de os, pulbere pentru repararea defectelor osoase în chirurgia maxilo - facială, augmentarea crestei alveolare etc.

4.3.1. Tipuri de fosfați de calciu

Fosfații de calciu sunt folosiți de peste 50 de ani în aplicații clinice. Există o destul de mare varietate de compuși din familia fosfaților de calciu, mulți dintre ei fiind utilizați în aplicații biomedicale.

Stabilitatea fosfaților de calciu este controlată de raportul calciu / fosfor, cantitatea de apă prezentă, temperatura la care sunt prelucrați, precum și pH-ul mediului înconjurător.

În 1967, Kreidler și Hummel au stabilit diagrama de faze pentru sistemul $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$, diagramă prezentată în Figura II.27 [42].

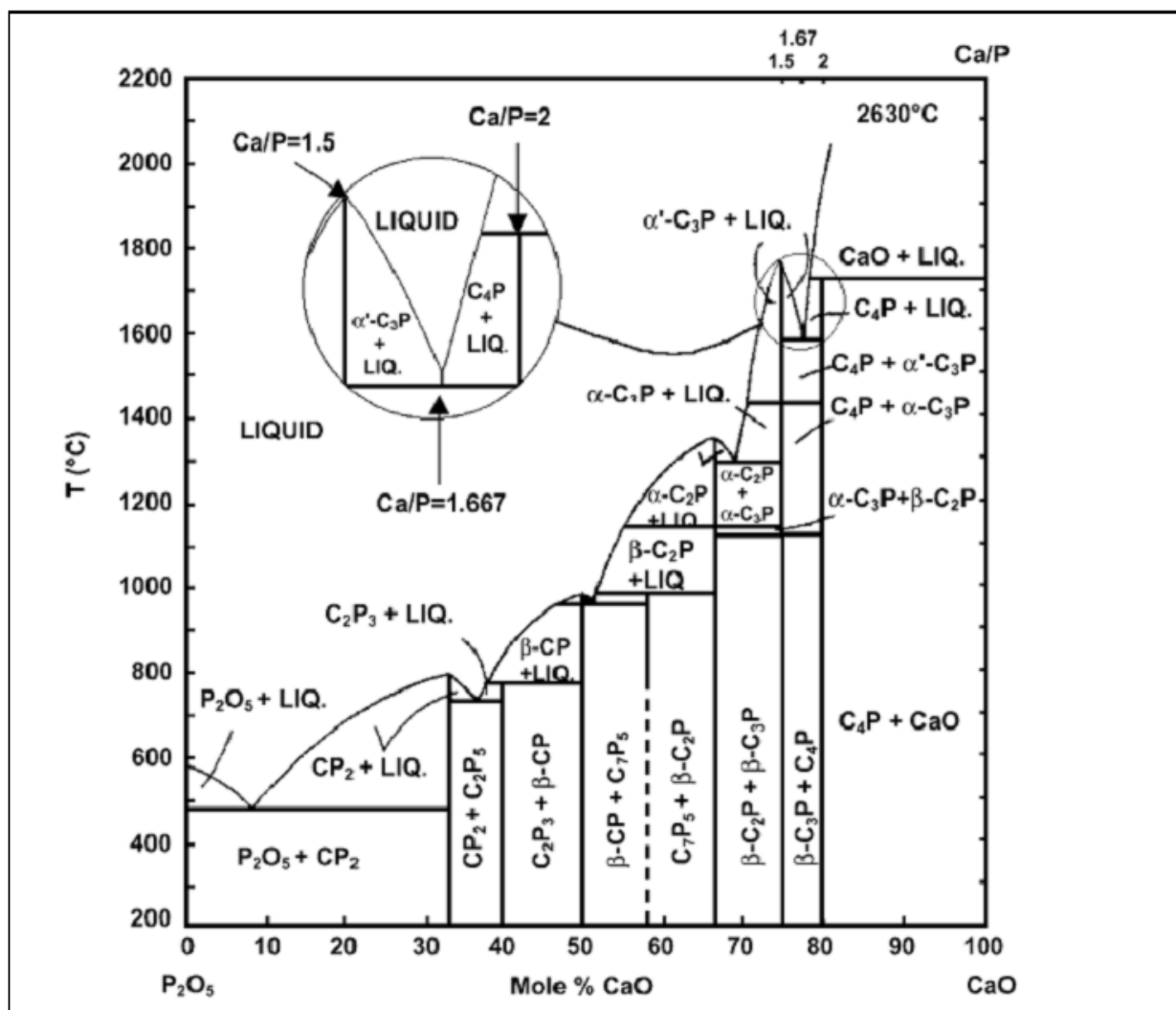


Figura II.27. Diagrama de faze pentru sistemul CaO – P₂O₅ [42]

Ortofosfații de calciu sunt săruri ale acidului ortofosforic (H₃PO₄) ce constituie o familie mare de compuși anorganici.

Acești fosfați de calciu pot avea mai multe compoziții chimice și structuri cristaline variate. Tabelul de mai jos (Tabelul II.6) prezintă diferite tipuri de ortofosfați de calciu, împreună cu formula lor chimică și raportul Ca / P. Acești compuși sunt fie faze cristaline specifice (identificate prin difracție de raze X și spectroscopie în infraroșu), fie faze amorfe.

Tabelul II.6. Diferite forme de ortofosfați de calciu

Tipul	Formula chimică (sistem de cristalizare)	Abreviere română (engleză)	Ca/P
Fosfat monocalcic anhidru ¹	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	FMCA (MCPA)	0,50
Fosfat monocalcic monohidrat ¹	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	FMCMH (MCPM)	0,50
Fosfat dicalcic anhidru ¹ (monetit)	CaHPO_4	FDCA (DCPA)	1,00
Fosfat dicalcic dihidratat ¹ (brușit)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	FDCDH (DCPD)	1,00
Pirofosfat de calciu α , β sau γ ²	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	PiroFC (pyro)	1,00
Fosfat octocalcic triclinic ¹	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	FOCt (OCPt)	1,33
Fosfat octocalcic apatitic ¹	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_{3,5}(\text{HPO}_4)_{2,5}(\text{OH})_{0,5}$	FOCap (OCPap)	1,33
Fosfat octocalcic amorf ¹	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	FOCam (OCPam)	1,33
Fosfat tricalcic α sau β ²	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (FTC α - monoclinic) (FTC β - romboedric)	FTC (TCP)	1,50
Fosfat tricalcic apatitic ¹	$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)(\text{OH})$	FTCap	1,50
Fosfat tricalcic amorf ¹	$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	FTCam	1,50
Hidroxiapatită deficientă în calciu ¹	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	HADC (CDHA)	1,50 – 1,67
Hidroxiapatită cristalină ^{1,2}	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (hexagonal)	HA	1,67
Hidroxiapatită amorfă ^{1,2}	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	HAam	1,67
Oxihidroxiapatită ¹	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}(\text{O})_x(\square)_x$ (hexagonal)	OxHA	1,67
Oxiapatită ²	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_2\text{O}$	OxA	1,67
Fosfat tetracalcic ²	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ (monoclinic)	FTTC (TTCP)	2,00

¹obținut la temperatură scăzută, ²obținut la temperaturi ridicate; $\square$ = loc vacant

4.3.2. Hidroxiapatita

În termeni generali, *apatitele* reprezintă un grup important de materiale cu aplicații în cataliză, protecția mediului și în medicină. Termenul de *apatită* descrie o familie de compuși cu structuri similare, dar care nu au neapărat și compoziții identice. Apatitele pot fi descrise cu formula generală:



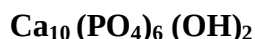
unde: M = cation cu valență între 1 - 3 (Ca^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , K^+ , Na^+ , Al^{3+} ...);

X = element cu valență între 3 - 7 (P^{5+} , V^{5+} , As^{5+} , Si^{4+} , C^{4+} , S^{6+} , B^{3+} ...);

XO_4 = anion - oxianion (PO_4^{3-} , VO_4^{3-} , SiO_4^{4-} ...);

Y = anion cu valență între 1 - 3, moleculă neutră, vacantă (OH^- , F^- , Cl^- , CO_3^{2-} , H_2O sau $\square$ = loc vacant).

Dintre toate formele de apatită, din punct de vedere medical, prezintă mare importanță **hidroxiapatita** (sau hidroxiapatita):



Se cunoaște faptul că aplicațiile medicale ale apatitelor se bazează pe faptul că fazele stabile ale fosfaților de calciu depind considerabil de temperatură și prezența apei, fie în timpul procesării, fie în mediul de utilizare. La temperatura corpului uman, numai doi fosfați de calciu sunt stabili în contact cu mediul apos, cum ar fi fluidele corporale:

- la $pH < 4,2$ faza stabilă este de tip $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ (fosfat dicalcic sau brușit - FDCDH),

- la $pH > 4,2$ faza stabilă este de tip $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (hidroxiapatita, HA).

Hidroxiapatita sintetică este similară în compoziție cu hidroxiapatita ce intră în faza minerală a oaselor și a dinților. Această asemănare a dus la interesul în dezvoltarea de materiale apatitice pentru aplicații biomedicale.

