



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

**ÎMBUNĂTĂȚIREA PROPRIETĂȚILOR
UNOR MASE CERAMICE ÎN VEDEREA
UTILIZĂRII ÎN MEDICINA DENTARĂ
-rezumat-**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. MANOLEA HORIA OCTAVIAN**

**STUDENT - DOCTORAND:
MATEI M. IONELA MĂDĂLINA (TORA)**

**Craiova
2020**

Cuprins

1. Introducere.....	3
2.Obiective	3
3.Metode utilizate.....	4
4.Rezultate.....	5
4.1. Caracterizarea unor mase ceramice comerciale utilizate în laboratorul de tehnică dentară.....	5
4.2 Caracterizarea pulberilor ceramice experimentale.....	5
4.3 Caracterizarea materialelor ceramice experimentale sinterizate..	6
4.4 Evaluarea biocompatibilității unor mase ceramice comerciale ...	6
4.5 Evaluarea biocompatibilității maselor ceramice experimentale ..	7
4.6 Caracterizarea maselor ceramice sinterizate după testarea in vivo.....	8
5.Concluzii	9

Cuvinte cheie: *zirconia, ceramici experimentale, caracterizare structurală, biocompatibilitate, degradare la temperatură scăzută*

1. Introducere

Zirconia (ZrO_2) este un material ceramic cu proprietăți mecanice adecvate pentru fabricarea dispozitivelor medicale. Proprietățile mecanice ale protezelor dentare fixe realizate din mase ceramice pe bază de oxid de zirconiu s-au dovedit a fi superioare altor restaurări ceramice. Zirconia stabilizată cu Y_2O_3 s-a dovedit a fi varianta cu cele mai bune proprietăți pentru aceste aplicații.

Biocompatibilitatea zirconiei a fost studiată in vitro și in vivo, rezultatele obținute certificând răspunsul biologic bun oferit de această grupă de biomateriale.

Cu toate acestea, s-au exprimat îngrijorări cu privire la degradarea la temperatură scăzută a zirconiei stabilizată cu Y_2O_3 . Datele actuale arată o variabilitate puternică a sensibilității zirconiei in vivo la un fenomen denumit degradarea la temperatură scăzută (LTD) ca urmare a influenței puternice a microstructurii și a modului de procesare a zirconiei.

Capacitatea zirconiei de a fi dopată cu diferite elemente permite îmbunătățirea proprietăților chimice și fizice ale produselor comerciale din această familie, de aceea partea originală a acestei teze este reprezentată de sintetizarea în laborator a unor pulberi experimentale nanocristaline de oxid de zirconiu stabilizat cu ytriu și codopate cu aluminiu sau fier, caracterizarea pulberilor și a pastilelor sinterizate, introducerea acestora în mediul biologic pentru evaluarea răspunsului tisular, dar și pentru caracterizarea pastilelor după perioada petrecută în mediul biologic agresiv.

2. Obiective

Principalele obiective care au stat la baza studiului experimental realizat în cadrul tezei și care s-au subsumat obiectivului principal au fost:

- Analiza și caracterizarea unor mase ceramice comerciale utilizate în prezent în laboratorul de tehnică dentară
- Sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor noi materiale ceramice

nanocristaline pe bază de oxid de zirconiu stabilizat cu ytriu și co-dopat cu Al sau Fe;

- Evaluarea sinterabilității pulberilor ceramice și investigarea structurală și morfologică a sinterizatelor;
- Investigarea biocompatibilității atât a maselor ceramice comerciale cât și a materialelor ceramice sintetizate în laborator;
- Evaluarea stabilității structurale a noilor materiale elaborate după testarea in vivo.

3. Metode utilizate

Modificarea compoziției materialelor a avut ca scop evaluarea efectului diverșilor dopanți asupra stabilității morfostructurale dar și a biocompatibilității ceramicilor pe bază de oxid de zirconiu stabilizat cu ytriu, urmărind identificarea de noi materiale cu proprietăți superioare celor dezvoltate până în prezent.

