



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00956**

(22) Data de depozit: **05/12/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/01/2018** BOPI nr. 1/2018

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. 6/2016

(73) Titular:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
TEXTILE ȘI PIELĂRIE - SUCURSALA
INSTITUTUL DE CERCETARE PIELĂRIE-
ÎNCĂLȚĂMINTE - BUCUREȘTI,
STR. ION MINULESCU NR.93, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **ALBU MĂDĂLINA GEORGIANA,
BD. TINERETULUI NR. 21, BL. Z6, SC. 1,
AP. 48, ET. 7, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **KAYA DURMUS ALPASLAN,
CUMHURIYET MAHALLESİ, STR. IPEK,
BL. NUR NR. 35. AP.15, ET. 3,
ANTAKYA-HATAY, TR;**

• **VULUGA ZINA,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34,
SC.B, ET.2, AP.22, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIZAMI DURAN, BD. A. GAFFAR OKKAN,
BL. MEHMET BEYAZIT, NR. 11, AP. 4.
ET. 7, ANTAKYA-HATAY, TR;**
• **AYANOGLU FILIZ,
AŞAGI OVECLER MAHALLESİ,
STR. CADDE, BL. CEYLAN, NR. 1322,
APT. 31, ET. 7, CANKAYA-ANKARA, TR;**
• **CHELARU CIPRIAN, ŞOS. MIHAI BRAVU
NR.444, BL.V 10, SC.1, AP.5, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**US 9408877 (B1); WO 2010076812 A1;
RO 81913**

(54) **COMPOZIȚII DE ACOPERIRE A IMPLANTURILOR
CU SISTEME ANTIMICROBIENE PE BAZĂ DE ZEOLIT-ULEI
ESEȚIAL- COLAGEN HIDROLIZAT, ȘI PROCEDEU
DE OBTINERE A ACESTORA**



RO 131201 B1

1 Invenția se referă la compoziții de acoperire cu sisteme antimicrobiene pe bază de
zeolit, ulei esențial și hidrolizat de colagen a unor implanturi metalice din aliaj de titan,
3 placate inițial cu zeolit, cu utilizări în ortopedie și stomatologie, și la un procedeu de obținere
a acestora.

5 Aproximativ un milion de pacienți din întreaga lume sunt tratați anual pentru
înlocuirea totală de șolduri și a articulațiilor genunchiului, și peste 240 de milioane de oameni
7 duc lipsa unuia sau mai multor dinți. Astfel, cererea de înlocuire a oaselor cu implanturi
metalice este într-o continuă creștere. Pentru a realiza o fixare mai rapidă și mai puternică
9 cu osul, pentru a mări rugozitatea, comparativ cu implanturile netede (neacoperite), și pentru
a avea compoziția chimică asemănătoare cu fracțiunile de minerale osoase, implanturile
11 metalice sunt acoperite cu un strat mineral sau polimeric.

 Până în prezent au fost utilizate mai multe metode de acoperire, pentru a obține o
13 mai bună osteoconductivitate și biocompatibilitate pe suprafața implanturilor de titan (Ti).
Metoda de pulverizare în plasmă a fost bine acceptată ca metodă de acoperire cu
15 hidroxiapatită (HA), deoarece oferă aderență strânsă între învelișul de HA și Ti. Cu toate
acestea, metoda de pulverizare în plasmă necesită temperaturi de peste 12000°C în timpul
17 procesului de acoperire, și acest lucru duce la alterarea structurii, formarea de HA cu
cristalinitate extrem de ridicată, dizolvarea pe termen lung și crăpături la suprafața stratului
19 de acoperire. O altă metodă folosită pentru acoperire este pulverizarea flăcării de înaltă
viscozitate. Această metodă necesită temperaturi de 3000°C, cu modificarea structurii de
21 cristal și formarea de HA cu cristalinitate extrem de mare. Pentru a evita astfel de temperaturi
ridicate, au fost intens studiate mai multe alternative, cum ar fi metode de acoperire la
23 temperatura camerei, fascicule de ioni pulverizați, scufundări, depuneri electroforetice și
electrochimice. Metoda de acoperire în arc electric (metoda BC) a fost propusă de Ishikawa
25 et al. Prin metoda BC se pulverizează pulbere HA pe suprafața de Ti, utilizând un aparat de
sablant la temperatura camerei. În ultimii ani, noile compozite pentru acoperiri de implanturi
27 au atras atenția numeroșilor cercetători, deoarece acoperirile cu hidroxiapatită s-au dovedit
a fi biodegradabile. Aceste acoperiri trebuie să fie rezistente la rupere, să aibă proprietăți
29 favorabile pentru legarea de os, să dezvolte și să diferențieze celule, și să inducă formarea
osoasă.

