



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2018 00278**

(22) Data de depozit: **19/04/2018**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2022** BOPI nr. **11/2022**

(41) Data publicării cererii:  
**30/10/2019** BOPI nr. **10/2019**

(73) Titular:

- **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU OPTOELECTRONICĂ - INOE 2000, STR.ATOMIȘTILOR NR.409, MĂGURELE, IF, RO;**
- **UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRONOME ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ DIN BUCUREȘTI, BD.MĂRĂȘTI NR.59, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **APEL LASER S.R.L., STR.VINTILĂ MIHĂILESCU NR.15, BL.60, SC.A, AP.12, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

- **GRIGORESCU CRISTIANA EUGENIA ANA, STR.BRÂNDUȘELOR, NR.6, BL. V70, SC.4, ET.3, AP.60, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **RUSU MĂDĂLIN ION, STR. PRELUNGIREA GHENCEA NR. 53, BL. F2, SC. C, ET. 3, AP. 126, BRAGADIRU, IF, RO;**

- **SCOICARU LAURENȚIU OCTAVIAN, STR.LIBERTĂȚII BL.1601, SC.B, ET.3, AP.31, ALEXANDRIA, TR, RO;**
- **MANEA SORIN, STR.TRAIAN POPOVICI NR.132, BL.B3d, SC.A, ET.7, AP.37, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **BÎRȚOIU ION ALIN, DECEDAT, RO;**
- **MILITARU MANUELLA, ȘOS.MIHAI BRAVU NR.90-96, BL.D17, SC.B, ET.8, AP.71, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **MUNTEANU RALUCA MĂDĂLINA, STR.ARMENIȘ NR.6, BL.J3, SC.F, ET.2, AP.62, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **VIȚĂLARU BOGDAN ALEXANDRU, STR.DRISTORULUI 114, BL.13C, SC.1, ET.5, AP.15, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
- **CHIRICUTA BOGDAN, STR.OTEELARILOR NR.29, BL.K, SC.1, ET.4, AP.19, GALAȚI, GL, RO;**
- **UDREA VIRGIL MIRCEA, STR.VINTILĂ MIHĂILESCU, NR.15, BL.60, SC.1, ET.1, AP.12, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- CN 104194424 (B); WO 2015107476 (A1); CN 106581782 (A)**

(54) **PROCEDEU DE ACOPERIRE CU NANOSTRUCTURI DIN Au ȘI Ag A SUPRAFEȚELOR UTILE ALE UNUI INSTRUMENT CHIRURGICAL UTILIZAT PENTRU EVALUAREA INTRAOPERATORIE A MARGINILOR TUMORILOR ȘI INSTRUMENTUL CHIRURGICAL ASTFEL OBȚINUT**



# RO 133658 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de preparare a suprafețelor cu nanostructuri din Au  
și Ag și un instrument chirurgical astfel obținut pentru evaluarea intraoperatorie a statusului  
3 marginilor tumorilor prin care se obține pe suprafețele utile ale unui instrument chirurgical  
pentru incizare și/sau excizare (de exemplu lama), un film foarte subțire (50...80 nm) nano  
5 structurat din Au sau Ag perfect aderent la suprafața inițială, rezistent la temperaturi de  
150...200°C, care nu oxidează și nu exfoliază, cu rugozitatea uniformă de 2...10 nm, pentru  
7 evaluarea în timp real a marginilor chirurgicale ale tumorilor și pentru determinarea rapidă  
(2...5 min) *ex vivo* direct (fără prepararea, colorarea etc. a probei) a tipului de tumoră  
9 (malignă sau benignă) prin spectroscopie Raman amplificată de suprafața (surface enhanced  
Raman scattering - SERS). Instrumentul poate fi utilizat în chirurgia oncologică veterinară  
11 și umană, de exemplu mamară, a vezicii urinare, a tumorilor cutanate, a mastocitoamelor etc.

13           Este cunoscută din brevetul **CN 104194424 (B)** o metodă de preparare a unei acoperiri antimicrobiene pentru metalul echipamentelor medicale și care cuprinde următoarele etape: titanatul este dizolvat cu un solvent, se adaugă acid, apă, compuși cu conținut de siliciu, agenți de dispersie, sare de argint, efectul antibacterian este bun, iar stratul pregătit poate fi păstrat pentru o lungă perioadă de timp.

