



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

(71) Solicitant:
• **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**

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de acoperire a unor implanturi metalice, din aliaj de titan, placate în prealabil cu zeolit, utilizate în ortopedie și stomatologie, și la un procedeu de acoperire care utilizează această compoziție. Compoziția conform invenției este constituită, în procente gravimetrice, din 0,1...2% zeolit natural clinoptilolit, activat tribomecanic modificat, 0,5...2% uleiuri esențiale de cimbru, oregano, salvie sau mirt, și 1...5%

hidrolizat de colagen în apă distilată. Procedeu conform invenției constă în aceea că implanturile pe bază de aliaj de titan, placate în prealabil cu zeolit, sunt acoperite cu colagen și apoi modificate cu acid tanic, după care sunt imersate în compoziția conform invenției, și uscate la temperatura camerei.

Revendicări: 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



COMPOZITII DE ACOPERIRE ALE IMPLANTURILOR CU SISTEME ANTIMICROBIENE PE BAZA DE ZEOLIT-ULEI ESENTIAL-COLAGEN HIDROLIZAT SI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

Domeniul tehnic in care poate fi folosita inventia:

Invenția se referă la compozitii de acoperire cu sisteme antimicrobiene pe baza de zeolit, ulei esential si hidrolizat de colagen a unor implanturi metalice din aliaj de titan placate initial cu zeolit cu utilizari in ortopedie si stomatologie și la un procedeu de obținere a acestora.

Descrierea stadiului actual:

Aproximativ un milion de pacienti din întreaga lume sunt tratati anual pentru înlocuirea totală de șolduri și a articulațiilor genunchiului, și peste 240 de milioane de oameni duc lipsa unuia sau a mai multor dinti. Astfel, cererea de inlocuire a oaselor cu implanturi metalice este intr-o continua crestere. Pentru a realiza o fixare mai rapida și mai puternică cu osul, pentru a mari rugozitatea, comparativ cu implanturile netede (neacoperite), și pentru a avea compoziția chimică asemănătoare cu fracțiunile de minerale osoase, implanturile metalice sunt acoperite cu un strat mineral sau polimeric.

Până în prezent au fost utilizate mai multe metode de acoperire pentru a obține o mai bună osteoconductivitate și biocompatibilitate pe suprafața implanturilor de titan (Ti). Metoda de pulverizare in plasma a fost bine acceptata ca metoda de acoperire cu hidroxiapatita (HA) deoarece oferă aderență strânsă între invelisul de HA și Ti. Cu toate acestea, metoda de pulverizare in plasmă necesita temperaturi de peste 12.000°C în timpul procesului de acoperire și acest lucru duce la alterarea structurii, formarea de HA cu cristalinitate extrem de ridicată, dizolvarea pe termen lung și crapaturi la suprafața stratului de acoperire. O altă metodă folosită pentru acoperire este pulverizarea flacării de înalta vascozitate. Această metodă necesită temperaturi de 3000°C, care modificarea structurii de 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 temperatura camerei, fasciculi de ioni pulverizati, scufundari, depuneri electroforetice si electrochimice. Metoda de acoperire in arc electric (metoda BC) a fost propusa de Ishikawa et al.. Prin metoda BC se pulverizeaza pulbere HA pe suprafața de Ti utilizand un aparat de sablat la temperatura camerei. In ultimii ani, noile compozite pentru acoperiri de implanturi au atras atentia numerosilor cercetatori, deoarece acoperirile cu hidroxiapatita s-au dovedit a fi biodegradabile. Aceste acoperiri trebuie sa fie rezistente la rupere, sa aiba proprietăți

favorabile pentru legarea de os, să dezvolte și să diferențieze celule și să inducă formarea osoasa.

Totusi, desi implanturile sunt intens studiate, pacienții cu fracturi deschise sunt expusi la un risc mai mare de infecție. Infecțiile bacteriene rămân o complicatie serioasa si sunt de cele mai multe ori urmate de operatii ale implantului, in special in ortopedie. În ciuda îmbunătățirii tehnicii chirurgicale și a design-ului implantului, rata de infectare variază de la 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 sunt cunoscute pentru dezvoltarea infecției cu complicații grave pentru pacienții cu durata de spitalizare prelungita și sepsie. În ciuda cercetarilor active pe implanturi de titan acoperite pentru îmbunătățirea rezistenței la coroziune, activitate antimicrobiană, biodegradabilitate, adeziune și creșterea celulară osoasa, raportarile au fost foarte limitate. In cazul suprafetelor implanturilor de titan trebuie să fie luate in seama două aspecte importante: proprietatile fizico-chimice (rugozitate marita, compoziție chimică similară osului) și microbiologice (sa inhibe bacteriile si să dezvolte / prolifereze celulele osoase).

