

CUPRINS

PARTEA I: STADIUL CUNOAȘTERII

Introducere. Evoluția și dinamica dezvoltării materialelor în implantologia orală.	
Motivația lucrării.....	2
Capitolul 1. Conceptul de osteointegrare în implantologia orală. Natura interfeței os – implant condiționată de biomaterial.....	4
1.1. Noțiuni introductive.....	4
1.2. Osteointegrarea implantului dentar.....	5
1.3. Relația dintre structura și funcționalitatea țesuturilor.....	5
1.4. Răspunsul țesuturilor la implantare. Reacții biologice la interfața implant – țesut.....	5
1.5. Factori care afectează procesul de osteointegrare a implantului dentar.....	6
Capitolul 2. Biomateriale utilizate în implantologia orală. Relația între biocompatibilitatea materialului și osteointegrarea implantului dentar.....	6
2.1. Conceptul de biocompatibilitate în implantologia orală.....	7
2.2. Testarea biocompatibilității biomaterialelor utilizate în implantologia orală.....	7
2.3. Biomateriale utilizate în implantologia orală.....	7
2.4. Rolul biomaterialului în integrarea tisulară a implanturilor orale. Relația între biocompatibilitatea materialului și gradul integrării osoase a implantului.....	8
2.5. Progrese în domeniul fabricației biomaterialelor pentru implanturi dentare. Biomateriale inteligente și tehnici de regenerare tisulară în implantologie.....	8
Capitolul 3. Titanul și aliajele de titan în implantologia orală.....	9
3.1. Caracteristici generale ale Ti și aliajelor de Ti.....	9
3.2. Particularitățile osteointegrării implantului din titan.....	9
3.3. Rolul biosuprafeței asupra formării interfeței implant - țesut. Mecanisme care controlează atașamentul celular și consolidarea sistemului țesut – implant.....	10
3.4. Modificarea controlată a biosuprafeței implantului din titan.....	10

PARTEA A- II-A: CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 4. Metodologia cercetării. Materiale, metode, tehnici experimentale și aparatura de cercetare.....	11
4.1. Scopul cercetării.....	11
4.2. Obiectivele cercetării.....	11
4.3. Direcții de cercetare/Program de cercetare experimental.....	11
4.4. Metode, tehnici experimentale și aparatura experimentală.....	12
4.4.1. Echipamente utilizate la obținerea aliajului Ti10Zr.....	13
4.4.2. Echipamente utilizate la prelucrarea semifabricatelor prin deformare plastică la cald și la rece în condiții de laborator.....	13
4.4.3. Metode și echipamente de caracterizare structurală a bioaliajului Ti10Zr (microscopie optică, microscopie electronică și sistem de microanaliză chimică elementală, microscopie de forță atomică).....	13
4.4.4. Metode și echipamente utilizate pentru caracterizarea electrochimică a bioaliajului.....	14
4.4.5. Metode și echipamente utilizate pentru determinarea proprietăților fizico-mecanice ale bioaliajului Ti10Zr (modulul lui Young, duritate, rezistența la rupere, limita de curgere, alungire/elongație).....	14
4.4.6. Stand/echipamente pentru realizarea implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr.....	14
4.4.7. Aparatură pentru caracterizarea osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr (Studiu preliminar).....	14
Capitolul 5. Cercetări experimentale privind obținerea și caracterizarea aliajelor de titan dentare înalt biocompatibile.....	15
5.1. Obținerea și caracteristicile bioaliajului Ti10Zr.....	15
5.2. Influența prelucrărilor metalurgice la cald și la rece asupra structurii și caracteristicilor fizico-mecanice ale aliajului Ti10Tr.....	16

5.3. Studiul biocompatibilității bioaliajului Ti10Zr prin determinarea rezistenței la coroziune a aliajului Ti10Zr	17
5.3.1. Materiale. Metode și condiții experimentale.....	17
5.4. Studiul reactivității bioaliajului Ti10Zr în sisteme biologice și electrochimice în prezența chitosanului.....	17
5.4.1. Rolul chitosanului ca pelicologen de protecție.....	17
5.5. Modificarea controlată a suprafeței bioaliajului Ti10Zr prin metode chimice și electrochimice.....	19
5.6. Evaluarea biocompatibilității prin testarea in vitro a bioaliajului Ti-10Zr; Studiu comparativ cu titanul pur (CpTi) și aliajele de titan convenționale (Ti6Al4V).....	19
Capitolul 6. Proiectarea și realizarea implanturilor din Ti10Zr.....	22
6.1. Principii de proiectare și criterii fundamentale pentru obținerea osteointegrării implantului dentar.....	22
6.2. Abordări moderne în concepția și fabricația sistemelor de implanturi dentare.....	22
6.3. Proiectarea și realizarea implanturilor dentare din bioaliaj Ti10Zr.....	24
6.3.1. Caracteristici de formă și dimensionale. Desene de execuție ale implantului și ale componentelor aferente implantării.....	24
6.4. Acoperiri cu efect antimicrobial a implanturilor din Ti10Zr.....	25
Capitolul 7. Analiza cu elemente finite a comportării la solicitări mecanice a ansamblului os – implant din bioaliaj Ti10Zr.....	26
7.1. Scopul și eficiența analizei cu elemente finite - Considerații generale.....	26
7.2. Motivația studiului comportării la solicitări mecanice a ansamblului os – implant din aliaj Ti10Zr prin metoda cu elemente finite.....	26
7.3. Descrierea modelului cu elemente finite. Analiza 2D a comportării la solicitarea cu o forță aplicată pe direcția axei dintelui.....	27
7.4. Rezultate și Discuții. Concluzii.....	28
Capitolul 8. Cercetări in vivo asupra procesului de osteointegrare a implantelor dentare din aliaj Ti10Zr (Studiu preliminar).....	28
8.1. Cercetărilor in vivo privind osteointegrarea implanturilor dentare din aliaje de titan.....	28
8.2. Caracteristicile osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr (Studiu preliminar).....	29
8.2.3. Prelevarea probelor biologice.....	29
8.2.4. Rezultate experimentale și discuții.....	29
8.2.4.1. Analiza micro CT.....	30
8.2.4.2. Analiza prin microscopie electronică SEM.....	31
Concluzii finale. Contribuții personale și Direcții de cercetare viitoare.....	33
Bibliografie selectiva.....	37

INTRODUCERE

EVOLUȚIA ȘI DINAMICA DEZVOLTĂRII MATERIALELOR ÎN IMPLANTOLOGIA ORALĂ. MOTIVAȚIA LUCRĂRII

Performanța domeniului și condiția reușitei în implantologia orală necesită astăzi revizuirea și reevaluarea mijloacelor care contribuie esențial la asigurarea stabilității și durabilității implantului, pornind de la **natura biomaterialului** și continuând cu caracteristicile biosuprafeței optim proiectate. Dinamica dezvoltării și progresele înregistrate în implantologia orală nu poate fi separată de dinamica dezvoltării cercetărilor în domeniul științei și ingineriei

materialelor și a valorificării rezultatelor de vârf ale echipelor de cercetători din domenii interdisciplinare precum chimia, biologia, ingineria și medicina dentară. Cercetările actuale care privesc modificarea și controlul interacțiunii biomaterial – țesut pentru îmbunătățirea procesului de osteointegrare a implantului sunt orientate către valorificarea progreselor înregistrate în medicina regenerativă, utilizând tehnicile ingineriei tisulare și dezvoltând domeniul materialelor biomimetice (așa numite biomaterialele inteligente).

Studiul bibliografic a avut ca scop întocmirea unei sinteze documentare din surse cu înalt nivel științific, care vizează cercetări privind evoluția și dinamica dezvoltării biomaterialelor utilizate în implantologia orală, dar și analiza stadiului privind performanțele atinse ca urmare a aplicațiilor nanomedicinii și a progreselor înregistrate în cadrul tehnicilor de inginerie tisulară pentru îmbunătățirea duratei de viață a implanturilor dentare. Sinteza articolelor de specialitate, concluziile și informațiile utile din literatură au conturat un tablou, care ilustrează clar **importanța naturii biomaterialului și rolul cheie în procesul de osteointegrare a implantului pe care îl are biocompatibilitatea acestuia**. Baza documentară realizată a constituit punctul de plecare în elaborarea strategiei de cercetare, a stabilirii obiectivelor și direcțiilor de cercetare în cadrul unui amplu program experimental care tratează problema elaborării unui nou aliaj de titan cu înaltă biocompatibilitate și caracterizarea in vitro și in vivo a aliajului, destinat stomatologiei restaurative în general și implantologiei orale în mod special.

Motivația lucrării

Deși numeroase și foarte elaborate, articolele științifice din literatura de specialitate în domeniu nu oferă o soluție unică privind biomaterialele, proiectarea eficientă și design-ul implantului, tehnica de modificarea controlată a suprafeței acestuia pentru optimizarea contactului os – implant sau pentru crearea de interfețe biologic active cu rol în ameliorarea procesului de osteointegrare. Acest lucru justifică oportunitatea cercetărilor într-un domeniu în plină ascensiune și cu mari disponibilități în promovarea materialelor destinate “*să lucreze sub constrângere biologică*” și care trebuie să răspundă totodată cerințelor funcționale ale implantului dentar.

Aliajul supus atenției a fost conceput astfel încât prin eliminarea elementele nocive prezente în aliajele de titan frecvent folosite astăzi în implantologia orală, să controlăm biocompatibilitatea intrinsecă a materialului, caracteristică cu influență definitorie asupra procesului de osteointegrare a implantului. Aliajul studiat are o compoziție originală care constă în 90%Ti și 10%Zr. Am ales soluția alierii cu un element cu greutatea specifică mică ($6,5\text{g/cm}^3$), relativ apropiată de cea a titanului pur ($4,5\text{ g/cm}^3$) pentru a prezerva caracteristicile de excelență ale titanului și aliajelor sale (greutatea specifică mică, bună rezistența la coroziune, modul de

elasticitate relativ scăzut), îmbunătățind totodată rezistența la oboseală a aliajului în medii precum sunt fluidele biologice caracteristice.

Noutatea în ceea ce privește compoziția propusă pentru aliajul cu baza titan se referă la prezența celor două elemente, titan și zirconiu, ambele considerate cu înaltă biocompatibilitate și eliminarea elementelor nocive (ex. vanadiu și aluminiu prezente în aliajele frecvent folosite astăzi în fabricația implanturilor) și a elementelor, care deși lipsite de toxicitate (ex. Ta, Nb) modifică greutatea specifică și alte proprietăți utile ale materialelor pentru implantul dentar. La conținutul de cca. 10% Zr, bioaliajul prezintă o bună capacitate de prelucrare metalurgică, atât prin procedee convenționale (ex. turnare, sudare, laminare, matrițare), cât și prin procedee moderne (ex. deformare plastică severă, tratamente termice și/sau termochimice, etc) ceea ce îi conferă acestuia capacitatea îmbunătățirii proprietăților de utilizare. Proprietățile biosuprafeței obținute prin modificarea microtopografiei acesteia prin procedee mecanice, chimice (coroziune acidă) și electrochimice (oxidare anodică) demonstrează capacitatea aliajului pentru procesări care să permită îmbunătățirea caracteristicilor interfeței și implicit a capacității de osteointegrare a implantului. Rezultatele studiului in vitro demonstrează biocompatibilitatea aliajului Ti10Zr și confirmă eficiența acestuia de a induce atașament și proliferarea osteoblastelor umane. Proprietăților sale biologice dovedite (absența citotoxicității) îl recomandă ca biomaterial pentru fabricarea dispozitivelor medicale, cum ar fi implanturile dentare.

CAPITOLUL 1

CONCEPTUL DE OSTEointegrare ÎN IMPLANTOLOGIA ORALĂ

CONSIDERAȚII ASUPRA NATURII INTERFEȚEI OS-IMPLANT

1.1. Noțiuni introductive

Implantologia este ramura stomatologiei care a cunoscut o dezvoltare spectaculoasă în ultimii ani ca urmare a dinamicii dezvoltării materialelor, a evoluției tehnicilor și metodelor chirurgicale sau protetice. Noțiunea de **biointegrare a implantului**, frecvent întâlnită în studiile de specialitate, pentru descrierea procesului de osteointegrare presupune absența stratului conjunctiv fibros la interfața os-implant. Astăzi, în practica stomatologică se preferă utilizarea noțiunii de **implant osteoacceptat** în loc de **implant osteointegrat**, osteoacceptarea implanturilor presupunând o conexiune aproape directă și funcțională între un os vital și implantul introdus în acest os.

Menținerea integrării tisulare a implanturilor și calitatea osteoacceptării depinde de doi factori foarte importanți și anume de **calitatea biomaterialului implantului și de capacitatea de vindecare osoasă urmată de remodelarea bio-funcțională a țesuturilor periimplantare**.

1.2. Osteointegrarea implantului dentar - definiții

Termen consacrat în implantologia dentară ca urmare a utilizării tehnicilor de integrare osoasă a materialelor de adiție, **osteointegrarea implantului** definește procesul de creare a unei legături directe, stabile și funcționale între os și implant pentru integrarea implantului în os. **American Academy of Implant Dentistry** (1986) definește termenul de osteointegrare ca și „*contact stabilit între osul normal remodelat și implant, fără interpoziție de țesut neos, permițând transferul continuu al sarcinilor de la implant spre și în țesutul osos*”. **Zarb**, citat de **Albrektsson** definește osteointegrarea ca „*proces prin care o fixare rigidă și asimptomatică a unui material aloplastic este obținută și menținută în os în timpul sarcinilor funcționale*”. **Prof. dr. Per Ingvar Branemark**, considerat „*părintele implantologiei dentare moderne*” susține că succesul întregului proces de implantare depinde de „*cât de strâns și apropiat crește osul în jurul implantului*” [1, 2, 6]. Împreună cu colaboratorii săi au fost primii care au sugerat posibilitatea unui contact direct între osul haversian și un implant care a fost pus în sarcină, definind astfel noțiunea de „**osteointegrare**” a implantului. Branemark definește conceptul de osteointegrare la mai multe niveluri: clinic, anatomic, histologic, ultrastructural in vivo și in vitro. Din punct de vedere histologic, osteointegrarea înseamnă lipsa unui răspuns negativ al țesutului, respectiv lipsa unui răspuns biologic manifestat la nivel local sau sistemic. Mai mult, **Johanson** (1986), **Albrektsson** și **Jacobson** (1987) arată că osteointegrarea constă în prezența osului regenerat în imediata vecinătate a metalului și reprezintă legătura directă și durabilă între osul viu și remaniat, și cel puțin 90% din suprafața implantului în porțiunea lui transcorticală. **Definiția actuală a osteointegrării este „joncțiunea anatomică și funcțională directă între osul remaniat și suprafața implantului care a fost pus în sarcină”** [3, 4, 5, 6].

1.3. Relația dintre structura și funcționalitatea țesuturilor

J.Wolf se presupune că a fost primul cercetător preocupat de relația dintre structura și funcționalitatea țesuturilor, însă **D'Arcy Thompson** a făcut prima descriere detaliată a țesuturilor în lucrarea „Despre creștere și formă”, în anul 1917. Structural, țesutul osos este constituit din *celule osoase și matrice osoasă*.

1.4. Răspunsul țesuturilor la implantare. Reacții biologice la interfața implant – țesut

În analiza sistemului implant- țesut se au în vedere: materialul (materialele) implantului și țesutul (țesuturile), efectul implantului și produșilor săi secundari asupra țesuturilor locale și sistemice, și zona de interfață implant - țesut. Deși relativ îngustă (de ordinul angstronilor, W.J. O'Brien, *Dental Materials and Their Selection*, 3rd Ed., 2002, Chapter 23, fig.23.5), interfața implant - țesut și natura sa (oxizi metalici, strat proteic, țesut conjunctiv) are un rol substanțial în menținerea integrității întregului sistem.

1.5. Factori care afectează osteointegrarea implanturilor dentare

O clasificare unanim acceptată astăzi a factorilor care afectează procesul de osteointegrare a implantului dentar arată că aceștia sunt: factori care țin de pacient, factori care depind de implantul dentar și factori legați de actul chirurgical [4, 6]. **Factorii care țin de pacient** iau în considerare starea generală de sănătate a pacientului și sunt corelați cu vârsta pacientului (ex. în cazul pacienților tineri se va aștepta încheierea creșterii osoase verticale pentru a se insera implantul dentar). **Factorii care depind de implant** se referă, în principal la material și la design-ul implantului (formă și caracteristici dimensionale, chimia și topografia suprafeței implantului) [7,8,9,10]. **Factorii chirurgicali** care afectează procesul de osteointegrare sunt legați de condiția de asepsie a câmpului operator, de durata de preparare a situsului osos și de traumatismul operator.

