



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01325**

(22) Data de depozit: **10.12.2010**

(41) Data publicării cererii:
29.06.2012 BOPI nr. **6/2012**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" DIN CLUJ-NAPOCA - INSTITUTUL DE CERCETĂRI ÎN CHIMIE "RALUCA RIPAN", STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 1, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **MOLDOVAN MARIOARA, STR. DOROBANȚILOR NR. 99-101, BL. 98, AP. 1, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **MUȘAT OLGA, STR. MESTECENILOR NR. 4, AP. 4, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **ANTONIAȘ VASILE IULIAN, ALEEA BUTEICA EMANOIL MARIUS NR. 2, BL. 68, SC. B, ET. 2, AP. 64, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **PREJMEREAN CRISTINA, BD. 1 DECEMBRIE 1918 NR. 24, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **TRIF MARCELA, STR. TATRA NR. 1, BL. 5 M, AP. 15, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **SAROȘI CODRUȚA, STR. TULCEA NR. 14, AP. 18, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **BOBOIA STANCA, STR. LIBERTĂȚII NR. 4, AP. 15, TURDA, CJ, RO;**
• **SILAGHI-DUMITRESCU LAURA, STR. FLORILOR NR. 101, FLOREȘTI, CJ, RO**

(54) COMPOZIȚIE BIODEGRADABILĂ BIOMIMETICĂ DESTINATĂ CONFEȚIONĂRII IMPLANTURILOR OSOASE

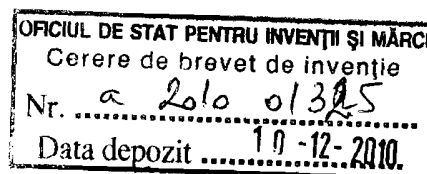
(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o compoziție biodegradabilă biomimetică, pentru confecționarea de implanturi osoase, formată dintr-o fază organică, constituită din 30...70% hidroxietilmetacrilat, 30...70% policaprolactonă dimetacrilat, 0,5...3% dietilenglicol dimetacrilat, în care se dispersează material anorganic constând din 40...60% hidroxiapatită sau fosfat tricalcic tratat în

prealabil, pentru crearea unei afinități la interfața umplutură/matrice polimerică. Compoziția este concepută sub forma a două componente care se amestecă înaintea utilizării, cu întărire în sistem dual de polimerizare chimică și fotochimică în UV.

Revendicări: 2





Descriere

Obiectivul actualului brevet îl constituie elaborarea unei compoziții biomimetice și biodegradabile destinată confecționării de implanturi cu proprietăți corespunzătoare utilizării lor în tratamentele ortopedice. Materiale curente artificiale în marea lor majoritate pe bază de aliaje de titan utilizate la fabricarea de implanturi ortopedice, deși ar putea oferi o soluție imediată pentru mulți pacienți, nu prezintă rezultate satisfăcătoare pe termen lung datorită a două limitări majore, generate pe de o parte de proprietățile lor mecanice mari care sunt în neconcordanță cu țesuturile osoase naturale provocând tensiuni la nivelul acestora, pe de altă parte datorită lipsei unor funcționalități care să încurajeze integrarea lor celulară, limitând prin urmare, fixarea țesuturilor. Grefa osoasă care servește ca bio-înlocuitor ar trebui să dețină o combinație de proprietăți, în scopul de a facilita creșterea celulelor și adeziunea, un grad ridicat de porozitate, ceea ce ar facilita transferul de substanțe. De asemenea ar trebui să dețină rezistență mare la tracțiune și duritate mare pentru a fi în concordanță cu țesuturile umane. Se sugerează de către unii autori că matricea extracelulară acidică care se atașează la colagen joacă un rol important în formarea și în inhibarea procesului de mineralizare. Probabil, grupările de acid servesc drept locuri de legare a ionilor de calciu și alinierea acestora la o orientare care se potrivește cu cea a rețelelor cristalelor de apatită și ca aceasta este o caracteristică critică pe care osul artificial ar trebui să o imite [1].

