



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01171**

(22) Data de depozit: **24.11.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.03.2015** BOPI nr. 3/2015

(41) Data publicării cererii:
30.08.2012 BOPI nr. 8/2012

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **FICAI ANTON, STR.GHEORGHE POLIZU
NR.1-7, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ANDRONESCU ECATERINA,
STR.GHEORGHE POLIZU NR.1-7,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **GHITULICA CRISTINA DANIELA,
STR.GHEORGHE POLIZU NR.1-7,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **FICAI DENISA, STR.GHEORGHE POLIZU
NR.1-7, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VOICU GEORGETA,
STR.GHEORGHE POLIZU NR.1-7,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ALBU MĂDĂLINA GEORGIANA,
STR.POET ION MINULESCU NR.93,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**US 2006/0199170 A1; US 2003/0116745 A1;
EP 1732949 B1**

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A UNOR MATERIALE
COMPOZITE, MULTIFUNCȚIONALE CU POTENȚIALE
APLICAȚII ÎN TRATAREA CANCERULUI OSOS**



RO 127725 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a unor sisteme multifuncționale, cu potențiale aplicații în tratarea cancerului osos, acționând drept sistem medicamentos
3 pentru tratarea acestuia și, totodată, drept grefă pentru reconstrucția osoasă și/sau implantologie [1].

5 Prezenta cerere de brevet prezintă sinteza unor sisteme multifuncționale, cu potențiale aplicații în tratarea cancerului osos. Sistemul multifuncțional se aplică în defectul
7 osos produs în urma intervenției chirurgicale de îndepărtare a țesutului osos canceros. Efectul antitumoral al acestor sisteme se datorează atât acțiunii antitumorale a componen-
9 telor individuale, cât și sinergismului dintre acestea. Sistemul multifuncțional propus combină metode convenționale (chimioterapia) și neconvenționale (utilizarea magnetitei și a nano-
11 particulelor de Au și/sau Ag care induc apoptoza prin diverse metode).

13 Materialele compozite de tip colagen/hidroxiapatită sunt utilizate ca biomateriale în reconstrucția osoasă și/sau implantologie [1], fiind materialul compozit cel mai asemănător
15 cu osul natural, din punct de vedere al compoziției chimice [2]. Deși materialele compozite de tip colagen/hidroxiapatită și, în general, materialele compozite de tip colagen/fosfați de
17 calciu au fost intens studiate, studii recente, legate de inducerea unor morfologii avansate ale acestor materiale compozite, au fost raportate abia la nivelul anilor 2007...2010 [3-5].

19 Citostaticele sunt larg utilizate în tratamentul diverselor forme de cancer, dar administrarea pe cale intravenoasă conduce la o toxicitate sistemică avansată. Utilizarea diverselor
21 sisteme de eliberare controlată a citostaticelor este cunoscută și cercetată, aceasta conducând la reducerea toxicității acestor medicamente neselective, ca urmare a eliberării
23 locale a acestora [6-10].

25 Magnetita este folosită în diverse aplicații medicale: imagistică medicală, ca agent de contrast, sistem de eliberare controlată și transport de medicamente și hipertermie [11].
27 Utilizarea magnetitei are ca scop principal reducerea conținutului de citostatic, în primă instanță. Combinarea materialului compozit colagen/hidroxiapatită cu magnetita a fost
29 raportată recentă atât din punct de vedere al sintezei, caracterizării, cât și a testării *in vitro*, prin capacitatea de a genera hipertermie [12]. Dacă efectul citostaticului este limitat ca timp,
31 magnetita este stabilă timp îndelungat, în condiții fiziologice, iar activitatea sa antitumorală, datorată hipertermiei, poate fi activată oricând este nevoie, chiar și atunci când activitatea
33 citostaticului a dispărut.

35 Cererea de brevet **US 2006/0199170 A1**, cu titlul "Cultură feromagnetică de celule și țesut pentru micropurtători", se referă la un micropurtător poros, acoperit cu colagen, dintr-o
37 cultură feromagnetică de celule, care este adecvat pentru cultivarea *in vitro* a celulelor și a țesuturilor, care facilitează generarea de suporturi multicelulare 3D. De asemenea, este redată
39 o metodă de formare a șarjelor de micropurtători, care au inserată magnetită (Fe_3O_4) în prezență de colagen, cu obținerea astfel a unui micropurtător care devine magnetic în prezența
41 unui câmp magnetic și care facilitează aderența celulară (prin intermediul acoperirii de colagen) pentru dezvoltarea suportului 3D. Este redat, de asemenea, un procedeu de pre-
43 parare a unei perle de micropurtător gelatinos, având o suprafață de susținere pentru atașarea celulelor, care cuprinde următoarele etape: gonflarea unui purtător gelatinos, poros, în mediul
45 de cultură, sterilizarea micropurtătorului gonflat, suspendarea micropurtătorilor sterilizați într-o soluție acidă, rotirea soluției pentru un timp predeterminat, la o primă temperatură
47 predeterminată, rotirea soluției pentru un al doilea timp predeterminat, la o a doua temperatură predeterminată, și stabilizarea micropurtătorilor cu încărcătură, înainte de utilizare.