Există două aspecte principale privind structura cristalină a apatitelor naturale și sintetice:

- hidroxiapatita naturală, din constituția oaselor și dinților, este nestoechiometrică, având raportul Ca/P mai mic de 1,67; aceasta mai conține ioni de carbonat, sodiu, magneziu, fluor și clor;

- apatitele sintetice, în marea lor majoritate, conțin substituenți ai fosforului sau ai grupării OH^- , cu abateri mari de la structura stoechiometrică a raportului Ca/P, putându-se forma o serie de combinații precum: oxiapatite – $Ca_{10}(PO_4)_6O$; fosfat tricalcic de tip α - $\alpha Ca_3(PO_4)_2$;

fosfat tricalcic tip β - $\beta\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; fosfat tetracalcic - $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ și octocalciu fosfat - $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Tabelul II.7 ilustrează asemănările chimice și structurale dintre hidroxiapatita sintetică (HA) și hidroxiapatita naturală din oase și dinți (din smalț și dentină) [43].

Tabelul II.7. Comparații chimice și structurale între hidroxiapatita sintetică (HA) și hidroxiapatita naturală din oase și dinți [43]

Compoziție (% gravimetrice)	HA	Smalț	Dentină	Os
Ca	39,68	36,50	35,10	34,80
P	18,45	17,10	16,90	15,20
Raport molar Ca/P	1,67	1,63	1,61	1,71
Fază anorganică totală	100	97	70	65
Fază organică totală	-	1,50	20	25
Apă	-	1,50	10	10
<i>Caracteristici cristalografice: parametri de rețea ($\pm 0,003 \text{ \AA}$)</i>				
a = b ($\text{\AA}$)	9,418	9,441	9,421	9,410
c ($\text{\AA}$)	6,883	6,880	6,887	6,890
Indice de cristalinitate	100	70 - 75	33 - 37	33 - 37

1. Structura hidroxiapatitei

Hidroxiapatita cristalizează în sistem hexagonal, grupul spațial $P6_3 / m$; celula elementară conține 44 atomi (de O, Ca, P, H) [44]. Parametrii rețelei cristaline, respectiv parametrii celulei elementare ai hidroxiapatitei sunt $a = b = 9,418 (\pm 0,003) \text{ \AA}$, $c = 6,883 (\pm 0,003) \text{ \AA}$, iar $\alpha = \beta = 90^\circ$ și $\gamma = 60^\circ$ [45]. Structura celulei elementare a hidroxiapatitei este prezentată în Figura II.28.

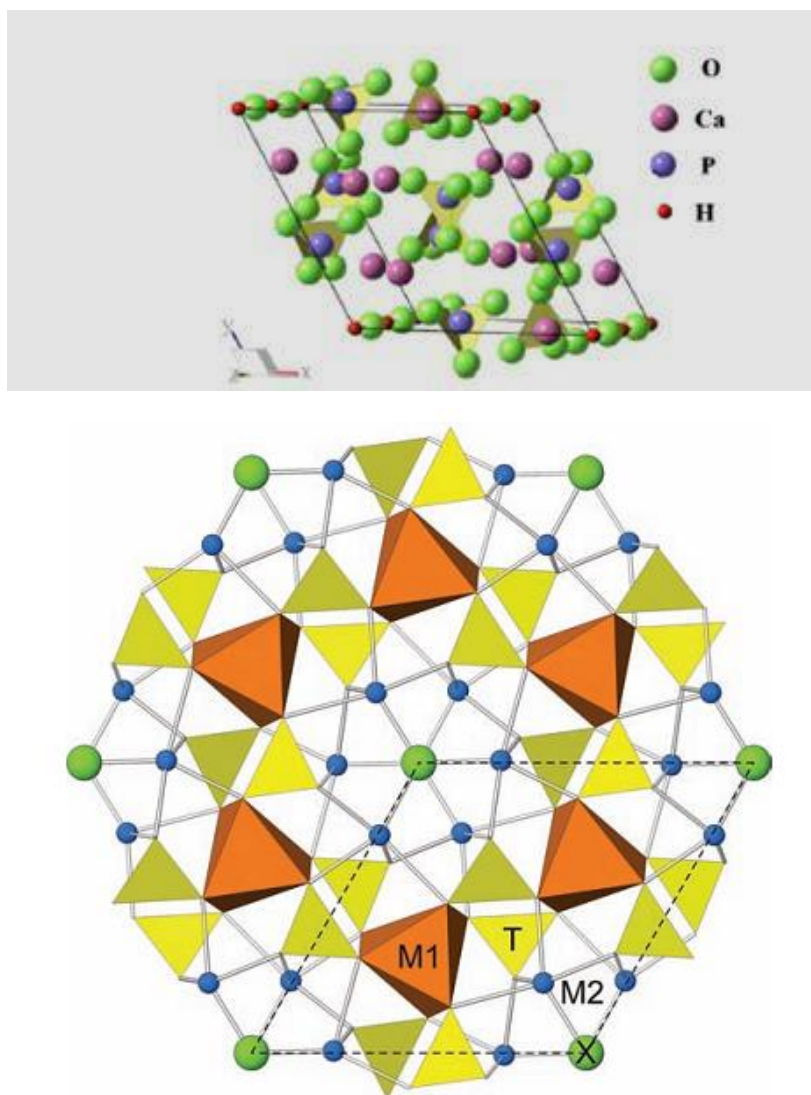


Figura II.28. Structura hidroxiapatitei privită de-a lungul axei c;
poliedrele galbene reprezintă grupările fosfat;

$$M = \text{Ca}^{2+}, \text{Pb}^{2+}, \text{Ba}^{2+}, \text{K}^+, \text{Na}^+, \text{Al}^{3+} \dots ;$$

$$T = \text{P}^{5+}, \text{V}^{5+}, \text{As}^{5+}, \text{Si}^{4+}, \text{C}^{4+}, \text{S}^{6+}, \text{B}^{3+} \dots [46]$$

În spațiu, structura hidroxiapatitei este hexagonală. Practic, structura sa este pseudohexagonală deoarece grupurile spațiale sunt rotite și translate cu $b/2$. Forma hexagonală a hidroxiapatitei a fost descrisă de *Kay* în 1964 [47], iar ulterior, în 1973, *Elliot* a descris și forma monoclinică a apatitelor [48]. Rețeaua cristalină a hidroxiapatitei constă din straturi orizontale de tetraedre PO_4^{3-} ; două astfel de straturi sunt situate la distanța $z = 1/4$ și $z = 3/4$, cu doi atomi de oxigen în planul orizontal și alți doi situați într-un plan paralel la axa c (Figura II.29) [49].

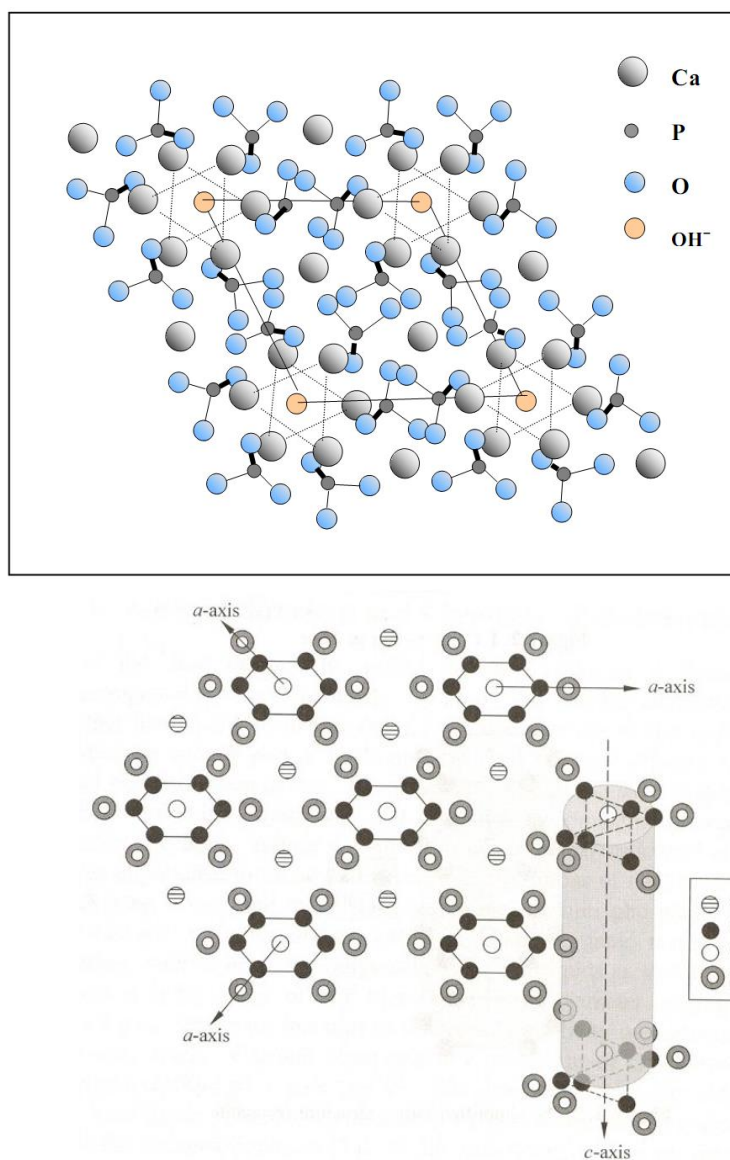


Figura II.29. Reprezentarea schematică a structurii cristaline a hidroxiapatitei; proiecție în planul de bază (001) din celula elementară [49]

Perpendicular pe straturile de tetraedre PO_4^{3-} apar două tipuri de canale:

- *canal de tip I* – este un canal mic cu diametrul de 2,5 Å. El coincide cu axele ternare și este ocupat de ionii de calciu notați cu Ca(I); într-o celulă elementară sunt 4 ioni Ca(I) ce au o simetrie C_h ; fiecare Ca(I) are numărul de coordinare 9, fiind legat de câte un atom de oxigen de la 9 tetraedrele PO_4^{3-} vecine.
- *canal de tip II* – este un canal mare cu diametrul de 3 – 3,5 Å ce are o simetrie cu axele elicoidale; pereții acestui canal conțin atomi de oxigen și anumiți atomi de calciu, notați cu Ca (II); într-o celulă elementară sunt 6 ioni Ca(II) ce au o simetrie C_s ; fiecare Ca(II) are numărul de coordinare 7, fiind legat de câte un atom de oxigen de la 6 tetraedrele PO_4^{3-} vecine și de la o grupare OH^- .

