

Rețetă de obținere a unor sisteme compozite pe bază de materiale regenerabile, ieftine, folosite pentru funcționalizarea suprafețelor dispozitivelor medicale în scopul prevenției și protecției pe termen lung împotriva unui spectru larg de specii microbiene, de interes clinic.

Aplicație brevet înregistrată la OSIM Romania cu numărul A/00483 din 4.09.2023

Anita Ioana VIȘAN¹, George STAN², Carmen Georgeta RISTOSCU¹, Gianina Florentina POPESCU-PELIN¹, Luiza Izabela TODERAȘCU¹,
Consuela Elena MATEI¹, Valentin Paul ARANGHEL¹, Gabriel SOCOL¹, Rodica CRISTESCU¹

¹Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Laserilor, Plasmei și Radiației, Măgurele, Romania

²Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, Romania

PROBLEMA IDENTIFICATĂ ȘI SOLUȚIA PROPUȘĂ

Invenția se referă la o rețetă de obținere a unor materiale compozite pe bază de apatită (cu rol în promovarea creșterii osoase) și biomateriale regenerabile și durabile (care au rolul de a combate rezistența la antibiotice).

Aceste resurse naturale ce prezintă proprietăți antimicrobiene, antibacteriene și anticancerogene pot să fie utilizate pentru funcționalizarea suprafețelor dispozitivelor medicale cu ajutorul tehnicii de evaporare laser pulsată asistată de o matrice (MAPLE din engl. Matrix-Assisted Pulsed Laser Evaporation), extinsă pentru suprafețe 3D complexe.

Problema identificată inițial este legată de prevenirea și controlul infecțiilor nosocomiale, care este o prioritate strategică actuală pentru spitale și alte instituții de sănătate din întreaga lume. O strategie care a fost propusă în trecut este funcționalizarea suprafețelor dispozitivelor medicale cu acoperiri antimicrobiene pe bază de antibiotice care păstrează pentru o lungă perioadă de timp o eficiență bună. Însă, acțiunea antimicrobiană a acestor substanțe scade rapid în timp și administrarea continuă este, prin urmare, obligatorie. Mai mult, virusurile, bacteriile și ciupercile se adaptează în timp la noile medicamente, dezvoltând rezistență și formând biofilme. Elaborarea unei noi strategii antiinfecțioase este justificată astfel de schimbările continue ale noilor tulpini de virusi, bacterii sau fungi.

Soluția propusă pentru rezolvarea problemei este îmbunătățirea metodei de acoperire a implanturilor prin integrarea unei rețete originale pe bază de apatită și substanțe NATURALE ȘI REGENERABILE (*Lignină* și Uleiuri esențiale (*Tămâie și Mir*)) cu scopul de prevenire a infecțiilor localizate. Materialul compozit elaborat propune o alternativă „verde” pentru antibioticele sintetice utilizate în prezent, deoarece fenomenul de rezistență la medicamentele convenționale a devenit o circumstanță alarmantă care pune în pericol viața pacienților. Utilizarea acestor produse naturale implică costuri reduse și reprezintă o soluție atractivă prin extensia tehnicii MAPLE pentru fabricarea de acoperiri antimicrobiene pentru prevenirea/eradicarea infecțiilor suprafețelor implanturilor medicale urmată de administrarea locală, susținută a agenților naturali antimicrobieni.

AVANTAJE. SCOPUL INVENȚIEI.

Avantajele acestor acoperiri implică proprietăți îmbunătățite ale suprafețelor funcționalizate obținute, acestea prezentând beneficii atât din punct de vedere medical, cât și economic pentru viitorul implanturilor din ortopedie și stomatologie. Concret, avem în vedere

1. O rețetă de obținere a sistemelor compozite care implică materiale ușor regenerabile simple, sigure din punct de vedere ecologic și relativ ieftine.
2. O nouă strategie antiinfecțioasă de funcționalizare cu ajutorul tehnicii MAPLE cu scopul combaterii rezistenței la antibiotice care poate fi extinsă la o clasă mare de dispozitive medicale cu suprafețe 3D complexe.