Pentru sinteza pulberilor oxidice s-a utilizat metoda Pechini, iar acestea au fost caracterizate utilizând numeroase tehnici:

- difracția de raze X (DRX) și spectroscopia Raman – pentru evidențierea structurii cristaline a probelor;
- microscopia electronică de baleiaj cuplată cu spectroscopie de raze X cu dispersie după energie (SEM/EDS) – pentru evidențierea morfologiei și a compoziției chimice a probelor investigate;
- dilatometria - realizată cu scopul de a identifica condițiile optime de sinterizare a pulberilor oxidice.

Pentru testarea biocompatibilității acestor materiale cu potențial de utilizare în protetica dentară au fost utilizate teste de iritație cutanată, dar și a mucoasei orale prin introducerea unor probe de material subcutanat respectiv submucos unor șobolani rasa Wistar de sex masculin. După 6 săptămâni probele recoltate de la animalele de laborator de la nivelul locului de inserție au fost

evaluate clinic și apoi histologic pentru evaluarea răspunsului tisular local.

În final, probele de material experimental recuperate după expunerea în mediul biologic au fost din nou caracterizate utilizând aceleași tehnici, SEM/EDS și spectroscopie Raman, în vederea analizei modificărilor morfologice apărute la nivelul acestora, identificării elementale a stratului format la suprafață, dar și a eventualelor modificări de fază.

Tematica abordată în această teză este generoasă și complexă, deschizând noi oportunități de studiu interdisciplinar și noi colaborări.

4.Rezultate

4.1. Caracterizarea unor mase ceramice comerciale utilizate în laboratorul de tehnică dentară

În toate probele studiate din pulberi precursorare fazele detectate au fost de leucit și cuarț. Toate probele sinterizate au prezentat modificări structurale și în compoziția fazelor.

Chiar dacă analiza EDXS a pus în evidență unele diferențe în compoziția maselor ceramice convenționale studiate, a oferit predominant compoziția chimică a cristalelor prismatice corespunzătoare feldspatului de potasiu. Examinarea cu ajutorul microscopiei electronice de scanare a permis observarea de cristale cu dimensiuni diferite grupate în mănunchiuri distribuite neuniform în cadrul matricei materialului cu un aspect ramificat

4.2 Caracterizarea pulberilor ceramice experimentale

Parametrii de rețea ai probelor investigate au fost determinați prin pattern matching, calculându-se tetragonalitatea fiecărei probe. Pe baza raportului parametrilor de rețea se pot distinge două faze cristaline tetragonale: faza t transformabilă, și faza t' metastabilă Rafinarea datelor de difracție de raze X a evidențiat numai prezența fazei t' în pulberile calcinate obținute în acest studiu

Cele trei pulberi calcinate sunt nanocristaline, dimensiunea cristalitelor

fiind de ordinul 4-5 nm. Din punct de vedere morfologic, toate cele trei pulberi au aspectul caracteristic materialelor oxidice obținute prin metoda sol-gel, în urma unui tratament termic. Pulberile sunt alcătuite din granule nanometrice, aglomerate în structuri cu dimensiuni de ordinul câtorva micrometri.

4.3 Caracterizarea materialelor ceramice experimentale sinterizate

Rafinarea datelor de difracție de raze X a relevat co-existența a trei faze cristaline în pastilele sinterizate: două faze tetragonale (t și t') și o fază cubică (c). Adaosul de aluminiu și fier a condus la o scădere a conținutului de fază t și la creșterea conținutului fazelor c și t' , precum și a caracterului tetragonal al fazelor t și t' . În urma tratamentului termic s-a observat o scădere a lărgimii peak-urilor, ceea ce indică creșterea dimensiunii cristalitelor. În plus, adaosul de fier a determinat creșterea densității practice a pastilei sinterizate, în timp ce adaosul de aluminiu duce la scăderea densității practice a sinterizatului

Cele trei probe sinterizate prezintă peak-urile caracteristice oxidului de zirconiu tetragonal, localizate la aproximativ 145, 268, 314, 463, 604 și 639 cm^{-1} , în timp ce banda caracteristică formei cubice a zirconiei este centrată la aproximativ 616 cm^{-1} . Banda caracteristică formei cubice a oxidului de zirconiu se suprapune peste cele două benzi adiacente largi ale fazei tetragonale pentru toate cele trei probe investigate.