Există ipoteze că acest lucru poate fi realizat prin generarea de polimer cu grupe funcționale care să imite componentele matricei extracelulare cunoscute în biomineralizare, sau pentru a stimula sau asista adeziunea celulară, proliferarea, migrația și diferențierea. În mod ideal aceste construcții tridimensionale ar trebui să aibă, de asemenea, proprietăți fizice adecvate, cum ar fi dorit porozitatea și capacitatea de retenție a apei, pentru a permite atât însămânțare cu celule pre-implantare și post-implantare pentru creșterea țesutului nou. Materialele osteoinductive sunt foarte căutate în chirurgia reconstructivă. Dezvoltarea unor noi generații de materiale compozite asemănătoare osului cu proprietăți mecanice și biocompatibilitate îmbunătățită necesită o abordare sintetică biomimetică folosind osul natural ca și ghid. Osul natural este el însuși un nanocompozit compus în principal din nanocristalitele de HA în colagen care constituie matricea organică. Compozitele pe bază de polimeri sunt candidatele ideale dacă ușurința lor de prelucrare este asociată cu proprietăți mecanice corespunzătoare rezultate și din adeziunea interfacială bună a particulelor cu polimerul. Utilizarea compozitelor polimerice biodegradabile pentru

confecționarea implanturilor este avantajoasă și datorită faptului că, conduce la eliminarea necesității unei alte intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea implantului de asemenea, eliminarea problemei eliberării de ioni pe care implanturile metalice utilizate în prezent o prezintă și care are efecte nedorite asupra organismului. Compozitele, prin definiție, sunt materiale compuse din două sau mai multe componente diferite, la o mărime cuprinsă în domeniul micro-și macro și o interfață distinctă care le separă. Avantajul lor major îl constituie faptul că ele oferă o posibilitate de a combina proprietățile materialelor inițiale pentru a elabora un nou material ale cărui proprietăți sunt net distincte față de proprietățile materialelor originale.

Posibilitatea de a face compozite polimerice apropiate din punct de vedere al rezistențelor mecanice cu cele ale osului cortical asociate cu conferirea de bioactivitate acestora în vederea legării la oase prin adăugarea unei faze secundare a intrat în atenția multor cercetători din domeniu.

Hidrogelurile de polimer sunt deosebit de atrăgătoare pentru proiectarea de țesuturi cu funcționalități multiple în ingineria implanturilor, elasticitatea, capacitatea lor de retenție a apei cu cea a hidrogelurilor naturale din collagen, porozitatea hidrogelurilor sintetice poate fi controlată prin tehnici diverse, inclusiv prin adăugarea unui solvent / particule de leșiere, separare de faze, agenți de spumare, evaporarea solventului, liofilizare și amestecare cu alți polimeri pentru controlarea absorbției de apă și la atingerea unei serii de proprietăți mecanice. O altă caracteristică importantă a hidrogelurilor este că acestea pot fi prelucrate în forme tridimensionale acoperind mai multe domenii funcționale prin copolimerizarea diferiților monomeri. Având o biocompatibilitate ridicată, pHEMA și copolimerii acestuia funcționalizați au devenit unele dintre cele mai utilizate hidrogeluri sintetice, pe scară largă, în ingineria tisulară. Astfel de aplicații includ dispozitive oftalmice (de exemplu, lentile de contact), înlocuitori de cartilaj, agenți de lipire în rășini dentare, cimenturi pentru os și în condiționarea medicamentelor. Una dintre provocările majore pentru aplicarea lor în domeniul ortopedic (construcții tridimensionale din materiale artificiale asemănătoare osului), o constituie și integrarea de minerale anorganice având ca matrice organică pHEMA și realizarea unei mari afinități între acestea.

Proprietățile structurale și chimice ale pHEMA au a fost investigate pe scară largă și corelate cu rezultate biologice semnificative ale implanturilor pe termen scurt și lung. În general, s-a demonstrat că hidrogelurile de pHEMA sunt extrem de biocompatibile dar, din păcate, în

stare hidratată acestea sunt foarte moi, cu proprietăți mecanice scăzute și rezistența la rupere, inadecvate pentru aplicațiile biomedicale în care rezistența mecanică este o condiție primordială. Prin includerea de polimeri semi-interpenetrați; rețea (semi-IPN) din poli- (ϵ -caprolactonă) liniară [O-(CH₂)₅CO-] *n*, (PCL), un poliester semi-cristalin alifatic hidrofob, netoxic, în hidrogelurile reticulate de pHEMA a fost demonstrată îmbunătățirea proprietăților mecanice în stare gonflată conservându-se în același timp, gradul de gonflare a lor, echilibrarea conținutului de apă, permeabilitatea și biodegradabilitatea materialului [3]. Pe de altă parte, compozitele pe bază de policaprolactonă și hidroxiapatită, au demonstrat un mare potențial ca înlocuitori de os [4]. În ce privește faza anorganică, **hidroxiapatita** (HA) a găsit multe aplicații în ortopedie și chirurgie maxilo-facială. Hidroxiapatita, este un material cu bioactivitate ridicată și are capacitatea de a forma o legătură directă cu țesutul osos. Totuși, utilizat ca atare prezintă o serie de neajunsuri majore datorită elasticității scăzute, ceea ce o face inutilizabilă pentru implanturi osoase fiind sensibilă la fisurare și rupere.

