



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2023 00328

(22) Data de depozit: 27/06/2023

(41) Data publicării cererii:
30/09/2024 BOPI nr. 9/2024

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE TEXTILE ȘI
PIELĂRIE-SUCURSALA INSTITUTUL DE
CERCETARE PIELĂRIE-ÎNCĂLȚĂMINTE,
STR. ION MINULESCU NR.93, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• ALBU KAYA MĂDĂLINA GEORGIANA,
BD. TINERETULUI, NR.21, BL.Z6, SC.1,
ET.7, AP.48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO

(54) **BIOMATERIALE DIN COLAGEN CU AZITROMICINĂ
PENTRU UZ STOMATOLOGIC ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE
A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor biomateriale din colagen și azitromicină, cu utilizare în stomatologie ca tratament pentru infecțiile parodontale și gingivale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: amestecare a gelului de colagen cu soluția de azitromicină în apă distilată cu omogenizare, ajustare pH la 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M, adăugare apă distilată până la un conținut de 1,2% colagen substanță uscată, adăugare agent de reticulare glutaraldehidă cu amestecare, liofilizarea compoziției sub formă de gel

colagen-azitromicină reticulat, rezultând un biomaterial sub formă de structură poroasă densă cu o grosime de 0,3...0,5 mm conținând 5 mg colagen și 1 mg azitromicină per 1 cmp, cu proprietăți de cedare topică controlată a medicamentului în 5 zile la nivelul țesutului gingival infectat, simultan cu resorbția controlată și regenerarea țesutului afectat.

Revendicări: 2

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).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2023 328
Data depozit 27-06-2023

21

BIOMATERIALE DIN COLAGEN CU AZITROMICINA PENTRU UZ STOMATOLOGIC SI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

Domeniul tehnic in care poate fi folosita inventia:

Inventia se refera la biomateriale pe baza de colagen si azitromicina, utilizabile in stomatologie ca tratament pentru infectiile parodontale si gingivale si la un procedeu de obtinere a acestora.

Descrierea stadiului actual:

Infectiile si inflamatiile la nivelul tesuturilor bucale, atat gingivale cat si osoase, reprezinta o provocare pentru medicii stomatologi si pentru cercetatorii din domeniul biomaterialelor, deoarece aceste tesuturi lasate netratate pot duce la pierderea dintilor chiar si in randul tinerilor. Aceasta boala nu se poate trata de la sine si nu exista nici reguli de preventie in afara regulilor generale de igiena. Pentru a salva pierderea dintilor este recomandata interventia stomatologului din stadiul incipient al bolii. Alte metode de tratament sunt chirurgia, prin indepartarea dintilor afectati si inlocuirea cu implant; eliberarea sistemica a medicamentelor (metronidazol, spiramicina si clindamicina); eliberarea locala a medicamentului (tetraciclina) la radacina dintelui infectat, si tratamente adjuvante sistemice. Exista un efect mai bun folosind fibre de tetraciclina, urmate de doxiciclina si minociclina. Aplicarea chip-urilor de clorhexidina imbunatatesc putin situatia parodontala. Doxiciclina poate fi administrata alaturi de terapia primara de detartrare actionand prin inhibarea metaloproteinazelor matriceale (cum ar fi colagenaza), care degradeaza tesuturile de sustinere a dintilor (parodontul) in conditii inflamatorii. Programele terapeutice folosesc medicamente (sub forma de injectii, aplicatii, tablete, unguente, geluri), complexe de vitamine, imunomodulatoare si metode fizio-terapeutice. In cazurile complexe si avansate ale bolii se aplica metode de tratament chirurgical, inclusiv operatii cu lambou si grefa osoasa.