CAPITOLUL 2 BIOMATERIALE UTILIZATE ÎN IMPLANTOLOGIA ORALĂ. RELAȚIA ÎNTRE BIOCOMPATIBILITATEA MATERIALULUI ȘI OSTEOINTEGRAREA IMPLANTULUI

Este aproape unanim acceptat faptul că termenul de *biomaterial* a fost folosit pentru prima dată cu următoarea definiție “o substanță inertă din punct de vedere sistemic și farmaceutic, destinată pentru implantare sau încorporare în sistemele vii” [11,12]. Au urmat alte definiții pentru biomateriale [13,14,15,16,17,18] după cum urmează:

- “un material sintetic sau de origine naturală, în contact cu țesuturile, sângele și fluidele biologice, utilizat pentru reconstrucție, diagnosticare și terapie, fără a genera reacții adverse care să afecteze organismele vii sau componentele acestora” (Bruck, 1980);
- “materiale fără viață, utilizate în domenii medicale (de exemplu implanturi dentare), cu scopul de a produce o interacțiune cu sistemul biologic” (Wagner, 1991);
- “un material ne-viu utilizat într-un dispozitiv medical, în vederea interacțiunii cu sistemele biologice” (Black, 1992);

- „orice substanță sau 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, grăbește, sau înlocuiește un țesut, organ sau o funcție a organismului uman” (Williams, 1992).

2.1. Conceptul de biocompatibilitate în implantologia orală

Biocompatibilitatea reprezintă “capacitatea unui material de a induce un răspuns corespunzător al gazdei, în cazul unei aplicații specifice”, definiție acceptată ISO (International Standards Organization), FDA (Food and Drug Administration of USA) și ASTM (American Society for Testing and Materials).

2.2. Testarea biocompatibilității biomaterialelor utilizate în implantologia orală [19, 20,21,22]. Problema importanței interacțiunii dintre materiale și țesuturile orale s-a analizat odată cu problema evaluării sistematice a acestora la *Council on Dental Materials and Devices*, în anul 1971. Deși primele încercări datează însă din anul 1926 (*American Dental Association*), recomandările pentru materiale și condițiile compatibilității biologice nu au reușit să țină pasul cu progresul tehnologic al dezvoltării acestora. O explicație este și aceea a lipsei unei standardizări a tipului de teste pentru aprecierea biocompatibilității materialelor. Un test uniform valabil pentru toate materialele a fost considerat studiul realizat de *Dixon și Richert* în anul 1933, în care toxicitatea materialelor stomatologice aflate în uz era investigată prin implantarea acestora în pungi realizate în țesutul subdermic. O altă încercare de a standardiza tehnicile a fost realizată de *Mitchell* (1959) asupra țesutului conjunctiv și de către *Massler* (1958) asupra pulpei dentare. În anul 1972, *Consiliul pentru Materiale Instrumente și Echipamente stomatologice ale Institutului National American de Standardizare* a aprobat *Documentul nr.41 privind Practicile Standardizate Recomandate pentru Evaluarea Biologică a Materialelor Stomatologice*. În anul 1982 a fost adăugată o anexă la acest document, care include *Testul Ames* pentru activitatea mutagenică. Documentul ADA/ANSI nr.41 a fost revizuit conform *standardelor ISO 10993* și a fost completat în anul 1996. *Standardul ISO 10993/1992* prevede parcurgerea a două etape de evaluare a biocompatibilității și anume, o etapă de evaluare inițială care are ca scop determinarea efectelor biologice precum citotoxicitatea, sensibilitatea, toxicitatea acută, genotoxicitatea, etc. și o a doua etapă de teste biologice, mult mai amplă, cu scopul studiului interacțiunilor material/organism gazdă.

2.3. Biomateriale utilizate în implantologia orală - Luând în considerare criteriul comportamentului lor în interacțiunea cu organismul, biomaterialele se clasifică în: *biotolerate*,

bioinerte, bioactive, bioresorbabile, hibride (asocierea unui material inert cu celulele vii) [23,24,25,26,27,28,29]. *Biomaterialele bioinerte* din care fac parte titanul, tantalul sau alumina prezintă o comportare neutră sau inertă în corpul uman și nu au o influență semnificativă asupra metabolismului. *Biomaterialele bioactive* cum sunt fosfatul de calciu, sticlele ceramice, hidroxiapatita stimulează creșterea țesuturilor, iar sticlele ceramice și ceramicele care conțin oxizi (ex. SiO_2 , NaO_2 , CaO și P_2O_5) sunt singurele biomateriale care formează o legătură chimică cu țesutul osos. *Biomaterialele bioresorbabile*, cum ar fi fosfatul tricalcic sau copolimerul acid polilactic-acid poliglicolic sunt utilizate pentru înlocuirea temporară a unor țesuturi și pot fi înlocuite, în timp, de către țesuturile care se refac. După natura sau compoziția chimică a acestora biomaterialele cuprind următoarele clase: *metale și aliaje, ceramice, polimeri și compozite*. Limitele privind utilizarea materialelor metalice ca și biomateriale în stomatologie (proteze, implanturi) includ în principal neajunsuri legate de coroziune, eliberarea de ioni metalici toxici și uzură. Din punct de vedere mecanic, *materialele metalice și cele ceramice par să fie cea mai bună alegere pentru aplicațiile medicale în cazul țesuturilor biologice dure*, în timp ce polimerii pot fi folosiți în cazul țesuturilor biologice moi.

2.4. Rolul biomaterialului în procesul de integrare tisulară. Relația între biocompatibilitatea materialului și procesul de integrare osoasă a implantului

Cercetătorii Wintermatel și Mayer (1999) au extins definiția biocompatibilității materialelor pentru implant și au ajuns la nuanțarea acesteia, prin introducerea noțiunilor de *biocompatibilitatea intrinsecă și biocompatibilitatea extrinsecă (sau funcțională)*. În anul *Procesul de integrare osoasă* în implantologia orală are particularități legate de tipul de implant, de caracteristicile intrinseci ale biomaterialului pentru implant. *Implantul osteoacceptat* este realizat dintr-un biomaterial ce permite dezvoltarea unui contact direct cu peretele osos al neoalveolei în care s-a inserat. *Implantul osteotolerat* favorizează încapsularea fibroasă, adică formarea unui țesut fibro-conjunctiv interpus între suprafața implantului și țesutul osos periimplantar.

2.5. Progrese în domeniul fabricației biomaterialelor pentru implanturi dentare- Evoluția bionanomaterialelor și nanotehnologia aduc modificări la nivel conceptual, care propun trecerea de la implantul clasic la implatul biomimetic cu avantaje post operatorii importante precum scurtarea timpului de vindecare [30, 31]. Modelarea implantului după principii biomimetice face posibilă participarea acestuia la procesul normal de remodelare tisulară. Înțelegerea mecanismelor de control a reparării osului în mediul biologic local vizat face posibilă dezvoltarea proceselor osteoinductive care stimulează regenerarea osoasă, prin noi terapii ce au la bază *biomateriale biomimetice*.

2.5.4. Biomateriale biomimetice osteoinductive care stimulează regenerarea osoasă. Modularea biomaterialului pe baza polarizării macrofagelor

Concepute și proiectate inițial pentru a fi inerte, astăzi în aplicațiile medicinei regenerative sunt întâlnite biomaterialele care interacționează cu organismul prin adaptări mecanice, chimice și au caracteristici ce țin de durabilitate. Cercetări recente [32] arată că înțelegerea răspunsului macrofagelor la materialele implantate face posibilă identificarea caracteristicilor biomaterialelor, care dictează răspunsul gazdă și contribuie la succesul integrării tisulare. Deși cunoscute pentru capacitatea lor fagocitară și imunologică, rolul macrofagelor în procesul de vindecare se datorează capacității lor de a se polariza în fenotipuri pro-inflamatorii și anti-inflamatorii.

CAPITOLUL 3 TITANUL ȘI ALIAJELE DE TITAN UTILIZATE ÎN IMPLANTOLOGIA ORALĂ

3.1. Caracteristici generale ale titanului și aliajelor utilizate în implantologia orală

Dintre toate proprietățile sale, cele mai utile caracteristici ale titanului sunt considerate *rezistența la coroziune și raportul mare între duritate și greutatea specifică*. Titanul pur este la fel de dur precum unele tipuri de oțel, însă este cu 45% mai ușor decât acestea. Titanul nealiat prezintă, conform standardizării *DIN 17850*, patru grade de puritate. Utilizat ca și biomaterial de peste 30 de ani în implantologie, titanul este considerat un material inert deoarece în contact cu mediul tisular se inactivează rapid, prin formarea stratului de oxizi, tenace și protector denumit și “ceramică de titan”. Acești oxizi (monoxid, dioxid, trioxid) stabili împiedică eliberarea și contactul direct dintre ioni metalici potențial nocivi și țesuturi, permițând osului să se dezvolte în implant [33, 34,35,36,37,38,39]. Aliajele de titan [40, 41, 42] sunt mai bine tolerate decât titanul pur deoarece, se pare că stratul de oxizi care se formează este mult mai mare (cca 10-20 μm), iar prin aliere se îmbunătățesc unele proprietăți, cum ar fi rezistența la coroziune și duritatea. Aliajul de titan Ti-6Al-4V, frecvent utilizat pentru implanturi prezintă o combinație dintre cele mai favorabile caracteristici (proprietăți mecanice și o rezistență la coroziune foarte bune). Sunt cercetări [43, 44, 45] care atestă însă, preocupări privind înlocuirea unor elemente chimice nocive în aliajele cu baza titan, cum ar fi cele de tipul Ti-Al-Nb sau Ti-Zr-Al.

3.2. Osteointegrarea titanului și aliajelor de titan [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]

Branemark a demonstrat că stratul de oxid de titan ce acoperă suprafața titanului pur stabilește o legătură bivalentă la nivel molecular cu elementele tisulare înconjurătoare, dovedind în felul acesta calitățile sale de biomaterial. Osteointegrarea presupune o legătură structurală și funcțională între implant și osul cu care are contact direct. După unii autori (*Hench*) doar

materialele bioactive sunt cele care induc o reacție biologică specifică la interfață în urma căreia se stabilește o legătură biochimică, viabilă.

Explicația apariției legăturii de tipul ancorării anchilozante în cazul titanului rezidă în natura proceselor chimice specifice de la suprafață, și anume reacția între oxidul de titan format și moleculele organice biologice. Oxidul de titan de la suprafață în prezența apei se hidrolizează, apa se descompune rezultând două grupări hidroxil, care se poziționează diferit la nivelul oxidului de titan și îi conferă acestuia comportamentul unei substanțe bipolare (acidă și bazică). Amino-acizii, baza moleculelor organice biologice sunt tot bipolari prin cele două grupări, cea acidă (gruparea carboxil) și cea bazică (gruparea amino), rezultând astfel o puternică legătură dublă, bivalentă. Din punct de vedere histologic osteointegrarea presupune prezența osului regenerat în imediata apropiere a suprafeței metalului.

3.3. Rolul biosuprafeței în formarea și evoluția interfeței implant – țesut. Mecanisme care controlează atașamentul celular și consolidarea sistemului țesut – implant

Primele reacții post-implantare au ca rezultat formarea unei interfețe în care țesutul este invadat de faza lichidă formată în principal din sânge, soluție de tip multi-proteine. Adsorbția proteinelor din această fază pe suprafața implantului este un proces care depinde de chimia suprafeței, de caracterul hidrofob/hidrofil, dar și de stabilitatea structurii proteinelor, de dimensiunea moleculară, etc. Sunt numeroase cercetările specialiștilor ale căror rezultate atestă faptul că *biointegrarea implantului* este influențată de caracteristicile biosuprafeței, caracteristici care pot fi modificate prin diverse metode de procesare mecanică, chimică sau electrochimică [54,55,56,57]. Cercetările efectuate vizează, în principal, dimensiunea porilor și interconectarea în cazul suprafețelor macro-texturate, rugozitatea în cazul suprafețelor micro-texturate și chimia suprafeței în cazul acoperirilor ceramice. Suprafețele metalice modificate la scară nanometrică favorizează adeziunea și proliferarea celulară, iar aplicarea pe suprafața implantului a nanoparticulelor bioactive face posibilă legătura mult mai naturală a implantului cu țesutul înconjurător. Creșterea ariei biosuprafeței, posibilă prin diferite metode de prelucrare, determină în fapt creșterea spațiului disponibil și implicit a numărului de celule care vor adera la suprafață. Suprafețele metalice modificate la scară nanometrică favorizează adeziunea și proliferarea celulară, iar aplicarea pe suprafața implantului a nanoparticulelor bioactive face posibilă legătura mult mai naturală a implantului cu țesutul înconjurător.

3.4. Modificarea controlată a biosuprafeței implantului din titan și aliaje cu baza titan

În interacțiunea os-implant bioactivitatea presupune stimularea proceselor de **osteoinducție** (biostimulare osteogenetică a activității celulare și/sau țesutului pentru repararea)

și a proceselor de **osteoconducție** (osul este direcționat pentru a se conforma suprafeței materialului). În teza de doctorat sunt prezentate rezultate obținute la corozia acida și la oxidarea anodică a probelor din bioaliajul obținut experimental, precum și efectul acestora asupra comportamentului celular al bioaliajului Ti10Zr (capitolele 5 și 6 ale lucrării).

CAPITOLUL 4 METODOLOGIA CERCETĂRII MATERIALE, METODE ȘI APARATURA DE CERCETARE

Asimilarea de noi materiale metalice pentru implantologia orală, care răspund complexității cerințelor de utilizare ce rezultă din contactul biomaterialului cu țesuturile și substanțele biologice se face, primordial, în baza criteriului biologic.

4.1. Scopul cercetării

Tema tezei de doctorat pornește de la premise care vizează atât necesitățile clinice cât și avantajele utilizării aliajelor cu biocompatibilitate ridicată, ca premiză a îmbunătățirii durabilității implanturilor orale. Prin scopul urmarit, teza de doctorat se înscrie în categoria lucrărilor de cercetare științifică, care urmăresc identificarea modalităților de promovare a materialelor *capabile să lucreze sub constrângere biologică*, predicționând biocompatibilitatea prin proiectarea materialului și prin controlul compoziției chimice la elaborarea acestuia.

4.2. Obiectivele cercetării

Obiectivul principal al tezei de doctorat este obținerea unui nou aliaj de titan cu biocompatibilitate îmbunătățită, care să confere capacitate ridicată de osteointegrare și creșterea durabilității implantului în mediul biologic specific. Obiectivele specifice au derivat din cercetarea caracteristicilor chimice, fizice, mecanice, testarea biocompatibilității și comportamentului celular in vitro a bioaliajului obținut experimental, precum și a studiului preliminar vizând modul de biointegrare a implantului prin cercetări in vivo.

4.3. Direcții de cercetare

A: Cercetări privind obținerea bioaliajului Ti10Zr

I. Obținerea aliajului de titan cu compoziție chimică controlată de materia primă și de condițiile de elaborare speciale utilizând agregate termice și echipamente moderne la elaborare

B: Cercetarea caracteristicilor bioaliajului Ti10Zr ca și material destinat realizării implanturilor dentare

II. Caracterizarea și testarea biocompatibilității bioaliajului prin metode electrochimice moderne de evaluare a rezistenței la coroziune în medii specifice; Evaluarea comportamentului celular (studiu comparativ cu titanul pur și aliajele de titan convenționale)

III. Studiul reactivității bioaliajului Ti10Zr în sisteme biologice și electrochimice în prezența chitosanului – premiză a cercetărilor pentru construirea structurilor scaffold prin tehnicile ingineriei tisulare destinate îmbunătățirii biointegrării sistemelor implantabile

IV. Studii privind modificarea caracteristicilor biosuprafeței aliajului Ti10Zr prin metode chimice și electrochimice cu rol în îmbunătățirea osteointegrării implantului oral

V. Determinarea în condiții de laborator a comportării aliajului la prelucrări prin deformare plastică la cald și la rece; Analiza caracteristicilor fizico-mecanice care definesc biocompatibilitatea funcțională a materialului destinat realizării implanturilor orale

VI. Proiectarea și realizarea implanturilor tip șurub autoforant autofiletant, cu pasul filetului diferit; Analiza cu elemente finite a comportării la solicitări mecanice a ansamblului os – implant din Ti10Zr

VII. Studiul caracteristicilor osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr. Analize de microtomografie computerizată și studii de microscopie electronică cu scanare de electroni (SEM) pentru evidențierea procesului de integrare osoasă a implantului din Ti10Zr.