Localizarea atomilor de Ca(I) și Ca(II) este prezentată în Figurile II.28, 29 și 30.

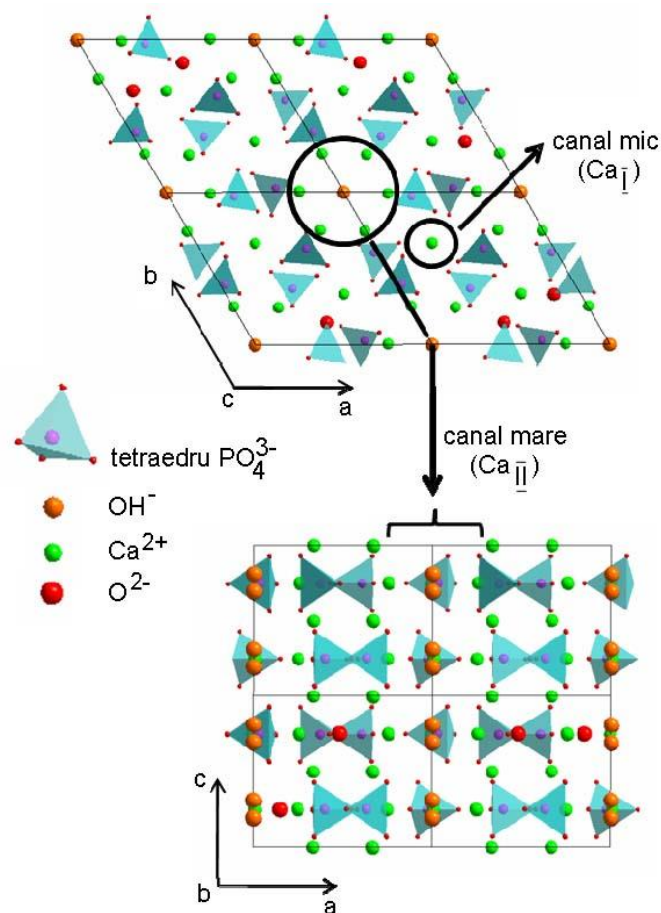


Figura II.30. Structura hidroxiapatitei - proiecție în planul de bază (001) și (010).

Atomii de calciu Ca(I) formează triunghiuri echilaterale. Planurile acestor triunghiuri sunt paralele între ele, formând astfel un canal de tipul I. Distanța dintre două planuri consecutive este de aproximativ 6,5 Å. Ionii hidroxil sunt situați în centrul triunghiurilor și sunt orientați cu atomul de hidrogen în direcția axei c. Acest tip de canal II are un diametru mult mai mare decât primul tip și dă hidroxiapatitei proprietăți de schimb ionic, în special pentru ionii OH⁻ și F⁻; el poate găzdui, de asemenea, molecule mici, cum ar fi, de exemplu, O₂ și H₂O [50,51].

2. Proprietăți ale hidroxiapatitei

Analiza prin difracție de raze X (DRX) și microscopia electronică cu baleiaj (SEM) sau de transmisie (TEM) a hidroxiapatitei permit determinarea structurii cristaline, morfologia și dimensiunea cristalelor acestui material. Caracteristicile spectrale (DRX) și morfologice (SEM, TEM) ale hidroxiapatitei sunt prezentate în Figurile II.31-33.

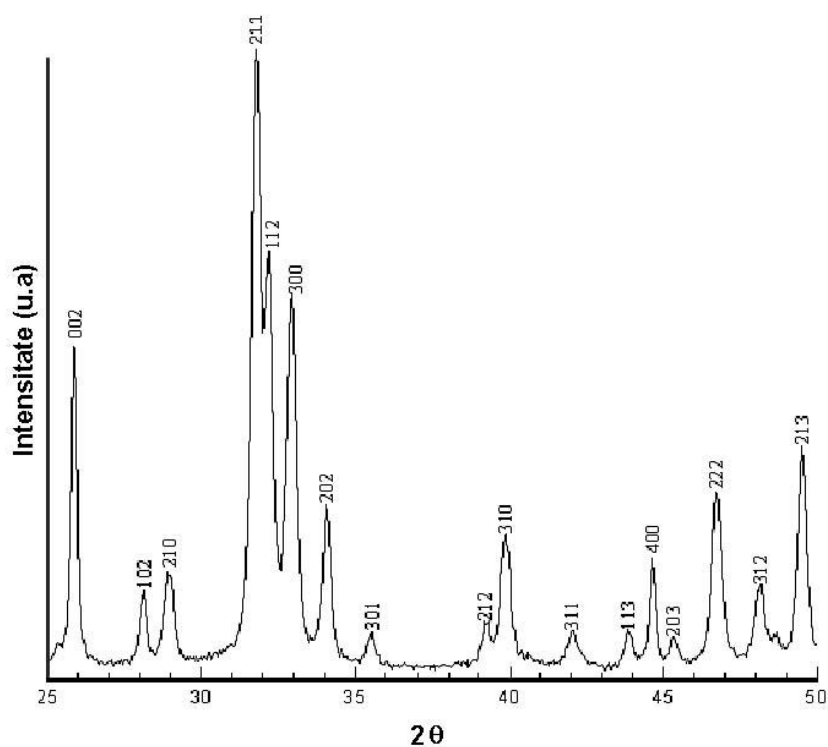


Figura II.31. Difractograma (DRX) specifică hidroxiapatitei [52]

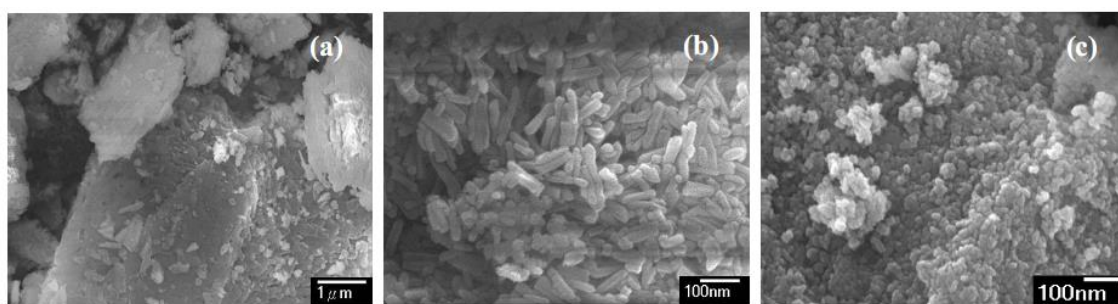


Figura II.32. Imagini microscopice (SEM) ale hidroxiapatitei obținute prin diverse metode:
(a) precipitare, (b) sinteză hidrotermală, (c) reacții în fază solidă [53]

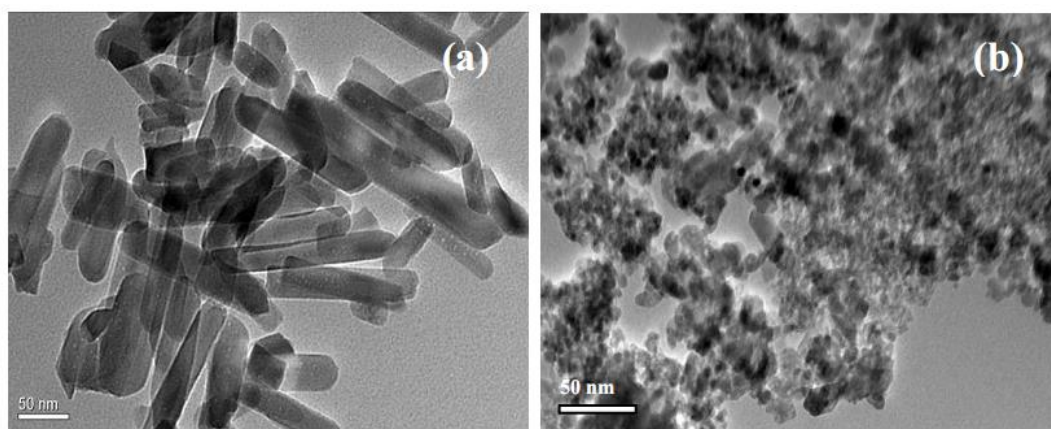


Figura II.33. Imagini microscopice (TEM) ale hidroxiapatitei obținute prin diverse metode:
(a) sinteză hidrotermală, (b) reacții în fază solidă [53]

