



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00437**

(22) Data de depozit: **10.06.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.11.2011** BOPI nr. **11/2011**

(41) Data publicării cererii:  
**30.12.2009** BOPI nr. **12/2009**

(73) Titular:  
• **FORUMUL INVENTATORILOR ROMÂNI,**  
*STR.SF. PETRU MOVILĂ NR.3, BL.L11,*  
*SC.A, ET.3, AP.3, IAȘI, IS, RO*

(72) Inventatori:  
• **HAGIU BOGDAN-ALEXANDRU,**  
*BD.DIMITRIE CANTEMIR NR.3, BL.P4,*  
*SC.B, ET.3, AP.15, IAȘI, IS, RO;*  
• **ȚURA VASILE,** *STR.VASILE LUPU NR.83,*  
*BL.D1, SC.A, ET.10, AP.37, IAȘI, IS, RO;*

• **BĂLĂU-MÎNDRU TUDOREL,**  
*BD.DIMITRIE CANTEMIR NR.2, BL.P3,*  
*SC.B, ET.4, AP.17, IAȘI, IS, RO;*  
• **SANDU ION,** *STR.UZINEI NR.3, BL .L11,*  
*ET.3, AP.3, IAȘI, IS, RO;*  
• **BĂLĂU-MÎNDRU IULIA,**  
*BD.DIMITRIE CANTEMIR NR.2, BL.P3,*  
*SC.B, ET.4, AP.17, IAȘI, IS, RO;*  
• **SANDU ANDREI-VICTOR,** *STR.UZINEI*  
*NR.3, BL.L11, ET.3, AP.3, IAȘI, IS, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 3800792; DE 3523023 A1; US 4273705;**  
**US 4455206; RO 95355; EP 0255248 B1**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PANSAMENT COMPOZIT  
PENTRU REGENERAREA TEGUMENTELOR ACOPERITE CU  
PĂR**



# RO 125083 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui pansament compozit pentru  
regenerarea tegumentelor acoperite cu păr, prin stimularea proliferării celulelor stem ale  
3           foliculilor piloși.

5           Se știe că, în stimularea celulelor stem ale foliculilor piloși, un rol important îl joacă  
ionii de argint [Hagiu B. A., Burtan L. C., Mihailovici Maria Sultana, Tura V., Ciobanu C.,  
7           Ferariu D., „*On the biocompatibility of poly (urethaneurea) doped with Silver nanoparticles*”,  
în *Lucrări Științifice, seria Medicina Veterinară*, 49 (8), 2006, pp. 97 - 101; Hagiu B.A., Solcan  
9           Carmen, Floristean V., Nastasa V., Ciobanu C., Tura V., „*The biocompatibility and  
regenerative properties of polyurethaneurea doped with silver nanopartides*”, în *Lucrări  
Științifice, seria Medicină Veterinară*, 50 (9), 2007, pp. 61-64; Hagiu B.A., Solcan C, Ciobanu  
11           C, Tura, V., Burghilea, D., „*Efectele unui biopolietan dopat cu nanoparticule de argint  
asupra cicatrizării și regenerării tisulare*”, în *Revista Medico-Chirurgicală a Societății de  
13           Medici și Naturaliști din Iași*, 111 (2), Supliment nr. 1, 2007, pp. 123-126; B.A. Hagiu, V. Tura,  
C. Ciobanu, R. M. Isac, M. S. Mihailovici, D. Feariu, C. R. Ionescu, *The Potențial of Silver  
15           Nanoparticles Doped Poly (urethaneurea) to Induce Proliferation of the Hair Follicle Cells,  
în Drugs: use, abuse and dependency*, (editor O. Mungiu), "Gr. T. Popa" Publishing House,  
17           Iași, 2008, pp. 33-36], realizându-se astfel o refacere rapidă a leziunilor tegumentare. În  
astfel de tratamente, sunt utilizate, de obicei, sistemele pe bază de pansamente, cu  
19           nanofibre din diverse materiale polimerice, naturale sau artificiale, cu comportare caracte-  
ristică sistemelor microporoase, aero-difuzive care conțin, pe lângă argint, sub diversele  
21           forme biologice active (metal, cation sau oxid) și alte substanțe cu efect hemostatic și cicatri-  
zant. Astfel, se cunosc pansamentele pe bază de collagen farmaceutic, modificat chimic  
23           [US 3800792; US 4294241; US 4841962; CN 1473553], ca atare sau dopat fizic cu argint  
metalic, oxid de argint sau ioni de argint [EP 0255248; US 4948540], trombină  
25           [US 5081106], iod [CN 1775300] etc., care prezintă o serie de dezavantaje, legate de natura,  
microstructura și disponerea componentilor în suportul de collagen, în vederea realizării unui  
27           sistem matricial, compozit, obținut prin liofilizare, gelifiere și amestecare în stare semifluidă  
sau pastată, cum ar fi: neuniformitatea distribuției principiilor active, porozitatea neadecvată  
29           unui pansament pentru leziuni deschise, utilizarea unor principii biologice active, neindicate  
rănilor necicatrizate (ca de exemplu, iodul), higroscopicitatea ridicată și altele, reducând  
31           efectul sinergic al componentilor.