Brevetul CN 101984144 descrie o metodă de acoperire a implanturilor de titan prin biomineralizare și autoasamblare a colagenului in-situ. Produsul are o bună biocompatibilitate și capacitate a reacției biologice, accelerează osteointegrarea zonei implantate și are o scurtă perioada de tratament. Aceasta însă nu are proprietăți antimicrobiene. În brevetul GB 2483123 este descrisă o metodă de obținere 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 din aceste implanturi acoperite nu au proprietăți antimicrobiene.

Brevetul RU 2509554 prezintă o soluție de acoperire a unei structuri metalice implantabile pe bază de acid hialuronic, condroitin sulfat și heparină. Soluția de acoperire nu conține nici parte minerală specifică osului și nici proprietăți antibacteriene. Brevetul US 0072640 descrie metoda de acoperire prin pulverizare (pulverizare prin combustie, plasma gaz, plasma spray în vid și pulverizare la rece) a unor particule de fosfat de calciu, în special hidroxiapatită. Particulele pot include agenti bioactivi. Totuși acoperirile nu prezinta proprietati 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) care este solubilă în mediu apos. Acest tip de acoperire are proprietăți antimicrobiene datorită antibioticului.

Totusi, antibioticele sunt din ce in ce mai mult evitate datorita rezistentei la microorganisme si intolerantei multor pacienti, in favoarea substantelor naturale antimicrobiene, cum ar fi uleiurile esentiale.

Avantajul invenției este că în loc de bine cunoscutele acoperiri cu hidroxiapatita pe suprafata de implant, vom folosi acoperiri multistrat pe implant de titan placat cu zeolit care confera o suprafata naturala nano-poroasa conform cererii de brevet nr. A00909 din 25.11.2014. Implanturile placate cu zeolit au fost modificate cu un strat de hidrolizat de colagen si apoi cu un agent de reticulare natural, acidul tanic, de care se leaga un sistem antimicrobian pe baza de zeolit, ulei esential si hidrolizat de colagen. Proprietățile antimicrobiene sunt date de uleiurile esentiale utilizate (ulei de cimbru, oregano, salvie si mirt) care, la anumite concentratii s-au dovedit a fi mai eficiente decât antibioticele împotriva *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, *E. coli* si *Candida albicans*.

Problema tehnică

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unor compozitii antimicrobiene pe baza de zeolit, ulei esential si hidrolizat de colagen si stabilirea metodei de fixare a acesteia pe un implant placat in prealabil cu zeolit si hidrolizat de colagen. Fixarea acesteia se face prin reticulare cu acid tanic, astfel incat noul sistem de acoperire sa confere proprietati antimicrobiene impotriva *S. aureus*, *E. coli* si *Candida albicans* (microorganisme intalnite in leziunile stomatologice si ortopedice).

Soluția tehnică

Procedeul de acoperire implanturilor din aliaj de titan placate cu zeolit cu sisteme antimicrobiene (placare descrisa in cererea de brevet A00909/25.11.2014) 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 in care se imerseaza implanturile pentru a forma primul strat; b) 0.5% ...2% acid tanic sub formă de soluție în apă distilată, ca agent de reticulare in care se imerseaza implanturile acoperite cu hidrolizatul de colagen a); c) 0.1% ...2.0% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat cu d) 0.5 ...2% uleiuri esentiale de cimbru (*T. spicata*), oregano (*O. syriacum*), salvie (*S. sclarea L.*) sau mirt (*M. Communis L.*) si e) 1 ...5% hidrolizat de colagen sub forma de solutie formeaza compozitia antimicrobiana in care se imerseaza implantul pentru a forma ultimul strat.

Procedeeul de obtinere a sistemului de acoperire a implanturilor placate cu zeolit constă în aceea că, în prealabil, implantul conform cererii de brevet A00909/25.11.2014 este imersat într-o soluție de 5% ... 15% hidrolizat de colagen, apoi se introduce într-o autoclavă la temperatura de 80°C timp de 24 de ore. Implantul acoperit cu colagen este imersat într-o soluție de 0.5% ... 2% acid tanic, se introduce într-o autoclavă la temperatura de 50°C timp de 24 de ore. Implantul acoperit inițial cu zeolit, apoi cu colagen și modificat cu acid tanic este ulterior imersat în compoziția antimicrobiană formată 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. Communis L.*) și 1 ... 5% hidrolizat de colagen în apă distilată și uscat la temperatura camerei.

Implanturile multistrat obținute au o structură omogenă prin vizualizare la microscopul optic și prezintă proprietăți antimicrobiene pentru *S. aureus*, *E. coli* și *Candida albicans*.

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

- obținerea unor suprafețe multistrat antimicrobiene prin tratarea implanturilor metalice din aliaj de titan utilizând numai componente naturale prietenoase corpului uman și mediului (colagen, zeolit natural și uleiuri esențiale extrase din plante și acid tanic);
- compoziția antimicrobiană obținută poate fi utilizată și pentru acoperirea altor tipuri de implanturi metalice sau chiar polimerice
- procedeeul 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.