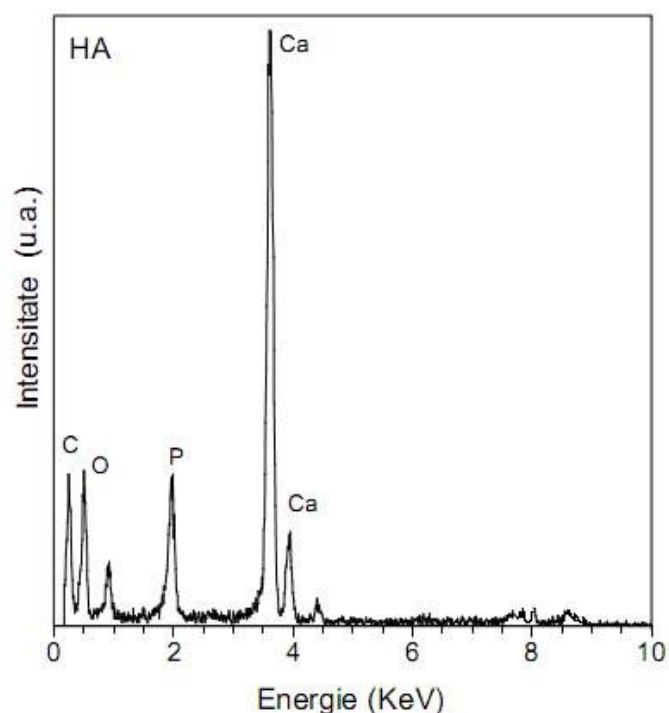


Figura II.34. Spectrul EDX al hidroxiapatitei [53]

Cea mai importantă proprietate a hidroxiapatitei ca biomaterial este excelenta sa biocompatibilitate, care se manifestă în realizarea de legături directe cu țesutul osos viu. Hidroxiapatita nu este doar bioactivă, ci și osteoconductivă și netoxică. Legăturile pe care le realizează cu osul sunt de natură fizico - chimică, respectiv celulele osoase interacționează cu hidroxiapatita formând legături ionice, de hidrogen și van der Waals.

Hidroxiapatita sintetică are un modul de elasticitate relativ ridicat, în jur de 40 – 117 GPa, deci este un produs rigid și neelastic. Comparativ, emailul dintelui are modulul de elasticitate de 78 GPa, dentina are valoarea modulului mai scăzută, de circa 20 – 25 GPa, iar oasele compacte au modulul cuprins între 12 – 18 GPa.

Coeficientul Poisson al hidroxiapatitei sintetice este de aproximativ 0,27, care este o valoare apropiată de cea a osului natural ($\sim 0,3$).

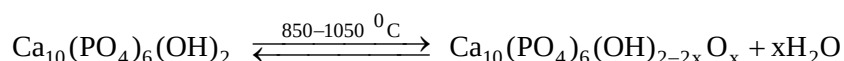
Unele proprietăți fizico - mecanice ale apatitelor sintetice sunt prezentate în Tabelul II.8.

Tabelul II.8. Proprietăți fizico - mecanice ale apatitelor sintetice

Caracteristica		UM	Valoare
Densitate		g/cm ³	3,14 – 3,17
Solubilitate	la pH = 5	ppm Ca	50 – 180
	la pH = 6		8 – 22
	la pH = 7		1,2 – 3,2
Produs de solubilitate, K _s Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ → 10Ca ²⁺ + 6PO ₄ ³⁻ + 2OH ⁻		-	10 ^{-58,3}
Interval de pH pentru stabilitate în soluții apoase		-	9,5 – 12
Punct de topire (temperatură de descompunere)		°C	1614
Modul de elasticitate		GPa	30 – 117
Modulul lui Young		GPa	80 – 100
Rezistență la compresiune		MPa	300 – 900
Rezistență la încovoiere		MPa	150
Duritatea Vickers		GPa	3,4
Coeficient Poisson		-	0,27
Conductivitate termică		W/cm·K	0,013

Procesarea fosfaților de calciu pentru aplicații medicale presupune o serie de tratamente la cald. La temperaturi ridicate, structura hidroxiapatitei se modifică în funcție de compoziția chimică, de temperatura și atmosfera de lucru [54].

Prin încălzire, hidroxiapatita Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ poate fi total sau parțial deshidratată, cu pierderea corespunzătoare în greutate. Reacția de deshidratare este slab reversibilă:

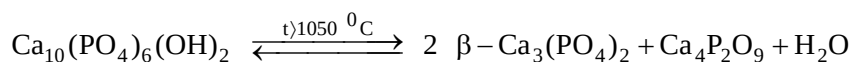


Echilibrul reacției este influențat de presiunea parțială a vaporilor de apă; dacă se adaugă vapori de apă, echilibrul se deplasează spre stânga, cu formarea de hidroxiapatită, până la circa 1100 °C. În condiții de desfășurare a reacției de încălzire sub vid, aceasta se deplasează spre dreapta, cu formare de oxihidroxiapatită (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)_{2-2x}O_x), apa fiind eliminată din sistem, unde rămâne oxihidroxiapatita.

În condiții de echilibru, când x = 1, se formează oxipatita - Ca₁₀(PO₄)₆O. Reacțiile de echilibru prezentate mai sus se desfășoară numai în domeniul de temperatură cuprins între 850 și 1050 °C.

La temperaturi mai scăzute de 800 °C apar fenomene de rehidratare, cu formarea de oxihidroxiapatită care este stabilă până la temperatura ambiantă.

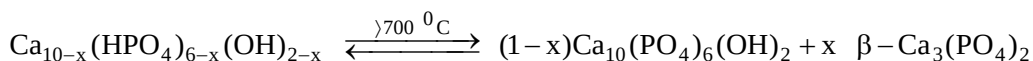
Dacă temperatura de încălzire trece de 1050 °C, hidroxiapatita se descompune în fosfați de calciu, conform reacției:



La temperaturi de peste 1350 °C are loc transformarea $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ în $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Faza α este o formă polimorfă a fazei β , fiind specifică temperaturilor ridicate; prin răcire, faza α se transformă din nou în $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Apatitele nestoechiometrice sunt de fapt materialele din care se obțin diversele componente medicale. Comportarea acestora la încălzire este diferită de a hidroxiapatitei stoechiometric pură. În esență, apatitele sintetice sunt forme precipitate de fosfați de calciu. Studiile făcute pe fosfați privind comportarea la încălzire au arătat că aceștia își mențin structura de apatită până la temperatura de 650 °C, fără a forma faze suplimentare. Peste 650 °C se formează apatite cu deficit de calciu, cu formula chimică reprezentativă $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$.

Prin încălzirea la temperaturi mai mari de 700 °C această apatită se transformă într-un amestec de două produse, conform reacției:



În concluzie, apatitele sintetice sunt constituite din combinații de diferite proporții dintre apatite nestoechiometrice și β -fosfat tricalcic, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

3. Metode de obținere a hidroxiapatitei

a) Hidroxiapatita pulbere:

Hidroxiapatita se poate obține sub formă de pulbere prin diverse metode:

- *metoda bazată pe reacții de precipitare* [55-57]; de obicei se utilizează soluții de azotat de calciu și fosfat de amoniu, în prezență de hidroxid de amoniu (pentru reglarea pH-ului). Această tehnică este des folosită în practică deoarece se pot produce cantități relativ mari de hidroxiapatită, în lipsă de solvenți organici, la un cost rezonabil.

- *metoda bazată pe reacții de hidroliză* [58]; se realizează hidroliza fosfatului dicalcic în soluție alcalină. De asemenea, se poate face hidroliza în CaCO_3 apos sau NH_4OH , KOH , NaOH , fluoruri de amoniu sau alcaline, Na_2HPO_4 și în soluții Hank modificate sau nemodificate.

- *metoda bazată pe reacții în fază solidă la temperaturi ridicate* [59]; se pleacă de la fosfat de calciu și hidroxid de calciu, la temperaturi ridicate.

- *metoda bazată pe reacții hidrotermale* [60-63]; se pleacă de la amestecuri de carbonat de calciu și fosfat dicalcic, la temperaturi ridicate și presiune de vapori mare.

- *metoda sol – gel* [64-68]; se folosesc precursori de acetat de calciu și trietil – fosfat, sub agitare un timp bine determinat. Gelul se usucă la o anumită temperatură, pe o anumită perioadă de timp.

Modul de preparare și condițiile de preparare aplicate pentru obținerea de hidroxiapatită sintetică pot influența atât proprietățile fizice, cât și cele chimice ale materialului final.

b) Hidroxiapatita sub formă de depuneri de straturi subțiri:

Pentru aplicații medicale se apelează și la obținerea de depuneri de hidroxiapatită pe suporturi solide (metalice sau polimerice).

