

(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 01018

(22) Data de depozit: 03/12/2018

(41) Data publicării cererii:
30/06/2020 BOPI nr. 6/2020

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA LASERILOR, PLASMEI ȘI
RADIĂȚIEI ÎNFLPR, STR.ATOMIȘTILOR
NR.409, MĂGURELE, IF, RO;
• SPITALUL CLINIC COLȚEA,
BD.I.C.BRĂȚIANU NR.1, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PAPAVALU PALLA ALEXANDRA,
STR.BARIERA VALCII, NR.303B, CRAIOVA,
DJ, RO;

• DINESCU MARIA, STR. BÂRCA NR.17,
BL.M8, SC.A, ET.2, AP.17, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• ALIN CRISTIAN DANIEL,
STR.DUMBRĂVENI, NR.18C, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• GRAMA FLORIN ANDREI,
CALEA DUDEȘTI, NR.136-138, SC.1, AP.5,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• PAPAGHEORGHE RĂLUCA,
STR.MAICA ALEXANDRA, NR.15,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• BRAJNICOV SIMONA, STR.FLORILOR
NR.23, BL.40, AP.22, MĂGURELE, IF, RO

(54) PLASE PENTRU REZOLVAREA HERNIILOR, ACOPERITE
CU MATERIALE NOI NANOCOMPOZITE PE BAZĂ
DE POLIETILENOXID ȘI NANOTUBURI DE CARBON,
ȘI PROCEDURĂ DE OBTINERE SUB FORMĂ DE STRAT
SUBȚIRE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o plasă pentru tratarea herniilor, acoperită cu straturi subțiri din materiale nanocompozite formate din polimerul polietilenoxid PEO și nanotuburi de carbon CNT, și la un procedeu de realizare a acesteia. Plasa conform invenției este formată dintr-o plasă comercială macroporoasă din polipropilenă sau poliester, monofilamentară, cu dimensiunea porilor > 1 mm, acoperită la exterior cu un film subțire aderent, continuu și omogen dintr-un material nanocompozit pe bază de polietilenoxid și nanotuburi de carbon. Procedeu conform invenției are următoarele etape:

- fabricarea țintelor solide pentru procesul de evaporare laser prin înghețarea, într-un suport de Cu, cu azot lichid, a unei soluții care conține 96% apă distilată și 4% material nanocompozit pe bază de polietilenoxid și nanotuburi de carbon,
- iradierea ținte înghețate cu un fascicul laser provenind de la un laser cu Nd:YAG care funcționează la lungimea de undă de 266 nm,
- folosirea unei fluente laser de 750 mJ/cm²,
- folosirea unui număr de 126000 pulsuri laser,
- ținta înghețată și plasele pentru tratarea herniilor sunt menținute într-o incintă vidată până la 10⁻⁵ mbar,
- plasele de tratare a herniilor, plasate pe suport metalic, precum și ținta înghețată fiind plasate paralel și la o distanță de 3,5 cm una de cealaltă.

Revendicări: 4
Figuri: 3

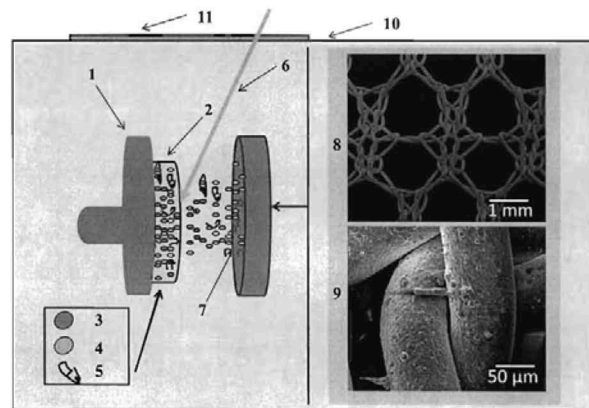


Fig. 1

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).