 Cererea de brevet **US 2003/0116745 A1**, cu titlul "Pulbere compozită pe bază de magnetită-fier, amestec de pulbere compozită pe bază de magnetită-fier, metodă de preparare
 a acestora, metodă de remediere a solului, apei sau gazelor poluate și absorbant de unde

RO 127725 B1

electromagnetice”, se referă la o pulbere compozită pe bază de magnetită-fier, cu un raport al intensității de difracție de raze X față de aceea a Fe alfa de la circa 0,001 la circa 50 și având o dimensiune medie a particulelor de la circa 0,1 la 10 μm . Pulberea compozită poate dehalogena compușii organici cu halogen și prezintă proprietăți satisfăcătoare de absorbție a undelor electromagnetice de înaltă frecvență. Pulberea compozită poate fi produsă prin reducerea parțială a unui material pulverulent, care conține o pulbere pe bază de hematită, sau prin reducerea completă și oxidarea parțială, consecutivă, a unui material pulverulent.

Brevetul **EP 1732949 B1 (D3)**, cu titlul “Metode de tratament al durerii datorate cancerului osos prin administrarea unui antagonist al factorului de creștere neuronală”, se referă la utilizarea unui factor de creștere a nervului, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul durerii datorate cancerului osos, la un individ, în care antagonistul factorului de creștere al nervului este un anticorp antagonist anti-NGF.

Nanoparticulele coloidale de Au și/sau Ag sunt cunoscute pentru activitatea lor antiseptică și, de asemenea, pentru activitatea antitumorală [13-16]. Este de remarcat faptul că, în comparație cu citostaticele, aceste nanoparticule nu prezintă efecte secundare (nu au fost raportate până la această dată), iar utilizarea acestora este recomandată, în special, în scopul diminuării dozei de citostatic.

Mai mult, aceste sisteme multifuncționale pot fi considerate „materiale inteligente”, deoarece eliberarea substanțelor active poate fi localizată la nivelul unei zone și, de asemenea, poate fi intensificată din exterior, prin aplicarea unui câmp electromagnetic cu frecvența de 100...300 kHz, hipertermia produsă ducând la creșterea vitezei de eliberare a acestora. Mai mult, la atingerea dozei dorite, se poate întrerupe aplicarea câmpului electromagnetic, ceea ce duce la scăderea vitezei de eliberare, ca urmare a scăderii temperaturii până la temperatura corpului (37°C).

Având în vedere incidența mare a bolilor osoase, problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui procedeu de preparare a unor materiale compozite, multifuncționale, utilizabile ca grefe osoase, cu rol antitumoral, antiseptic și osteoregenerativ, pe bază de colagen, hidroxiapatită, nanoparticule de Fe_3O_4 , Au/Ag, substanțe citostatice (cisplatin, carboplatin etc) și substanțe analgezice/antiinflamatoare, care pot fi utilizate în ingineria tisulară a țesutului osos.

Soluția propusă în invenție constă dintr-un procedeu de preparare a unor materiale multifuncționale, compozite, care cuprinde următoarele etape: se mineralizează gel de colagen cu precursori de hidroxiapatită, la masa de colagen mineralizat, se adaugă magnetită Fe_3O_4 și nanoparticule de Au și/sau Ag, după care se adaugă, în formă pură sau ca soluție, substanțele active formate din citostatic și substanță analgezică/antiinflamatoare, în sine cunoscute, amestecul se reticulează cu glutaraldehidă, după care se usucă prin liofilizare la presiunea scăzută, substanțele active, absorbite pe magnetită, fiind eliberate cu o viteză controlată, prin aplicarea unor câmpuri electromagnetice cu frecvența de 100...300 kHz.