Scopul invenției este de a formula o rețetă nouă de obținere a unor nanosisteme bazate pe materiale ecologice cu acțiune sinergică împotriva infecțiilor. Rețeta prezintă **avantaje unice** deoarece aplicarea sub formă de straturi subțiri a acestor materiale compozite poate conduce la fabricarea unor dispozitive medicale funcționale noi, relativ ieftine, rezistente mecanic cu proprietăți complementare, care, în final, conduc la atingerea scopului propus: obținerea de suprafețe îmbunătățite care prezintă efecte terapeutice (antiinflamatoare, antibacteriene, de prevenție și/sau combatere a infecțiilor nosocomiale).

Noutatea conceptului este de a încorpora lignină naturală și uleiuri esențiale (Tămâie și Mir) ca substanțe componente adecvate pentru compozitele pe bază de apatită, mimând astfel structura și proprietățile osului natural.

Un alt avantaj al folosirii acestor sisteme cu dimensiuni nanometrice este acela că pot asigura pe termen lung o eliberare prelungită și controlată a substanțelor cu efect terapeutic (uleiurile esențiale). Soluția propusă nu necesită consumabile ca medicamente, reactivi de curățare sau alte substanțe chimice. Este în întregime ecologică, deoarece nu produce reziduuri toxice sau alte deșeurii.

Noutatea studiului implică utilizarea agenților naturali, respectiv *lignină* (o componentă a lemnului) și *rășinile de tămâie și mir*, care s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul inflamației, bolilor cronice sau a cancerului cu efecte secundare relativ scăzute.

Alternativă naturală la antibioticele clasice!

APLICAȚIE PRACTICĂ

Suprafețele astfel biofuncționalizate cu agenți naturali, care se mențin activi timp îndelungat, cu un control precis atât al concentrației cât și a vitezei de eliberare a materialului compozit, pot impune o schimbare a paradigmei în stomatologie și ortopedie, reducând necesitatea procedurilor de înlocuire a implanturilor și prelungind durata de viață a dispozitivului implantat. Viabilitatea și capacitatea de vindecare a osului afectat este stimulată (datorită apatitei) iar eventualele infecții post-operatorii preîntâmpinate (datorită agenților naturali, regenerabili cu proprietăți antimicrobiene).

Dimensiunea problemei, atât medicală cât și financiară, precum și posibilele beneficii ale unui implant osos activ integrat, susțin fezabilitatea unei posibile dezvoltări industriale bazată pe această cercetare.

REVENICĂRI

1. Rețetă de obținere a unor materiale compozite pe bază de apatită cu adaos de substanțe naturale cu proprietăți antibacteriene și antiinflamatoare, caracterizate prin aceea că au ca elemente componente lignină și ulei esențial de Tămâie și Mir (cu concentrații în intervalul (5-7)).

2. Procedeu de funcționalizare a suprafețelor dispozitivelor medicale cu arhitectură 3D complexă, ce asigură protecția pe un spectru larg de specii microbiene (*Staphylococcus aureus ATCC 25923, Enterococcus faecalis ATCC 29212, Escherichia coli ATCC 25922, Candida albicans ATCC 10231*), de interes clinic, cu costuri minime de fabricație și întreținere.

Pentru soluția propusă, obținerea filmelor subțiri s-a realizat prin metoda MAPLE care implică interacțiunea fasciculului laser cu o țintă înghețată și transferul materialului dislocat pe substratul de interes, poziționat paralel față de țintă (materialul compozit).

Rețeta de obținere a materialelor compozite implică dizolvarea sau suspensia materialelor de interes într-un solvent volatil adecvat, care mai apoi este înghețat rapid pentru a forma o „țintă”.

Pașii de obținere a materialelor compozite („țintelor”) sunt prezentați în continuare:

1. Realizarea amestecului în compoziția propusă, cantitatea de material activ fiind în limita a 1,2 - 1,4 g.
2. Amestecul lichid compozit (obținut la pasul 1) este apoi înghețat obținându-se astfel ținta folosită în timpul depunerii. Ținta este menținută la temperatură scăzută în timpul procesului de funcționalizare a suprafeței cu ajutorul unui dispozitiv de răcire (cooler) prin imersarea controlată de azot lichid.