DESCRIERE INVENȚIE

Invenția se referă la obținerea de straturi subțiri din materiale noi nanocompozite formate din polietilenoxid (PEO) și nanotuburi de carbon (CNT), ce acoperă suprafața plaselor pentru tratarea herniilor. Acoperirea cu aceste straturi nanocompozite din PEO:CNT are ca scop îmbunătățirea biocompatibilității plaselor precum și evitarea formării biofilmului și infectarea plaselor.

Plasele pentru rezolvarea herniilor sunt în prezent cele mai folosite materiale de implant în chirurgia generală, peste 20 milioane de exemplare fiind utilizate anual în lume. Folosirea lor în tratamentul chirurgical al defectelor parietale este acceptată ca standard atât pentru procedurile clasice cât și pentru cele minim-invazive (laparoscopice), datorită scăderii ratei de recidivă de la 44% la aproape 15%. Peste 80% din procedurile de reconstrucție parietală la nivel mondial impun utilizarea plaselor.

Cele mai utilizate plase la nivel mondial sunt cele sintetice, în particular de prolipropilenă și poliester, monofilamentare, ce au un comportament mai bun în mediu septic, cu pori largi, cu greutate ușoară sau standard. Piața de produse medicale oferă o varietate foarte largă de materiale, care, uneori poate crea dificultăți în alegerea produsului optim. Există peste 70 de tipuri de plasă disponibile pe piața de produse medicale, dedicate chirurgiei reconstructive parietale. Pe lângă dimensiuni, trebuie luate în calcul și alte criterii de calitate ale protezei: chimic inerte, caracteristici fizice stabile după încorporarea tisulară, potențial alergen sau carcinogenic absent, filamentul de bază (mono- sau multifilamentară), suprafața texturii, densitatea, porozitatea, rigiditatea, forța de întindere, elongația la 16 N/cm, forța de rupere, flexibilitatea, biocompatibilitatea. În plus, în ciuda respectării măsurilor de asepsie și antisepsie precum și a utilizării antibioprofilaxiei recomandate de ghiduri, chiar și în tehnicile miniminvazive, incidența infecțiilor parietale perioperatorii poate atinge 2.6-3% din cazuri în procedurile laparoscopice și chiar 10% în intervențiile clasice. În peste 69% din cazuri excizia plaselor printr-o nouă intervenție chirurgicală se datorează infecției. Aceste complicații cresc morbiditatea și costurile asociate procedurii. Utilizarea antibioterapiei sistemice, administrată profilactic la inducția anestezică, poate fi chiar evitată la pacienții cu risc scăzut de infecții ori în clinici în care rata de infecție asociată actului operator este de sub 5%. Prezența factorilor de risc însă impune realizarea antibioprofilaxiei. Este evident că toate aceste măsuri, care țin de tipul plaselor standard (poliester sau polipropilena), de tehnica sau de modalitatea de implantare a plasei, nu sunt suficiente pentru prevenirea infecțiilor la locul implantării plaselor, fiind necesare și îmbunătățiri ale caracteristicilor plaselor care să scadă frecvența infecțiilor asociate. Aderarea bacteriilor la plasă este inițial reversibilă însă, odată cu formarea biofilmului de către bacterie aderența devine ireversibilă. Formarea biofilmului și infectarea plasei impune, de



multe ori excizia sa ce implică o altă intervenție chirurgicală, crește costurile și morbiditatea asociată procedurii.

Scopul invenției este de a obține o acoperire continuă și omogenă sub formă de film subțire a plaselor de polipropilenă și poliester cu materiale nanocompozite din polietilenoxid și nanotuburi de carbon, care să permită blocarea infectării plaselor și îndepărtarea bacteriilor inactivate pentru a scădea răspunsul inflamator local.

Problema pe care o rezolva invenția constă în posibilitatea folosirii unei tehnici cu laser pentru realizarea de acoperiri uniforme și continue a plaselor de tratare a herniilor cu materiale nanocompozite (PEO:CNT), îmbunătățind astfel caracteristicile fizico-chimice ale plaselor și scăzând frecvența infecțiilor asociate.