Într-un alt aspect, în procedeul conform invenției, se amestecă 80...94 părți de gel de colagen mineralizat cu precursori de hidroxiapatită, sub formă de sare de calciu sau orice sare pe bază de fosfat solubil, cu reglarea pH-ului final la o valoare de 8...10, la un raport precursori de hidroxiapatită : colagen de 1:1...1:4, cu 3...10 părți de nanoparticule de Fe_3O_4 și 10...1000 ppm suspensie coloidală de Au și/sau Ag, amestecul se reticulează cu 1 parte glutaraldehidă, raportată la conținutul de colagen, după care se adsorb din soluție 2...15 părți substanță activă, formată din 1...5 părți citostatic și 1...10 părți substanță analgezică/antiinflamatoare, în sine cunoscute, care se se usucă în continuare, timp de 24...49 h, prin liofilizare la presiunea de 0,1...0,001 mbari, părțile fiind exprimate în greutate.

RO 127725 B1

1 Într-un alt aspect, în procedeul de preparare a materialelor multifuncționale,
compozite, conform invenției, nanoparticulele coloidale de Fe_3O_4 sunt depuse omogen în
3 toată masa de material.

5 Într-un alt aspect, în procedeul de preparare a materialelor multifuncționale,
compozite, conform invenției, nanoparticulele coloidale de Fe_3O_4 sunt depuse pe una dintre
fețele materialului.

7 Ca urmare a procedurii, se obține un material compozit care înlătură dezavantajele
grefelor osoase, obținute până în prezent, prin aceea că acestea sunt constituite din urmă-
9 toarele componente, exprimate în procente gravimetrice, raportate la 100%: a) gel de cola-
gen mineralizat cu precursori de hidroxiapatită 80...94%, b) 3...10% Fe_3O_4 , c) 10...500 ppm
11 Ag/Au care, sub formă de suspensie 1...10% în apă distilată, se amestecă în gelul de
colagen mineralizat, d) 1...5% citostatice și e) 1...10% analgezice/antiinflamatoare care, sub
13 formă de soluție, se adaugă peste gelul b), și f) 0,5...1% agent de reticulare, care se
amestecă în compoziția finală, sub formă de soluție 1...2% față de masa de colagen uscată,
15 în apă distilată.

17 Procedeul de preparare a sistemelor multifuncționale constă în aceea că, în prealabil,
gelul de colagen este mineralizat cu precursori de hidroxiapatită, adică orice sare de calciu
și orice sare pe bază de fosfat solubil. pH-ul final se reglează la o valoare peste 8, dar mai
19 mică de 10, proporția dintre precursorii de HA și colagen fiind astfel aleasă, ca raportul masic
de combinare colagen : hidroxiapatită să fie între 1:1 și 1:4. Odată obținută masa de colagen
21 mineralizată, acestea i se vor adăuga componentele individuale, în soluție, suspensie sau
formă pură. Magnetita, (Fe_3O) și nanoparticulele de Au și/sau Ag se pot adăuga separat sau
23 în amestec. Datorită stabilității precare a nanoparticulelor de Au și/sau Ag, acestea se
recomandă a se adăuga sub formă de suspensie. Citostaticele și analgezicele/antiinflama-
25 toarele se pot adăuga sub formă pură/solidă sau în soluție, separat sau în amestec.
Reticularea se face preferabil cu glutaraldehidă, conținutul maximum recomandat fiind de 2%
27 față de masa de colagen uscată. Compoziția obținută se usucă prin liofilizare, 24 ÷ 48 h, la
presiunea de 0,1 ÷ 0,001 mbari și temperatura finală de 30÷ 35°C.

29 Într-un alt aspect, procedeul de preparare a sistemelor multifuncționale se realizează
prin amestecarea directă a gelului de colagen mineralizat cu citostaticul adsorbit pe
31 nanoparticulele magnetice, cu substanța cu activitate analgezică/antiinflamatorie și cu
suspensia coloidală de Au și/sau Ag. Adsorbția citostaticului direct pe magnetită are marele
33 avantaj că se realizează o sinergie perfectă între efectul chimioterapeutic al citostaticului și
hipertermia produsă de magnetită (fig. 1). Aceasta este explicabilă prin faptul că, la aplicarea
35 câmpului electromagnetic, se produce hipertermia, iar viteza de eliberare a citostaticului
crește (și, implicit, activitatea antitumorală datorită chimioterapiei). Aplicarea locală a citos-
37 taticului, sub forma sistemului multifuncțional, a provenit din necesitatea limitării la maximum
a toxicității sistemice. Reducerea mai avansată a dispersiei nanoparticulelor magnetice și,
39 implicit, a efectelor secundare asupra țesutului învecinat, se poate realiza prin aplicarea unui
câmp magnetic care să ducă la localizarea acestor nanoparticule la nivelul țesutului tumoral
41 sau în imediata vecinătate a acestuia (fig. 1). Dacă însă citostaticul nu este direct adsorbit
pe magnetită, atunci creșterea vitezei de eliberare prin aplicarea câmpului electromagnetic
43 este vizibil mai puțin pronunțată.