Sistemele de cedare topica sunt utilizate in scopul cedarii medicamentului catre tesutul tinta din vecinatatea locului de aplicare, producând astfel efectul terapeutic. Pentru obtinerea efectelor topice si posibil sistemice ale preparatelor aplicate local se utilizeaza diferite sisteme medicamentoase cu eliberare locala a medicamentelor: fibre de colagen impregnate cu tetraciclina (Periodontal Plus ABTM), filme de colagen din peste cu gluconat de clorhexidina (PerioCol[®] - CG), microcapsule absorbabile din poli-lactida-co-glicolida cu minociclina

(Arestin[®]), filme din hidroxipropil celuloza cu catechina din ceai verde, filme de gelatina cu gluconat de clorhexidina (PerioChip[®]), gel polimeric (polilactida dizolvata in 2 metil-N-pirolidona in raport 1:2) cu 10% doxiciclina (Atridox[®]) care se elibereaza lent in 7 zile si atardentara din copolimer etilen-vinil acetat cu tetraciclina, care este cedata in timp de 10 zile.

EP0140766A2 prezinta un dispozitiv de eliberare a medicamentului – tetraciclina - direct in sacul parodontal. Matricea polimerica din care se elibereaza medicamentul este un copolimer acetat de etilen vinil care asigura o terapie continua la locul care necesita tratament. O alta membrana care trateaza local parodontoza este descrisa in brevetul RO128972A0 care prezinta o membrana de colagen cu doxiciclina cu eliberare tinta a medicamentului in sacul parodontal. Alt biomaterial utilizat pentru eliberarea tintita este format dintr-o retea de nanofibre având un diametru mediu de 10 pâna la 1000 nm si medicament care poate fi eliberat continuu pentru o anumita perioada de timp si poate fi utilizat pentru dezinfectie si ca antibiotic, asa cum este prezentat in brevetul KR101477021B1. Formularile pentru eliberare controlata a bupivacainei descrise in US10292909B2 au la baza materiale stomatologice biocompatibile si biodegradabile cu eliberare locala de anesteziic. JP2009067732A prezinta o membrana hidrogel din gelatina, fara medicament, eficienta pentru osteogeneza si tratamentul de regenerare osoasa si tisulara doar printr-o singura aplicatie chirurgicala. O matrice colagenica cu gentamicina sau tetraciclina si cu adeziv utilizat in implantul dentar este descrisa in NL8803145A si o membrana cu eliberare de fibrinogen, lidocaina, epinefrina este prezentata in brevetul KR101540691B1. Alta membrana antibacteriana din colagen cu polidopamina si nano-argint si citotoxicitate mica a fost redată in CN111671976A. Un gel pentru tratamentul parodontozei pe baza de colagen, acid hialuronic, dimetilsulfoxid, extract de spirulina a facut subiectul brevetului MD4502B1. Brevetele descrise mai sus au avantajul de a dezvolta produse care vindeca/ previn infectarea tesuturilor dentare prin actiunea antibioticului, dar in comparatie cuprezenta inventie, nu au capacitatea de regenera tesutul deteriorat de infectie. Azitromicina a fost utilizata ca atare in tratamentul parodontozei asa cum este prezentat in WO9509601A1. Nu exista pana in prezent date de piata sau in literatura despre biomateriale pe baza colagen si azitromicina.

Avantajul inventiei este ca biomaterialele pe baza de colagen si azitromicina, odata introduse in sacul parodontal sau la nivelul tesutului gingival infectat, in contact cu acesta, elibereaza medicamentul (azitromicina) in maxim 5 zile si se resoarbe complet in maxim 2 saptamani, timp in care microorganismele sunt distruse sub actiunea azitromicinei si tesuturile (moi si tari) se regenereaza sub actiunea colagenului.

Problema tehnica

Avand in vedere incidenta mare a bolii parodontale, problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in realizarea unor biomateriale din colagen cu azitromicina (antibiotic cu spectru antimicrobian larg), reticulate astfel incat sa poata genera o eliberare si o resorbtie controlata in timp, urmate de vindecarea tesutului infectat si lezat.