17           De asemenea, este cunoscută din cererea de brevet **WO 2015107476 (A1)** o metodă de producere la temperatură scăzută a acoperirilor antimicrobiene pe suprafața materialelor metalice, materialelor naturale și artificiale, și în special pe suprafața fibrelor, materialele acoperite cu astfel de acoperiri pot fi utilizate în medicină ca instrumente medicale și/sau chirurgicale expuse la bacterii și viruși (în special de *Escherichia coli* sau *Staphylococcus aureus*) și material metalic, natural sau artificial acoperite cu nanostraturi de oxid metalic cu acțiune dezinfectantă.

25           Este cunoscută din cererea de brevet **CN 106581782 (A)** o metodă de producere a unui strat de oxidare pe un dispozitiv medical în care o fază gazoasă este introdusă alternativ într-un reactor printr-o tehnologie de depunere a stratului de atom printr-o reacție chimică pentru a forma o peliculă.

29           Se cunoaște faptul că prin chirurgie se poate preveni, în multe cazuri, dezvoltarea extensivă a tumorilor canceroase, prin extirparea formațiunilor considerate maligne sau cu potențial de malignizare, pentru a împiedica recidivele și metastazele. Este de dorit ca în urma excizării formațiunilor să rămână un contur chirurgical liber de celule maligne, adică să se obțină o margine curată sau negativă. O definiție general acceptată pentru marginea chirurgicală negativă este încă în dezbatere (**Taghian A., et al., Ann Surg 2005;241:629-39.2; Dillon MF, et al., Ann Surg Oncol 2006;13:333-9.; Luini A., et al., Breast Cancer Res Treat 2008; 113:397-402**) dar chirurgii sunt în totalitate de acord că statusul marginii este factorul cheie în predicția recidivei (**Aziz D., et al., Breast J 2006;12:331-7**). Problema marginii chirurgicale negative a fost mai puțin discutată în chirurgia oncologică veterinară și opțiunile sunt mai puțin numeroase decât în domeniul uman (**Kutzler M. 2014 în The MERCK Veterinary Manual, Last full review/revision; Stratmann N, et al., 2008, Vet. Surg. 37, 82-86; Cassalli G. D. et al. 2011, Braz. J. Vet. Pathol. 4,153-180, Uva P. et al. 2009, BMC Genomics 10, 135**).

43           În prezent nu există nicio metodă intraoperatorie de analiză nondistructivă pentru a evalua rapid calitatea microscopică a marginilor chirurgicale în integralitatea lor, adică pe întreg conturul inciziei (**Freddy T. Nguyen, et al., Cancer Res 2009;69: 8790-8796; Valdes EK, et al., Ann Surg Oncol 2007,14:1045-50; Goldfeder S, et al., Acad Radiol 2006; 13:1453-9; Erguvan-Dogan B, et al., Am J Roentgenol 2006; 187:339-44; Karni T, et al., Am J. Surg. 2007;194:467-73; Haka A. S., et al., Cancer Res 2006; 66: 3317-22; Abigail S. Haka, et al., Journal of Biomedical Optics 14, 5, 054023, September/October 2009**).

# RO 133658 B1

Dintre toate metodele utilizate pentru diagnoza în chirurgia oncologică, spectroscopia Raman, care extrage informații chimice, a fost raportată ca având o sensibilitate de 100%, o specificitate de 100% și o acuratețe generală de 93% în identificarea carcinoamelor și au existat tentative de aplicații *in vivo* (Haka A. S., et al, **Cancer Res** 2006;66:3317-22; Horsnell J. D., et al., **Lasers Med. Sci.** 2016, 31, 1143-1149). Este o metodă optică vibrațională nedistructivă, care, în anumite configurații, poate determina compoziția chimică până la nivel de moleculă (Camden J. P. et al., 2008, **J. Am. Chem. Soc.** 130, 12 616-12 617; Kneipp K., et al., 2015, **Chem. Sci.** 6, 2721; Andreou C., et al., 2015, **J. Nuci. Med.** 56, 1295-1299; Byrne H. J. et al, 2015, **Analyst** 140, 2066-2073) a țesuturilor, fluidelor corporale etc, fiind astfel utilă în diagnosticul medical. Dezavantajele tuturor metodelor menționate se referă la costurile ridicate, imposibilitatea de a analiza într-un timp foarte scurt statusul marginilor complete, de a stabili rapid tipul malign sau benign al tumorilor fără prepararea probelor și în cazul spectroscopiei Raman de a nu obține semnale suficient de intense în absența introducerii unor nanoparticule de Au în țesutul de analizat.