Procedeul de obținerea al filmelor nanocompozite pentru acoperirea plaselor de tratare a herniilor, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- proces non toxic
- controlul asupra morfologiei și chimiei suprafeței filmelor nanocompozite
- folosirea unor cantități mici de materiale nanocompozite (4% v/v)
- soluțiile din care se realizează filmele nanocomozite sunt pe bază de apă distilată.

Procedeul conform invenției constă în:

- Alegerea plaselor pentru a fi acoperite cu materiale nanocompozite prin tehnica evaporării laser. Astfel, au fost alese două tipuri de plase, din subtipurile cele mai utilizate – polipropilenă și poliester, toate cu dimensiunea porilor de peste 1 mm (macroporoase). Plasa din polipropilenă monofilament este transparentă și are o densitate de 46g/m^2 , iar plasa de poliester are densitate de 45g/m^2 , este transparentă și hidrofilică.
- Realizarea de soluții cu materiale nanocompozite pe bază de polimer polietilenoxid și nanotuburi de carbon în apă. Soluțiile obținute sunt în concentrații volumice de apă 96%, polietilenoxid 3% și nanotuburi de carbon 1% (v/v).
- Fabricarea de ținte pentru procesul de evaporare laser prin înghețarea soluției cu materiale nanocompozite (96% apă, 3% PEO și 1% CNT) cu azot lichid într-un suport de cupru.
- Iradierea țintei înghețate cu un fascicul laser provenind de la un laser cu corp solid Nd:YAG ce funcționează la lungimea de undă de 266 nm, 5-6 ns durata pulsului și care a fost operat la 10 Hz rată de repetiție a pulsurilor laser.
- În timpul realizării acoperirilor plaselor, atât ținta înghețată cât și plasele de tratare a herniilor au fost menținute într-o incintă de vid (vidul în timpul acoperirilor a fost de 10^{-5} mbari).



- În urma iradierii cu fasciculul laser, materialul nanocompozit este evaporat, vaporii de apă antrenând moleculele de material nanocompozit către plasa de tratare a herniilor, plasată paralel și la distanță de 3.5 cm. Vaporii de apă sunt evacuați din incinta de depunere de pompa de vid.

În continuare este prezentat un exemplu de procedeu de acoperire cu film subțire nanocompozit de PEO:CNT a unei plase de tratare a herniei din polipropilenă, conform invenției, în legătură cu figura 1-3, care reprezintă:

- Fig. 1, schema sistemului de evaporare cu laser a materialului nanocompozit polietilenoxid și nanotuburi de carbon unde plasa de polipropilenă este acoperită cu un film subțire de PEO:CNT;

- Fig. 2, imagine obținută cu microscopul de forță atomică a suprafeței filmului de material nanocompozit polietilenoxid și nanotuburi de carbon obținut prin tehnica evaporării laser la fluența laser de 750 mJ/cm^2 ;

- Fig. 3, a-c reprezintă spectrele obținute în urma efectuării spectroscopiei de fotoelectroni cu raze X.

Referitor la Fig. 1, etapele prin care plasele utilizate în intervențiile chirurgicale de rezolvare a herniilor sunt acoperite cu materiale nanocompozite polietilenoxid și nanotuburi de carbon sunt prezentate în continuare:

- Se realizează soluția de material nanocompozit prin suspendarea unei concentrații de 3% polimer PEO (4) și (1%) nanotuburi de carbon (5) în apă distilată (3). Soluția de material nanocompozit se toarnă într-un suport de cupru (1), care este imersat în azot lichid, rezultând o țintă înghețată (2) care este iradiată cu un fascicul laser (6) ce funcționează în UV, la lungimea de undă de 266 nm.

- Fasciculul laser este ghidat în incinta de vid (10) unde au loc acoperirile printr-o fereastră transparentă de cuarț (11).

- În urma iradierii cu fasciculul laser în UV la fluența (energia fascicului laser distribuită pe aria spotului laser) de 750 mJ/cm^2 , are loc evaporarea țintei și moleculele de PEO și CNT sunt transportate pe plasa de polipropilenă (8) sub forma unui film subțire de PEO:CNT (7);

- Aplicând un număr de 152000 pulsuri laser, filmul subțire de PEO:CNT acoperă uniform plasa de polipropilenă (9).

