



(11) **RO 129428 B1**

(51) **Int.Cl.**

A61F 13/00 (2006.01),
A61K 9/70 (2006.01),
A61L 15/32 (2006.01),
A61L 15/64 (2006.01),
A61L 27/00 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00384**

(22) Data de depozit: **31/05/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/01/2018** BOPI nr. 1/2018

(41) Data publicării cererii:
30/05/2014 BOPI nr. 5/2014

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
ȘTIINȚE BIOLOGICE, BUCUREȘTI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 296,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **IODĂCHEL CĂTĂLIN, STR.NOVACI
NR. 11, BL.P 33, SC.2, AP.48, ET.5,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TCACENCO LUMINIȚA, STR.EDUCAȚIEI
NR.35, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **SIDOROFF MANUELA ELISABETA,
STR. DRUMUL TABEREI NR. 138, BL. 715,
SC. A, ET. 1, AP. 1, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **GHEORGHE ANA-MARIA, STR. LUICA
NR. 31, BL. M4BIS, SC. A, ET. 10, AP. 63,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BERTEANU ELENA,
STR. DR. ALEXANDRU LOCUSTEANU
NR. 2, BL. 77A, ET. 3, AP. 15, BUCUREȘTI,
B, RO;**
• **ENACHE MIHAELA IONICA,
STR. PLT. NEDELCU ION NR.3, SC. 1,
ET. 4, AP. 25, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 111335 B1; RO 110780 B

(54) **BIOMATERIAL COMPOZIT PELICULOGEN
CU ACȚIUNE TERAPEUTICĂ**



RO 129428 B1

1 Invenția se referă la un biomaterial compozit pelicologen, constând dintr-un biomaterial
3 compozit biopolimeric cu acțiune antiinflamatoare, datorită cuplării enzimei proteolitice, cu
5 efect de accelerare a curățării plăgilor infectate de puroi, cheaguri sanguine, alte detritusuri
celulare și, în același timp, cu rol protector și cu acțiune stimulatorie a regenerării tisulare și
a vindecării rănilor.

7 Pansamentele pe bază de colagen, constituentul cel mai răspândit în matricea extra-
9 celulară naturală, sunt utilizate în numeroase aplicații, în special medicale, datorită proprie-
11 tăților de favorizare a refacerii țesutului conjunctiv lezat: efect hemostatic, antigenicitate
13 scăzută, caracteristici mecanice bune. În același timp se cunoaște faptul că biopolimerii
colagenici contribuie la derularea fibroplaziei și a formării țesutului de granulație, contribuie la
migrația și proliferarea celulelor epidermale și regenerarea membranei bazale, începutul
remodelării și vindecării rănii. Un alt avantaj îl reprezintă lipsa antigenicității, capacitatea unică
a colagenului de autoasamblare "in vitro" sub diferite forme modelabile.

15 Chitosanul se înscrie în gama polimerilor naturali ce pot fi utilizați ca suporturi pentru
17 imobilizare și eliberare de medicamente, sau în ingineria tisulară, polizaharidele prezentând
19 câteva caracteristici, și anume: reacționează cu substanțele biologice active, formează produși
21 stabili, sunt netoxice și inerte din punct de vedere farmacologic. În general, medicamentele
legate chimic de structuri modificate ale polizaharidelor, testate *in vitro* și *in vivo*, prezintă o
ameliorare a proprietăților terapeutice, prin prelungirea efectului, diminuarea toxicității, mărirea
solubilității în apă, modificarea distribuției în organism, mărirea stabilității. Chitosanul este o
amino-polizaharidă (poli-1,4-D-glucozamină) obținută din chitină, prin deacetilare.