Un obiectiv al invenției este de a face posibilă utilizarea efectului Raman cu amplificare de suprafață - SERS intraoperator/*ex vivo* direct prin obținerea de suprafețe nanostructurate nefuncționalizate pe suprafețele utile ale instrumentelor de incizare/excizare utilizate curent în chirurgia oncologică veterinară și umană, amplificând astfel semnalul Raman de  $10^4 \dots 10^8$  ori și reducând timpul de analiză atât a marginilor complete cât și a tumorilor la 2...5 min. Suprafețele nanostructurate din Au sau Ag realizate rețin urmele țesuturilor, fluidelor corporale etc. rezultate în urma incizării/excizării pe conturul stabilit, respectiv secționării tumorilor, și permit analizarea imediată cu ajutorul unui spectrometru Raman.

Sunt cunoscute procedee de obținere a suprafețelor cu nanoparticule de Au sau Ag (Sharma B., et al., **Mater. Today** 15, 16-25), create pentru aplicații medicale, fie prin modificarea suprafețelor unor instrumente chirurgicale (WO 2011097578 A1), fie prin obținerea de nanoparticule de Au funcționalizate cu proteine (US 20130217037 A1), fie prin depunerea la temperaturi moderate (20-200°C) de straturi de Ag pe diferite suprafețe după depunerea unui strat de oxid (WO 2015107476 A1) prin atomic layer deposition în mai multe cicluri. Aceste procedee necesită echipamente sofisticate și costuri ridicate și nu conduc la obținerea unui instrument chirurgical pentru evaluarea directă a marginilor chirurgicale și diagnosticarea rapidă a tipului benign sau malign al tumorilor.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, constă în obținerea unui instrument chirurgical pentru incizare și/sau excizare, cu suprafețele utile acoperite cu un film nanostructurat din Au sau Ag, aderent la suprafața inițială, rezistent la temperaturile uzuale de sterilizare, care nu oxidează și nu exfoliază.

Procedeul de acoperire cu nanostructuri din Au și Ag a suprafețelor utile ale unui instrument chirurgical utilizat pentru evaluarea intraoperatorie a marginilor tumorilor, conform invenției constă din următoarele etape: se prepară la temperatura camerei, într-un ulei esențial de uz medical, o soluție de nanopulberi metalice de dimensiuni 10...30 nm de Au, respectiv Ag, de puritate 99,9% fără urme de cianuri sau alte elemente toxice, în concentrații de 20...50%, se depun 0,01...0,05 ml de soluție pe suprafața de oțel special a instrumentului prin centrifugare cu viteza de rotație de 500...1000 rpm, se usucă în aer timp de 120...180 min, la temperatura camerei, se amprentează prin presare cu o rețea fină nanogravată într-un material atașat unui tampon de presare automată, se tratează termic într-o etuvă cu vid de  $10^{-2}$  Torr la 150...190°C timp de 70...100 min și se răcește natural până la temperatura camerei.

# RO 133658 B1

1 Inventția prezintă următoarele avantaje:  
- procedeul este simplu și ușor de aplicat;  
3 - nu necesită echipamente sofisticate;  
- se aplică la temperaturi moderate;  
5 - conduce la suprafețe nanostructurate cu proprietăți reproductibile;  
- nu alterează capacitatea de tăiere a instrumentelor chirurgicale;  
7 - nu implică funcționalizarea suprafețelor, deoarece urmele de țesuturi și fluide  
corporale se atașează direct pe nanostructuri;  
9 - are randament ridicat;  
- necesită costuri reduse;  
11 - conduce la obținerea unui instrument chirurgical pentru incizare și/sau excizare cu  
suprafețele utile acoperite cu un film nanostructurat din Au sau Ag, perfect aderent la supra-  
13 fața inițială, rezistent la temperaturile uzuale de sterilizare, care nu oxidează și nu exfoliază,  
cu rugozitatea uniformă de ordinul nanometrului, pentru evaluarea în timp real a marginilor  
15 chirurgicale ale tumorilor și pentru determinarea rapidă *ex vivo* direct (fără prepararea,  
colorarea etc. a probei) a tipului de tumoră (malignă sau benignă) prin spectroscopie Raman  
17 amplificată de suprafață.