4.4. Metode, tehnici, echipamente și aparatura experimentală

Cercetarea în vederea caracterizării bioaliajului Ti10Zr și a implanturilor s-a efectuat cu echipamente și aparatură modernă, în cadrul unor societăți și instituții de învățământ superior din țară. Dintre acestea menționez: Societatea R&D Servicii și Consultanță București, Societatea TEHNOMED București, Centrul “BIOMAT” al Facultății de Știința și Ingineria Materialelor de la Universitatea Politehnica București, Societatea METAV București și IMNR București, Facultatea de Biologie a Universității București, Facultatea de Știința și Ingineria Materialelor de la Universitatea “Gheorghe Asachi” din Iași, Facultatea de Inginerie Alimentară, Laboratorul de Încercarea și Caracterizarea Materialelor de la Universitatea „Ștefan cel Mare” din Suceava, Facultatea de Științe și Mediu, Departamentul de Fizică și Departamentul de Chimie a Universității “Dunărea de Jos” din Galați, Departamentul Tehnologia Protezelor și Materiale dentare a Facultății de Medicină Dentară din cadrul Universității “Carol Davila” București, Facultate de Chimie a Universității “Alexandru Ioan Cuza” din Iași, Laboratoare de Încercări fizico-mecanice și de analiză microscopică ale S. C. A.M.Galați, Societatea de Microscopie electronică a Universității Politehnica București, Centrul radiologic Medident Dental X-Ray Institute București.

4.4.1. Echipamente utilizate la obținerea aliajului Ti10Zr

Cercetările experimentale au fost inițiate prin elaborarea aliajului Ti10Zr în cuptor cu creuzet rece (în levitație) tip Fives Celes la Societatea R&D Servicii și Consultanță București și au continuat cu procesarea aliajului pentru confecționarea de implanturi dentare în cadrul Societății S.C. Tehnomed București.

4.4.2. Echipamente utilizate la prelucrarea semifabricatelor prin deformare plastică la cald și la rece în condiții de laborator

Semifabricatul turnat, inițial cu diametrul de 18mm și lungime de 70mm, prelucrat prin strunjire a fost supus prelucrărilor prin deformare plastică la cald (extruziune la cald) și deformare plastică la rece (laminare până la diametrul de $\Phi 2,5-3,0$ mm). S-a utilizat echipamentul din dotarea Laboratorului de Tehnologia Materialelor a Facultății de Inginerie din cadrul UDJ Galați. Procesul este monitorizat cu ajutorul calculatorului electronic iar achiziția datelor se face cu un sistem performant Hottinger Spider8 (Softul Catman5.0). Cercetările privind evaluarea modificărilor structurale și de proprietăți (microdurate) în timpul prelucrărilor (turnare, extruziune la cald, laminare la rece) s-au efectuat pe probe înglobate într-o masă acrilică în vederea pregătirii și analizei metalografice.

4.4.3. Metode și echipamente de caracterizare structurală a aliajelor

Microscopia optică

Caracterizarea macro și microstructurală a bioaliajului studiat s-a efectuat la microscopul metalografic marca OLYMPUS dotat cu sistem computerizat care permite achiziția de imagini și prelucrarea acestora, aflat în dotarea Laboratorului de Metalografie a S.C. A.M. Galați și la microscopul Neophot2 din Laboratorul de Studiul Materialelor din cadrul Facultății de Inginerie a UDJ Galați.

Microscopie electronică și sistem de microanaliză chimică elementală EDX (Energy-Dispersive X-ray spectroscopy)

Caracterizarea chimică și structurală a noului biomaterial și a implanturilor realizate din acesta s-a făcut prin microscopie electronică de baleiaj (SEM). Analizele au fost efectuate utilizând microscopul electronic MagnaRay on Common SEMs – JEOL JSM-6490LV. Pentru **analiza fractografică** s-a folosit microscopul electronic cu baleiaj QUANTA INSPECT F50 prevăzut cu tun de electroni cu emisie în câmp – FEG (field Emission Gun) cu rezoluție de 1,2 nm și Spectrometru de raze X Dispersiv în Energie (EDS) cu rezoluția la MnK de 133eV.

Microscopie de forță atomică AFM

Studiul microtopografiei suprafeței obținută experimental prin coroziune acidă și prin oxidare anodică dar și a celor obținute inițial prin turnare sau turnare urmată de prelucrare mecanică s-a efectuat prin microscopia de forță atomic, folosind EasyScan2 Model AFM aflat în dotarea Laboratoarelor de cercetare ale Facultății de Știința și Ingineria Materialelor de la Universitatea Gh. Asachi din Iași.

4.4.4. Metode și echipamente utilizate pentru caracterizarea electrochimică

Pentru **studiile de coroziune electrochimică a bioaliajului** s-au efectuat determinări pe un echipament specializat (Potențostat/ Galvanostat, model PARSTAT 4000), la care a fost cuplat un modul de curenți scăzuți VersaSTAT LC, iar curbele potentiodinamice au fost achiziționate cu ajutorul software-ului VersaStudio v.2.4. S-a folosit tehnica polarizării liniare. **Studiul reactivității bioaliajului Ti10Zr în sisteme biologice și electrochimice în prezența chitosanului** s-a efectuat folosind echipamentul Potențostatul Autolab PG STAT 302N (Metrohm-Autolab), care are în componența sa software Nova 1.11. Pentru determinările de pH și conductivitate electrică s-a utilizat multimetrul electrochimic Consort 861, iar studiul probelor după testele de coroziune s-a realizat cu ajutorul unui microscop electronic de baleiaj (SEM), model VEGA II LSH, produs de TESCAN Czech Republic cuplat cu un detector EDX QUANTAX QX2 (BRUKER/ROENTEC Germania), în vederea determinării compoziției chimice elementale a suprafețelor. **Studiul comportamentului celular al bioaliajului** s-a efectuat prin microscopie de fluorescență.

4.4.5. Metode și echipamente pentru determinarea proprietăților fizico-mecanice

Pentru testele de duritate și de determinare a modulului de elasticitate Young prin metoda micro-indentării s-a folosit ultra micro-durimetrul **DUH-211S** Shimadzu pe principiul Martens.

4.4.6. Realizarea implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr

Implanturile din aliaj Ti10Zr au fost proiectate și fabricate în cadrul societății de profil S.C. TEHNOMED București conform tehnologiei cunoscute, din semifabricat turnat (lingou) debitat și prelucrat pe mașini-unelte specializate ale societății.

4.4.7. Caracterizarea osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr (Studiu preliminar)

Studiul procesului de osteointegrare a implanturilor s-a făcut pe eșantioane extrase din zona adiacentă implantului împreună cu implantul. Analiza micro CT s-a efectuată la F.M.

Medident Dental X-Ray Institute Bucuresti, iar studiile de microscopie electronică (analiză ESEM) s-au efectuat la Universitatea Politehnica București, Facultatea de Inginerie și Știința Materialelor pe echipamente moderne de investigație avansată.

CAPITOLUL 5

CERCETĂRI EXPERIMENTALE PRIVIND OBTINEREA ȘI CARACTERIZAREA ALIAJELOR DE TITAN DENTARE ÎNALT BIOCOMPATIBILE

5.1. Obținerea și caracteristicile aliajului Ti10Zr

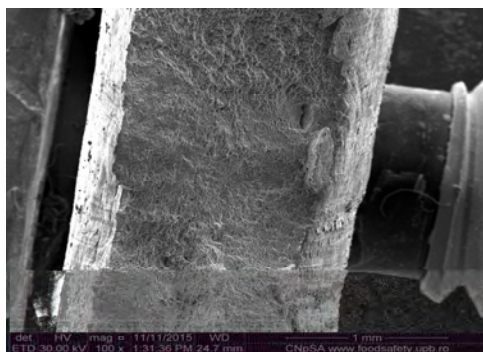
În acest capitol se prezintă condițiile de elaborare și de procesare ale noului aliaj de titan cu biocompatibilitate controlată de compoziția chimică. Pentru obținerea aliajului Ti10Zr în cuptorul de topire cu creuzet rece s-au utilizat următoarele materii prime:

- titan metalic, cu compoziția chimică: 0,20 % Fe 0,03 % N₂, 0,18 % O₂, max. 0,015% H₂, 0,08 % C, rest Ti (conform ASTM F 67);
- zirconiu metalic 99,6%, cu următoarea compoziție chimică: 0,01 % Fe; 0,035 % Si; 0,03 % Mo; 0,05 % W; 0,01 % Ti; 0,02 % Ni; 0,02 % O₂; 0,01 % C; 0,0015 % H₂; 0,01 % N₂; 0,2 % Nb; rest.

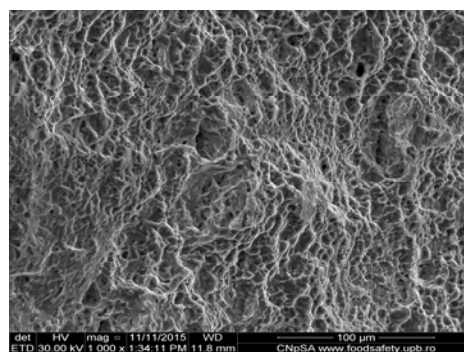
Din semifabricatul obținut s-au realizat epruvete standard pentru studiul caracteristicilor fizico-mecanice ale bioaliajului și a unor mărimi mecanice caracteristice importante precum: modulul de elasticitate, lucru de deformare plastică, lucru de deformare elastică, tendința la fluaj, tendința de relaxare, capacitate de ecruisare a materialului, etc.

Analiza fractografică a bioaliajului Ti10Zr

În figura 5.19 sunt prezentate fractogramele specifice probei din bioaliaj Ti10Z care atestă caracterul ruperii suprafețelor analizate. La scară macroscopică acestea confirmă buna comportare la prelucrările prin deformare plastică la cald și la rece a bioaliajului.



X100 (a).



X1000 (d).

Fig.5.19. Fractograme caracteristice ruperii ductile ale probelor din bioaliajul Ti10Zr (Analiza SEM la diferite mărimi)

5.2. Influenta prelucrarilor metalurgice la cald si la rece asupra structurii si caracteristicilor fizico-mecanice ale aliajului Ti10Tr [58, 59]

Pentru studiul comportării bioaliajului la prelucrările metalurgice prin deformare plastică la cald și la rece, semifabricatul inițial cu diametrul de 18mm și lungime de 35mm prelucrat prin strunjire a fost supus încălzirii la temperatura de 850°C (domeniul de temperaturi în care este stabilă soluția solidă β cu o plasticitate mai bună) și extruziunii la cald la diametrul de 10mm [59]. Prin a doua extruziune la cald semifabricatul a fost adus la diametrul $\Phi 5\text{mm}$, iar în final prin laminare la rece, în calibre cu diametrul respectiv de $\Phi 4\text{mm}$ și $\Phi 3,0\text{mm}$. Valorile rezultate la încercarea durtății Vickers cu sarcini mici HV_{100} (fig.5.24) ca și analiza microstructurală (Fig.5.25a,b) indică o îmbunătățire importantă a proprietăților mecanice de rezistență. Finisarea structurii obținută la deformarea plastică determină o creștere cu circa 50% a proprietăților de duritate și rezistență.

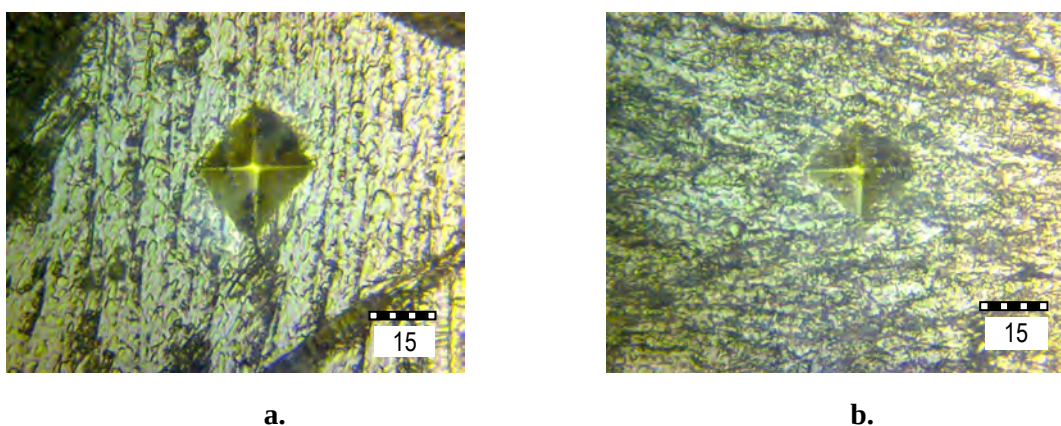


Fig.5.24. Aspecte microstructurale de la determinarea microdurtății Vickers: a) - microdurtate 212HV100 pe semifabricat turnat cu diametrul de 18,5mm, b) - microdurtate 306HV100 pe semifabricat extrudat la diametrul de 5mm

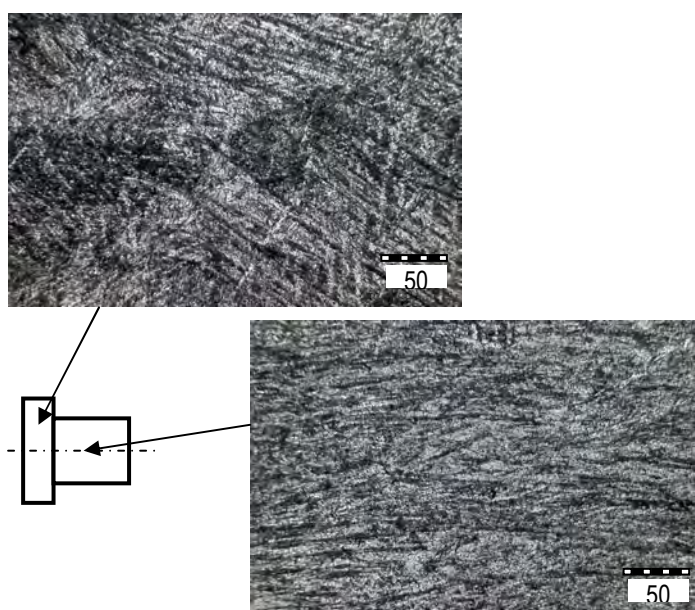


Fig. 5.25.a. Aspecte microstructurale ale bioaliajului Ti10Zr, pentru extrudat 1 de la $\Phi 18\text{mm}$ la $\Phi 10\text{mm}$, (microscopie optică, X200)

5.3. Evaluarea biocompatibilitatii aliajului Ti10Zr prin determinarea rezistenței la coroziune în medii care simulează condițiile mediului oral

Parametrul de evaluare cantitativă a proceselor de degradare a metalelor și aliajelor prin coroziune este viteza de coroziune, care exprimă rata de corodare a unui metal sub influența agentului coroziv. Prin metodele electrochimice se evaluează cantitatea de metal corodată prin măsurarea curentului debitat în acest proces. *Viteza de coroziune* se obține raportând această cantitate la suprafața (S) și timpul (t).

5.3.1. Materiale. Metode și condiții experimentale - Pentru determinarea rezistenței la coroziune a bioaliajului Ti10Zr s-a folosit tehnica polarizării liniare. Pentru obținerea curbelor de polarizare liniare s-au efectuat măsurarea potențialului de circuit deschis (E_{OC}) și trasarea curbelor de polarizare potențiodinamice de la (-1 V) (vs OC) la (+1V) (vs SCE), cu o rată de scanare de 1 mV/s. Datele experimentale obținute au permis formularea următoarelor concluzii:

- aliajul prezintă cea mai scăzută valoare a densității de curent la testarea în soluție Hank (198,587 nA) urmată, în ordine crescătoare de cele înregistrate la imersarea probelor în soluție Fusayama- Mayer, soluție Ringer și acid citric,
- rata de coroziune (CR) are valoarea cea mai mică la testarea în soluție Hank (1,815 μm) urmată, la valori apropiate, în soluția Fusayama- Mayer și soluție Ringer,
- indiferent de electrolitul utilizat (cele patru soluții de salive artificiale simulând condițiile mediului oral), la valori mai mari de 250 mV se manifestă o tendință clară de pasivare a aliajului, cu valori ale curenților de coroziune foarte apropiați.

5.4. Studiul reactivității bioaliajului ti10zr în sisteme biologice și electrochimice în prezența chitosanului

5.4.1. Rolul chitosanului ca peliculogen de protecție

Datorită structurii sale, chitosanul a fost investigat în ingineria multor țesuturi. Este un polizaharid linear pe bază de D-glucozamină și N-acetil-D-glucozamină, gradul de de acetilare este de 70-80% , fiind un polimer în care grupa $-\text{NH}_2$ liberă predomină (când toate grupele amino sunt acetilate, polimerul se numește chitină).