Solutia tehnica

Biomaterialele din colagen si azitromicina conform inventiei inlatura dezavantajele mentionate prin aceea ca sunt constituite din urmatoarele componente, exprimate in procente gravimetrice raportate la 100% colagen substanta uscata: a) un polimer natural, colagen fibrilar tip I, obtinut din derma pielii de vitel, sub forma de gel, cu structura nativa triplu helicoidala, cu un continut de 1... 2% colagen substanta uscata, b) 0.1 ...0.5% azitromicina sub forma de solutie in apa distilata, se amesteca in colagenul gel, si c) 0.25% ... 1% agent de reticulare, glutaraldehida/genipina care se amesteca in compozitia finala sub forma de solutie 0.02% ... 0.2% in apa distilata.

Procedeeul de obtinere a biomaterialelor colagen-azitromicina constau in aceea ca, in prealabil, gelul de colagen se amesteca cu solutia de azitromicina in apa distilata, se omogenizeaza, se ajusteaza la pH-ul 7.4 cu hidroxid de sodiu 1M si se adauga apa distilata pâna ce compozitia finala contine 1.2% colagen substanta uscata si se adauga agent de reticulare. Compozitia obtinuta sub forma de gel de colagen-azitromicina reticulat se liofilizeaza obtinându-se o structura poroasa densa care este apoi este sterilizata gama.

Se obtin astfel bureti spongiosi cu o grosime de 0.3 – 0.5 mm care contin 5 mg colagen (substanta uscata) si 1 mg azitromicina pe 1 cm².

Colagenul are rolul de a regenera tesuturile si este si un foarte bun hemostatic, iar azitromicina este un antibiotic cu spectru larg de actiune si este recunoscut in tratamentul parodontozei, dar si a altor tipuri de infectii.

Buretii de colagen cu azitromicina sunt resorbabili in timp (aprox 2 saptamani), iar azitromicina este cedata in proportie de 50% in primele 2 ore si restul treptat timp de 5 zile.

Testele de degradare si eliberare a medicamentului au fost efectuate in medii simulate similare mediului fiziologic.

Avantajele inventiei in raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea inventiei conduce la urmatoarele avantaje:

- realizarea unui tratament cu aplicare locala/ topica pentru boala parodontala sau infectii gingivale, sub forma unor sisteme de eliberare a medicamentelor, manifestate prin cedarea controlata a azitromicinei dintr-un suport polimeric natural, colagenul;
- utilizarea sistemelor de cedare topica este mult mai avantajoasa comparativ cu administrarea sistemica deoarece sunt evitate limitarile impuse de efectul primului pasaj hepatic si eliminate riscurile si inconvenientele terapiei intravenoase;
- biomaterialele din colagen cu azitromicina furnizeaza un mediu propice regenerarii tesuturilor, sunt biocompatibile, biodegradabile in timp permitand celulelor sa-si sintetizeze propria matrice intr-o perioada de 2 saptamâni, netoxice si elibereaza medicamentul (azitromicina) controlat in 5 zile.

Descrierea detaliata a inventiei:

Gelul de colagen fibrilar tip I obtinut din piele bovina, având o concentratie de colagen de 1...2% (w/v) este utilizat in aceasta inventie. Cenusă și grăsimea trebuie să fie nedetectabile la analiza calitativa și cantitativa, iar pH-ul gelului 2...3.

Azitromicina utilizata in aceasta inventie este o substanta medicamentoasa comerciala, care trebuie sa aiba o puritate de peste 98% și solubilitate in apa. Mai poate fi utilizata și in forma de dihidrat de azitromicina.

Agentul de reticulare este genipina sau glutaraldehida care trebuie sa fie 0.02 ...0.2% raportat la continutul de colagen.