Se dau în continuare două exemple de aplicare a invenției în legătură și cu fig. 1...3,  
19 care prezintă:

- fig. 1, detaliu de nanostructuri de Au pe un element din suprafețele utile ale unui  
21 instrument chirurgical conform invenției;

- fig. 2, regimul termic de tratare a instrumentului chirurgical pentru finalizarea supra-  
23 feței cu nanostructuri din Au, respectiv din Ag;

- fig. 3, detaliu de nanostructuri de Ag pe un element din suprafețele utile ale unui  
25 instrument chirurgical conform invenției.

## Exemplul 1

27 Pentru aplicarea procedurii și obținerea instrumentului chirurgical cu suprafețe  
nanostructurate conform invenției (fig. 1) se cântăresc 1...2 mg pulbere de Au de granulație  
29 10...30 nm, de puritate 99,9% fără urme de cianuri sau alte elemente toxice, se măsoară  
1...2 ml de ulei esențial de uz medical, având densitatea de 0,8...0,9 g/cm<sup>3</sup> se amestecă  
31 picurând până la înglobarea completă a uleiului, formându-se astfel o soluție-mamă din care  
se prepară apoi soluții de concentrații 20...50% în funcție de necesități. Se iau 0,01...0,05 ml  
33 din soluția preparată la concentrația dorită, se picură pe suprafața de inox a instrumentului  
chirurgical așezat pe platanul unui spiner și se aplică o rotație de 500...1000 rpm.  
35 Instrumentul chirurgical se lasă apoi în aer 120...180 min la 25°C, se amprentează cu o rețea  
fină nanogratată pe suprafața unui tampon care exercită o presiune asupra instrumentului  
37 prin acționare automată, se introduce apoi într-o etuvă cu vid 10<sup>-2</sup> Torr și se tratează termic  
timp de 750...850 min utilizând regimul termic din fig. 2.

## Exemplul 2

39 Pentru aplicarea procedurii și obținerea instrumentului chirurgical cu suprafețe  
nanostructurate conform invenției (fig. 3) se cântăresc 1...2 mg pulbere de Ag de granulație  
41 10...30 nm, de puritate 99,9% fără urme de cianuri sau alte elemente toxice, se măsoară  
43 1...2 ml de ulei esențial de uz medical, având densitatea de 0,8...0,9 g/cm<sup>3</sup> și se amestecă  
picurând până la înglobarea completă a uleiului. Se formează astfel o soluție-mamă din care  
45 se prepară apoi soluții de concentrații 20...50% în funcție de necesități. Din soluțiile de  
concentrații dorite se iau 0,01...0,05 ml și se picură pe suprafața de inox a instrumentului  
47 chirurgical așezat pe platanul unui spiner, imprimând o rotație de 500...1000 rpm, după care  
se lasă în aer 120-180 min la 25°C și se amprentează cu o rețea fină nanogratată pe  
49 suprafața unui tampon care exercită o presiune asupra instrumentului prin acționare  
automată. Instrumentele astfel pregătite se introduc într-o etuvă cu vid 10<sup>-2</sup> Torr și se  
51 tratează termic timp de 750...850 min utilizând regimul termic din fig. 2.