31 Totuși, deși implanturile sunt intens studiate, pacienții cu fracturi deschise sunt expuși
la un risc mai mare de infecție. Infecțiile bacteriene rămân o complicație serioasă și sunt, de
33 cele mai multe ori, urmate de operații ale implantului, în special în ortopedie. În ciuda
îmbunătățirii tehnicii chirurgicale și a design-ului implantului, rata de infectare variază de la
35 0,8 la 1,2% în chirurgia ortopedică (artroplastia totală de șold), și de la 3,6...8,1% (fracturi
închise) la 17,5...21,2% (fracturi deschise), în chirurgie-traumatologie. Implanturile metalice
37 sunt cunoscute pentru dezvoltarea infecției cu complicații grave pentru pacienții cu durată
de spitalizare prelungită. În ciuda cercetărilor active pe implanturi de titan acoperite, pentru
39 îmbunătățirea rezistenței la coroziune, activitate antimicrobiană, biodegradabilitate, adeziune
și creșterea celulară osoasă, raportările au fost foarte limitate. În cazul suprafețelor
41 implanturilor de titan trebuie să fie luate în seamă două aspecte importante: proprietățile
fizico-chimice (rugozitate mărită, compoziție chimică similară osului) și microbiologice (să
43 inhibe bacteriile și să dezvolte/prolifereze celulele osoase).

 Este cunoscută, din cererea de brevet **CN 101984144 A**, o metodă de acoperire a
45 implanturilor de titan prin biomineralizare și autoasamblare a colagenului *in situ*. Produsul
are o bună biocompatibilitate și capacitate a reacției biologice, accelerează osteointegrarea
47 zonei implantate, și are o scurtă perioadă de tratament. Acesta însă nu are proprietăți
antimicrobiene. De asemenea, în brevetul **GB 2483123** este descrisă o metodă de obținere

RO 131201 B1

a unor substraturi cu elemente bioactive cum ar fi Ca, Mg, Zn sau Na. Acest tip de implant poate imita doar partea minerală a osului, nu și cea organică, ce are la bază colagenul. Pe de altă parte, brevetul **GB 2433263** descrie un proces de tratare a implanturilor cu substanțe organice cum ar fi mono- sau dizaharide. Niciunul dintre aceste implanturi acoperite nu are proprietăți antimicrobiene.

De asemenea, din brevetul **RU 2509554** este cunoscută o soluție de acoperire a unei structuri metalice implantabile, pe bază de acid hialuronic, condroitin sulfat și heparină. Soluția de acoperire nu conține nici partea minerală specifică osului, și nici proprietăți antibacteriene.

Din cererea de brevet **CN 1740400 (A)** este cunoscut un procedeu de depunere electrochimică, ce furnizează un material biologic pe bază de colagen și fosfat de calciu, biocompatibil și bioactiv.

Brevetul **US 0072640** descrie metoda de acoperire prin pulverizare (pulverizare prin combustie, plasmă gaz, plasmă spray în vid și pulverizare la rece) a unor particule de fosfat de calciu, în special hidroxiapatită. Particulele pot include agenți bioactivi. Totuși acoperirile nu prezintă proprietăți antimicrobiene.

Brevetul **US 0099353** prezintă o metodă de acoperire a implanturilor cu un strat de fosfat de calciu/carbonat de calciu care au încorporată o substanță activă (antibiotic) ce este solubilă în mediu apos. Acest tip de acoperire are proprietăți antimicrobiene datorită antibioticului.

Totuși, antibioticele sunt din ce în ce mai mult evitate din cauza rezistenței la microorganisme și intoleranței multor pacienți, în favoarea substanțelor naturale antimicrobiene, cum ar fi uleiurile esențiale.