Prepararea hidroxiapatitei sub formă de straturi de acoperire depuse pe suprafața implanturilor metalice și ceramice se realizează prin următoarele metode:

- *procedeul sol – gel* [68-70]: conform acestui procedeu modern se obțin straturi de apatită pură din compuși organici ce conțin fosfor (dr ex., trietil-fosfat $\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, trimetil-fosfat $\text{PO}(\text{OCH}_3)_3$) în soluție calcică (CaO). Avantajele tehnicii sol - gel sunt numeroase: se obțin acoperiri stoechiometrice, omogene și pure datorită amestecării la nivel molecular; permite reducerea temperaturilor de ardere datorită dimensiunilor mici ale particulelor cu arie mare a suprafeței; are abilitatea de a produce structuri uniforme cu granulație fină; permite utilizarea de diferite căi chimice (pe bază de alcoxizi sau în mediu apos); este ușor de aplicat în cazul formelor complexe.

- *metoda biomimetică* [71,72]: se obțin straturi de apatită prin imersia suportului solid în soluții biomimetice ce imită fluidele vitale ale organismului uman, la temperatura corporală (de 37°C). Cu această tehnică se pot dezvolta acoperiri uniforme și stabile în ceea ce privește forma, structura și chimia biomaterialului (se pot acoperi nu doar metale, ci și polimeri). Datorită faptului că acoperirile biomimetice se pot realiza la temperatura camerei, este posibil să se incorporeze și factori biologici pentru a îmbunătăți activitatea biologică a biomaterialului acoperit.

- *metoda electrodepunerii* [73,74]: se obțin straturi de apatită sub influența curentului electric, printr-un procedeu electrolytic. Electrodepunerea, ca și metoda sol - gel, utilizează temperaturi scăzute și de aceea se evită problemele asociate instabilității structurale a hidroxiapatitei la temperaturi mari.

- *metoda depunerii laser pulsate* (Pulsed Laser Deposition, PLD) [75-77]; metoda este larg folosită în domeniul producerii straturilor subțiri, în particular din materiale și combinații de materiale, depuneri care nu pot fi procesate decât cu mari dificultăți prin alte metode. Principalul motiv al utilizării procesului PLD este acela că materialele sau biomaterialele cu compoziție

complexă se pot transfera pe un substrat fără schimbarea calității. Se pot obține astfel multistructuri, iar grosimea straturilor este controlată cu o precizie foarte bună (0,1 nm).

- *metoda pulverizării cu plasmă* [78,79]: constă în injectarea de pudre într-un curent direct de plasmă în jet, unde acestea sunt topite și accelerate și apoi fluxul de particule topite este direcționat spre un substrat unde formează o acoperire pe măsură ce se împrăștie și se solidifică.

- *metoda pulverizării termice* [80-82]: metoda tinde să devină una dintre cele mai utilizate tehnici de acoperire; metoda prezintă și o serie de deficiențe: în unele situații clinice este dificil de produs un răspuns de resorbție controlabil utilizând implantate acoperite prin această metodă. Pot să apară probleme datorită schimbărilor compoziționale în hidroxiapatită în timpul pulverizării la 1600 °C și distribuției inegale a materialului pulverizat, având ca rezultat lacune structurale.

4. Aplicații medicale ale hidroxiapatitei

Așa cum s-a menționat anterior, ceramica pe bază de fosfați de calciu are proprietăți de biocompatibilitate și de activitate biologică deosebit de interesante, respectiv: lipsa totală a toxicității, posibilitatea de a forma legături directe cu țesuturile osoase tari și stimularea creșterii osoase. De asemenea, în mediul biologic (țesuturi vii, fluide biologice), ceramica manifestă o anumită biodegradabilitate.

Asemenea proprietăți ale ceramicii au condus la efectuarea de studii și experimentări în domeniul medical, sub formă de implanturi și componente protetice cu rezultate foarte promițătoare.

Sinteza hidroxiapatitei la scară industrială a permis obținerea de pulberi de hidroxiapatită de puritate ridicată (98 %), impuritățile fiind constituite din atomi și molecule care, conform analizei chimice, nu sunt toxice pentru organism.

Pulberea de hidroxiapatită obținută industrial a fost utilizată în chirurgie încă din anii 1920 în scopul promovării consolidării osoase. Deoarece proprietățile sale osteoconductive au fost confirmate de către analizele de laborator, chirurgia maxilo - facială a fost prima care a utilizat implanturile acoperite cu hidroxiapatită într-un mediu ostil datorită pH-ului acid al salivei.

Mai târziu, și în chirurgia ortopedică s-au folosit implanturi osteoarticulare acoperite cu hidroxiapatită. În urma analizelor experimentale efectuate pe animale, cu privire la implanturile din titan acoperite cu hidroxiapatită, s-a stabilit că aceste acoperiri nu au determinat nici un efect nociv la animale, deci acest tip de implanturi poate fi folosit fără nici un pericol și la om.

A fost realizată și experimentată ceramica resorbabilă pe bază de fosfat de calciu, care este compusă în principal din pulbere de hidroxiapatită și amestec cu 10 % $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Porozitatea controlată s-a obținut prin utilizarea de peroxid hidrogen în amestecul de pulberi, după care materialul a fost compactat și sinterizat la 1250°C timp de 6 ore.

De asemenea, s-au realizat implanturi ceramice dense ce s-au utilizat sub formă de componente femurale și în restaurarea dentară. Cele mai spectaculoase rezultate s-au obținut cu ceramica de mare densitate numită *durapatită*. Experimentările efectuate cu acest material ceramic pe implanturi sub sarcină au arătat o legare completă a implantului la țesutul osos după 8 luni.

În scopul îmbunătățirii proprietăților mecanice ale ceramicii pe bază de fosfați de calciu s-au făcut diverse cercetări de ranforsare superficială sau structurală a ceramicii. Astfel, s-a obținut experimental ranforsarea ceramicii prin umplerea porilor cu polimeri biodegradabili.

În anul 1991 s-a descoperit compozitul poletilenă – hidroxiapatită care este considerat a fi un substituent osos. Acesta are modulul de elasticitate 9 Gpa și rezistență la rupere de 25 MPa la un conținut de 48 % hidroxiapatită.

În cele ce urmează se prezintă câteva aplicații medicale ale hidroxiapatitei în implantologie.

Implanturi oculare:

Începând cu anul 1985 s-a pus la punct tehnica de obținere de implanturi de glob ocular pe bază de hidroxiapatită obținută din coral natural (Figura II.35a). Hidroxiapatita obținută din coral are structura chimică și structura poroasă ca și țesutul osos uman, este biocompatibilă, non-toxică și nealergenă. Țesutul viu asimilează acest material și din cauza naturii poroase, deci țesutul va crește în interiorul implantului (Figura II.35b). Implantul devine mai fix și rezistent, prin urmare asigură migrația celulelor vii. Implantul permite atașarea musculaturii extraocular care, la rândul său, duce la îmbunătățirea motilității implantului orbital.

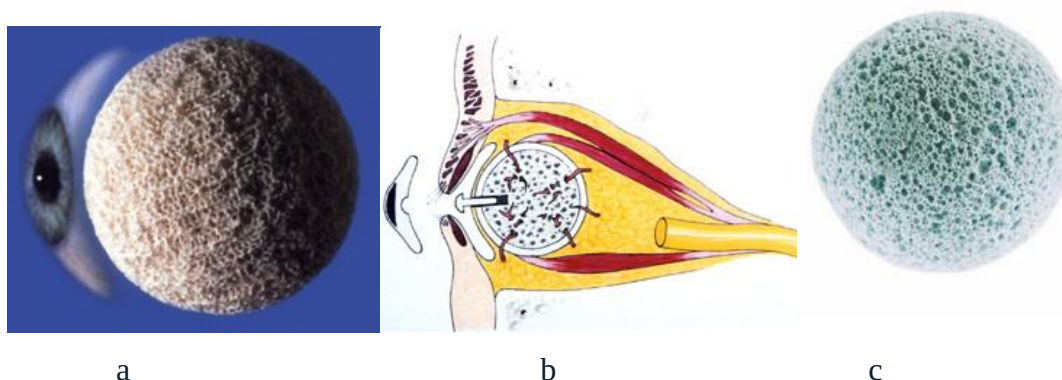


Figura II.35. Impant ocular pe bază de hidroxiapatită poroasă

Implantul ocular din hidroxiapatită coralieră, cunoscut sub denumirea de *Bio-Eye™* (implanturi integrate Orbital, San Diego), este numit și "implant poros". De la introducerea sa au fost produse și utilizate în medicină și alte variante de astfel de "implanturi poroase". Un astfel de implant, *HA FC13 implant*, are la bază o varietate sintetică de hidroxiapatită, care are calități similare cu cele ale variantei originale Bio-Eye™, dar mai puțin costisitoare (Figura II.35c).

Implanturi tip proteze de șold:

Începând cu anii 1960 au fost produse diverse proteze de șold și piese componente în special pe bază de metale sau aliaje metalice. Mai târziu, din considerente medicale, au fost obținute astfel de proteze (Figura II.36 și 37), în special din titan acoperit cu un strat de hidroxiapatită, ea având rolul de a facilita dezvoltarea osoasă pe implant. Stratul de hidroxiapatită depus pe suprafața de titan este uniform, cu grosime de ordinul micronilor, și conține cristale de dimensiuni nanometrice așa cum prezintă osul natural (Figura II. 37).