Compozitele polimerice pe bază de HA combină osteoconductivitatea indusă de HA cu capacitatea de prelucrare ușoară a polimerului. La elaborarea compozitelor polimerice pe bază de HA, adeziunea interfacială dintre HA și polimer este una dintre factorii majori care vor determina proprietățile mecanice finale ale compozitelor. Lipsa de aderență între HA și matricea polimerică rezultată conduce la ruperea timpurie a interfaței de HA / polimer.

Aceste considerente au stat la baza abordării (construirii) unor noi biomateriale pentru implanturi osoase asemănătoare osului. Conform actualului brevet compoziția biodegradabilă este de tip compozit, constituită dintr-o matrice organică formată din pHEMA – policaprolactonă care are inserate particule de HA tratate în prealabil cu acid poliacrilic în vederea creării unei afinități de tip polar între resturile de –COOH fixate pe HA și –OH din polimer. Se consideră ca grupările de –COOH fixate au un rol benefic asupra procesului de nucleație a HA în organism [5,6].

Materialul compozit conform actualei cereri de brevet a fost conceput în două componente, polimerizabil în *sistem dual* de polimerizare chimică și *fotochimic în UV*, prin ranforsarea hidroxiapatitei (HA) sau a fosfatului de calciu (30 - 70) % în (30 - 70) % matrice organică. Componentele materialului conform actualului brevet sunt formate dintr-o fază organică formată din HEMA (30 - 70) % PCLdimetacrilat (30 - 70) % trietilenglicoldimetacrilat (0,5 - 3) % în care a fost dispersată (40 - 60) % HAP, sau fosfat tricalcic.

5

Faza organică a componentei A conform brevetului conține, în plus, următorii aditivi: acceleratorii de polimerizare de tip amină (N,N-dihidroxietil-p-toluidină (DHEPT) în proporție de 0,5 - 1,5 % și dimetilaminoetil metacrilat (DMAEM) în proporție de (0,5 - 1,5) %, fotoinițiatorul de polimerizare UV: p-metoxibenzoil difenilfosfinoxid în concentrație de (0,1 - 1,5) % și inhibitorul de polimerizare (butilat hidroxitoluen BHT) în concentrație de (0,05 - 0,1) %.

Faza organică a componentei B conține peroxidul de benzoil (POB) în proporție de 1 - 3 % și inhibitorul de polimerizare (butilat hidroxitoluen BHT) în concentrație de 0,05 - 0,1 %.

Bibliografie

1. Jie Songa, Eduardo Saiza, Carolyn R. Bertozzia, and all, *Journal of the European Ceramic Society*, 23, **2003**, p.2905-2919
2. Jie Song, Jianwen Xu, Tera Fillion, Eduardo Saiz, Antoni P. Tomsia, Jane B. Lian, Gary S. Stein, David C. Ayers, and Carolyn R. Bertozzi, *Journal of Biomedical Material Research*, 89A, **2008**, p.1098-1107
3. David S. Jones, David W. J. McLaughlin, Colin P. McCoy and Sean PGorman, *Biomaterials*, Volume 26, Issue 14 1761-1770
4. Kind Code, Leskela; Markku et al., US20100113642
5. S.I. Stupp and G.W. Ciegler, "Organoapatite: materials for artificial bone. Synthesis and microstructure", *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, 1992, p.169-183
6. O.N. Tretinnikov, K. Kato and Y. Ikada, "In vitro hydroxyapatite deposition onto a film surface-grafted with organophosphate polymer," *J. Biomed. Mater. Res.*, 28, **1994**, p.1365-1373
7. Sawhney AS, Pathak CP, Hubbell JA., *Macromolecules*, 26, **1993**, p.581-587

Exemplu 1

Prepararea HA-Poliacrilic PAA

S-a folosit o soluție de PAA 2,5 % în scopul tratării hidroxiapatitei a cărei pH-ul a fost ajustat la 7 folosind o soluție de NaOH 10 %. Particulele de HA au fost suspendate în soluția PAA 2,5 %, iar suspensia a fost agitată timp de 20 ore la temperatura camerei, după care particulele au fost separate prin centrifugare. După ce particulele au fost re-suspendate și spălate de trei ori în apă distilată, au fost introduse în cuptor 120 ore la 110 °C după care au fost uscate într-un cuptor în vid la 80 °C timp de cel puțin 72 de ore.