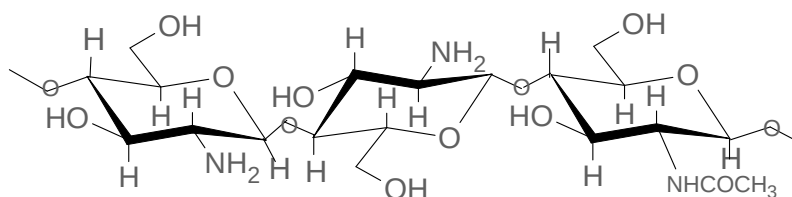


Fig.5.44. Structura chimică a chitosanului [61]

Rolul chitosanului ca peliculogen de protecție, cu activitate pasivantă a materialelor biocompatibile din sisteme implantabile se explică prin utilizarea acestuia sub forma unui hidrogel coloidal. Scopul cercetărilor este caracterizarea comportării la coroziune electrochimică a bioaliajului Ti10Zr, în prezența chitosanului. S-au determinat caracteristicile comportării aliajului în sisteme biologice tip ser fiziologic (SF) și soluții acide Ringer (RAS), în prezența sau absența nanodispersiilor de chitosan cu grad ridicat (CH), respectiv grad scăzut de polimerizare (CL). Rezultatele obținute vor ghida cercetările viitoare pe coordonatele priorităților medicinei regenerative prin tehnicile ingineriei tisulare. În studiu s-au folosit 5 probe de Ti10Zr tip pastilă cu diametrul de 20mm și înălțimea de 3mm, înglobate în rășină epoxidică, cu suprafața inferioară șlefuită fin, iar cea superioară legată la un fir colector din cupru izolat. Pentru studiul comportării electrochimice toate experimentele au fost efectuate la temperatura laboratorului ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) folosind o celulă electrochimică cu 3 electrozi conectată la Potențostatul Autolab PG STAT 302N (Metrohm-Autolab), care are în componența sa software Nova 1.11. Ca medii cercetate s-au utilizat următoarele soluții: a. chitosan de masă molară joasă (30.000-50.000 g/mol) în soluție apoasă de acid acetic (CL-chitosan low), b. chitosan de masă molară ridicată (190.000-410.000 g/mol) în soluție apoasă de acid acetic (CH-chitosan high), c. ser fiziologic (SF), 0.1538M NaCl (0.9% gr.), d. soluție Ringer acidulată cu acid sulfuric (RAS), cu pH = 1.00. După testele de coroziune, cele 5 probe au fost analizate cu ajutorul unui microscop electronic de baleiaj, SEM, cuplat cu un detector EDX, în vederea determinării compoziției chimice elementale a suprafețelor. Determinările electrochimice evidențiază faptul că bioaliajul Ti10Zr prezintă o foarte bună rezistență la coroziune în mediile studiate. Determinarea parametrilor coroziunii (ex. viteza de coroziune, v_{cor} și rezistența la polarizare, R_p) din curbele potențiodinamice arată că bioaliajul Ti10Zr este foarte stabil în mediile cercetate. În plus studiul efectuat relevă următoarele aspecte:

- prezența chitosanului în sistemul de imersie apos, slab acid (acid acetic), prin structura membranară de hidrogel formată in situ la suprafața aliajului **are rol pasivant**
- prin voltametrie ciclică, voltametrie liniară și spectroscopie de impedanță electrochimică s-a pus în evidență faptul că bioaliajul Ti10Zr este foarte stabil în mediile considerate, după imersarea imediată viteza de coroziune crescând în ordinea: SF < RAS < CL < CH, iar la 24 de ore de la imersare are loc pasivarea aliajului
- prezența în mediile de chitosan a ionilor acetat protejează suprafața materialului implantabil (Ti10Zr), care joacă rolul de catalizator în procesul de oxidare al acidului acetic iar rezistența la coroziune a acestui bioaliaj este mult mai bună decât a Ti pur

- rezultatele analizei prin microscopie electronică de baleaj (SEM) se corelează foarte bine cu datele obținute prin voltametrie ciclică (CV), voltametrie liniară (LV) și spectroscopie de impedanță electrochimică.
- evaluarea din spectre EDX a compoziției chimice evidențiază foarte bine diferența între cele două peliculogene formate la suprafața aliajului, cel cu masă molară scăzută depus într-o concentrație mai mare, față de cel cu masă molară înaltă depus într-o concentrație mai mică (strat subțire).

5.5. Modificarea controlată a biosuprafeței probelor din Ti10Zr prin metode chimice si electrochimice

Așa cum s-a arătat în capitolul3, studiile histologice au evidențiat creșterea osului trabecular direct pe suprafața implantului de titan, în cazul unor suprafețe rugoase și poroase, care favorizează adeziunea fibrinei ce permite, ulterior, apozitia osoasă [62,63,64,65]. Studiul de față relevă posibilitatea îmbunătățirii bioreactivității și bioactivității implanturilor dentare realizate din aliajul Ti10Zr. Eșantioane din acest aliaj au fost procesate superficial prin metode chimice si electrochimice (coroziune acidă, oxidarea anodică) în vederea activării interacțiunii țesut – metal. Operația de oxidare anodică s-a efectuat pe o instalație de laborator din cadrul IMNR Bucuresti formată, în principal, dintr-o celulă electrolitică alimentată de la o sursă de tensiune continuă de 150V/10A. S-a lucrat la o tensiune continuă constantă de 30V.

5.6. Evaluarea biocompatibilității prin testarea in vitro a bioaliajului Ti-10Zr; Studiu comparativ cu titanul pur (CpTi) si aliajele de titan convenționale (Ti6Al4V)

După operațiunile de corodare acidă și oxidare anodică probele au fost supuse testelor de evaluare a comportamentului celular alături de esantioane din același material (Ti10Zr) în stare brut turnat și turnat + prelucrare mecanică a suprafeței și probe din Cp-Ti și Ti grad4.

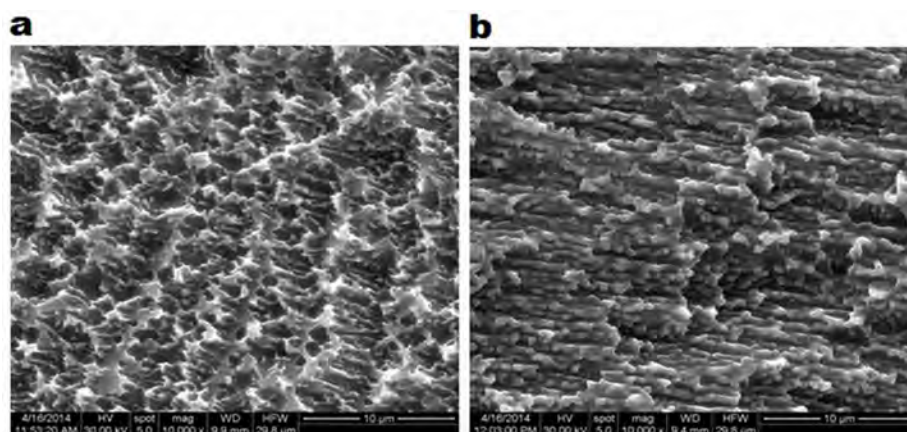


Fig.5.66. Aspecte microscopice (SEM) ale morfologiei suprafeței probei corodate (a) și anodizată /oxidare anodică (b)

Citotoxicitatea s-a determinat prin expunerea osteoblastelor G292 și evaluarea nivelului de LDH eliberat în mediul extracelular ca măsură a gradului de inhibare a creșterii celulare cauzate de materialul testat (fig.5.67)[66]. Testele de evaluare a *adeziunii osteoblastelor* pe suprafața probelor au indicat o bună adeziune a osteoblastelor pe suprafața probelor din aliajul Ti10Zr în starea turnat și prelucrat doar prin șlefuire, celulele prezentând un citoschelet de actină bine organizat, cu prelungiri citoplasmatiche ce interconectează celulele învecinate (fig.5.68). Cuantificarea fluorescenței GSH-CMF din celulele aderate pe suprafața materialului Ti10Zr a arătat că nivelul GSH nuclear și cel citoplasmatic este similar controlului (5.72)[66].

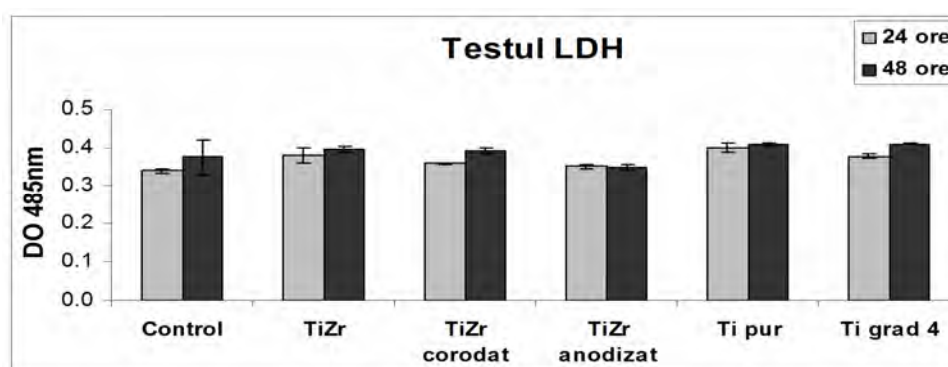


Fig.5.67. Evaluarea comparativă a nivelului LDH eliberat de osteoblastele G292 în mediu după 24 și 48 ore de cultivare a celulelor pe TCPS (Control) sau în prezența materialelor Ti10Zr și Cp-Ti. Rezultatele experimentale prelucrate statistic sunt exprimate ca valori medii $\pm$ SD (n=3)

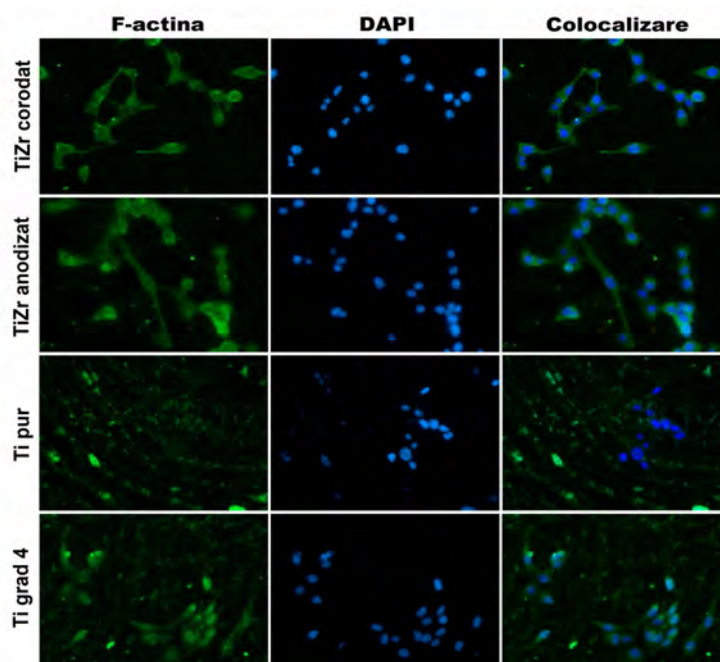


Fig.5.69. Evidențierea citoscheletului de actină prin marcarea fluorescentă a F-actinei cu faloidina-FITC (contracolorare nuclei cu DAPI) în osteoblastele crescute timp de 48 ore pe suprafața materialelor Ti10Zr, (corodat acid, oxidat anodic) și Cp-Ti grad4 (Scala de măsură= 50 μ m)

Nivelul GSH crescut dovedește faptul că suprafața materialului stimulează proliferarea celulară după 48 ore de cultivare, datorită proprietăților intrinseci ale aliajului, ce oferă condițiile necesare unei bune creșteri celulare (fig. 5.73).

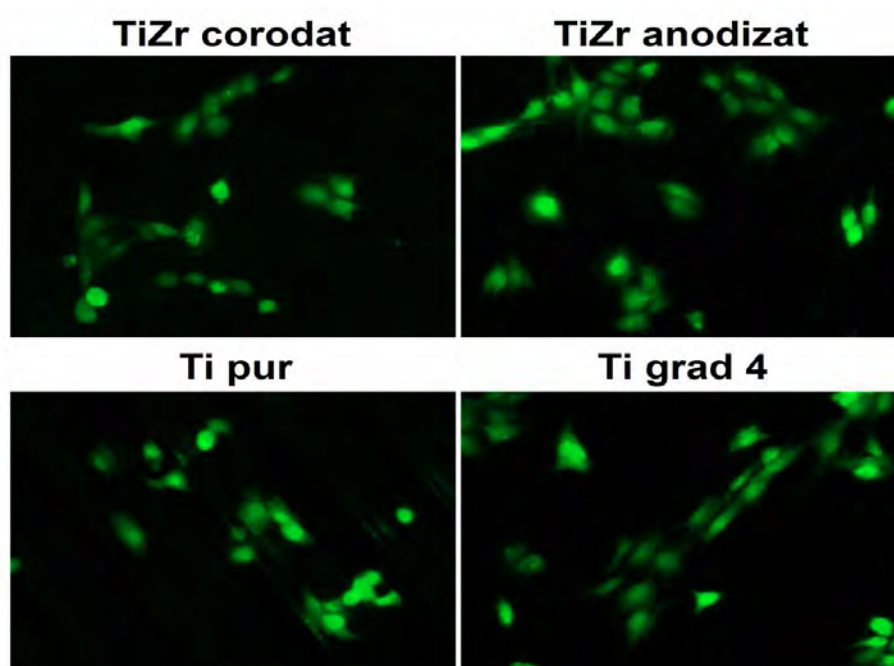


Fig. 5.72. Distribuția GSH determinată prin marcarea fluorescentă cu CMFDA la nivelul osteoblastelor crescute timp de 48 ore pe suprafața materialelor de TiZr sau titan simplu

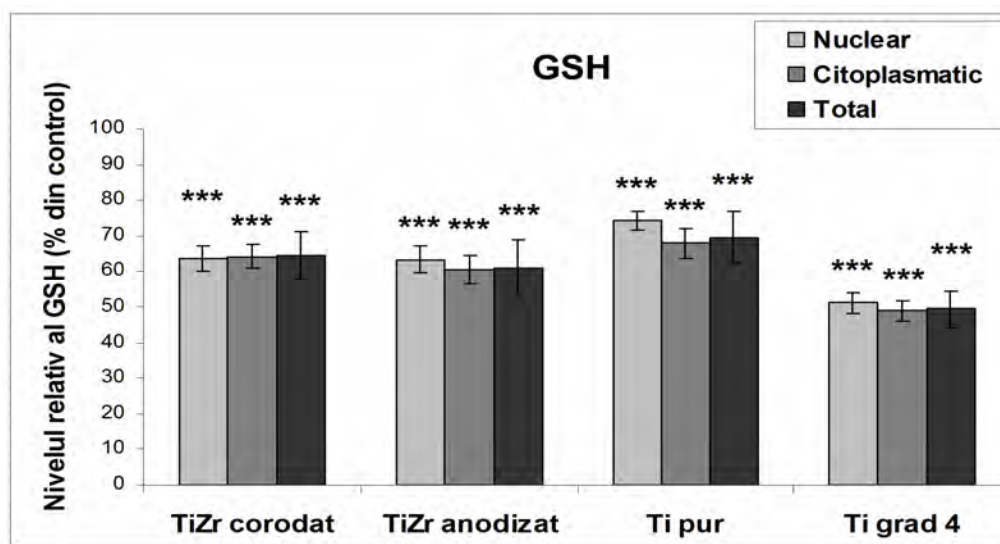


Fig.5.73. Nivelul GSH în osteoblastelor crescute timp de 48 ore pe suprafața materialelor de Ti10Zr (acid corodat, oxidat anodic) sau titan pur raportat la cel al celulelor control (în absența oricărui material). Scala de măsură= 50 μ m. Rezultatele experimentale prelucrate statistic sunt exprimate ca valori medii $\pm$ SD (n=3) raportate la TCPS. *** $p < 0.001$

Luată împreună, rezultatele studiului in vitro demonstrează biocompatibilitatea aliajului Ti10Zr și confirmă eficiența acestuia de a induce atașament și proliferarea osteoblastelor umane.

Proprietăților sale biologice dovedite (absența citotoxicității) îl recomandă ca biomaterial pentru fabricarea dispozitivelor medicale, cum ar fi implanturile dentare.