Avantajul invenției este că, în loc de binecunoscutele acoperiri cu hidroxiapatită pe suprafața de implant, vom folosi acoperiri multistrat pe implant de titan placat cu zeolit, care conferă o suprafață naturală nano-poroasă. Implanturile placate cu zeolit au fost modificate cu un strat de hidrolizat de colagen, și apoi cu un agent de reticulare natural, acidul tanic, de care se leagă un sistem antimicrobian pe bază de zeolit, ulei esențial și hidrolizat de colagen. Proprietățile antimicrobiene sunt date de uleiurile esențiale utilizate (ulei de cimbru, oregano, salvie și mirt) care, la anumite concentrații, s-au dovedit a fi mai eficiente decât antibioticele împotriva *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unor compoziții pe bază de clinoptilolit, ulei esențial și hidrolizat de colagen, care să confere proprietăți antimicrobiene implanturilor împotriva microorganismelor întâlnite în leziunile stomatologice și ortopedice. Fixarea acestora se face prin reticulare cu acid tanic, astfel încât noile sisteme de acoperire să confere proprietăți antimicrobiene împotriva *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans* (microorganisme întâlnite în leziunile stomatologice și ortopedice).

Procedeu de acoperire a implanturilor pe bază de aliaj de titan, placate în prealabil cu zeolit, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este constituit din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice:

a) 5...15% hidrolizat de colagen sub formă de soluție în apă distilată în care se imersează implanturile, pentru a forma primul strat;

b) 0,5...2% acid tanic sub formă de soluție în apă distilată, ca agent de reticulare în care se imersează implanturile acoperite cu hidrolizatul de colagen a);

c) 0,1...2,0% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat;

d) 0,5...2% uleiuri esențiale de cimbru (*T. spicata*), oregano (*O. syriacum*), salvie (*S. sclarea L.*) sau mirt (*M. Communis L.*);

RO 131201 B1

1 e) 1...5% hidrolizat de colagen, sub formă de soluție, formează compoziția
antimicrobiană în care se imersează implantul, pentru a forma ultimul strat.

3 Procedul de obținere a sistemului de acoperire a implanturilor placate cu zeolit
constă în aceea că, în prealabil, implantul este imersat într-o soluție de 5...15% hidrolizat de
5 colagen, apoi se introduce într-o autoclavă la temperatura de 80°C, timp de 24 h. Implantul
acoperit cu colagen este imersat într-o soluție de 0,5...2% acid tanic, se introduce într-o
7 autoclavă la temperatura de 50°C, timp de 24 h. Implantul acoperit inițial cu zeolit, apoi cu
colagen și modificat cu acid tanic este ulterior imersat în compoziția antimicrobiană formată
9 din 0,1...2,0% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat, 0,5...2% uleiuri
esențiale de cimbru (*T. spicata*), oregano (*O. syriacum*), salvie (*S. sclarea L.*) sau mirt (*M.*
11 *Communis L.*), și 1...5% hidrolizat de colagen în apă distilată, și uscat la temperatura
camerei.

13 Implanturile multistrat obținute au o structură omogenă prin vizualizare la microscopul
optic, și prezintă proprietăți antimicrobiene împotriva *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*
15 și *Candida albicans*.

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

17 - obținerea unor suprafețe multistrat antimicrobiene, prin tratarea implanturilor
metalice din aliaj de titan, utilizând numai componente naturale prietenoase corpului uman
19 și mediului (colagen, zeolit natural și uleiuri esențiale extrase din plante și acid tanic);

21 - compoziția antimicrobiană obținută poate fi utilizată și pentru acoperirea altor tipuri
de implanturi metalice sau chiar polimerice;

23 - procedeul conform invenției este simplu, aplicabil la temperaturi între 23 și 80°C,
timp de 3...5 zile consecutive, cu consum redus de energie și cu aparatură simplă, specifică
obținerii și caracterizării biomaterialelor.

25 Colagenul utilizat trebuie să fie sub formă de hidrolizat pulbere atomizată, cu o
concentrație de 1,5...10,0%) (w/v). Cenușa și grăsimea trebuie să fie nedetectabile la analiza
27 calitativă și cantitativă, iar pH-ul hidrolizatului este acid, 2...5.

29 Zeolitul utilizat în această invenție este un zeolit natural, clinoptilolit, care trebuie să
aibă o duritate Mohs de 3,5...4, o densitate specifică de 2,1...2,6 g/cm³ și următoarea
compoziție: Na₂O - 2,1...3,4%; K₂O - 4,1...5,2%; Al₂O₃ - 11,3...12,1%; SiO₂ - 66,7...67,1%;
31 H₂O - 6,5...13,3%, MgO - 0...1,1%; CaO - 0...4,9% și FeO - 0...2,7%.