Referitor la Fig. 2, evaluarea morfologiei și netezimii suprafețelor acoperirilor de PEO:CNT a fost realizată prin AFM în modul non-contact, cu un microscop model Park XE 100. Se observă că rugozitatea pătratică medie este scăzută pentru amestecul PEO:CNT, în jurul valorii de 20 nm. Suprafețele amestecurilor de PEO:CNT sunt uniforme, nanotuburile de carbon umplând cel mai probabil asimetria în filmele polimerice, acoperind complet suprafața.



Referitor la Fig. 3 a-c, caracterizarea chimică și confirmarea prezenței nanotuburilor de carbon pe suprafața filmelor nanocompozite în urma aplicării tehnicii evaporării laser a fost realizată prin XPS. Analiza XPS a fost efectuată atât prin baleierea suprafeței, cât și Hi-Res pe atomii de C și O pentru a evidenția interacțiile dintre aceștia și tipurile de legături în care sunt implicați. Spectrele XPS au fost obținute utilizând un sistem Escalab Xi +, Thermo Scientific. Scanările suprafeței „survey” au fost obținute folosind o sursă de raze X Al K α , cu dimensiunea spotului de 900 μ m, energia a fost stabilită la 50,0 eV și pasul de energie 1,00 eV, și au fost acumulate 5 scanări, în timp ce pentru spectrele XPS de înaltă rezoluție, energia a fost stabilită la 20,0 eV, pasul de energie a fost de 0,10 eV și au fost acumulate 10 scanări.

În spectrul de tip Survey, se observă că oxigenul și carbonul sunt elementele principale pe suprafața filmului de material nanocompozit polietilenoxid și nanotuburi de carbon, oxigenul O1s situându-se la 530,6 eV, în timp ce carbonul C1s se regăsește la 284,6 eV. În spectrele Hi-Res pentru O se pot distinge trei benzi clare la 531 eV atribuită O=C, respectiv una de intensitate foarte mare la 533 eV atribuită O-C, și una la 534 eV, atribuită O-COH. În cazul spectrului Hi-res pentru C se pot distinge cinci benzi clare la 284,6 eV, 285,3 eV, 286,6 eV, 287,9 eV și 289,3 eV, atribuite legăturii C-O din PEO, ceea ce conduce la concluzia că din punct de vedere chimic (al spectrelor C1s) acoperirile PEO:CNT sunt „PEO-like”.

Filmele de materiale nanocompozite PEO:CNT obținute prin tehnica evaporării laser au o aderență foarte bună la plasele de tratare a herniilor, ele rezistând la mai mult de 10 cicluri de teste de rezistență. În plus funcționalitatea acoperirilor de PEO:CNT a fost testată prin încorporarea de gentamicină, sistemul realizat astfel prin tehnica evaporării laser prezentând o cinetică de ordin zero la eliberarea gentamicinei timp de 24 de ore.