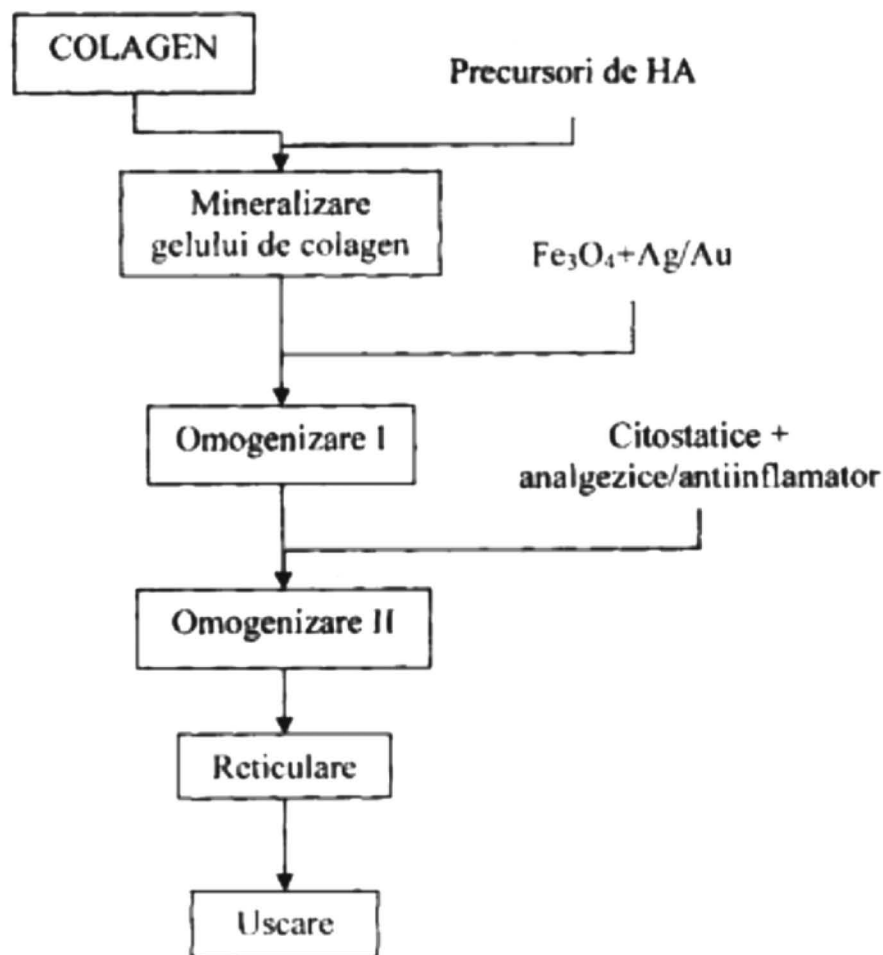
45 Indiferent de ruta de procesare aleasă, viteza de eliberare a componentelor active
(citostatic, antiinflamator/analgezic) poate fi indusă de morfologia suportului. Astfel, materialele
compozite poroase, datorită unui flux mai mare de lichid, vor permite o eliberare mai rapidă
47 a substanțelor de interes, decât materialele compozite mai dense, ambele având aceeași
compoziție (fig. 2 și 3). Porozitatea materialelor compozite de tip colagen/hidroxiapatită poate