Inventia va fi explicata mai in detaliu prin urmatoarele exemple:

Exemplul 1

In aceasta inventie a fost utilizat un gel de colagen fibrilar tip I cu o concentratie gravimetrica de 2.63% colagen, 97.27% apa și pH-ul de aproximativ 2...3, fara grasime și fara cenusă. O solutie de azitromicina a fost preparata anterior prin amestecarea a 0.1% azitromicina (raportat la gelul de colagen) cu apa distilata. Solutia de azitromicina obtinuta a fost incorporata in gel, iar pH-ul a fost ajustat la 7,4 cu 1M hidroxid de sodiu și a fost adaugata apa până când compozitia finala a avut 1.2% colagen, apoi a fost reticulata cu 0.5% glutaraldehida. Gelul de colagen a fost turnat in cutii Petri de sticla cu o grosime a gelului de 0.4 cm și liofilizat timp de 48 de ore. Probele au fost obtinute in forma spongioasa densa de culoare alb mat datorita continutului de antibiotic.

Exemplul 2

Gelul compozit pe baza de colagen si azitromicina a fost obtinut prin procesul descris in Exemplul 1 exceptând agentul de reticulare utilizat, care a fost 0.25% genipina (raportat la colagen substanta uscata). Procesul de liofilizare a fost similar cu cel descris in Exemplul 1. Folia spongioasa obtinuta a fost presata, membrana de colagen cu azitromicina avand un continut de 0.5 mg /cm² azitromicina si o grosime de 0.2 mm.

Exemplul 3

Gelul compozit pe baza de colagen si azitromicina a fost obtinut prin procesul descris in Exemplul 2 exceptând procentul de azitromicina utilizata, care a fost 0.5% (raportat la colagen substanta uscata). Procesul de liofilizare a fost similar cu cel descris in Exemplul 1. Folia spongioasa obtinuta a fost presata, membrana de colagen cu azitromicina avand un continut de 2.5 g / cm² si o grosime de 0.2 mm.

Exemplul 4

Gelul compozit pe baza de colagen si azitromicina a fost obtinut prin procesul descris in Exemplul 2. Din procesul de liofilizare descris in Exemplul 1, a avut loc doar procesul de inghetare la -40⁰C timp de 12 ore. Dupa dezghetare s-a obtinut un hidrogel de colagen si azitromicina care poate fi utilizat in rani care necesita hidratare excesiva.

Biomaterialele obtinute in aceasta inventie sub forma de burete spongios, membrane si hidrogel au la baza un sistem de eliberare controlata a unui medicament (azitromicina) dintr-un suport polimeric natural (colagenul) reticulat (cu glutaraldehida / genipina) astfel incat eliberarea medicamentului si degradarea suportului, sa se faca controlat, si sa asigure pe de-o parte tratamentul / profilaxia infectiei si pe de alta parte regenerarea tesutului gingival si a osului.

REVENDICARI

1. Biomaterialele din colagen cu azitromicina pentru uz stomatologic **caracterizate prin aceea ca** sunt constituite din urmatoarele componente, exprimate in procente gravimetrice raportate la 100% colagen substanta uscata: a) un polimer natural, colagen fibrilar tip I, obtinut din derma pielii de vitel, sub forma de gel, cu structura nativa triplu helicoidala, cu un continut de 1 ... 2% colagen substanta uscata peste care se adauga componentul b) 0.1 ... 0.5% azitromicina solutie in apa distilata, si c) 0.25% ... 1% agent de reticulare, glutaraldehida/genipina care se amesteca in compozitia finala sub forma de solutie 0.02% ... 0.2% in apa distilata.

2. Procedeele de obtinere a biomaterialelor de colagen cu azitromicina pentru uz stomatologic, definite in revendicarea 1, **caracterizate prin aceea ca**, in prealabil, gelul de colagen cu solutia de azitromicina se omogenizeaza, se ajusteaza pH-ul la 7.4 cu hidroxid de sodiu 1M si se adauga apa distilata pana ce compozitia finala contine 1.2% colagen substanta uscata apoi se reticuleaza cu 0.25 ...0.5% genipina / glutaraldehida. Compozitia obtinuta sub forma de gel se toarna in cutii Petri de sticla si se liofilizeaza timp de 48 de ore, obtinandu-se bureti in forma spongioasa densa de culoare alb mat datorita continutului de antibiotic.