33           De asemenea, se cunosc o serie de pansamente ce conține ioni de argint  
[CN 1380109; CN 1378864] și/sau alginat de calciu [JP 2007160092] dispersate în collagen  
35           farmaceutic, ca atare sau în amestec cu chitosan farmaceutic și celuloză oxidată ca sisteme  
matriciale [EP 1325754, US 2006149182], care prezintă, în mare, aceleași dezavantaje cu  
pansamentele de mai sus, în plus, utilizarea ultimelor două, mărește costul de fabricare.

37           Se cunosc, de asemenea, pansamente ce conțin superficial alginat de calciu și/sau  
argint, pe suport din polizaharide [SI 1536845; PL 375829], carboximetilceluloză  
39           [MX 04002231; KR 20070092537], poliuretani [WO 2008000720], polietilentereftalat  
[GB 2432790] sau diverși polimeri anionici [EP 1825841, US 2007286895] care, exceptând  
41           primul suport, sunt non-biocompatibili și nu permit realizarea unui efect sinergic de stimulare  
a proliferării celulelor stem ale foliculilor piloși, cu rol esențial în cicatrizarea rănilor și  
43           regenerarea tegumentelor.

45           Scopul invenției este de a prepara un suport fibrilar pe bază de collagen farmaceutic,  
care conține argint coloidal, în cele două forme bioactive Ag<sup>0</sup> și Ag<sup>+</sup>, dispersat uniform pe  
suprafața și/sau volumul fibrelor, utilizabil ca pansament folosit la regenerarea tegumentelor  
47           acoperite cu păr lezate fizico-mecanic, termic sau radiativ.

# RO 125083 B1

Problema pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea unui procedeu de obținere a unui pansament compozit cu nanofibre funcționalizate cu metale nobile (Au, Ag, Pt), specializat în stimularea proliferării celulelor stem ale foliculilor piloși, biocompatibil, elastic, flexibil și cu porozitate adecvată tratării rănilor/plăgilor deschise.

Procedeul pentru obținerea unui pansament compozit pentru regenerarea tegumentelor acoperite cu păr, pe bază de nanofibre de colagen funcționalizate cu metale nobile, conform invenției, rezolvă problema tehnică menționată, prin aceea că se obține un sistem eterogen subcoloidal, prin dizolvarea într-un amestec de acid formic-acid acetic, în raport volumetric de 4:1, a 5% AgNO<sub>3</sub>, prin ultrasonare la 600 W, 30 kHz, timp de 30 min, în care se dispersează gelatină de uz farmaceutic, din colagen, în proporție de 16...30% și care apoi se supune unui proces de electrofilare într-un câmp electrostatic cu intensitatea de 1 kV/cm, prin duze cu diametrul cuprins între 0,2 și 0,8 mm, situate la 15...18 cm față de catodul colector, la debite de curgere cuprinse între 1,4 și 3,6 μL/min, pentru obținerea unei membrane care, apoi, se reticulează prin tratarea cu o soluție de glutaraldehidă de concentrație 25%, timp de 3...5 zile și se maturează prin tratament termic la 70°C, timp de 2 h, după care se imersează într-o soluție alcoolică de 5...8% propolis și se condiționează, rezultând structuri multistrat, care se depun pe un suport celulozic steril.