# RO 133658 B1

## Revendicări

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                      |
| 1. Procedeu de acoperire cu nanostructuri din Au și Ag a suprafețelor utile ale unui instrument chirurgical utilizat pentru evaluarea intraoperatorie a marginilor tumorilor, <b>caracterizat prin aceea că</b> , se prepară la temperatura camerei într-un ulei esențial de uz medical, o soluție din nanopulberi metalice de Au sau Ag de granulație 10...30 nm, de puritate 99,9% fără urme de cianuri sau alte elemente toxice, formându-se astfel o soluție-mamă din care se prepară apoi soluții de concentrații 20...50%, după care se depune 0,01...0,05 ml pe suprafața de inox a instrumentului chirurgical, filmul rezultat se usucă la aer 120...180 min la 25°C, se tratează termic într-o etuvă, la 150...190°C, timp de 750...850 min, cu răcire naturală până la temperatura camerei. | 3<br>5<br>7<br>9<br>11 |
| 2. Instrument chirurgical pentru evaluarea intraoperatorie a statusului marginilor tumorilor și diagnosticarea rapidă a tipului benign sau malign al tumorii obținut prin procedeul de la revendicarea 1, <b>caracterizat prin aceea că</b> , suprafețele utile sunt acoperite cu nanostructuri de Au sau Ag nefuncționalizate, cu rugozitate 2...10 nm, cu aderență foarte bună la suprafața inițială, cu rezistența la temperaturi de 150-200°C și capacitatea de amplificare de $10^4$ ... $10^8$ ori a semnalului Raman al urmelor biologice.                                                                                                                                                                                                                                                     | 13<br>15<br>17         |

(51) Int.Cl.

A61B 17/32 (2006.01);

C23C 30/00 (2006.01)

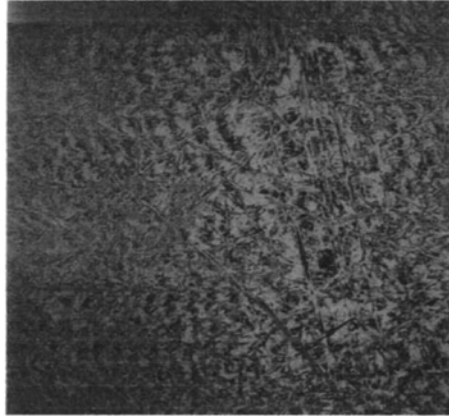


Fig. 1

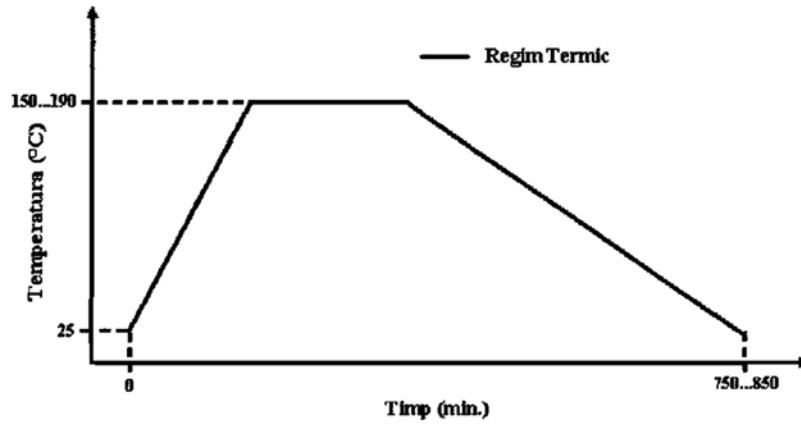
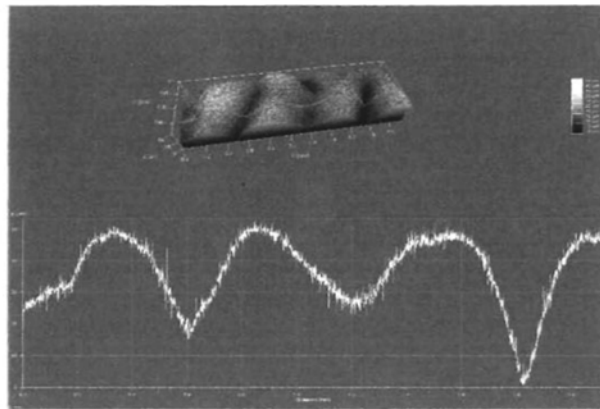


Fig. 2

(51) Int.Cl.

**A61B 17/32** (2006.01);

**C23C 30/00** (2006.01)



**Fig. 3**



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 493/2022