Hărțile EDXS au relevat o distribuție uniformă a cationilor în matricea gazdă în timp ce distribuția dopanților (Y, Al, Fe) în matricea gazdă a oxidului de zirconiu a fost evaluată prin spectrul sumă. Se poate observa faptul că prin co-doparea oxidului de zirconiu stabilizat cu ytriu cu aluminiu sau fier microstructura sa este afectată semnificativ. Astfel, adaosul de aluminiu conduce la o scădere a dimensiunii medii a granulelor, în timp ce utilizarea fierului drept co-dopant determină creșterea dimensiunii granulelor

4.4 Evaluarea biocompatibilității unor mase ceramice comerciale

Evaluarea clinică, macroscopică a țesuturilor orale localizate în jurul

eșantioanelor introduse, evaluare efectuată după eutanasia animalului de laborator în timpul recoltării probelor pentru studiul histologic, a relevat un răspuns biologic bun, cu lipsa manifestărilor inflamatorii clinice la probele colectate de la toate loturile cu mase ceramice comerciale.

Examenul histologic a arătat prezența unor semne minime de inflamație, a unei reacții de corp străin, în aproape toate probele analizate. Diferențele observate în amplitudinea și tiparul modalității de răspuns a țesutului local au fost mai puțin legate de lotul din care au făcut parte și implicit din materialul comercial din care a fost confecționată proba , ci au depins mai mult de adâncimea inserției eșantionului, prezența structurilor musculare sau a țesutului adipos în apropiere.

4.5 Evaluarea biocompatibilității maselor ceramice experimentale

Investigația histologică a probelor tisulare obținute după șase săptămâni de la introducerea în mediul biologic a discurilor din masele ceramice experimentale a arătat rezultate similare celor observate după introducerea maselor ceramice existente deja pe piață. Pe scurt, probele experimentale pe bază de zirconia testate s-au dovedit a fi biocompatibile, chiar dacă modificările compoziționale pot influența tiparul reacțiilor țesuturilor moi.

Astfel, pe eșantioanele provenite de la lotul de studiu ZY, am observat, de obicei, o reacție inflamatorie ușoară sau moderată cu microhemoragii și vase de sânge congestionate, cu o prezență semnificativă a fibrelor de colagen bine structurate la periferia secțiunii, dar parțial dezorganizate în centru

Pe secțiunile obținute din probele recoltate de la lotul de studiu ZYF, am observat în general reacții inflamatorii puțin mai intense decât în grupul anterior dar cu o prezență mai frecventă a fibrelor de colagen, deși de obicei cu un diametru mai mic și cu o dispunere mai neomogenă. Pe secțiunile obținute din probele recoltate din vecinătatea discurilor inserate în mucoasa orală , a putut fi observată o reacție inflamatorie mai intensă, în special în două din cele cinci

probe, constând în principal în limfocite și celule plasmatică, cu o vascularizație intensă și congestie vasculară, dar și un strat dens de lamina proprie cu fibre răsfirate. În ciuda acestui tablou inflamator mai intens microscopic la probele de mucoasă orală din grupul ZYF, examinarea clinică premergătoare nu a reținut existența unor manifestări vizibile clinic nici la acest lot.

Deși pe unele din secțiunile obținute din probele recoltate de la lotul de studiu ZYA, am observat o reacție de inflamație mai intensă, caracteristica lotului a fost mai degrabă inconsistența tablourilor histologice între diferitele probe ale lotului, pe un număr important de secțiuni observându-se doar aspecte histologice normale, toate acestea în aceleași condiții, a lipsei unor manifestări inflamatorii vizibile clinic. Astfel, reacția inflamatorie subcutanată masivă, cu prezența limfocitelor, plasmocitelor, dar și a macrofagelor, ar putea fi găsită mai frecvent în probele de mucoasă orală

4.6 Caracterizarea maselor ceramice sinterizate după testarea in vivo

Morfologia probelor testate în mucoasa bucală a șoarecilor de laborator a fost investigată prin analiză SEM/EDXS. Pentru determinarea grosimii țesutului care a aderat la probe, acestea au fost secționate transversal. SEM nu au evidențiat modificări semnificative ale morfologiei volumului probelor după inserarea în mucoasa bucală.

Spectrele EDXS rezultate după scanarea liniei perpendiculare pe suprafața liberă a probelor au arătat prezența unor specii cu carbon pe o distanță de câteva zeci de micrometri de la suprafața liberă a discurilor; alături de acestea au mai fost puse în evidență și specii de tipul Ca, Mg, P, specii captate din țesuturile din jurul probei inserate.