Procedeul pentru obținerea unui pansament compozit pentru regenerarea tegumentelor acoperite cu păr, având nanofibre funcționalizate cu metale nobile, pentru stimularea proliferării celulelor stem ale foliculilor piloși, conform invenției, înlătură dezavantajele soluțiilor de mai sus, prin aceea că utilizează ca suport un biomaterial compozit, care conține dispersat la suprafața și în volumul nanofibrelor particule de argint biologic activ, cu diametre sub 20 nm, obținute prin filare în câmp electrostatic dintr-un sistem microeterogen subcoloidal, format din gelatină de uz farmaceutic, dizolvată inițial într-un amestec de solvenți pe bază de acid formic și acid acetic, în raport volumetric de 4:1, la un domeniu de concentrații pentru gelatină cuprins între 16 și 30%, în condiții normale de temperatură, presiune și umiditate atmosferică, care conține dispersat prin ultrasonare la 600 W, 30 kHz, timp de 30 min, 5% AgNO<sub>3</sub>, după care sistemul microdispers astfel obținut se supune electrofilării, într-un câmp electric cu E = 1.0 kV/cm, la un debit de 1...3 μL/min, printr-un ac de seringă tip G21, curgerea filamentară efectuându-se pe o distanță de 15...18 cm, asigurându-se astfel uscarea completă a fibrelor colectate pe catod, unde se formează membrana neșesută, dimensiunile acesteia fiind controlate prin numărul de duze (ace) și timpul de depunere, care este ulterior reticulată prin tratarea în vapori de glutaraldehidă (soluție 25%), timp de 3...5 zile și maturată prin tratament termic la 70°C, timp de 2 h. Pansamentul astfel obținut se imersează într-o soluție alcoolică de 5...8% propolis, iar după evaporarea alcoolului se condiționează, se realizează structuri multistrat, depuse pe suport textil celulozic steril, apoi se ajustează dimensional și se ambalează în plicuri de polipropilenă închise ermetic, unde se păstrează, în camere uscate, până la aplicare. Alături de propolis, ca agent antiseptic și cicatrizant, se mai poate utiliza pulberea fină de păstură, obținută prin liofilizare și uscare, care se dispersează odată cu gelatina, în raport gelatină:păstură de 10:1.

Prin aplicare, invenția aduce o serie de avantaje, cum ar fi:

- pansamentele obținute asigură o penetrabilitate ridicată a aerului și a fluidelor biologice și elimină disconfortul la acoperirea leziunilor;

- cost scăzut de fabricare; au un efect sinergic cu alți componenți cicatrizanți, cum ar fi propolisul, păstura, sulfamidele, antibioticele și alte principii active farmaceutic, ca produse de sinteză, semisinteză și extracte naturale de origine vegetală sau animală;

- permite o cicatrizare rapidă și superioară calitativ, deoarece prin stimularea celulelor stem, are loc regenerarea tegumentelor și înmulțirea foliculilor piloși și a melanocitelor din interiorul acestora;

# RO 125083 B1

1 - reacția inflamatorie este minimă, deoarece pansamentul este bine tolerat și ca  
urmare se realizează o proliferare redusă a țesutului cicatricial, îmbunătățind estetica  
3 vindecării;

5 - pansamentele pot fi utilizate și în intervenții specifice ingineriei tisulare, dată fiind  
resorbția rapidă.

În continuare, se prezintă un exemplu de realizare a invenției.