RO 127725 B1

fi modelată prin: centrifugare (densifică); ruta de uscare (prin liofilizare se obțin materiale poroase, în timp ce prin uscare controlată, se obțin materiale dense, în timp ce prin combinarea celor două tipuri de uscare, se pot obține materiale cu porozitate intermediară, fig. 4).	1
Mineralizarea gelului de colagen se poate realiza prin coprecipitare [12] sau prin orice altă metoda care nu duce la degradarea colagenului. Magnetita poate fi utilizată ca atare sau poate fi obținută <i>in situ</i> , în etapa de mineralizare, prin precipitare, pornindu-se de la precursori adecvați.	3
Desenele anexate, care fac parte din prezenta invenție, ilustrează următoarele:	5
- fig. 1, reprezentarea schematică a tratamentului cancerului osos, utilizând sistemul multifuncțional;	7
- fig. 2, profilul de eliberare a substanțelor active din sistemele multifuncționale, în absența și, respectiv, în prezența câmpului electromagnetic;	9
- fig. 3, profilul de eliberare a substanțelor active din sistemele multifuncționale la încetarea sau diminuarea intensității câmpului electromagnetic;	11
- fig. 4, influența metodei de uscare asupra morfologiei materialului compozit.	13
Cele mai importante avantaje, raportate la materialele compozite COL/HA, sunt următoarele:	15
a) Multifuncționalitatea acestor sisteme este dată de subsistemele existente. Astfel, aceste sisteme multifuncționale funcționează ca:	17
- sisteme regenerative, datorită suportului compozit de tip colagen/hidroxiapatită;	19
- sisteme cu eliberare controlată de citostatic(e);	21
- sisteme cu eliberare controlată de analgezic/antiinflamator;	21
- sisteme antiseptice și antitumorale, datorită prezenței nanoparticulelor coloidale de Ag sau Au;	23
- sisteme antitumorale, datorate nanoparticulelor de magnetită care pot genera hipertermie „la comandă”, atunci când se aplică câmpuri electromagnetice cu frecvența de 100...300 kHz.	25
b) Toxicitate sistemică scăzută, deoarece eliberarea se realizează controlat, la nivelul țesutului/organului de interes.	27
În continuare, sunt redate trei exemple de realizare a invenției.	29
Din punct de vedere compozițional, sistemul compozit, cu rol de suport, are la bază colagen și hidroxiapatită, ambele fiind componente naturale ale oaselor. Raportul de combinare între cele două componente ale compozitului este astfel ales, încât să se obțină un material care să inducă regenerarea osoasă. Drept componente active, utilizate în tratamentul cancerului, menționăm nanoparticulele de Fe ₃ O ₄ , Au sau Ag și cisplatin. Suplimentar, se poate adăuga și o componentă cu rol analgezic și/sau antiinflamator. Conținutul magnetitei este ales de așa natură, încât să asigure hipertermia necesară tratării cancerului osos (3...10%), nanoparticulele de Au sau Ag de ordinul a 10...500 ppm, în timp ce conținutul de cisplatin este de 0,1...10 mg/g material compozit. Totodată, menționăm faptul că magnetita intervine, de asemenea, în reglarea vitezei de eliberare controlată a componentei active (cisplatin și analgezic și/sau antiinflamator), deoarece creșterea temperaturii duce implicit la creșterea vitezei de eliberare a acestora. Avantajul major al acestor sisteme multifuncționale îl reprezintă faptul că eliberarea realizându-se controlat la nivelul țesutului/organului de interes, toxicitatea sistemică scade foarte mult.	31
Sinteza sistemelor multifuncționale cu potențiale aplicații în tratarea cancerului osos poate fi realizată, în funcție de funcționalitățile dorite, diferențiat:	33
Exemplul 1. Procedul de obținere a sistemelor multifuncționale, prezentat în Schema 1, constă în amestecarea directă a 80...94% gel de colagen mineralizat cu 3...10% nanoparticule de Fe ₃ O ₄ și 10...1000 ppm suspensie coloidală de Au și/sau Ag. Amestecul	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

RO 127725 B1

1 a fost reticulat cu 1% glutaraldehidă (raportată la conținutul de colagen). 2...15% din
3 substanțele active (1...5% citostatic și 1...10% substanță cu caracter analgezic/ antiinflamator)
5 au fost adsorbite ulterior din soluție. Compoziția obținută se usucă prin liofilizare, timp de
7 24...48 h, la presiunea de 0,1...0,001 mbari și temperatura finală de 30 ÷ 35°C.



31 **Schema 1. Procedul de obtinere a sistemelor multifunctionale**

33
35 **Exemplul 2.** Procedul de obținere a sistemelor multifuncționale a fost similar cu cel
37 descris în exemplul 1, exceptând faptul că adsorbția citostaticului se face direct pe magnetită,
având marele avantaj că se realizează o sinergie perfectă între efectul chimioterapeutic al
citostaticului și hipertermia produsă de magnetită.

39 **Exemplul 3.** Procedul de obținere a sistemelor multifuncționale a fost similar cu cel
41 descris în exemplul 2, exceptând faptul că sistemele obținute nu conțin nanoparticule de Au
și/sau Ag, acestea fiind ulterior depuse prin reducere chimică în prezență de glucoză sau prin
43 depunere prin tehnica plasma sputtering. Dacă reducerea chimică duce la obținerea unor
materiale omogene, prin tehnica plasma sputtering, se obțin cu precădere materiale
eterogene. Prin plasma sputtering, nanoparticulele coloidale se depun pe materialul dorit,
45 în ultima etapă, după reticularea și uscarea acestora. Asimetria materialului poate fi benefică,
în special, în cazul în care tumoarea este localizată și se dorește o concentrație crescută la
47 interfața sistem multifuncțional-țesut tumoral (os).