Exemplul 2

Sinteza policaprolactonei dimetacrilat a fost preparată conform [7]. Sinteza de policaprolactonă dimetacrilat a fost obținută prin reacția unei policaprolactone diol, oligomerul cu ($M = 530$) obținut de la *SIGMA – ALDRICH* cu clorură de metacrilat pentru a produce PCL dimetacrilat polimerizabil și degradabil. Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitare, termometru pân timer de picurare și ștuț de alimentare cu azot a fost introdusă policaprolactona - diol (25 g, 0,047 mol) $M = 530$, dizolvată în diclorometan (100 ml). S-au adăugat apoi (19,7 ml, 0,14 mol) trietilamină după care conținutul balonului a fost răcit la 0 °C. Printr-o pân timer de picurare atașată balonului a fost introdusă (13,8 ml, 0,14 mol) timp de două ore clorură de metacrilat în (50 ml diclorometan). Soluția obținută a fost lăsată să reacționeze timp de 12 ore la 0 °C și apoi 24 ore la temperatura camerei. Sărurile cuaternare de clorură de trietilamină au fost eliminate prin filtrare și apoi solventul a fost eliminat în vid. Uleiul rămas a fost precipitat în hexan la rece obținându-se o ceară ușor gălbuie.

Exemplul 3

Se realizează un material bidegradabil în două componente cu următoarea compoziție:

Componenta A

Într-un recipient se cântăresc 5 g HEMA 0,2 g dietilenglicoldimetacrilat în care se dizolvă 0,046 g *p*-metoxibenzoil difenilfosfinoxid, CQ, 0,184 g DHEPT, respectiv 0,092 g DMAEM. Soluția obținută se amestecă cu 4 g policaprolactonă metacrilat obținută conform exemplului 2 pentru a forma amestecul final lichid. În acest amestec a fost dispersat uniform un amestec de 9 g hidroxilapatită tratată în prealabil conform exemplului 1.

Pasta se poate întări prin expunerea la UV timp de 10 min.

Componenta B

Într-un recipient se cântăresc 5 g HEMA în care se dizolvă 0,2 g POB. În soluția obținută se amestecă 5 g metacrilat de policaprolactonă pentru a forma amestecul final în care se dispersează 9 g hidroxilapatită tratată conform exemplului 1.

Exemplul 4

Se amesteca părți egale de pastă A și B obținute conform exemplului 3 care se întăresc prin expunere la UV.

Exemplul 5

Se realizează un material bidegradabil în două componente cu următoarea compoziție:

Componenta A

Într-un recipient se cântăresc 5 g HEMA, 0,2 g dietilenglicoldimetacrilat în care se dizolvă 0,046 g p-metoxibenzoil difenilfosfinoxid, CQ, 0,184 g DHEPT, respectiv 0,092 g DMAEM. Soluția obținută se amestecă cu 4 g policaprolactonă metacrilat obținută conform exemplului 2 pentru a forma amestecul final lichid. În acest amestec a fost dispersat uniform un amestec de 9 g fosfat tricalcic.

Pasta se poate întări prin aplicarea / expunerea la UV timp de 10 min.

Componenta B

Într-un recipient se cântăresc 5 g HEMA în care se dizolvă 0,2 g POB. Soluția obținută se amesteca cu 5 g metacrilat de policaprolactonă pentru a forma amestecul final în care se dispersează 9 g fosfat tricalcic.

Exemplu 6

Se amestecă părți egale de pastă A și B obținute conform exemplului 3 care se întăresc prin expunere laUV.

Revendicări

1. Compoziție biomimetică, biodegradabilă destinată a fi utilizată la confecționarea implanturilor ortopedice caracterizată prin aceea că este formată dintr-o fază organică formată din HEMA (30 - 70) %, PCLdimetacrilat (30 - 70) %, dietilenglicoldimetacrilat (0,5 - 3) % în care a fost dispersată (40 - 60) % HAP, sau fosfat tricalcic tratate în prealabil în vederea creării unei afinități la interfața umplutură / matrice polimerică.
2. Compoziție biomimetică biodegradabilă destinată a fi utilizată la confecționarea implanturilor ortopedice caracterizată prin aceea că este formulată a fi întărită cu sistem dual de polimerizare chimică și fotochimică în UV, în două componente care se vor amesteca înaintea utilizării.