7 Procedeu de obținere a unui pansament compozit pentru regenerarea tegumentelor  
acoperite cu păr constă în realizarea unui pansament nanofibros, sub forma unui suport de  
9 tip biomaterial compozit, care conține dispersat la suprafața și în volumul nanofibrelor  
particule de argint biologic activ, cu diametre sub 20 nm, realizat prin filare în câmp  
11 electrostatic dintr-un sistem microeterogen subcoloidal, care se obține prin dizolvarea în  
amestecul acid formic și acid acetic, în raport volumetric de 4:1, a 5% AgNO<sub>3</sub>, prin ultra-  
13 sonare la 600 W, 30 kHz, timp de 30 min, în care apoi se dispersează gelatină de uz  
farmaceutic, la un domeniu de concentrații pentru gelatină cuprins între 16 și 30%, după care  
15 sistemul microdispers astfel obținut se supune electrofilării, într-un câmp electric cu  
E = 1.0 kV/cm, la un debit de 1...3 μL/min, printr-un ac de seringă, cu diametrul cuprins între  
17 0,2 și 0,8 mm, curgerea filamentară efectuându-se pe o distanță de 15...18 cm, în condiții  
normale de temperatură, presiune și umiditate atmosferică, asigurându-se astfel uscarea  
19 completă a fibrelor colectate pe catod, unde se formează membrana nețesută, dimensiunile  
acesteia fiind controlate prin numărul de duze (ace), diametrul duzei - tipul acului variind între  
21 G18 și G26, și timpul de depunere, care variază între 15 min și 8 h, fiind ulterior reticulată  
prin tratarea în vapori de glutaraldehidă (soluție 25%), timp de 3...5 zile și maturată prin  
23 tratament termic la 70°C, timp de 2 h. Pansamentul astfel obținut se imersează într-o soluție  
alcoolică de 5...8% propolis, iar după evaporarea alcoolului se condiționează, se realizează  
25 structuri multistrat, depuse pe suport textil celulozic steril, apoi se ajustează dimensional și  
se ambalează în plicuri de polipropilenă închise ermetic, unde se păstrează, în camere  
27 uscate, până la aplicare. Alături de propolis, ca agent antiseptic și cicatrizant, se mai  
utilizează pulbere fină de păstură, obținută prin liofilizare și uscare, care se dispersează  
29 odată cu gelatina, în raport gelatină:păstură de 10:1.

Argintul subcoloidal, distribuit cvasiomogen pe nanofibre, permite o eliberare  
31 constantă în timp a ionilor bioactivi, care stimulează pe timp îndelungat proliferarea foliculelor  
piloși și a melanocitelor de la baza acestora, sub influența celulelor stem, ionii de argint  
33 asigurând și o acțiune antimicrobiană, care reduce riscul de infectare a plăgilor. Morfologia  
și dispunerea nanofibrelor asigură o structură tridimensională, ce reproduce fidel sistemul  
35 natural de dezvoltare *in vivo* a celulelor animale. Conectivitatea tridimensională a porilor și  
diametrele nanofibrelor de dimensiuni comparabile cu cele ale celulelor oferă posibilități  
37 ideale de ancorare a celulelor în dezvoltare și de realizare a unui interschimb cu fluxurilor de  
nutrienți, cu implicații în ingineria tisulară.

1. Procedeu de obținere a unui pansament compozit pentru regenerarea tegumentelor acoperite cu păr, pe bază de nanofibre de colagen funcționalizate cu metale nobile, **caracterizat prin aceea că** se obține un sistem eterogen subcoloidal, prin dizolvarea într-un amestec de acid formic-acid acetic, în raport volumetric de 4:1, a 5% AgNO<sub>3</sub>, prin ultrasonare la 600 W, 30 kHz, timp de 30 min, în care se dispersează gelatină de uz farmaceutic, din colagen, în proporție de 16...30% și care apoi se supune unui proces de electrofilare într-un câmp electrostatic cu intensitatea de 1 kV/cm, prin duze cu diametrul cuprins între 0,2 și 0,8 mm, situate la 15...18 cm față de catodul colector, la debite de curgere cuprinse între 1,4 și 3,6 μL/min, pentru obținerea unei membrane care, apoi, se reticulează prin tratarea cu o soluție de glutaraldehidă de concentrație 25%, timp de 3...5 zile și se maturează prin tratament termic la 70°C, timp de 2 h, după care se imersează într-o soluție alcoolică de 5...8% propolis și se condiționează, rezultând structuri multistrat, care se depun pe un suport celulozic steril. 15
2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** duzele utilizate pentru formarea membranei cuprind ace de seringă de tipul G18...G26, iar timpul de depunere este cuprins între 15 min și 8 h. 17
3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, alături de propolis, ca agent antiseptic și cicatrizant, se mai utilizează pulbere fină de păstură, obținută prin liofilizare și uscare, care se dispersează odată cu gelatina, într-un raport gelatină:păstură de 10:1. 21