După șase săptămâni de la inserția în mucoasa bucală, spectroscopia Raman a evidențiat prezența fazei monoclinice indicată de apariția peek-urilor localizate la aproximativ 180 cm^{-1} și 190 cm^{-1} doar în spectrele probelor co-

dopate . În timp ce pentru proba de oxid de zirconiu stabilizat cu ytriu (ZY) faza monoclinică nu a fost evidențiată după testare, fracțiile fazei monoclinice din probele co-dopate au fost calculate ca fiind 0.09 pentru proba co-dopată cu fier (ZYF) și 0.16 pentru proba co-dopată cu aluminiu.

Investigarea prin spectroscopie Raman a probelor testate a arătat faptul că prin utilizarea unei concentrații de stabilizator de oxid de ytriu de 6 % mol proba este stabilă față de procesul LTD după expunerea la mediul agresiv al mucoasei bucale timp de șase săptămâni. Co-doparea oxidului de zirconiu stabilizat cu ytriu cu fier sau aluminiu determină o creștere a susceptibilității Y-TZP față de degradarea la temperatură joasă (LTD). În plus, proba co-dopată cu aluminiu s-a dovedit a fi cea mai susceptibilă față de procesul LTD dintre probele investigate.

5. Concluzii

- Caracterizarea ceramicilor dentare comerciale utilizate pe scară largă ajută practicienii să înțeleagă mai bine interacțiunea acestor biomateriale cu țesuturile, dar îi ajută pe cercetători să modifice compoziția și proprietățile ceramicilor sintetizate pentru o mai bună integrare în mediul cavității orale.

- Adaosul de aluminiu în ceramicile experimentale a determinat o creștere ușoară a caracterului tetragonal al pulberii de oxid de zirconiu stabilizat cu ytriu, în timp ce adaosul de fier a condus la scăderea tetragonalității sistemului.

- După sinterizarea ceramicilor propuse difracția de raze X a relevat co-existența a trei faze cristaline: două faze tetragonale (t și t') și o fază cubică (c).

- Rezultatele studiului ceramicilor comerciale analizate au arătat un răspuns clinic bun al țesuturilor moi intraorale care au înconjurat mostrele inserate, cu evidențierea doar histologică a unor semne de inflamație de reacție de corp străin.

- Investigația clinică și histologică a probelor tisulare obținute după șase săptămâni de la introducerea în mediul biologic a discurilor din masele ceramice experimentale a arătat rezultate similare celor observate după testarea maselor ceramice existente deja pe piață.

- Probele tisulare recoltate din jurul ceramicilor experimentale pe bază de oxid de zirconiu dopate cu Y și Fe au prezentat în general reacții inflamatorii puțin mai intense decât în grupul ceramicilor dopate doar cu Y, în special în cazul probelor recoltate din mucoasa orală. Deși unele probe tisulare recoltate din jurul ceramicilor experimentale pe bază de oxid de zirconiu dopate cu Y și Al au prezentat o reacție de inflamație mai intensă, caracteristica lotului a fost mai degrabă inconsistența tablourilor histologice între diferitele probe ale lotului

- Spectroscopia Raman a evidențiat modificări ale structurii probelor co-dopate după testarea în mediul biologic. În timp ce proba de oxid de zirconiu stabilizată cu ytriu s-a dovedit a fi stabilă față de procesul de degradare la temperatură joasă (LTD) în condițiile în care s-a realizat testarea, co-doparea cu aluminiu sau fier a condus la creșterea susceptibilității oxidului de zirconiu stabilizat față de LTD.

- Masele ceramice pe bază de oxid de zirconiu reprezintă o opțiune importantă pentru realizarea pieselor protetice în medicina dentară actuală. Capacitatea zirconiei de a fi dopată cu diferite elemente permite îmbunătățirea proprietăților chimice și fizice ale produselor comerciale din această familie. Deși răspunsul tisular pare să fie în general bun, chiar dacă modificările compoziționale pot influența tiparul reacțiilor, o atenție deosebită trebuie acordată modificărilor structurale ale acestor materiale după expunerea în mediul agresiv biologic, în special în mediul oral.