Referințe bibliografice

1. Wahl DA, Czernuszka JT., Collagen-hydroxyapatite composites for hard tissue repair, *European Cells & Materials* 2006; 11:43-56. 1
2. Bandyopadhyay-Ghosh S., Bone as a Collagen-hydroxyapatite. Composite and its Repair, *Trends Biomater ArtifOrgans* 2008; 22(2):112-120. 3
3. Fikai A., Andronescu E., Trandafir V., Ghitulica C., Voicu G., Collagen/hydroxyapatite composite obtained by electric field orientation, *Materials Letters* 2010; 64(4):541-544. 5
4. Fikai A., Andronescu E., Voicu G., Ghitulica C., Vasile B.S., Fikai D., et al., Self assembled collagen/ hydroxyapatite composite materials, *Chemical Engineering Journal* 2010; 160(2):794-800. 7
5. Wu CY, Sassa K., Iwai K., Asai S., Unidirectionally oriented hydroxyapatite/collagen composite fabricated by using a high magnetic field, *Materials Letters* 2007;61(7): 1567-1571. 9
6. Yan XL, Gemeinhart RA, Cisplatin delivery from poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) microparticles, *Journal of Controlled Release* 2005;106(1-2):198-208. 11
7. Konishi M., Tabata Y., Kariya M., Hosseinkhani H., Suzuki A., Fukuhara K., et al., In vivo anti-tumor effect of dual release of cisplatin and adriamycin from biodegradable gelatin hydrogel, *Journal of Controlled Release* 2005;103(1):7-19. 13
8. Philip T., Iliescu C., Demaille M-C, Pacquement H., Gentet J-C., Krakowski I., et al., High-dose methotrexate and HELP [Holoxan (ifosfamide), Eldesine (vindesine), platinum], Doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: A French multicentre pilot study, *Annals of Oncology* 2004; 10(9): 1065-1071. 15
9. Voute PA, Souhami RL, Nooij M., Somers R., Cortes-Funes H., Eijken JW, et al., A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma, *Annals of Oncology* 1999; 10 (10): 1211-1218. 17
10. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al., Carboplatin/Ifosfamide Window Therapy for Osteosarcoma: Results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 Trial, *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:171-182. 19
11. Wang XM, Zhang RY, Wu CH, Dai YY, Song M., Gutmann S., et al., The application of Fe₃O₄ nanoparticles in cancer research: A new strategy to inhibit drug resistance, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2007; 80A (4):852-860. 21
12. Andronescu E., Fikai M., Voicu G., Fikai D., Maganu M., Fikai A., Synthesis and characterization of collagen/hydroxyapatite:magnetite composite material for bone cancer treatment, *Journal of Materials Science - Materials in Medicine* 2010; 21(7):2237-2242. 23
13. Park HS, Jang S., Cha HR, Lee JE, Kim JO, Jang TW, et al., Silver nanoparticles induce antitumor activity in lung cancer: In vitro and in vivo studies, *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5(6):S242-S242. 25
14. Deng FR, Olesen P., Foldbjerg R., Dang DA, Guo XB, Autrup H., Silver nanoparticles up-regulate connexin expression and increase gap junctional intercellular communication in human lung adenocarcinoma cell line A549, *Nanotoxicology* 2010;4(2):186-195. 27
15. Xu R., Ma J., Sun XC, Chen ZP, Jiang XL, Guo ZR, et al., Ag nanoparticles sensitize IR-induced killing of cancer cells, *Cell Research* 2009; 19(8): 1031-1034. 29
16. Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA, Au nanoparticles target cancer, *Nano Today* 2007;2(1):18-29. 31

RO 127725 B1

Revendicări

1

3

1. Procedeu de preparare a unor materiale multifuncționale, compozite, cu potențiale aplicații în tratarea cancerului osos, **caracterizat prin aceea că se mineralizează gel de colagen** cu precursori de hidroxiapatită, la masa de colagen mineralizat, se adaugă magnetită Fe_3O_4 și nanoparticule de Au și/sau Ag, după care se adaugă, în formă pură sau ca soluție, substanțele active formate din citostatic și substanță analgezică/antiinflamatoare, în sine cunoscute, amestecul se reticulează cu glutaraldehidă, după care se usucă prin liofilizare la presiune scăzută, substanțele active absorbite pe magnetită fiind eliberate cu o viteză controlată, prin aplicarea unor câmpuri electromagnetice cu frecvența de 100...300 kHz.