Figura II.36. Proteze de șold din titan acoperit cu hidroxiapatită



Figura II.37. Imagini microscopice ale stratului de hidroxiapatită depus pe suprafața din titan al unei proteze de șold

Implanturi dentare:

În ultimii 20 de ani, implanturile dentare au suferit modificări remarcabile. Mulți specialiști au proiectat implanturi pentru a se potrivi nevoilor medicale și pentru a avea anumite proprietăți. Unele dintre aceste modele au avut doar o scurtă perioadă de aplicare, în timp ce altele au supraviețuit până în ziua de azi. Implanturile dentare variază sub mai multe aspecte cum ar fi forma, locul de ancorare (în os sau pe suprafața osului), compoziția, acoperiri etc.

Materialele din care se realizează aceste implanturi sunt: oxidul de aluminiu, oxidul de zirconiu, titanul, aliaje de titan și chiar safir (formă naturală de oxid de aluminiu). Foarte multe dintre aceste implanturi sunt acoperite cu un strat subțire și aderent de hidroxiapatită (Figurile II.38,39).

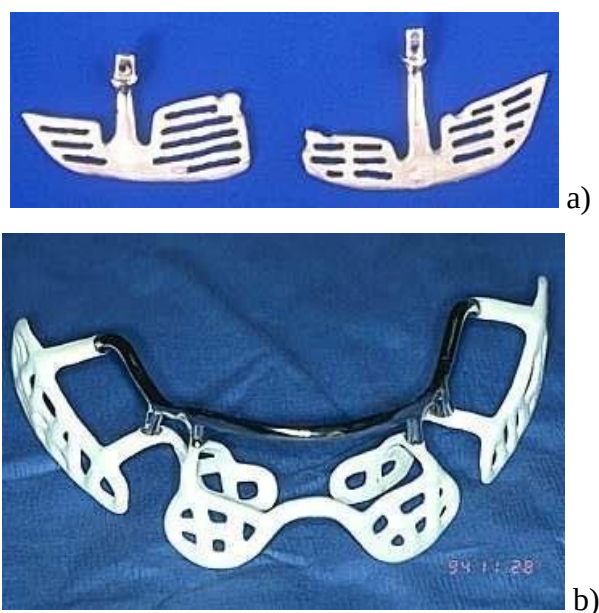


Figura II.38. Implanturi dentare din titan acoperite cu hidroxiapatită:

a) implant tip lamă; b) implant subperiostal

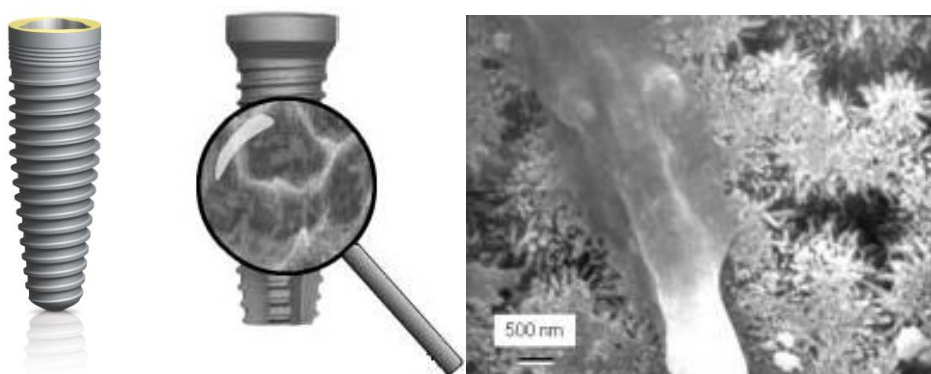


Figura II.39. Implant dentar tip rădăcină de dinte din titan acoperit cu hidroxiapatită;

Dreapta: imagine microscopică (SEM) ce prezintă osteoblaste crescute pe stratul de hidroxiapatită, aceasta indicând bioactivitatea materialului [83]

Structura poroasă a stratului de hidroxiapatită de pe suprafața implantului permite formarea și migrarea celulelor osoase noi în material și, în cele din urmă, solidificarea implantului (Figura II.39).

Implanturi vertebrale:

În medicina restauratorie o atenție deosebită se acordă și în restaurarea de aliniere a spinării din cauza fragilității coloanei vertebrale la pacienții cu osteoporoză. În acest sens s-au realizat proteze și substituenți osoase din diverse materiale, inclusiv din hidroxiapatită. Astfel, s-au obținut structuri poroase (scaffold) din hidroxiapatită, structuri similare cu cele ale osului real (Figura II.40).

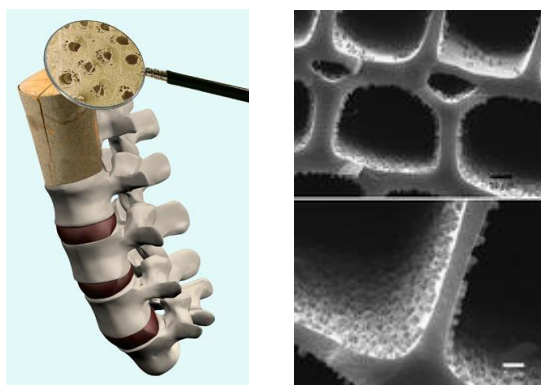


Figura II.40. Implant vertebral din hidroxiapatită poroasă [84]

Un alt exemplu ar fi obținerea de piese din hidroxiapatită poroasă, granulată sub formă de batoane (model *PENTAX* Co. Japan), utilizate pentru susținerea și fixarea șuruburilor tip pedicul în pediculii osteoporotici și vertebre (Figura II.41). Materialul apatitic are pori de dimensiuni cuprinse între 600 – 1000 μm , o porozitate de 15 % și o densitatea a granulelor mare.



Figura II.41. Batoane din hidroxiapatită utilizate pentru susținerea și fixarea șuruburilor tip pedicul pe coloana vertebrală [85]

Substituenți osoși din hidroxiapatită:

Aproximativ 60 % din substituenții osoși (grefe osoase) disponibili în prezent implică ceramica, fie singură, fie în combinație cu un alt material. Aceste ceramici includ sulfatul de calciu (gipsul de Paris), sticla bioactivă și fosfații de calciu (în special hidroxiapatita). Utilizarea ceramicelor ca substituenți osoși, în special a fosfaților de calciu, este determinată în mare parte de faptul că principala componentă anorganică din os este hidroxiapatita, care este un fosfat de calciu. În plus, fosfații de calciu sunt osteoconductivi, osteointegratori și, în unele cazuri, osteoinductivi. Acești fosfați necesită adesea temperaturi ridicate pentru procesare, au proprietăți fragile, prin urmare, sunt adesea combinați cu alte materiale pentru a forma un compozit.

În prezent se comercializează substituenți osoși sintetici. Astfel de produse comerciale sunt *Bio-Oss* (Biomateriale Geistlich, Inc, Baden Baden, Germania) (Figura II.42) și *OsteoGraf* (DENTSPLY Friadent CeraMed) (Figura II.43). Ambele produse folosesc hidroxiapatita sub formă de particule injectabile sau blocuri cu structură spongioasă.



Figura II.42. Substituent osos sintetic tip *Bio-Oss* (Biomateriale Geistlich, Inc, Baden Baden, Germania): *Sus* - umplerea defectelor osoase; *La mijloc* - structura macro- și microporoasă a materialului; *Jos* - osteointegrarea materialului în țesutul viu.



Figura II.43. Substituent osos sintetic tip *OsteoGraf* (DENTSPLY Friadent CeraMed);
Dreapta – umplerea unui defect osos

De asemenea, *Vitoss* (Orthovita, Inc) este un substituent osos disponibil sub formă de piese solide, chituri sau paste. *ProOsteon* (Interpore Cross International, Inc) (Figura II.44) este un produs unic bazat pe hidroxiapatită obținută din corali. Avantajul acestui material este că structura sa este similară cu cea a osului trabecular. Cu toate acestea, *ProOsteon* este fragil și nu este potrivit pentru utilizarea în zonele portante ale scheletului.



Figura II.44. Substituent osos sintetic de tip
ProOsteon (Interpore Cross International, Inc)

Toate aceste materiale (cu observația că există multe alte astfel de produse comerciale) se utilizează pentru repararea defectelor osoase. Pe baza studiilor *in vivo*, acești substituenți osoși oferă o matrice (scaffold) pentru creșterea celulelor și proliferarea lor, conducând la reformarea osoasă și creșterea osului natural.

Cercetările în domeniul ingineriei țesutului osos arată că proprietățile structurale ale hidroxiapatitei poroase îi conferă acesteia un grad mai bun de resorbabilitate și o mai bună osteoconductivitate față de hidroxiapatita densă și o recomandă ca un bun substituent osos pentru chirurgia ortopedică implantologică.

Pentru a induce creșterea și dezvoltarea osului în interiorul implantului este necesar ca dimensiunea porilor să depășească un anumit prag minim, stabilit experimental ca fiind de 100 μm . Majoritatea studiilor efectuate pe substituenți osoși poroși au folosit biomateriale cu o geometrie a porilor întâmplătoare.

Tehnologiile actuale de fabricație a hidroxiapatitelor poroase sintetice permit obținerea unor structuri cu o anumită configurație a porilor, cu o anumită porozitate și cu o anumită distribuție a porilor prin modificarea parametrilor tehnologici și funcție de scopul utilizării acestor biomateriale.