CAPITOLUL 6

PROIECTAREA ȘI REALIZAREA IMPLANTURILOR DENTARE DIN ALIAJ Ti10Zr

6.1. Principii de proiectare și criterii fundamentale pentru obținerea osteointegrării implantului dentar

Există în prezent o tendință spre utilizarea procedurii de implantare într-o singură etapă împreună cu un protocol de încărcare imediat. Însă estede subliniat faptul că indiferent de modul de încărcare, imediat sau tardiv, stabilitatea inițială a implantului este dată de apozitia de os după momentul imediat post-implantare [67,68,69,70,71] și este influențată de o serie de factori dintre care amintim cu prioritate cantitatea și calitatea osului (densitatea osoasă), caracteristicile geometrice ale implantului și tehnica chirurgicală [72]. Sunt numeroase studiile care dovedesc că stabilitatea primară a implantului joacă un rol fundamental în obținerea osteointegrării acestuia. Design-ul implantului, în principal proiectarea geometriei și topografia suprafeței are în vedere reducerea microdeplasărilor, adică asigurarea unei stabilități inițiale.

6.2. Abordări moderne în concepția și fabricația sistemelor de implanturi dentare

Implantul dentar tip șurub introdus de către P.I. Branemark în anul 1965 este astăzi frecvent întâlnit în practica implantologică. Folosit la început cu suprafața netedă, prelucrată prin tehnologia acoperirii cu oxid, noile tehnici au avut la bază modificarea controlată a suprafeței implantului. Între soluțiile inovative de design și procesare a suprafeței pentru îmbunătățirea durabilității implantului dentar se cunosc:

- **Implant dentar din titan structurat în zona coronară și suprafață osseo connect (OCS)[73]** caracterizat prin *conexiunea tub-în-tub* și *suprafața* obținută prin sablare (fig.6b) și tratament (atac) acid la temperatură înaltă (fig6.c) cu excelente proprietăți hidrofile asigură precondițiile pentru o buna osteointegrare.

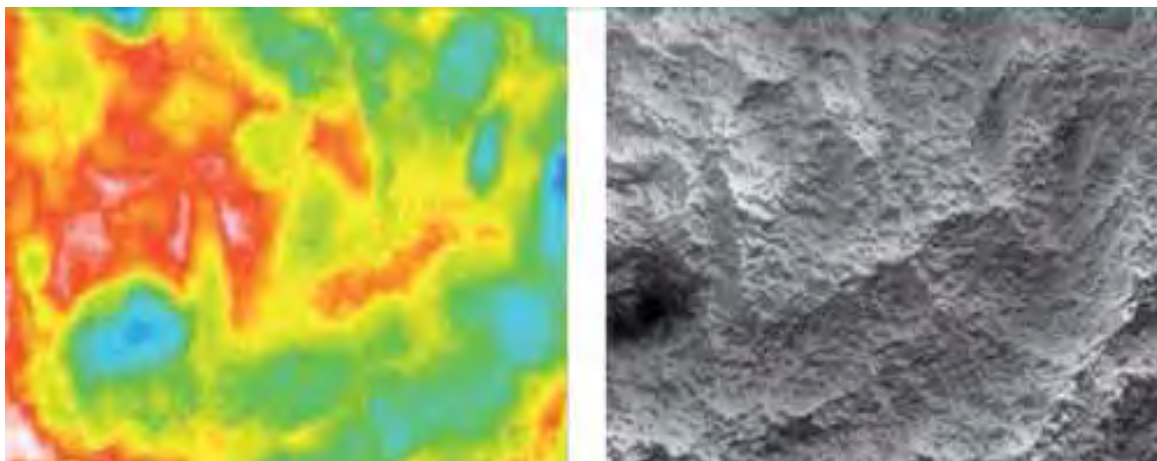


Fig.6.4.b. Aspectul microscopic al suprafeței obținută prin sablare

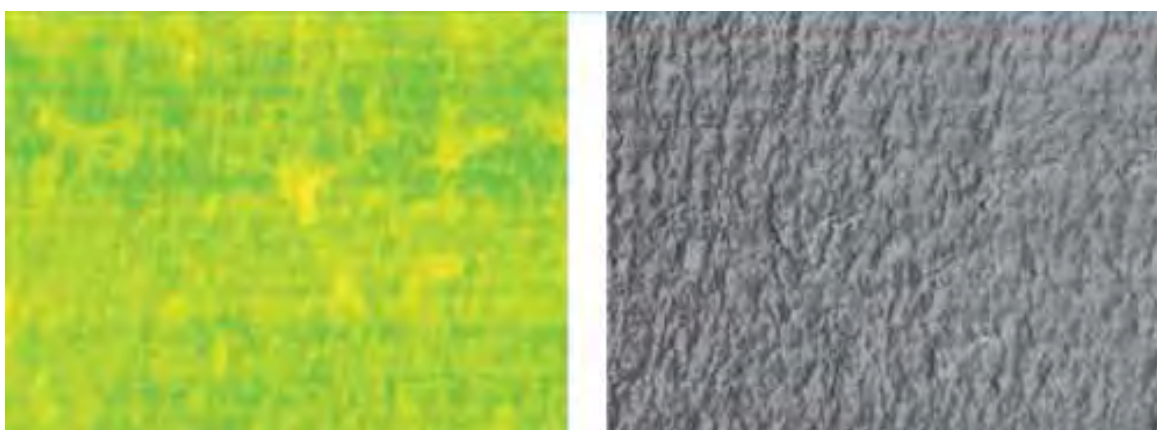


Fig.6.4.c. Aspectul microscopic al suprafeței obținută prin atac acid la temperatură ridicată

- **Implantul Trabecular Metal** [74] - cea mai nouă descoperire în domeniul implantologiei dentare, singurul implant cu structură tridimensională (3D) (fig.6.6), care imită arhitectura celulară osoasă (80% porozitate) și topografia nanotexturată sistematică a zonelor superficiale. Practic, structura trabeculară a implantului face ca osul să se formeze în interiorul acestuia, rezultând astfel un corp comun între implant și osul uman.



Fig.6.6. Trabecular Metal implant care imită arhitectura osoasă [74]

Sunt implanturi care au o conexiune autoblocantă (așa numită *Friction – Fit*), care creează o sudură rece fără spațiu și fără microdeplasare. Design-ul modern a revoluționat conceptual teoria osteointegrării introducând noțiunea de **osteoincorporare** (creșterea țesutului osos inclusiv în structura implantului).

- **Implant de osteosinteză [75]**

Implanturile de osteosinteză cu următoarele tipuri: **a.** Implantul soft tissue level, **b.** Implantul bone level, c. Implantul Roxolid, ultima generație și vârful de lance al casei producătoare (Straumann), brevetat în anul 2009. Este considerat cel mai nou implant cu tratamentul suprafeței hidrofil, cu o perioada de osteointegrare de două ori mai mică față de celelalte sisteme de implant. SLA activ este singura textură de suprafață cu efect osteoinductiv din lume.

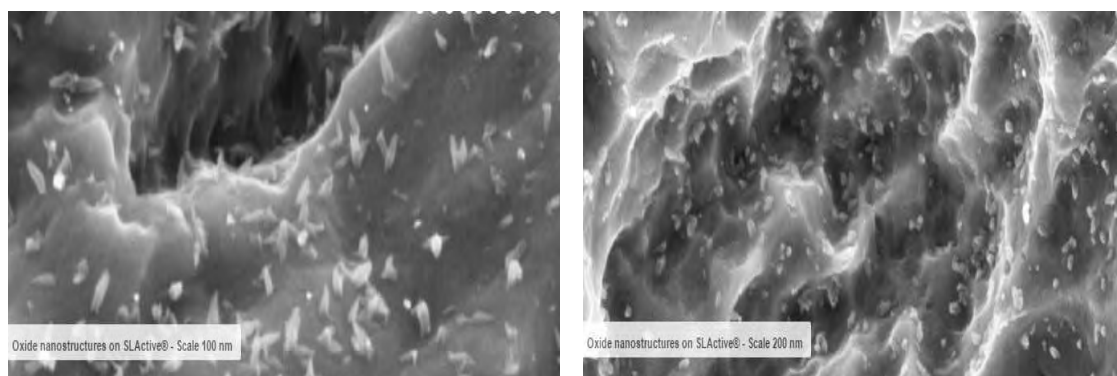


Fig.6.11. Aspecte microscopice - Oxid nanostructurat pe suprafața SLA activă [75]

6.3. Proiectarea și realizarea implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr

6.3.1. Caracteristici de formă și dimensionale. Desene de execuție ale implantului și ale componentelor aferente implantării

Implanturile din aliaj Ti10Zr au fost proiectate și fabricate în cadrul societății de profil S.C. TEHNOMED București. Au fost proiectate implanturi tip șurub autoforant autofiletant cu pasul filetului de 0,8 și respectiv de 0,5mm, conform desenelor de execuție prezentate în planșele anexate. S-au realizat implanturi de tip șurub autofiletant autoforant cu pasul filetului diferit având geometria și caracteristicile dimensionale redate în figurile 6.16.

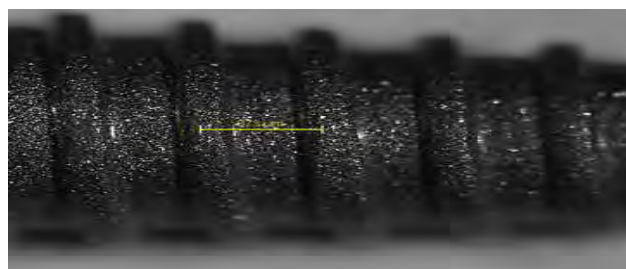
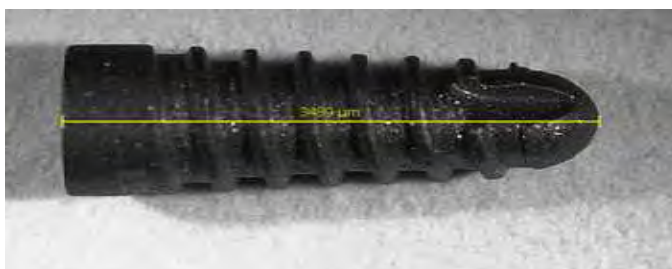
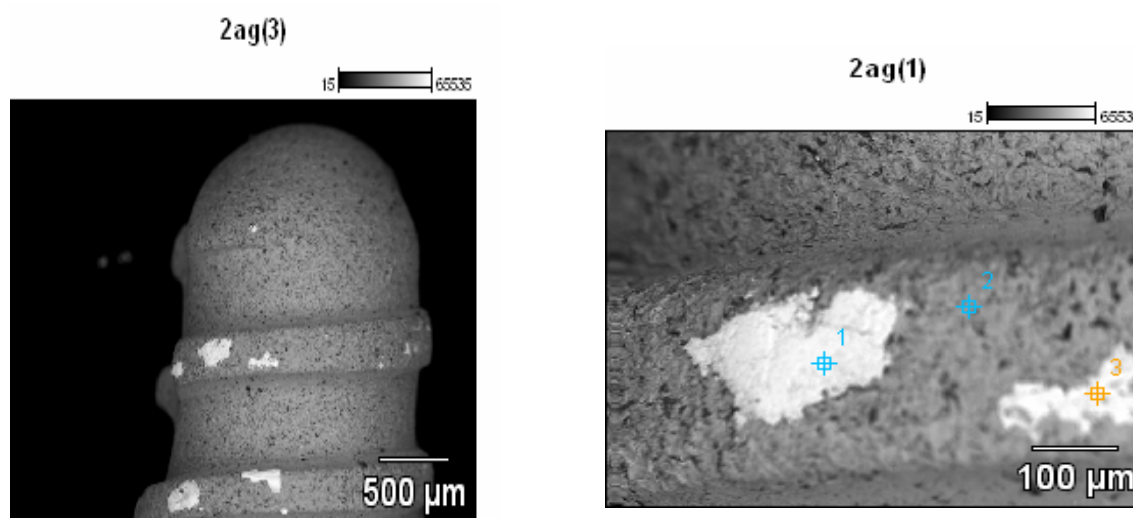




Fig.6.16. Caracteristici dimensionale ale filetului implantului din aliaj Ti10Zr tip șurub autofiletant (filet cu pasul 0,5mm)

6.4. Acoperiri cu efect antibacterian a implanturilor din aliaj Ti10Zr

Evoluția metodelor moderne de investigație și analiză, cum ar fi izotopii radioactivi și microscopia electronică au permis explicarea mecanismului antibacterian al argintului (Fox și Modak, 1974; Feng și colab, 2000). Depunerea chimică s-a realizat astfel: 100ml de soluție 2% AgNO_3 s-a tratat cu 50 ml soluție 5% NaOH și apoi precipitatul rezultat s-a dizolvat, adăugând 50ml soluție 2 % NH_3 . Probele experimentale au fost supuse analizei de microscopie electronică cu scanare de electroni (SEM) și analiză elementală EDX. Rezultatele obținute care au pus în evidență prezența argintului, particule microdispersate cu morfologii și grade de dispersie dependente de condițiile tehnologice de obținere a depunerii chimice. Particule cu mare compactitate și un grad de dispersie mare se obțin în condițiile încălzirii soluției la temperaturi de cca 50°C , mențineri de cca 10 minute cu agitare și adaosuri de aldehidă formică în picătură.



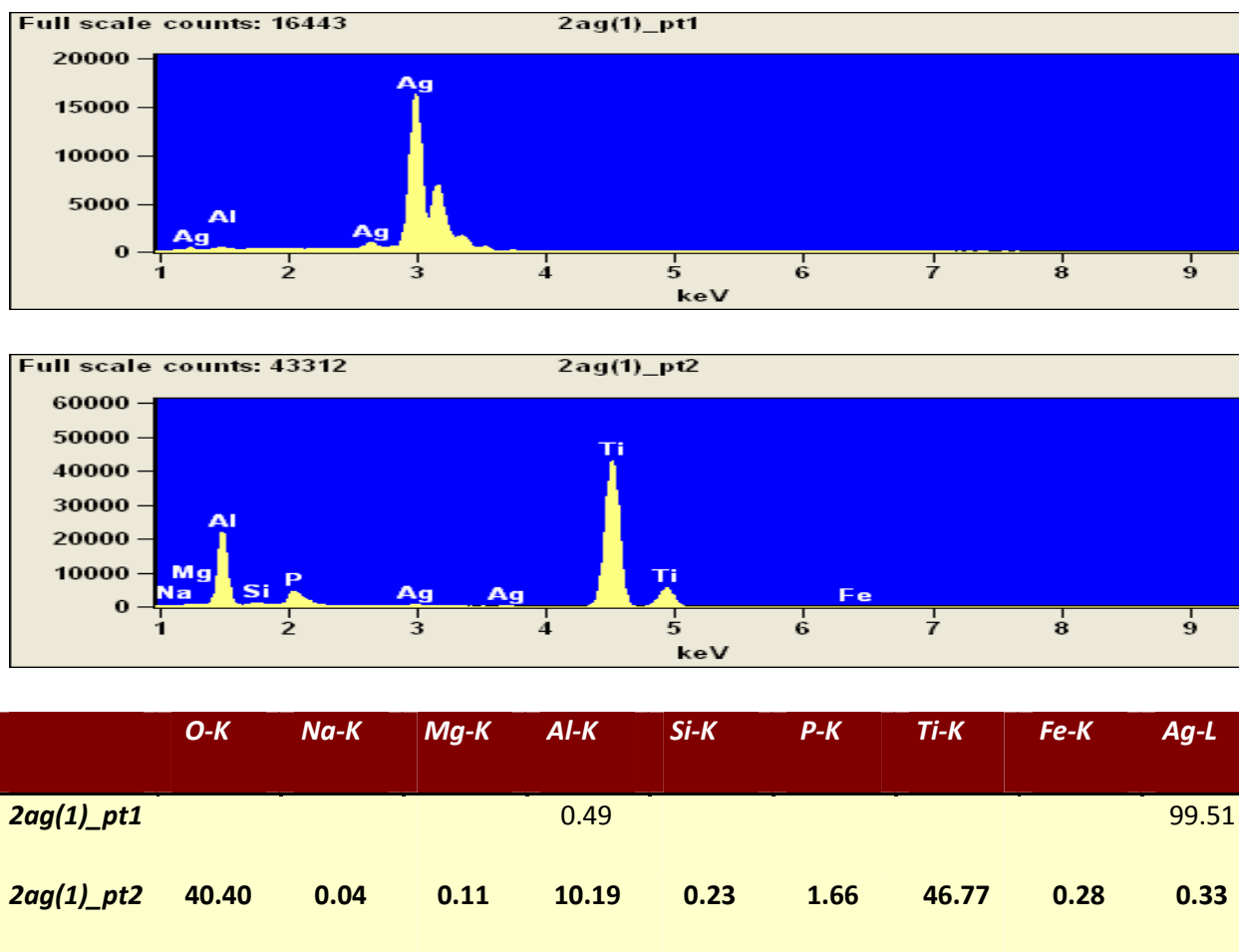


Fig. 6.23. Aspecte microstructurale SEM și analiză EDX (implant1/filet cu pasul 0,8mm, 10 minute de menținere în soluție cu agitarea soluției și cu încălzire la 50°C)

CAPITOLUL 7

ANALIZA CU ELEMENTE FINITE A COMPORTĂRII LA SOLICITĂRI MECANICE A ANSAMBLULUI OS – IMPLANT Ti10Zr

7.1. Scopul și eficiența analizei cu elemente finite - Considerații generale

Analiza cu elemente finite (AEF) aplicată structurilor este o metodă multidisciplinară, care are ca principal obiectiv modelarea și descrierea comportării mecanice a structurilor cu geometrie complexă, cu avantajul simplității conceptelor de bază ce includ anumite ipoteze, simplificări și generalizări.