33 Uleiurile esențiale sunt obținute din *Origanum syriacum*, *Thymbra spicata*, *Myrtus
communis L.* și *Salvia sclarea L.*, prin hidrodistilare.

Agentul de reticulare este un polifenol natural, acidul tanic, de concentrație 99,9%.

În continuare sunt prezentate cinci exemple.

Exemplul 1

37 Un implant din aliaj de titan placat cu zeolit a fost imersat într-o soluție de 10%
hidrolizat de colagen, apoi introdus într-o autoclavă la temperatura de 80°C, timp de 24 h.
39 Implantul acoperit cu colagen a fost imersat într-o soluție de 1% acid tanic, apoi introdus
într-o autoclavă la temperatura de 50°C, timp de 24 h. Implantul acoperit inițial cu zeolit, apoi
41 cu colagen și modificat cu acid tanic a fost imersat în compoziția antimicrobiană, formată din
1% ulei esențial de cimbru (*T. spicata*) și 1% hidrolizat de colagen în apă distilată, și uscat
43 la temperatura camerei. Implantul multistrat obținut a avut o acțiune bună împotriva
Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, și cu o zonă de inhibare de 30 și, respectiv, 43 mm,
45 și inhibare totală asupra *Candida albicans*.

RO 131201 B1

Exemplul 2

Acoperirea implantului inițial cu zeolit, apoi cu colagen și modificat cu acid tanic a fost realizată prin procedeul descris în exemplul 1. Procesul de acoperire finală a fost similar cu cel descris în exemplul 1, cu excepția adăugării a 0,15% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat în compoziția antimicrobiană. Implantul multistrat obținut a avut o acțiune bună asupra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, cu o zonă de inhibare de 45 și, respectiv, 36 mm, și inhibare totală asupra *Candida albicans*.

Exemplul 3

Acoperirea implantului inițial cu zeolit, apoi cu colagen și modificat cu acid tanic a fost realizată prin procedeul descris în exemplul 1. Procesul de acoperire finală a fost similar cu cel descris în exemplul 2, exceptând uleiul esențial, care a fost ulei de oregano. Implantul multistrat obținut a avut o acțiune bună asupra *Escherichia coli*, cu o zonă de inhibare de 32 mm și inhibare totală asupra *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*.

Exemplul 4

Acoperirea implantului inițial cu zeolit, apoi cu colagen și modificat cu acid tanic a fost realizată prin procedeul descris în exemplul 1. Procesul de acoperire finală a fost similar cu cel descris în exemplul 2, exceptând uleiul esențial, care a fost ulei de salvie. Implantul multistrat obținut a avut o acțiune slabă asupra *Candida albicans*, cu o zonă de inhibare de 15 mm și inhibare totală asupra *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*.

Exemplul 5

Acoperirea implantului inițial cu zeolit, apoi cu colagen și modificat cu acid tanic a fost realizată prin procedeul descris în exemplul 1. Procesul de acoperire finală a fost similar cu cel descris în exemplul 2, exceptând uleiul esențial, care a fost ulei de mirt. Implantul multistrat obținut a avut o acțiune slabă pentru *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, cu o zonă de inhibare de aproximativ 15 mm.

RO 131201 B1

Revendicări

1

3

1. Compoziție pentru acoperirea implanturilor pe bază de aliaj de titan placate în prealabil cu zeolit, **caracterizată prin aceea că** este constituită din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice: zeolit natural, preferabil clinoptilolit 0,1...2%, activat tribomecanic modificat, uleiuri esențiale de cimbru, oregano, salvie sau mirt 0,5...2%, și hidrolizat de collagen în apă distilată 1...5%.

5

7

9

2. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** are acțiune antimicrobiană asupra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*.

11

13

15

3. Procedeu de acoperire a implanturilor pe bază de aliaj de titan placate în prealabil cu zeolit, **caracterizat prin aceea că** se imersează implantul într-o soluție de 5...15% hidrolizat de collagen, se usucă într-o autoclavă la o temperatură de 80°C, timp de 24 h, apoi implantul acoperit cu collagen este imersat într-o soluție de acid tanic 0,5...2%, se introduce într-o autoclavă la o temperatură de 50°C, timp de 24 h, la final se imersează implantul într-o compoziție definită în revendicarea 1, și se usucă la temperatura camerei.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 19/2018