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Baylón K, Rodríguez-Camarillo P, Elías-Zúñiga A, Díaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes* **7**, 47 (2017).
2. Hori K, Matsumoto S. Bacterial adhesion: From mechanism to control. *Biochemical Engineering Journal* **48**, 424 (2010).
3. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials* **34**, 8534 (2013)
4. Bilsel Y, Abci I, The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *International Journal of Surgery* **10**, 317 (2012)
5. Siedenbiedel F, Tiller JC, Antimicrobial Polymers in Solution and on Surfaces: Overview and Functional Principles. *Polymers* **4**, 46 (2012)
6. Kang S, Pinault M, Pfefferle LD, Elimelech M. Single-walled carbon nanotubes exhibit strong antimicrobial activity. *Langmuir* **23**, 8670 (2007)
7. Aslan S, Zoican Loebick C, Kang S, Elimelech M, Pfefferle LD, Van Tassel PR. Antimicrobial biomaterials based on carbon nanotubes dispersed in poly(lactic-co-glycolic acid). *Nanoscale* **2**, 1789 (2010)
8. Chrisey DB, Piqué A, McGill RA, Horwitz JS, Ringeisen BR, Bubb DM, Wu PK. Laser Deposition of Polymer and Biomaterial Films. *Chemical Reviews* **103** (2), 553 (2003)
9. Wu PK, Fitzgerald J, Pique A, Chrisey DB, McGill RA, Deposition of nanotubes and nanotube composites using matrix-assisted pulsed laser evaporation. *Materials Research Society Symposium Proceedings* **617**, J3.1-6 (2000)
10. Cristescu R, Doraiswamy A, Patz T, Socol G, Grigorescu S, Axente E, Sima F, Narayan RJ, Mihaiescu D, Moldovan A, Stamatina I, Mihaiescu IN, Chisholm B, Chrisey DB. Matrix assisted pulsed laser evaporation of poly(D,L-lactide) thin films for controlled-release drug systems. *Applied Surface Science* **253**, 7702 (2007)
11. Constantinescu C, Palla-Papavlu A, Rotaru A, Florian P, Chelu F, Icriverzi M, Nedelcea A, Dinca V, Roseanu A, Dinescu M. Multifunctional thin films of lactoferrin for biochemical use deposited by MAPLE technique. *Applied Surface Science* **255**, 5491 (2009)



REVEDICĂRI

1. Nanocompozite polimer:nanotuburi de carbon, caracterizate prin aceea că pot fi depuse prin tehnica evaporării laser pe substraturi neconforme, pe plase comerciale monofilament de polipropilenă și poliester cu densitate scăzută pentru tratarea herniilor.
2. Procedu de acoperire a plaselor comerciale monofilament de polipropilenă și poliester cu densitate scăzută pentru tratarea herniilor în vederea obținerii unei acoperiri sub formă de film subțire aderent și cu proprietăți fizico-chimice reglabile caracterizat prin aceea că se utilizează tehnica evaporării laser.
3. Produs conform revendicării 2 caracterizat prin aceea că este foarte aderent la plasele comerciale monofilament de polipropilenă și poliester cu densitate scăzută pentru tratarea herniilor.
4. Produs conform revendicării 2 caracterizat prin aceea că prezintă o cinetică de ordin zero la eliberarea controlată a gentamicinei timp de 24 de ore.