7.2. Motivația studiului comportării la solicitări mecanice a ansamblului os – implant din bioaliaj Ti10Zr prin Metoda cu Elemente Finite (MEF)

Modelarea numerică folosind metoda elementelor finite a devenit una dintre cele mai utilizate și de succes metode pentru rezolvarea problemelor legate de implanturile dentare [76,77]. Studiile numerice folosind **MEF** pentru modelarea ansamblului implant-os realizate în prezent, adoptă o serie de ipoteze simplificatoare [78]. Față de acestea s-au realizat condiții

îmbunătățite, prin *studiul comportării la solicitări în regim dinamic și prin considerarea unei geometrii originale a implantului (cap.6).*

7.3. Descrierea modelului cu elemente finite. Analiza 2D a comportării la solicitarea cu o forță aplicată pe direcția axei dintelui

Având în vedere direcția de aplicare a forței, am putut realiza doar **modelul 2D** fără ca rezultatele analizei să fie afectate de această simplificare [79]. De asemenea, am ținut cont de simetria ansamblului implant- os și am creat modelul cu elemente finite pentru jumătatea secțiunii ansamblului, cu scopul reducerii duratei de calcul. Forța totală a fost definită sub forma unei forțe elementare aplicată în nodurile de pe suprafața superioară a implantului (forța elementară este egală cu forța totală împărțită la numărul de noduri – 10 noduri de pe suprafața superioară a implantului). Deplasarea relativă implant - os a fost considerată nulă, conform uneia dintre ipotezele simplificatoare. Caracteristicile de material din modelul cu elemente finite au fost definite prin valorile modului lui Young și a coeficientului lui Poisson astfel: pentru implant din aliajul Ti10Zr: $E=94\,200\text{ MPa}$, coef. Poisson $=0,33$; pentru (os): $E=13700\text{ MPa}$, coef. Poisson $=0,3$. Caracteristicile de material pentru implant au fost determinate în urma încercărilor mecanice realizate pe materialul propus în cadrul tezei de doctorat (**vezi cap.5**), iar caracteristicile de material au fost luate din literatura de specialitate [79]. Condițiile la limită impuse ansamblului au fost: deplasare nulă pe direcția axei x pentru toate nodurile aflate pe latura din stânga ansamblului, pentru a defini apartenența acestora la axa de simetrie a ansamblui; blocarea tuturor deplasărilor la nivelul nodurilor aflate la baza ansamblului, pentru a materializa integrarea ansamblului în os. Am considerat următoarele cazuri de solicitare:

Cazul 1: Forța totală, aplicată în regim static, pe direcția verticală a fost de 170 N, luând în considerare valorile din analizele efectuate în literatura de specialitate, unde forța verticală maximă, aplicată în regim static, a fost de 250 N [76] iar cea aplicată la 45^0 a fost de 170 N [77].

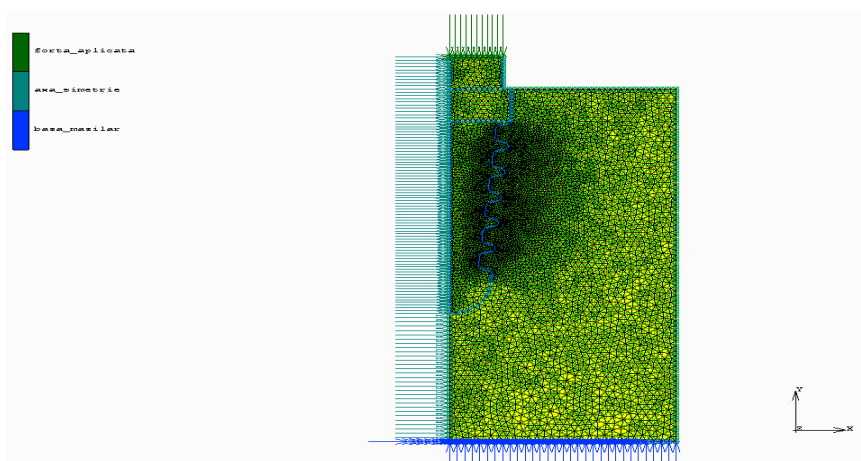


Fig. 7.1. Modelul cu elemente finite al ansamblului implant - os

Cazul 2: Forța totală, aplicată în regim static, pe direcția verticală a fost de 250 N, valoarea maximă indicată în studiile anterioare.

Cazul 3: Forța totală, aplicată în regim dinamic, pe direcția verticală a fost de 250 N. Numărul de cicluri de solicitare s-a considerat egal cu 5.

Cazul 4: Forța totală, aplicată în regim dinamic, pe direcția verticală a fost de 250 N. Numărul de cicluri de solicitare s-a considerat egal cu 11.

7.4. Rezultate și Discuții. Concluzii

Analiza rezultatelor obținute pentru cele 4 cazuri de solicitare (statică și dinamică) au evidențiat următoarele:

- ❖ zona cea mai afectată este zona de sub implant; valoarea maximă a tensiunii echivalente Von Mises este 101,1 MPa, în cazul 1 de solicitare, mai mică decât 170-190 MPa considerată limita fiziologică [76];
- ❖ tensiunea echivalentă Von Mises și componenta tensorului Cauchy a tensiunilor au aceeași valoare maximă în zona de sub implant în cazul solicitării statice, cel al solicitării dinamice, la aceeași forță axială aplicată;
- ❖ deformația elastică echivalentă înregistrează o ușoară creștere (de la 0,0774 la 0,07758) în cazul trecerii de la solicitarea statică la cea dinamică, pentru aceeași forță axială aplicată;
- ❖ valorile maxime pozitive (tensiuni de întindere) înregistrate de componenta σ_{yy} al tensorului Cauchy al tensiunilor în unele zone asociate inserției zonei filetate a implantului, nu depășesc valoarea maximă a limitei la rupere a materialului osos, ceea ce indică faptul că nu există pericol de apariție a fisurilor.

CAPITOLUL 8

CERCETARI IN VIVO ASUPRA PROCESULUI DE OSTEOINTEGRARE A IMPLANTULUI DENTAR DIN ALIAJ Ti10Zr (STUDIU PRELIMINAR)

8.1. Cercetări in vivo privind osteointegrarea implanturilor dentare din aliaje de titan

“Conexiunea structurală și funcțională directă între osul viu și suprafața implantului în sarcină” care definește osteointegrarea implantului (**Williams O’Brien**) a fost pusă în evidență prin observații microradiografice și prin analiza de microscopie cu scanare de electroni. Obținerea unei ancorări solide a implantului în os, respectiv a osteointegrării, fără interpunere de

țesut conjunctiv fibros necesită îndeplinirea unor condiții, dintre care esențială este aceea a utilizării **unui material cu biocompatibilitate ridicată**.

8.2. Caracteristicile osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr (Studiu preliminar)

Studiul experimental s-a efectuat folosind cele două tipuri de implanturi din aliajul studiat (tip1- implant tip șurub cu pasul filetului 0,8mm și tip2- implant tip șurub cu pasul filetului 0,5mm). S-au inserat chirurgical în femur de iepure cele două tipuri de implanturi realizate din bioaliajul Ti10Zr, forma și dimensiuni geometrice descrise în capitolul6 (fig.6.17, fig.6.17) .

8.2.3. Prelevarea probelor biologice

Evaluarea procesului de osteointegrare a implanturilor s-a făcut la 12 luni de la implantare. Eșantioane extrase din zona adiacentă implantului împreună cu implantul au fost pregătite și menținute în soluție de glutaraldehida 37% în vederea efectuării analizelor microradiografice (analiza micro CT efectuată la F.M. Medident Dental X-Ray Institute Bucuresti) și studii de microscopie electronică (analiză ESEM efectuată la Universitatea Politehnica București, Facultatea de Inginerie și Știința Materialelor).

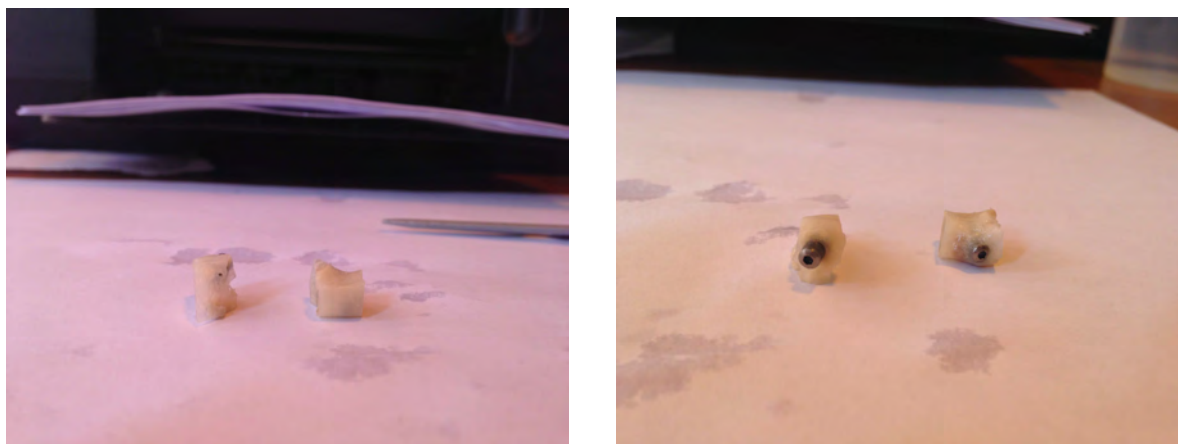


Fig. 8.6. Eșantioane extrase din zona adiacentă implantului împreună cu implantul

8.2.4. Rezultate experimentale și discuții

Aspectele microradiografice sunt prezentate în fig. 8.1, 8.3 și 8.7 iar aspectele microscopice ale interfeței implant-țesut obținute pe zona față-verso a implanturilor sunt prezentate în fig.8.7 și 8.8.

8.2.4.1. Analiza micro CT

PROBA1 (IMPLANT TIP1)

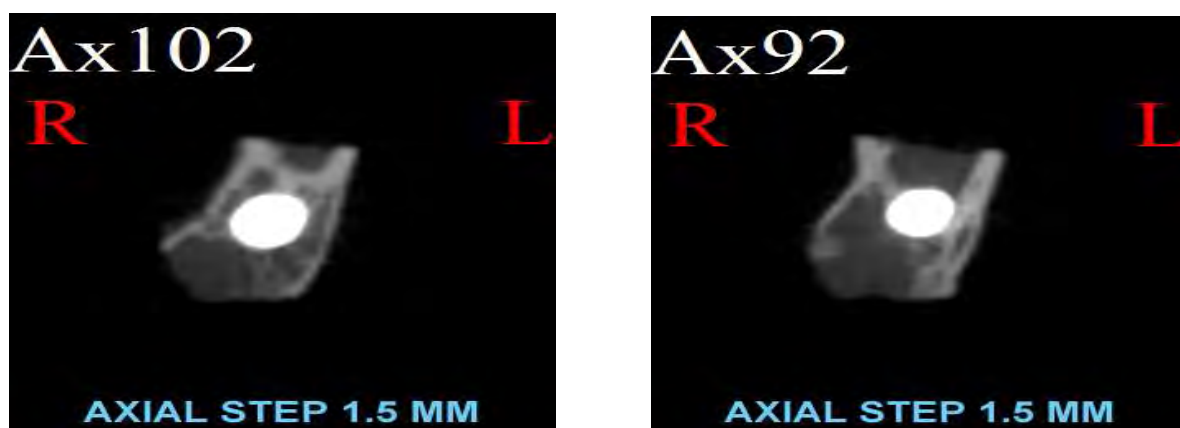


Fig.8.1. Imaginile de analiza micro-CT realizate perpendicular pe proba 1 arată acoperirea in totalitate cu țesut osos

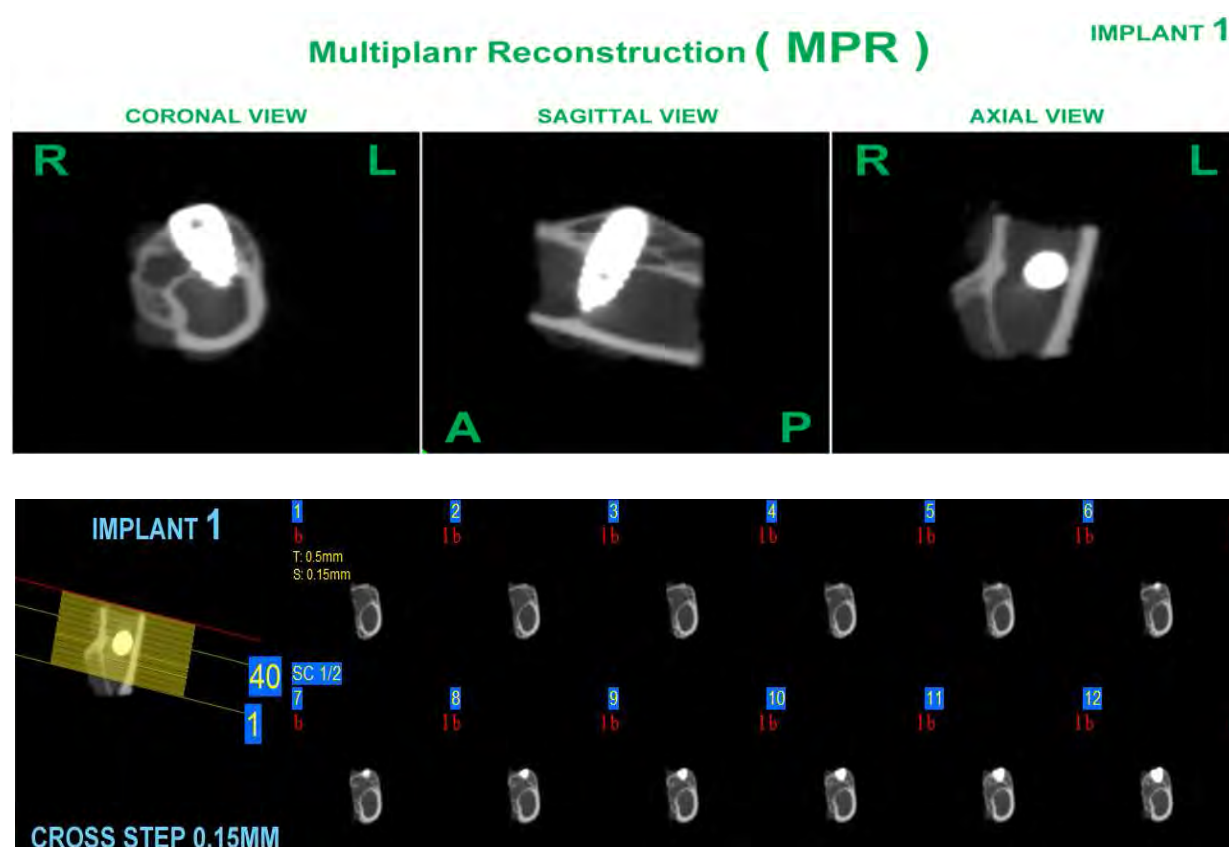


Fig.8.3. Imaginile de analiza micro-CT realizate longitudinal pe proba 1 arată acoperirea in totalitate cu țesut osos atat la nivelul corticalei diafizareii cât și medulare

IMAGINI 3D



Model1

Model2

Fig.8.7. Imaginile de reconstrucție tridimensională (3D) realizate după suprapunerea imaginilor de microanaliza CT indică o osteointegrare completă la 12 luni atât a probei 1 cât și a probei 2. Ele evidențiază și diferențierea de osteointegrare a unui implant inserat la nivel juxtaosos (bone level) așa cum este cazul implantului din proba 1 față de un implant supraosos așa cum este cazul implantului din proba 2.