Descrierea detaliată a invenției:

Implanturile utilizate în această invenție trebuie să fie din aliaj de titan placate în prealabil cu zeolit conform cererii de brevet A 00909/25.11.2014.

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 analiză calitativă și cantitativă, iar pH-ul hidrolizatului este acid, 2 ... 5.

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%; H₂O – 6.5...13,3%, MgO – 0...1.1%; CaO – 0...4.9% și FeO – 0...2.7%.

Uleiurile esentiale sunt obtinute din *Origanum syriacum*, *Thymbra spicata*, *Myrtus communis* L. si *Salvia sclarea* L. prin hidrodistilare.

Agentul de reticulare este un polifenol natural, acidul tanic, de concentratie 99.9%.

Inventia va fi explicata mai in detaliu prin urmatoarele exemple:

Exemplul 1

In aceasta inventie a fost utilizat un implant din aliaj de titan placat cu zeolit (conform cererii de brevet A00909/25.11.2014). Acesta a fost imersat intr-o solutie de 10% hidrolizat de colagen, apoi se introduce intr-o autoclava la temperatura de 80°C timp de 24 de ore. Implantul acoperit cu colagen este imersat intr-o solutie de 1% acid tanic, apoi se introduce intr-o autoclava la temperatura de 50°C timp de 24 de ore. Implantul acoperit initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic este ulterior imersat in compozitia antimicrobiana formata din 1% ulei esential de cimbru (*T. spicata*) si 1% hidrolizat de colagen in apa distilata si uscate la temperatura camerei. Implantul multistrat obtinut a avut o actiune buna asupra *E. coli* si *S. aureus*, cu o zona de inhibare de 30 si respectiv 43 mm si inhibare totala asupra *C. albicans*.

Exemplul 2

Acoperirea implantului initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic a fost realizata prin procedeul descris in Exemplul 1. Procesul de acoperire finala a fost similar cu cel descris in Exemplul 1, cu exceptia adaugarii a 0.15% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat in compozitia antimicrobiana. Implantul multistrat obtinut a avut o actiune buna asupra *E. coli* si *S. aureus*, cu o zona de inhibare de 45 si respectiv 36 mm si inhibare totala asupra *C. albicans*.

Exemplul 3

Acoperirea implantului initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic a fost realizata prin procedeul descris in Exemplul 1. Procesul de acoperire finala a fost similar cu cel descris in Exemplul 2, exceptand uleiul esential care a fost ulei de oregano. Implantul multistrat obtinut a avut o actiune buna asupra *E. coli* cu o zona de inhibare de 32 mm si inhibare totala asupra *S. aureus* si *C. albicans*.

Exemplul 4

Acoperirea implantului initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic a fost realizata prin procedeul descris în Exemplul 1. Procesul de acoperire finala a fost similar cu cel descris in Exemplul 2, exceptand uleiul esential care a fost ulei de salvie. Implantul multistrat obtinut a avut o actiune slaba asupra *C. albicans* cu o zona de inhibare de 15 mm si inhibare totala asupra *S. aureus* si *E. coli*.

Exemplul 5

Acoperirea implantului initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic a fost realizata prin procedeul descris în Exemplul 1. Procesul de acoperire finala a fost similar cu cel descris in Exemplul 2, exceptand uleiul esential care a fost ulei de mirt. Implantul multistrat obtinut a avut o actiune slaba pentru *C. albicans*, *S. aureus* si *E. coli* cu o zona de inhibare de aprox. 15 mm.

REVENDICARI

1. Compoziție pentru acoperirea implanturilor pe baza de aliaj de titan placate in prealabil cu zeolit **caracterizată prin aceea că** este constituită din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice: 0.1% ...2.0% zeolit natural, clinoptilolit, activat tribomecanic modificat, 0.5 ...2% uleiuri esentiale de cimbru (*T. spicata*), oregano (*O. syriacum*), salvie (*S. sclarea L.*) sau mirt (*M. Communis L.*) si 1 ...5% hidrolizat de colagen in apa distilata.
2. Procedeu de acoperire a implanturilor pe baza de aliaj de titan placate in prealabil cu zeolit **caracterizat prin aceea că**, în prealabil, acestea au fost imersate intr-o solutie de 5% ... 15% hidrolizat de colagen, apoi uscate intr-o autoclava la temperatura de 80⁰C timp de 24 de ore. Implantul acoperit cu colagen este imersat intr-o solutie de 0.5% ...2% acid tanic, apoi se introduce intr-o autoclava la temperatura de 50⁰C timp de 24 de ore. Implantul acoperit initial cu zeolit, apoi cu colagen si modificat cu acid tanic este imersat la final intr-o compozitie conform revendicarii 1 si uscat la temperatura camerei.
3. Acoperiri multistrat ale implanturilor pe baza de aliaj de titan placate in prealabil cu zeolit, obtinute printr-un procedeu conform revendicării 2, **caracterizate prin aceea că** au actiune antimicrobiana asupra *E. coli* , *S. aureus* si *C. albicans*.