DESENE EXPLICATIVE

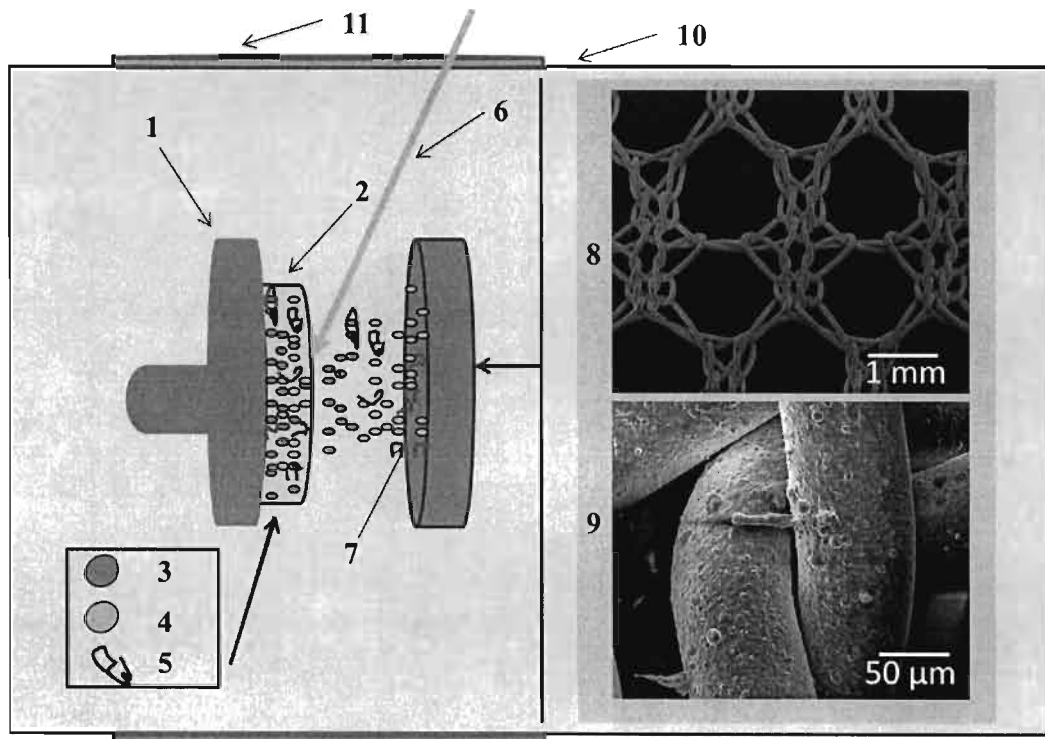


Fig. 1

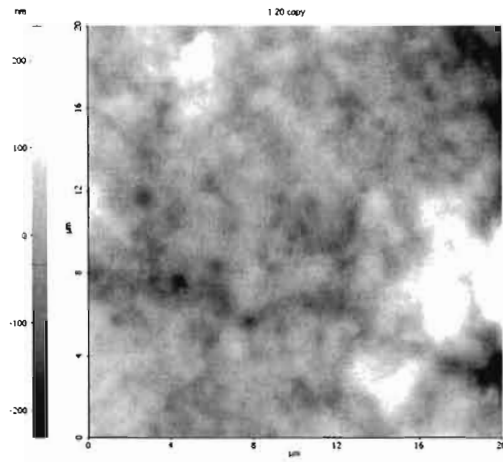


Fig 2.

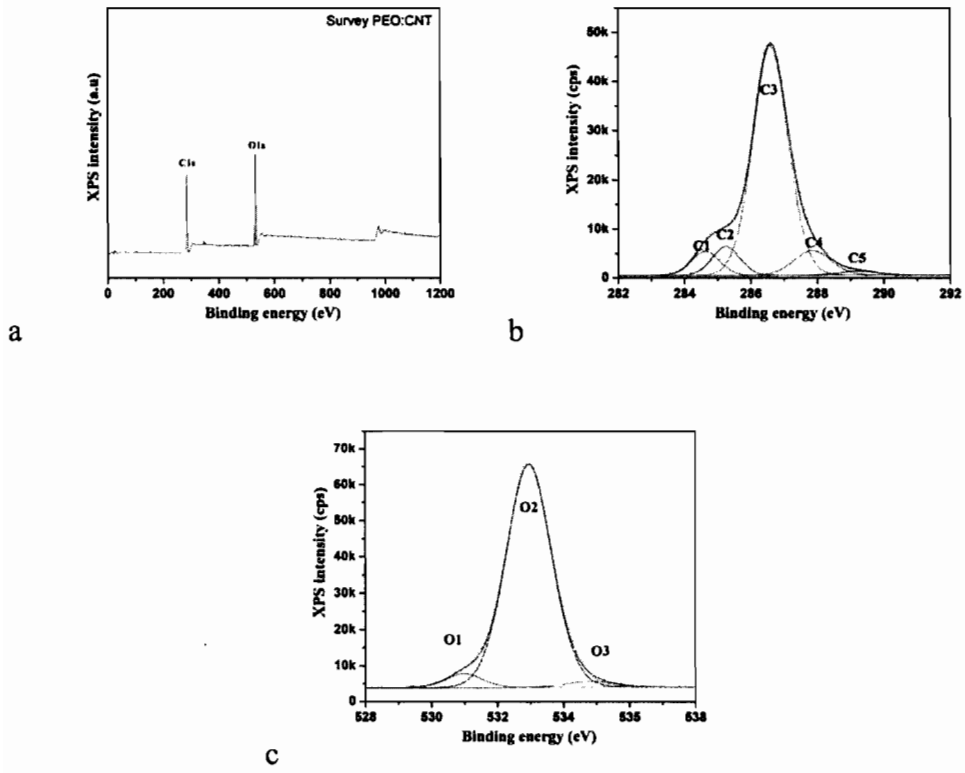


Fig. 3