8.2.4.2 Analiza prin microscopie electronică SEM

A fost analizată morfologia și topografia suprafețelor osoase periimplantare, pe baza cărora s-au putut aprecia procesele biologice specifice la osteointegrarea implantelor.

IMPLANT TIP1/FAȚĂ

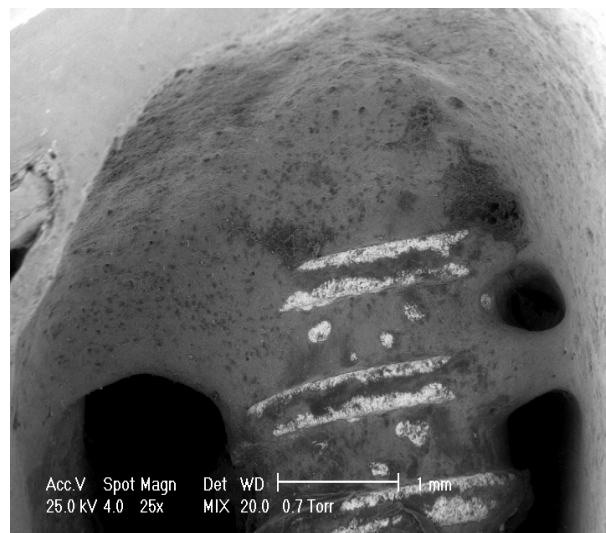
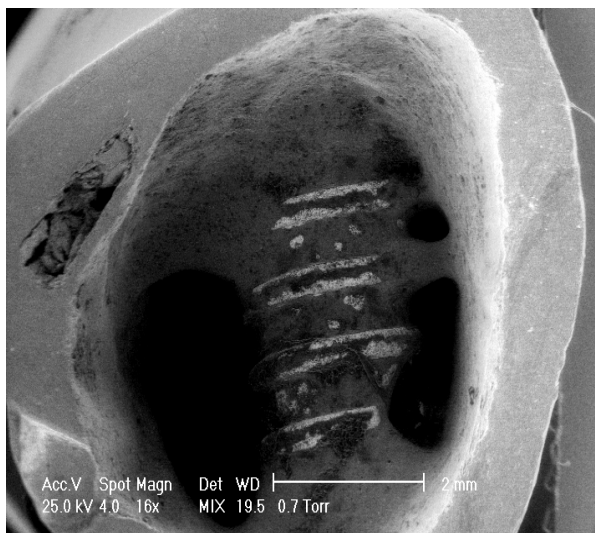


Fig.8.7. Pe imaginile morfologice de microscopie electronică ESEM realizate asupra probei 1 la 12 luni de la inserție se poate observa **calitatea țesutului osos** format în prejurul acestui implant și **gradul de acoperire a probei cu țesut osos**. Pe imaginile de macromorfologie (x25) se evidențiază acoperirea aproape în totalitate a suprafeței implantului cu țesut osos nou format de tip cortical și medular.

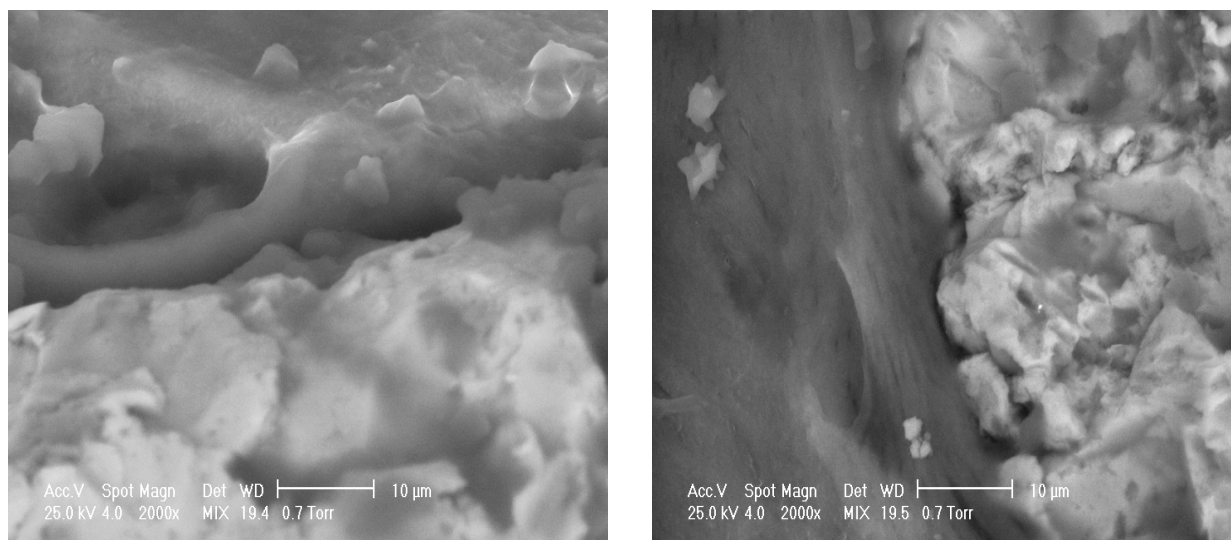


Fig.8.8. Imagini morfologice de microscopie electronica ESEM ale probei 1 la 12 luni de la inserție.

Zonele de mineralizare mai intensă sunt în apropierea pereților canalului medular acolo unde proba a venit în contact direct imediat postinserție. Imaginile morfologice microscopice la mărire 500x, 1000x și 2000x evidențiază activitatea metabolică crescută de la suprafața implantului, dezvoltată preferențial în zonele dintre spirele duble. La acest nivel există un strat mai gros de oseină ce acoperă complet suprafața implantului. Populațiile celulare evidențiate sunt de tipul osteoblastelor, macrofagelor polimorfonuclearelor și eritroblastelor. Deși au trecut 12 luni de la inserție, matricea ososă de nouoovo formată este în proces intens de remodelare, iar pe suprafețele de implant încă neacoperite există populații celulare și insule de țesut osos nou format. Spre deosebire de proba 1, partea intraosasă a implantului probei 2 este acoperită în cvasitotalitate de țesut osos matur cu un grad de corticalizare mai mare comparativ cu proba 1. Cantitatea și grosimea de țesut osos haversian sunt în cantitate mai mare comparativ cu țesutul osos periimplantar din jurul probei 1. Atât în imaginile macrostructurale (x25) cât și în cele microstructurale (x500, x1000 și x2000) se poate evidenția țesutul osos haversian matur, dispus de-a lungul unor travee de solicitare mecanică transimplantară de la nivelul diafizei osoase. Țesutul osos haversian este matur cu prezența unor elemente celulare rare de remodelare. Elementele imagistice observate și descrise permit aprecierea reală a influenței suprafeței metalice (geometriei implantului, pas, etc) asupra procesului complex de biointegrare; Gradul de dezvoltare și mineralizare a matricei organice periimplantare s-a aflat în strânsă corelație cu modificările geometriei implantului; Țesutul osos de neoformație a fost intens mineralizat în cazul implantului Ti10Zr tip2 (pasul filetelui 0,5mm).

CONCLUZII FINALE. CONTRIBUȚII PERSONALE. DIRECȚII DE CERCETARE VIITOARE

❖ CONCLUZII FINALE

Teza de doctorat cu titlul **“Contribuții la studiul materialelor metalice biocompatibile pentru implantologia orală”** abordează un domeniu de cercetare de interes științific și practic, și anume acela, în care competiția pentru dezvoltarea și asimilarea de noi materiale capabile să asigure integrarea osoasă rapidă, durabilitatea și succesul pe termen lung al implantului dentar. Oportunitatea cercetărilor într-un domeniu în care progresele înregistrate nu pot fi separate de dinamica dezvoltării și evoluției materialelor biocompatibile este motivată de concluziile studiului documentar, care arată că deși numeroase și foarte elaborate, studiile de specialitate în domeniu, nu oferă o soluție unică privind biomaterialele, proiectarea eficientă și design-ul implantului oral, tehnica de modificarea controlată a suprafeței acestuia pentru optimizarea contactului os - implant, sau pentru crearea de interfețe biologic active cu rol în ameliorarea procesului de osteointegrare.

Aliajul cercetat a fost conceput astfel încât prin eliminarea elementele nocive prezente în aliajele de titan frecvent folosite astăzi în implantologia orală, să controlăm biocompatibilitatea intrinsecă a materialului, caracteristică cu influență definitorie asupra procesului de osteointegrare a implantului. Un program experimental laborios s-a finalizat cu rezultate experimentale care pun bazele științifice ale asimilării (promovării) aliajului Ti10Zr cu caracteristici definitorii în implantologia orală precum biocompatibilitate intrinsecă și funcțională. Investigațiile cu aparatură modernă, analizele adecvate și teste de laborator dedicate au avut ca scop evaluarea potențialului de utilizare a bioaliajului Ti10Zr ca și biomaterial pentru aplicații în medicina dentară.

Direcții de cercetare

A: Cercetări privind obținerea/sinteza bioaliajului Ti10Zr

B: Cercetarea caracteristicilor bioaliajului Ti10Zr ca și material destinat realizării implanturilor dentare

❖ CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Elaborarea unui nou aliaj pentru implantologia orală caracterizat astfel:

- **înalt biocompatibil (bioaliaj)** prin compoziție chimică bazată pe elementele considerate cu cea mai înaltă biocompatibilitate în prezent, **titanul și zirconiu**; aliajul Ti10Zr cercetat face *obiectul cererii pentru obținerea brevetului de invenție cu titlul “Aliaj cu înaltă biocompatibilitate pentru implanturi dentare”* *depus la OSIM sub nr. A00800/24.11.2015*

2. Demonstrarea caracteristicilor fizico-mecanice, chimice și biologice ale bioaliajului Ti10Zr prin metode, echipamente și aparatură modernă de analiză care atestă:

a). proprietăți fizice:

- o densitatea scăzută ($4,7\text{g/cm}^3$), comparabilă cu a titanului pur ($4,51\text{g/cm}^3$) și a aliajelor de titan convenționale,
- o modul de elasticitate relativ scăzut ($E= 94,2 - 113\text{GPa}$, în funcție de metoda de determinare)

b). caracteristici mecanice superioare ($R_m= 636\text{MPa}$ $R_c= 527\text{MPa}$, $A=31,2\%$, rezistență la oboseală ridicată asigurată de alierea cu zirconium) și **capacitate de îmbunătățire a acestora prin deformare plastică și tratament termic** (creșterea cu circa 50% a proprietăților de duritate și rezistență prin deformare plastică, omogenitate chimică și uniformitate structurală a bioaliajului cu efecte benefice asupra rezistenței la coroziune a acestuia)

c). proprietăți chimice

c1). testarea rezistenței la coroziune prin metode electrochimice moderne caracterizează bioaliajul astfel:

- o rezistență la coroziune în medii care simulează mediul oral (soluția Ringer, acid citric, soluție Hank și Fusayama- Mayer) cu valori peste cele ale biomaterialelor utilizate actual în implantologia orală; indiferent de electrolitul utilizat, la valori mai mari de 250 mV se manifestă o tendință clară de pasivare a bioaliajului, cu valori ale curenților de coroziune foarte apropiați, ceea ce demonstrează că aliajul formează în timp scurt la suprafață un strat protector de oxizi.
- o rata de coroziune (CR) a bioaliajului are cea mai mică valoare la testarea acestuia în soluție Hank ($1,815\text{ }\mu\text{m}$) urmată testarea acestuia în soluția Fusayama- Mayer și soluție Ringer.

c2). testarea reactivității bioaliajului Ti10Zr în sisteme biologice și electrochimice în prezența chitosanului (peliculogen de protecție cu structură multistrat cu activitate pasivantă) relevă faptul că rezistența la coroziune a acestui bioaliaj este mult mai bună decât a Ti pur.

d). capacitate de osteointegrare îmbunătățită prin creșterea bioreactivității și bioactivității obținută la **modificarea controlată a parametrilor biosuprafeței prin procedee de precesare mecanică, chimică** (coroziune acidă) și **electrochimică** (oxidare anodică):

e). biocompatibilitatea “in vitro” dovedită prin toate testele efectuate în cadrul studiului (testarea citotoxicității și a comportamentului celular: adeziunea osteoblastelor pe suprafața aliajului, structura F-actinei în osteoblaste, distribuția și nivelul de glutatoin din celule ca măsură a capacității de proliferare celulară).

3. Proiectarea și realizarea implantului cu pasul filetului diferit pentru studii de osteointegrare și analiză cu elemente finite a solicitărilor ansamblului implant din aliajul Ti10Zr – os

f). elaborarea unui studiu teoretic aprofundat asupra relației între parametrii geometrici, formă, textura suprafeței, stabilitatea primară și osteointegrarea implantului

g). elaborarea unei sinteze documentare actualizată asupra abordării moderne în concepția și fabricația implanturilor dentare, ilustrarea soluțiilor inovative de design și procesare a suprafeței precum și materialele avansate care concură la îmbunătățirea durabilității implantului dentar

h). proiectarea și realizarea implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr

- au fost proiectate implanturi tip șurub autoforant autofiletant cu pasul filetului de 0,8 și respectiv de 0,5mm în baza desenelor de execuție ale implantului și ale componentelor aferente implantării

- au fost realizate în cadrul societății de profil S.C. TEHNOMED București un număr de 20 implanturi în conformitate cu tehnologia cunoscută pe mașini-unelte specializate

i). stabilirea regimului optim în tehnologia de depunere chimică a argintului metalic cu efect antibacterian a implanturilor din aliaj Ti10Zr

j). studiul comportării la solicitări mecanice a ansamblului os – implant din aliaj Ti10Zr prin Metoda cu Elemente Finite (MEF) realizat în condiții îmbunătățite față de ipotezele simplificatoare ale studiilor cunoscute, respectiv **studiul comportării la solicitări în regim dinamic și considerarea unei geometrii originale a implantului**, ipoteze care asigură o acuratețe mai bună a rezultatelor numerice și flexibilitatea studiului în funcție de geometria implantului.

4. Studiu preliminar pentru evidențierea caracteristicilor osteointegrării in vivo a implanturilor dentare din aliaj Ti10Zr

Analizele microradiografice (micro CT) și studiile de microscopie electronică (analiză ESEM) ale eșantioanelor extrase din zona adiacentă implantului împreună cu implantul evidențiază caracteristici ale proceselor de interfață implant din bioaliaj Ti10Zr – țesut osos și particularități ale biointegrării după 12 luni de la implantare. Concluziile studiului relevă următoarele:

- o imaginile de analiza micro-CT realizate perpendicular pe probele analizate arată acoperirea în totalitate cu țesut osos a implantului, iar cele realizate longitudinal pe arată, de asemenea, acoperirea în totalitate cu țesut osos atât la nivelul corticalei diafizarei cât și medularei;
- o indiferent de tipul probelor (implant cu pasul filetului diferit) s-a constatat macroscopic și microscopic biointegrarea implantului; pentru nici una dintre probe nu au fost observate procese de osteoliză periimplantară, ceea ce dovedește

existența unei interacțiuni favorabile între biomaterialul implantat și structura biologică (țesutul osos);

- o pe imaginile morfologice de microscopie electronică ale probelor se observă **calitatea țesutului osos** format împrejurul implantului și **gradul de acoperire al probei cu țesut osos**;
- o pe imaginile de macromorfologie (x25) se evidențiază acoperirea aproape în totalitate a suprafeței implantului cu țesut osos nou format de tip cortical și medular; zonele de mineralizare mai intensă sunt cele din apropierea pereților canalului medular, acolo unde proba a venit în contact direct, imediat postinserție;
- o imaginile morfologice microscopice la mărimi de: 500x, 1000x și 2000x evidențiază activitatea metabolică crescută de la suprafața implantului, dezvoltată preferențial în zonele dintre spirele duble; la acest nivel există un strat mai gros de oseină ce acoperă complet suprafața implantului, iar populațiile celulare evidențiate sunt de tipul osteoblastelor, macrofagelor polimorfonuclearelor și eritroblastelor;
- o s-a observat de asemenea că deși au trecut 12 luni de la inserție, matricea osoasă de os nou format este în proces intens de remodelare, iar pe suprafețele de implant încă neacoperite există populații celulare și insule de țesut osos nou format;
- o analiza microscopică a pus în evidență țesutul osos haversian matur, dispus de-a lungul unor travee de solicitare mecanică transimplantară, cu prezența unor elemente celulare rare de remodelare funcțională;
- o elementele imagistice observate și descrise permit aprecierea reală a influenței suprafeței metalice (geometriei implantului, pas, etc) asupra procesului complex de biointegrare; gradul de dezvoltare și mineralizare a matricei organice periimplantare s-a aflat în strânsă corelație cu geometria filetului implantului; țesutul osos de neoformație a fost intens mineralizat în cazul implantului Ti10Zr tip2 (pasul filetului de 0,5mm)

❖ DIRECȚII DE CERCETARE VIITOARE

În perspectivă cercetările continuă și au obiective clar stabilite în cadrul următoarelor direcții:

- aprofundarea studiilor privind caracteristicilor structurale ale interfeței os-implant în relație cu biocompatibilitatea biomaterialului (aliajul Ti10Zr comparativ cu titan pur și aliaje convenționale);

- cercetări privind realizarea de suprafețe bioactive a implantului prin selectarea tehnicilor eficiente (simple și ieftine) care determină o osteointegrare rapidă și contribuie la creșterea duratei de viață a implanturilor prin:
 - a). studiul relației dintre răspunsul suprafeței complex procesate și comportamentul biologic celular al acestuia (atașamentul celular și gradul de răspândire celulară)
 - b). efectuarea de teste pentru evaluarea “capacității de udare” și măsurarea udabilității exprimată prin unghiul de contact în prezența diferitelor lichide, a suprafețelor din aliaj Ti10Zr procesate experimental;
 - c). extinderea cercetărilor în domeniul dezvoltării acoperirilor biomimetice (nano-eșafode biomimetice cu rol de îmbunătățire a adsorbției proteinelor și stimularea formării de os nou);
- stabilirea unei tehnologii de modificare a suprafeței implantului Ti10Zr pentru obținerea unor acoperiri nano-structurate cu proprietăți biocompatibile îmbunătățite;
- studii de design și optimizarea proiectării suprafeței implantului prin valorificarea aspectelor din practica actuală, tendințele și abordarea modernă în fabricația implanturilor de succes;
- studiul comportării la oboseală prin evaluarea efectului cumulat rezultat din aplicarea mai multor cicluri de solicitare a ansamblului implant-os. Analiza cu elemente finite 3D a comportării la solicitări ciclice;
- intensificarea studiilor in vivo și evaluarea funcționalității modelelor experimentale de implanturi dentare prin testare clinic.