11

13

2. Procedeu de preparare a unor materiale multifuncționale, compozite, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că se amestecă 80...94 părți de gel de colagen mineralizat** cu precursori de hidroxiapatită, sub formă de sare de calciu sau orice sare pe bază de fosfat solubil, cu reglarea pH-ului final la o valoare de 8...10, la un raport precursori de hidroxiapatită:colagen de 1:1...1:4, cu 3...10 părți de nanoparticule de Fe_3O_4 și 10...1000 ppm suspensie coloidală de Au și/sau Ag, amestecul se reticulează cu 1 parte glutaraldehidă, raportată la conținutul de colagen, după care se adsorb din soluție 2...15 părți substanță activă, formată din 1...5 părți citostatic și 1...10 părți substanță analgezică/antiinflamatoare, în sine cunoscute, care se se usucă, în continuare, timp de 24...49 h, prin liofilizare, la presiunea de 0,1...0,001 mbari, părțile fiind exprimate în greutate.

21

23

3. Procedeu de preparare a unor materiale multifuncționale, compozite, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că nanoparticulele coloidale de Fe_3O_4 sunt depuse omogen în toată masa de material.**

25

4. Procedeu de preparare a unor materiale multifuncționale, compozite, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că nanoparticulele coloidale de Fe_3O_4 sunt depuse pe una dintre fețele materialului.**

(51) Int.Cl.
A61K 33/38 (2006.01);
A61K 8/64 (2006.01)