Procedeu de realizare a funcționalizării suprafețelor medicale prin acoperirea cu materialele compozite obținute în urma derulării pașilor descriși mai sus, se pretează atât la suprafețe plane cât și la structuri complexe 3D și implică următoarele etape:

1. Pregătirea suprafețelor/substraturilor pentru funcționalizare.

Tehnica MAPLE permite utilizarea diferitelor tipuri de substraturi/suprafețe: metale, ceramici, polimeri și semiconductori, ceea ce reprezintă un avantaj. În cazul de față, suprafețele au constat în pivoți radiculari anatomici din titan (Dentstore S.R.L. (certificat ISO 13485), 99.8% puritate) de diferite lungimi [scurți, medii și lungi (8, 10, 12 mm)] și grosimi [de la 1 la 2 mm (0.9, 1.1, 1.2, 1.4, 1.6 mm)] precum și substraturi plane de Ti de 20 mm x 10 mm x 0,25 mm (99,7% puritate, procurate de la firma Sigma Aldrich). Suprafețele substraturilor au fost degresate succesiv în acetonă și etanol timp de 30 minute, folosind o baie cu ultrasunete, apoi clătite cu apă deionizată și uscate în flux de aer comprimat/azot.



Figura 1. Procedeu de funcționalizare MAPLE a suprafețelor medicale. Pivotalul radicular anatomic din titan a fost înșurubat în suportul metalic care face posibilă rotirea și înclinarea prototipului de implant medical în timpul depunerii și acoperirea întregii suprafețe.

2. Funcționalizarea MAPLE a substraturilor se realizează folosind laserii cu excimer (193 sau 248 nm) precum și armonicele a treia (355 nm) și a patra (266 nm) ale laserului cu solid Nd: YAG, care generează pulsuri de ordinul ns [cu durate de 25 ns (laser cu excimer) și ~5 ns (laserul Nd: YAG)], energie între (150-700)mJ (laser cu excimer) și (60 – 225) mJ (laserul Nd: YAG) și rate de repetiție între 1 și 50 Hz (laser cu excimer) și 1-10 Hz (laserul Nd: YAG), focalizate pe țintă în spoturi de 15-25 mm² (laser cu excimer) și respectiv 60 mm² (laserul Nd: YAG). Numărul de pulsuri laser consecutive aplicat pentru depunere a fost în domeniul (10000-150000). În general, lungimea de undă laser preferențială pentru creșterea straturilor subțiri este în gama (200-400) nm, deoarece cele mai multe materiale care se depun prezintă benzi de absorbție puternice în această regiune a spectrului. Fluența laser incidentă pe ținta este reglată între 0,1 și 0,6 J/cm², în funcție de materialul compozit dizolvat și de solvent. Două avantaje importante ale tehnicii MAPLE aplicate sunt (i) faptul că vidul ultra-înalt nu este necesar, fiind suficientă o presiune de bază de 10⁻²-10⁻³ mbar și (ii) flexibilitatea în selectarea solvenților.

3. Substanța de interes este evaporată și transferată, prin acțiunea unor pulsuri laser scurte de energie înaltă (în general ns, dar și ps și fs), dintr-o probă solidă (ținta) pe materialul suport de interes (substrat), unde formează un strat subțire.

4. Verificarea și validarea prototipurilor de suprafețe funcționalizate se realizează printr-o serie de analize specifice: FTIR; AFM; SEM; evaluarea *in vitro* a performanțelor biologice și a activității antimicrobiene.

Prin urmare, pentru utilizarea clinică eficientă a suprafețelor funcționalizate, a fost aleasă concentrația optimă de agent natural 2% (rețetele obținute în urma derulării pașilor 1-2) pentru care suprafețele medicale nu sunt citotoxice, dovedind în plus activitate antimicrobiană sporită. Experimentele electrochimice au fost folosite pentru a induce efecte de degradare accelerată cunoscându-se faptul că dispozitivele medicale corodează în corpul uman. Astfel, investigațiile privind biodegradabilitatea (stabilitatea la coroziune și bioactivitatea în fluidele biologice simulate) au arătat că ajustarea compoziției materialului sintetizat poate fi aplicat cu scopul de a preveni coroziunea.