BIBLIOGRAFIE

- [1] L.L. Hench, J. Wilson; *An Introduction to Bioceramics*, Advanced Series in Ceramics - Vol. 1, World Scientific Publishing, 1993.
- [2] L.L. Hench, *Bioceramics*, J. Am. Cer. Soc., 81 (7), pp. 1705 – 1728, 1998.
- [3] W. Suchanek, M. Yoshimura; *Processing and properties of HA based biomaterials for use as hard tissue replacement implants*, J. Mater. Res., 13 (1), pp.94 – 116, 1998.
- [4] L.L. Hench, J. Wilson, *Bioceramics*, MRS Bulletin, pp. 62 – 74, 1991.
- [5] J.F. Osborn JF, T. Weiss; *Hydroxylapatite ceramics - a bone-like biomaterial. Preliminary report*, Schweizerische Monatsschrift fur Zahnheilkunde = Revue Mensuelle Suisse D'Odonto - Stomatologie, 88 (10), pp. 1166 – 1172, 1978.
- [6] L.J. Gibson; *The mechanical behaviour of cancellous bone*, J. Biomechanics, 18 (5), pp. 317 – 328, 1985.
- [7] M.J. Ogiso; *Bone formation on HA implants: a commentary*, Journal of long-term effects of medical implants, 8 (3/4), pp. 193 – 200, 1998.
- [8] http://ro.wikibooks.org/wiki/Medicin%C4%83/Caria_dentar%C4%83
- [9] D.V. Dumitru; *Morfologie dentară – curs*, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Facultatea de Stomatologie, București, 2003.
- [10] <http://dentistry.uic.edu/CraniofacialGenetics/ResearchTED.htm>
- [11] <http://www.palaeos.com/Vertebrates/Lists/Glossary/GlossaryE.html>
- [12] <http://www.gapo.ro/albume/detaliu/8729-8TLS49SF20KOJY0/>
- [13] http://faculty.southwest.tn.edu/rburkett/A&P1_bone_tissue_lab.htm
- [14] M. Vallet-Regi, D. Arcos, *Biomimetic Nanoceramics in Clinical Use - From Materials to Applications*; RSC Publishing, 2008.
- [15] D.T. Reilly, A.H. Burstein, *The Mechanical Properties of Cortical Bone*, J. Bone Joint Surg. Am., 56, pp. 1001 – 1022, 1974.
- [16] L. Simion Lăbușcă; *Ingineria tisulară musculoscheletală – Aplicații clinice în ortopedie, implicații biosociale*, Revista Română de Bioetică, 5 (4), pp. 96 – 102, 2007.
- [17] L. Hench, R. Splinter, T. Greenlee, W. Allen; *Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials*, J. Biomed. Eng., 2, pp. 117 – 141, 1971.
- [18] P. Ducheyne, S. Radin, L. King; *The effect of calcium - phosphate ceramic composition and structure on in vitro behavior. I. Dissolution*, J. Biomed. Mater. Res., 27, pp. 25 – 34, 1993.

- [19] J.D. de Bruijn, Y.P. Bovell, C.A. van Blitterswijk; *Structural arrangements at the interface between plasma sprayed calcium phosphates and bone*, Biomaterials, 15, pp. 543 – 550, 1994.
- [20] G. Daculsi, R.Z. LeGeros, E. Nery, K. Lynch, B. Kerebel; *Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: ultrastructural and physicochemical characterization*, J. Biomed. Mater. Res., 23, pp. 883 – 894, 1989.
- [21] S.R. Radin, P. Ducheyne; *The effect of calcium phosphate ceramic composition and structure on in vitro behavior. II. Precipitation*, J. Biomed. Mater. Res., 27, pp. 35 – 45, 1993.
- [22] E. Schepers, M. Declercq, P. Ducheyne, R. Kempeneers; *Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions*, J. Oral. Rehab., 18, pp. 439 – 452, 1991.
- [23] O.H. Andersson, K.H. Karlsson, K. Kangasniemi; *Calcium-phosphate formation at the surface of bioactive glass in vivo*, J. Non-Cryst. Solids., 119, pp. 290 – 296, 1990.
- [24] P. Ducheyne, C.S. Kim, S.R. Pollack; *The effect of phase differences on the time-dependent variation of the zeta potential of hydroxyapatite*, J. Biomed. Mater. Res., 26, pp. 147 – 168, 1992.
- [25] K. Hyakuna, T. Yamamuro, Y. Kotoura, Y. Kakutani, T. Kitsugi, H. Takagi, M. Oka, T. Kokubo; *The influence of calcium-phosphate ceramics and glass-ceramics on cultured cells and their surrounding media*, J. Biomed. Mater. Res., 23, pp. 1049 – 1066, 1989.
- [26] M. Gregoire, I. Orly, J. Manankau; *The influence of calcium phosphate biomaterials on human bone cell activities. An in vitro approach*, J. Biomed. Mater. Res., 24, pp. 165 – 177, 1990.
- [27] P.E. Keeting, M.J. Oursler, K.E. Weigand, S.K. Bonde, T.C. Spelsberg, B.L. Riggs; *Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor beta production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro*, J. Bone. Miner. Res., 7, pp. 1281 – 1289, 1992.
- [28] T. Matsuda, J E. Davies; *The in vitro response of osteoblasts to bioactive glass*, Biomaterials, 8, pp. 275 – 284, 1987.
- [29] A. El-Ghannam, P. Ducheyne, I.M. Shapiro; *Bioactive material template for in vitro synthesis of bone*, J. Biomed. Mater. Res., 29, pp. 359 – 370, 1995.
- [30] R.Z. LeGeros, R.G. Craig; *Strategies to Affect Bone Remodelling: Osteointegration*, J. Bone Min. Res., 8, Suppl. 2, S583 – S596, 1993.
- [31] E.D. Arrington, W.J. Smith, H.G. Chambers, A.L. Bucknell, N.A. Davino; *Complications of iliac crest bone graft harvesting*, Clin. Orthop., 329, pp. 300 – 309, 1996.

- [32] C.A.F. Dodd, C.M. Fergusson, L. Freedman, G.R. Houghton, D. Thomas; *Allograft versus autograft bone in scoliosis surgery*, J. Bone Joint. Surg. Br., 70, pp. 431 – 434, 1988.
- [33] G. Heness, B. Ben-Nissan; *Innovative bioceramics*, Materials Forum, 27, pp. 104 – 114, 2004.
- [34] Yiquan Wu, Kwang-Leong Choy; *Solid freeform fabrication of alumina using laser-assisted ESAVD*, Applied Surface Science, 252, pp. 4809 – 4813, 2006.
- [35] M.S. Meor Yusoff, Masliana Muslim, Wilfred Paulus; *A Waste to Wealth Study on Converting Aluminium Dross Schedule Waste into γ and α Alumina*, Recent Advances in Environment, Ecosystems and Development, pp. 17 – 21, 2009.
- [36] X. Zhai, Y. Fu, G. Chu; *Combustion synthesis of the nano-structured alumina powder*, Nanoscience, 11 (4), pp. 286 – 292, 2006.
- [37] S.H. Chung, S.J. Son, J. Min; *The nanostructure effect on the adhesion and growth rates of epithelial cells with well-defined nanoporous alumina substrates*, Nanotechnology, 21 (12), pp. 1 – 7, 125104, 2010.
- [38] Electrochemistry Encyclopedia, <http://electrochem.cwru.edu/encycl/art-a02-anodizing.htm>
- [39] M.A. Schubert, S. Senz, D. Hesse; *Structure of epitaxial Mn-stabilized ZrO₂ layers on yttria - stabilized zirconia single crystals prepared by sputtering*, Thin Solid Films, 517, pp. 5676 – 5682, 2009.
- [40] Xiangxing Xu, Xun Wang; *Fine Tuning of the Sizes and Phases of ZrO₂ Nanocrystals*, Nano. Res., 2, pp. 891 – 902, 2009.
- [41] F.H. Albee, H.F. Morrison; *Studies in bone growth - triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis*, Annals of Surgery, 71, pp. 32 – 39, 1920.
- [42] E.R. Kreidler, F.A. Hummel; *Phase relations in the system SrO-P₂O₅ and the influence of water vapor on the formation of Sr₄P₂O₉*, Inorganic Chemistry, 6 (5), pp. 884 – 891, 1967.
- [43] S.V. Dorozhkin; *Calcium orthophosphates*, J. Mater. Sci., 42, pp. 1061 – 1095, 2007.
- [44] J.C. Elliott; *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*, Studies in Inorganic Chemistry, 18, Elsevier, 1994.
- [45] R.C. Weast; *Handbook of Chemistry and Physics*, (Ed.) CRC Press, Cleveland, OH, 1975.
- [46] M. Pasero, A.R. Kampf, C. Ferraris, I.V. Pekov, J. Rakovan, T.J. White; *Nomenclature of the apatite supergroup minerals*; Eur. J. Mineral., 22, pp. 163 – 179, 2010.
- [47] M.I. Kay, R.A. Young, A.S. Posner; *Crystal structure of hydroxyapatite*, Nature, 204, pp. 1050 – 1052, 1964.