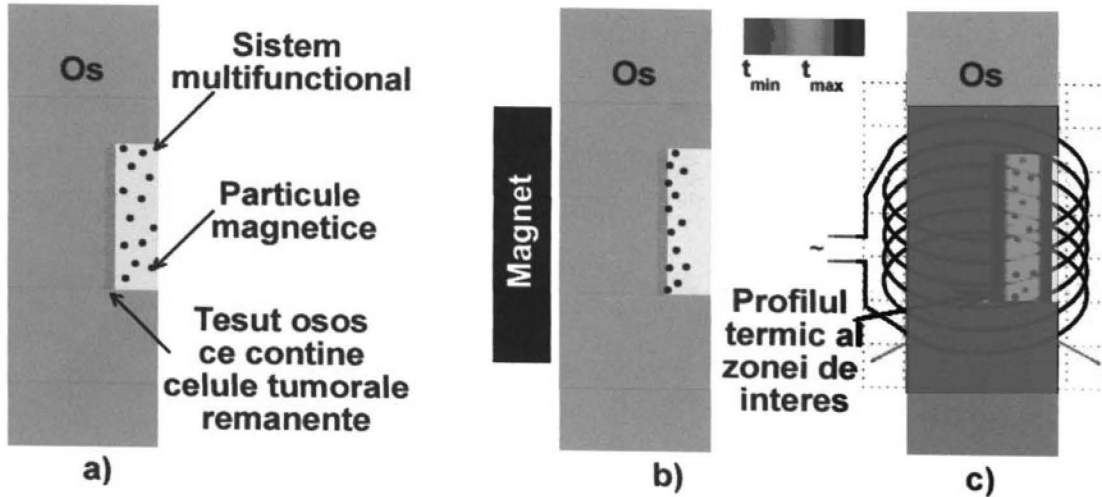


Fig. 1

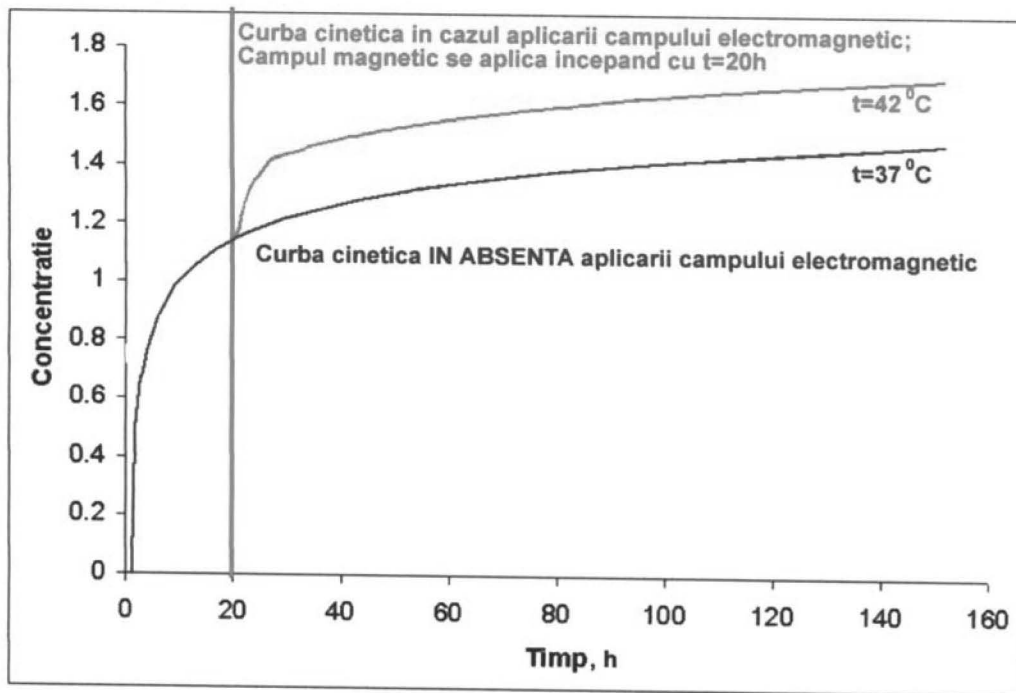


Fig. 2

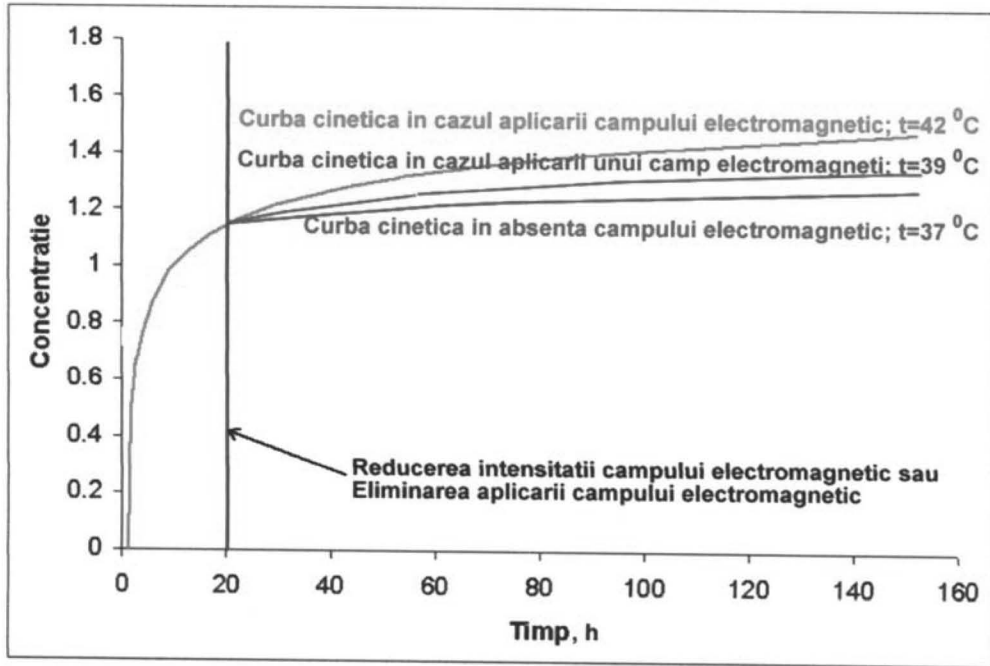


Fig. 3

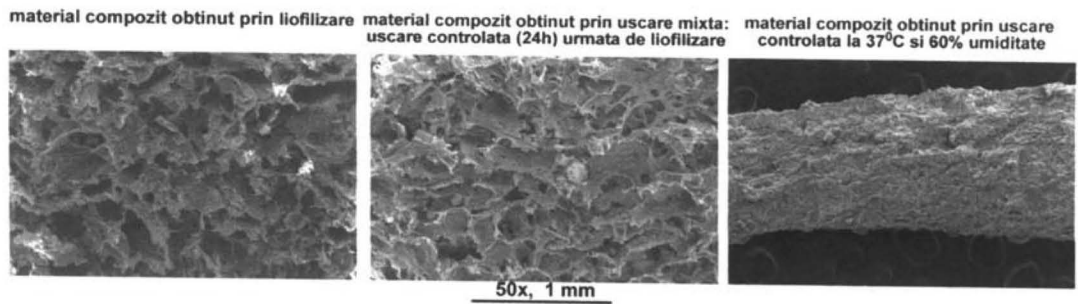


Fig. 4