Bibliografie (Selectie referințe bibliografice din teza)*

(*)- [corespondența cu referința bibliografică din teză]

1. [13] P.I. Bränemark, *Introduction to osseointegration, Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence, 1995, p. 11-76
2. [14] A. Jokstad, *Osseointegration and Dental Implants*, 2008 John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 978-0-813-81341-7
3. [15] I. Palada, A. M. Smarandache, M. Sabău, *Conceptul de osteointegrare în implantologie*, Acta Medica Transilvanica vol II, nr. 2, 2012, p. 113
4. [16] http://www.unitbv.ro/Portals/31/Sustineri%20de%20doctorat/Rezumate/Pitulice_Camelia_v2.pdf
5. [17] A. Popovici, *Integrarea osoasă a implanturilor orale*, Teza de doctorat, București 2008
6. [18] <http://www.scribub.com/medicina/OSTEOINTEGRAREA743186.php>
7. [22] R. Mustafa, *Osseointegration and Bioscience of Implant Surface- Current Concepts at Bone- Implant Interface*, Implant Dentistry, A Rapidly Evolving Practice , www.intechopen.com
8. [27] A. Clark, A. E., Hensch, L. L., & H.A. Paschall (1976), *The influence of surface chemistry on implant interface histology: A theoretical basis for implant materials selection*, J. Biomed. Mater. Res., 10, p. 161–177
9. [24] W.J. O'Brien, *Dental Materials and Their Selection*, 3rd Ed., 2002, Chapter 23, Quintessence Publishing Co, Inc 4350 Chandler Drive Hanover Park, IL 60133 www.quintpub.com
- 10.[28] D. Smith, E. Zarb, *Criteria for success of osseointegrated endosseous implants*, J Prosthet Dent 1989, p. 62:567-572

11. [36] <https://en.wikipedia.org/wiki/Titanium>
12. [37] [www.tuiasi.ro/user/112/V. Bulancea- Biomateriale](http://www.tuiasi.ro/user/112/V.Bulancea-Biomateriale)
13. [38] D.F. Williams, *Definitions in Biomaterials*, Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Elsevier (Vol. 4), New York, 1992, p.525-533,
14. [39] E.O. Carew, F.W. Cooke, B.D. Lemons, et al. *Properties of Materials*, Eds. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, 2004, p. 23-65
15. [40] J. Black, J., Hastings, G., *Handbook of Biomaterials Properties*, 1998, p. 136-199
16. [41] I. Gotman, *Characteristics of metals used in implants*, J. Endourol (1997), 11(6):383-9
17. [42] N. Dumitrașcu, *Biomateriale și Biocompatibilitate*, Ed. Univ. Al. I. Cuza Iași, 2007
18. [43] V.G. Vasilescu, *Studii de biocompatibilitate a aliajelor utilizate în implantologie*, Lucrare de licență, U.M.F. Carol Davila, Bucuresti, 2012
19. [25] R. G. Craig, *Materiale dentare restaurative*, Ed. All Educational Bucuresti 2001, p.180
20. [43] V.G. Vasilescu, *Studii de biocompatibilitate a aliajelor utilizate în implantologie*, lucrare de licență, U.M.F. Carol Davila, Bucuresti, 2012
21. [44] *** ISO 10993/1992 *The biological evaluation of medical devices/Hemocompatibility Testing* (ISO10993-4); Functional Implantation studies (ISO10993-6); Identification and Quantification of Degradation Products (ISO 10993-15)
22. [45] L.Sachelarie, Ghe. Lungu, *Teste de biocompatibilitate în stomatologie. Aspecte teoretice privind cercetarea biocompatibilității biomaterialelor*, Rev. Medicina Stomatologică, no.4/ 2000
23. [36] <https://en.wikipedia.org/wiki/Titanium>
24. [37] [www.tuiasi.ro/user/112/V. Bulancea- Biomateriale](http://www.tuiasi.ro/user/112/V.Bulancea-Biomateriale)
- 25.[38] D.F. Williams, *Definitions in Biomaterials*, Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Elsevier (Vol. 4), New York, 1992, p.525-533,
- 26.[39] E. O. Carew, F.W. Cooke, B.D. Lemons, et al. *Properties of materials*, Eds. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, 2004, p. 23-65
- 27.[40] J. Black, J., Hastings, G., *Handbook of biomaterials properties*, 1998, pag. 136-199
- 28.[41] I. Gotman, *Characteristics of metals used in implants*, J. Endourol (1997), 11(6):383-9
- 29.[42] N. Dumitrașcu, *Biomateriale și Biocompatibilitate*, Ed. Univ. Al. I. Cuza Iași, 2007
30. [63] Gh. Chiriță, M. Chiriță, *Tratat de Biomolecule*, vol.I, Biomimetica și Bioingineria Materialelor, Ed. Sedcom Libris, 2009
31. [67] H. Shin, S. Jo, A.G. Mikos, *Biomimetic materials for tissue engineering*, Biomaterials, 24, 4353-4364, 2003
32. [82] R. Sridharan, A. R. Cameron, D. J. Kelly, C. J. Kearney, F. J. O'Brien, *Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles*, Materials to days, Volume 18, Issue 6, 2015, p. 313-325
33. [83] C. Leyens, M. Peters, *Titanium and Titanium Alloys - Fundamentals and Applications*, ISBN 3-527-30534-3, Ed. WILEY-VCH, 2004 p. 4-16
34. [84] G. Lütjering, J. C. Williams, *Titanium - Engineering Materials and Processes*, ISBN 3-540-42990-5, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, p. 21-26, 2003
35. [85] G. Lütjering, J.C. Williams, *Titanium Alloys*, Springer, 2003
36. [86] *** Materials Sceience and Technologies, *Titanium Alloys: Preparation, Properties and Applications*, Nova Science Publisher, Inc, New York, 2009
37. [87] *** *Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials*, Elsevier, 2006
38. [88] Y. Oshida, *Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials*, Elsevier, 2013
39. [89] J. Albrecht, G. Lütjering *Microstructure and Mechanical Properties of Titanium Alloys*, Titanium '99 Science and Technology, Vol I, p. 363-374, St. Petersburg, Rusia, 2000
40. [90] E.W. Collings, R. Boyer, G. Welsch, *Materials properties handbook - Titanium alloys*, ASM International 1994, p. 3-170, 483-609
41. [91] H.J. Rack, J.I. Qazi, *Titanium alloys for biomedical applications*, Materials Science and Engineering C 26 (2006) Elsevier, p. 1269 – 1277
42. [92] M.A. Imam, A.C. Fraker, *Titanium alloys as implant materials*, In: Brown SA, American Society for Testing and Materials; 1996. p. 3-16
43. [79] D.F. Williams, P.J. Black, P.J. Doherty, “*Advances in biomaterials*”, Vol.10, Biomaterials-Tissue
44. [80] R.K.Woo, D.D.Jenkins, R.S. Greco, *Biomaterials: Historical overview and current direction*, Eds. Nanoscale Technology in Biological Systems. FL: CRC Press, 2005: p. 1-24
45. [81] Y. Okazaki, Y. Ito, A. Ito, T. Tateishi, *New titanium alloys to be considered for medical implant*, American Society for Testing and Materials, 1996. p. 45-59
46. [105] L. T. Ciocan, F. Miculescu, M. Miculescu, I. Patrascu, *Biological Reactions to Dental Implants*, www.intechopen.com
47. [106] S. Joachim, S. Hermann, D. Buser, R. K. Schenk F. L. Higginbottom, D.L. Cochran, *Biologic width around titanium implants, A physiologically formed and stable dimension over time*, Clin. Oral Impl. Res. 2000, ISSN 0905-7161, 1-11

48. [107] H.A. Hansson, T. Albrektsson, P.I. Bränemark, *Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants*, J. Prosthet Dent. 1983;50: p.108-113
49. [108] L. Carlsson, T. Rostlund, B. Albrektsson, T. Albrektsson and P.I. Bränemark (1986), *Osseointegration of titanium implants*, Acta. Orthopaed. Scand., 57, p. 285–289
50. [109] T. Albrektsson, P.I. Bränemark, H.A. Hansson and J. Lindstrom, *Osseointegrated titanium implants, Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man*, Acta Orthop Scand 52 (1981) (2), pp. 155-170
51. [110] L. Le Guéhennec, A. Soueidan, P. Layrolle, <mailto:pierre.layrolle@nantes.inserm.fr> Y. Amouriq, *Surface treatments of titanium, dental implants for rapid osseointegration*, Biomaterials Application, no.23, Issue7, p.844-854
52. [111] S.G. Steinemann, *Compatibility of Titanium in Soft and Hard Tissue–The Ultimate is Osseointegration*, Materials for Medical Engineering, Volume 2/(1999):205-209
53. [112] D. Mariș, M. Mariș, M. Mariș, *Particularități ale histointegrării in vivo a implantelor dentare din titan tratate la suprafață*, Revista română de stomatologie, vol. IV, nr. 3, 2009
54. [113] I. Demetrescu, *Modificarea suprafețelor implantabile în vederea creșterii bioperformanțelor*, Biomaterialele, nanotehnologia și biocompatibilitatea, POSDRU 2007-2013
55. [115] A. Wisbey, P.J. Gregson, L.M. Peter, M. Tuke, *Effect of surface treatment on the dissolution of titanium-based implant materials.*, Biomaterials 1991; 12:470-3
56. [116] L. Le Guehennec, A. Soueidan, P. Layrolle, et al. *Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration*, Dent Mater. 23: 844-854, 2007
57. [117] D. Buser, N. Broggini, M. Wieland, R.K. Schenk, A.J. Denzer, D.L. Cochran, B. Hoffmann, A. Lussi, and S.G. Steinemann, *Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface*, J Dent Res 83(7):529-533, 2004
58. [124] O. Dima, P. Alexandru, G. Gurău, V.G. Vasilescu, E. Vasilescu; *Studies and Research on Treatment of Titanium Alloys*, The Annals of “Dunărea de Jos” University of Galati. Fascicle IX. Metallurgy and Materials Science no.1/ 2014, ISSN 1453 – 083X, pag. 81
59. [125] V. G. Vasilescu, I. Patrascu., E. Vasilescu, *Studies and Research Regarding the Influence of Metallurgical Processing on the Structure and properties of Some Titanium Based Alloys used in Dentistry*, The Annals of “Dunarea de Jos” University of Galati. Fascicle IX. Metallurgy and Materials Science , Special Issue/ 2014, ISSN 1453 – 083X, pag.32
60. [52] S. Gadea, M. Petrescu, *Metallurgie fizica și studiul metalelor*, vol.3 EDP, Bucuresti, 1983
61. [144] V.K. Mourya, Nazma N. Inamdar, *Chitosan- Modifications and applications: Opportunities galore*. Reactive and Functional Polymers, 68, 2008, pp.1013-1051
62. [98] L.A. Drăgan-Raileanu, C. Munteanu, G.N. Basescu, C. Axinte, S.C. Strugaru, C. Papatoiu, C.A. Biniuc, A. Barbinta *Biocompatibility evaluation for some new Ti-Nb-Zr-Ta alloys*, Annals of the Romanian Society for Cell Biology, vol. XVIII nr. 1/2013
63. [117] D. Buser, N. Broggini, M. Wieland, R.K. Schenk, A.J. Denzer, D.L. Cochran, B. Hoffmann, A. Lussi, and S.G. Steinemann, *Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface*, J Dent Res. 83(7):529-533, 2004
64. [159] A. M. Hopfensperger, J. Thompson and L. Cooper, *Evaluation of a predictive model for implant surface topography effects on early osseointegration in the rat tibia model*, J Prost Dent 85 (2001), p. 40-46
65. [160] P. R. Klokkevold, P. Johnson, A. Caputo, D.S. Dadgostari, D.R. Nishimura, *Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium*: Clin. Oral Impl. Res. 12, 2001; 350–357
66. [174] V.G. Vasilescu, M.S. Stan, I. Patrascu, A. Dinischiotu, E. Vasilescu, *In Vitro Testing of Materials Biocompatibility With Controlled Chemical Composition*, Romanian Journal of Materials, 45, 2015, p.315-323
- [175] J. Hiromoto, *Corrosion of Metallic Biomaterials in Cell Culture Environments*, The Electrochemical Society Interface • Summer 2008
67. [189] S. Szmukler - Moncler, H. Salama, Y. Reingewirtz, J. H. Dubruille, *Timing of Loading and Effect of Micromotion on Bone - Dental Implant Interface: Review of Experimental Literature*, Journal of Biomedical Materials Research, 1998
68. [190] D. O’Sullivan, L. Sennerby, N. Meredith, *Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: a human cadaver study*, Clin. Implant Dent. Relat Res. 2000;2(2):85-9
69. [191] N. Meredith, K. Book N, B. Friberg, Jemt T, Sennerby L., *Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla*, Clin Oral Implants Res. 1997 Jun;8(3):226-3
70. [192] R. Glauser, M. Portmann, P. Ruhs, T. Allert, A.K. Lundgren, et. al., *Stability measurements of immediately loaded machined and oxidized implants in the posterior maxilla*, Appl Osseointegr Res 2001; 2(1): 27-29
71. [193] Ko. CC SJ. Holister, *Localized stress analysis of dental implants using homogenization theory*, ASME-BED Advances in Bioengineering Winter Annual Meeting of the American Society of Mechanical Engineers, Anaheim, CA, USA, New York: ASME 1992; 22: 607-610
72. [198] T. Albrektsson, C. Johansson, *Experimental and clinical studies of different ways to improve the outcome of implants placed in bone of deficient quantity and quality*, J. Parodontal Implants Oral 2000; 19: 271-288

73. [216] *** - <http://bredent-medical.ro/implant-dentar.html>
74. [217] M. Collins, J. Bassett, Hai Bo Wen, Chris Gervais, Matt Lomicka, Savvas Papanicolaou, *Trabecular Metal Dental Implants: Overview of design and developmental research*, 2012 by Zimmer Dental Inc.
75. [218] *** - www.straumann.com
76. [249] L. Baggi, I. Cappelloni, et al., *The influence of implant diameter and length on stress distribution of osseointegrated implants related to crestal bone geometry: A three-dimensional finite element analysis*, The Journal of Prosthetic Dentistry, dec. 2008
77. [250] C.B. Tang, S.Y. Liu, G.X. Zhou, J. H. Yu, G. D. Zhang, Y. D. Bao, Q. J. Wang, *Nonlinear finite element analysis of three implant-abutment interface design*, International Journal of Oral Science, 2012(4), pp. 101-108
78. [251] R.C. Van Staden, H. Guan, Y.C. Loo, *Application of finite element method in dental implant research*, Neoss Australian Pty Ltd, 2006