- [48] J.C. Elliot, P.E. Mackie, R.A. Young; *Monoclinic hydroxyapatite*, Science, 180, pp. 1055 – 1062, 1973.
- [49] Shi Donglu; *Introduction to Biomaterials*; Tsinghua University Press, 2006.
- [50] M. Montrejaud, C. Rey, J.C. Trombe, G. Montel, *Sur l'aptitude du réseau apatitique à fixer des molécules d'oxygène*, Colloque International CNRS, Physico - Chimie et cristallographie des apatites d'intérêt biologique, pp. 481 – 486, 1973.
- [51] C. Rey, J.C. Trombe, G. Montel, *Sur la fixation de la glycine dans le réseau des phosphates à structure apatitique*, Journal of Chemical Research, pp. 2401 – 2416, 1978.
- [52] X. Li, J. Huang, M.J. Edirisinghe; *Electrohydrodynamic coating of metal with nano-sized hydroxyapatite*, J. Biomed. Mater. Eng., 17, pp. 335 – 346, 2007.
- [53] A.J. Nathanael, D. Mangalaraj, J. Yi; *Morphological Variations of Hydroxyapatite Nanostructures by Different Synthesis Methods*; Advanced Materials Research, 123-125, pp. 335 – 338, 2010.
- [54] Gh.T. Pop, M. Chiriță, M. Rostami; *Materiale bioceramice*, Ed. Tehnopres, Iași, 2003.
- [55] A.K. Nayak; *Hydroxyapatite Synthesis Methodologies: An Overview*, International Journal of ChemTech Research, 2 (2), pp. 903 – 907, 2010.
- [56] E.C. Moreno, R.T. Zahradnik, A. Glazman, R. Hwu, *Precipitation of Hydroxyapatite from Dilute Solutions upon Seeding*, Calcified Tissue Research, 24, pp. 47 – 57, 1977.
- [57] M.H. Santos, M. de Oliveira, S.P. de Freitas, H.S. Mansur, W.L. Vasconcelos; *Synthesis control and characterization of hydroxyapatite prepared by wet precipitation process*, Mater. Res., 7 (4), pp. 625 – 630, 2004.
- [58] H. Monma, T. Kamiya, *Preparation of hydroxyapatite by the hydrolysis of brushite*, Journal of Materials Science, 22 (12), pp. 4247 – 4250, 1987.
- [59] I. Gorzkowska, R. Rudnicki, *Investigation of solid state reaction in the system $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7\text{-CaCO}_3\text{-CaF}_2$* , Thermochemica Acta, 97, pp. 539 – 542, 1985.
- [60] S.A. Manafi, S. Joughehdoust; *Synthesis of hydroxyapatite nanostructure by hydrothermal condition for biomedical application*, Iranian J. Pharm. Sci., 5 (2), pp. 89 – 94, 2009.
- [61] W.L. Suchanek, R.E. Riman; *Hydrothermal synthesis of advanced ceramic powders*, Adv. Sci. Technol., 45, pp. 184 – 193, 2006.
- [62] M. Sadat-Shojai; *Preparation of hydroxyapatite nanoparticles: Comparison between hydrothermal and treatment processes and colloidal stability of produced nanoparticles in a dilute experimental dental adhesives*, J. Iranian Chem. Soc., 6 (2), pp. 386 – 392, 2009.

- [63] I.S. Neira, F. Guitián, T. Taniguchi, T. Watanabe, M. Yoshimura, *Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite whiskers with sharp, faceted hexagonal morphology*, Journal of Materials Science, 43, pp. 2171 – 2178, 2008.
- [64] A. Balamurugan, J. Michel, J. Faure, H. Benhayoune, L. Wortham, G. Sockalingum, V. Banchet, S. Bouthors, D. Laurent-Maquin, G. Balossier; *Synthesis and structural analysis of sol - gel derived stoichiometric monophasic hydroxyapatite*, Ceramics-Silikaty, 50 (1), pp. 27 – 31, 2006.
- [65] Y. Masuda, K. Matubara, S. Sakka; *Synthesis of hydroxyapatite from metal alkoxides through sol - gel technique*, J. Ceram. Soc. Jpn., 98, pp. 1266 – 1277, 1990.
- [66] A. Deptula, W. Lada, T. Olezak, A. Borello, C. Avani, A. Dibartolomea; *Preparation of spherical powders of hydroxyapatite by sol - gel processing*, J. Non-Cryst. Solids., 147, pp. 537 – 541, 1992.
- [67] U. Vijayalakshmi, S. Rajeswari; *Preparation and Characterization of Microcrystalline Hydroxyapatite Using Sol - Gel Method*, Trends in Biomaterials and Artificial Organs, 19 (2), pp. 57 – 62, 2006.
- [68] P. Li, K. de Groot; *Better bioactive ceramics through sol - gel process*, J. Sol-gel Sci. Technol., 2, pp. 797 – 801, 1994.
- [69] P. Li, I. Kangasniemi, K. de Groot, T. Kokubo, A.U. Yli-Urpo; *Apatite crystallization from metastable calcium phosphate solution on sol - gel prepared silica*, J. Non-Cryst. Solids., 168, pp. 281 – 286, 1994.
- [70] P. Li, I. Kangasniemi, K. de Groot, T. Kokubo; *Bone-like hydroxyapatite induction by a gel - derived titania on a titanium substrate*, J. Am. Ceram. Soc., 77, pp. 1307 – 1312, 1994.
- [71] C. Loty, J.M. Sautier, H. Boulekbache, T. Kokubo, H.M. Kim, N. Forest; *In vitro bone formation on a bone-like apatite layer prepared by a biomimetic process on a bioactive glass-ceramic*, J. Biomed. Mater. Res., 49, pp. 423 – 434, 2000.
- [72] P. Habibovic, F. Barrère, C.A. van Blitterswijk, K. De Groot, P. Layrolle; *Biomimetic hydroxyapatite coating on metal implants*, J. Am. Ceram. Soc., 85, pp. 517-522, 2002.
- [73] M. Manso, C. Jimenez, C. Morant, P. Herrero, J.M. Martinez-Duart; *Electrodeposition of hydroxyapatite coatings in basic conditions*, Biomaterials, 21, pp. 1755 – 1761, 2000.
- [74] M. Shikhanzadeh; *Direct formation of nanophase hydroxyapatite on cathodically polarized electrodes*, J. Mater. Sci. Mater. Med., 9, pp. 67 – 72, 1998.
- [75] A. Kurella, N.B. Dahotre; *Surface modification for bioimplants: the role of laser surface engineering*, Journal of Biomaterials Applications, 20, pp. 5 – 50, 2005.

- [76] D. Crăciun, V. Crăciun, C. Martin, I.N. Mihăilescu, M.C. Bunesu, E. Vasile, A. Ioncea; *Microstructure of hydroxyapatite thin layers grown by pulsed laser deposition*, The International Society for Optical Engineering, 3405, pp. 272 – 277, 1998.
- [77] V. Nelea, C. Ristoscu, C. Chiritescu, C. Ghica, I.N. Mihailescu, A. Cornet; *Pulsed laser deposition of hydroxyapatite thin films on Ti and Ti alloys substrates with and without buffer layers*, Applied Surface Science, 168 (1-4), pp. 127 – 131, 2000.
- [78] H. Yuan, K. De Groot; *Calcium phosphate biomaterials: An overview*, NATO Science Series II: Mathematics, Physics and Chemistry, Springer Netherlands, 171, pp. 37 – 57, 2005.
- [79] B. Ben-Nissan, *Nanoceramics in Biomedical Applications*, MRS Bul., 29, pp. 28 – 32, 2004.
- [80] J.C. Knowles, K. Gross, C.C. Berndt, W. Bonfield; *Structural changes of thermally sprayed hydroxyapatite investigated by Rietveld analysis*, Biomaterials, 17 (6), pp. 639 – 645, 1996.
- [81] R. Gadow, A. Killinger, N. Stiegler; *Hydroxyapatite coatings for biomedical applications deposited by different thermal spray techniques*, Surface and Coatings Technology, 205 (4), pp.1157 – 1164, 2010.
- [82] R.A. Heleno, N.S. Wagner, J.R.T. Branco; *Performance Evaluation of Hydroxyapatite Coatings Thermally Sprayed on Surgical Fixation Pins*, Key Engineering Materials, 396-398, pp 69 – 75, 2009.
- [83]http://www.biologynews.net/archives/2007/08/19/layered_approach_may_yield_stronger_more_successful_bone_implants.html
- [84] A. Tampieri, S. Sprio, A. Ruffini, G. Celotti, I.G. Lesci, N. Roveri; *From wood to bone: multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering*, J. Mater. Chem., 19, pp. 4973 – 4980, 2009.
- [85] M.D. Takahiro Iizuka, M.D.S. Yamada; *Management Of Symptomatic De Novo Adult Scoliosis Of The Lumbar Spine Caused By Progressive Hemi-Vertebral Compression Fractures Following Long-Term Glucocorticoid Therapy: A Case Report*, The Internet Journal of Spine Surgery, 2 (1), 2005.
- [86] M.R. Urist, B.S. Strates, *Bone morphogenetic protein*, J. Dent. Res., 50, pp. 1392-1406, 1971