23 Chitosanul a fost pe scară largă utilizat în aplicații biomedicale, ca pansament și ca
25 sistem de eliberare controlată de medicamente, datorită biocompatibilității și lipsei toxicității.
27 Datorită faptului că în compoziția chitosanului se regăsesc grupe reactive, atât amino, cât și
hidroxil, care pot fi modificate fizic sau chimic, se dovedește a avea un potențial ridicat de
utilizare în aplicații de inginerie tisulară. Unul dintre cele mai interesante efecte ale chitosanului
asupra vindecării rănilor este formarea țesutului de granulație cu angiogeneză. În literatura de
specialitate se cunoaște că acest polizaharid induce eliberarea interleukinei de către fibro-
blaști, care este implicată în migrarea și proliferarea fibroblaștilor. În același timp, chitosanul
posedă și proprietăți hemostatice, independente de "cascada coagulării".

31 Se cunoaște diversitatea produselor realizate din proteine ale matricei extracelulare,
33 componente polizaharidice, precum și alte substanțe naturale de origine vegetală sau polimeri
sintetici.

În acest scop menționăm câteva brevete:

35 **US nr. 4.412.947; nr. 4.837.285; nr. 4970298; nr. 5.869.080; nr. 4.841.842;**
nr. 5.110.604; nr. 4.409.332; nr. 5.116.824; E.P.A. nr. 0274898.

37 **RO: nr. 111335 B1; nr. 115694; nr. 83083; nr. 95354; nr. 110780 B; nr. 118118 B1;**
nr. 115693 B1; nr. 83060.

39 **RO 111335 B1** se referă la comprese constituite din 100...150 părți colagen de concen-
41 trație 0,5...1% și G.M. 250000...350000, pH 5,5...7,0 la care se adaugă 0,4...0,6 părți lidocaină,
precum și alte ingrediente cu acțiune bacteriostatică și bactericidă, cum ar fi 0,03...0,05%
soluție 2% borat fenilmercuric sau 2,5...3,5 părți soluție 0,15.. 0,25% sulfat de neomicină și
43 2...3 părți soluție 0,10...0,20% bacitracină, sau 8...12 părți soluție 0,01...0,05% azotat de argint,
sau 2,5...3,5 părți soluție 0,03% lactat de etacridină, părțile fiind exprimate în greutate.

45 **RO 110780 B** se referă la un biopreparat pelicologen cu efect protector și cicatrizant,
47 constituit din 0,8...1,6 părți în greutate de soluție 0,3...0,6% colagen cu greutatea moleculară
49 medie 280000...350000 și puritatea de 80...95%, 0,2...0,5 părți în greutate soluție 0,1...0,3%
de glicozaminoglicani cu greutatea moleculară medie 15000...25000, și conținut în hexozamine
de 20...35%, și 0,002...0,010 părți în greutate glicerină, și este condiționat sub formă de
pelicule sterile, și procedeul de obținere a preparatului pelicologen.

RO 129428 B1

| | |
|---|------------------------|
| Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în realizarea unui biomaterial compozit pelicologen, cu acțiune antiinflamatoare. | 1 |
| Biomaterialul compozit, cu acțiune antiinflamatoare și de stimulare a procesului de refacere tisulară, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că este constituit din 100 părți soluție de colagen de tip I sau tip III, obținut din tendoane și piele bovină, prin tratament enzimatic, cu o concentrație de 0,5...1%, și masa moleculară medie 400000...500000, 15...20 părți chitosan cu o concentrație de 0,5...1%, cu masa moleculară 300000...500000, părțile fiind exprimate în greutate, și 5...10 mg α chemo-tripsină, și, opțional, cu adăugare de 0,1...0,5% glutaraldehidă 25% ca agent de reticulare, obținut sub formă de membrană cu grosimea de 0,5...1 mm, având o acțiune antiinflamatoare, de curățare a țesutului necrozat și a detritusurilor din plăgi dermice, și de stimulare a procesului de refacere tisulară. | 3 5 7 9 11 |
| Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje: | 13 |
| - prin realizarea compozitelor colagen - chitosan - α chemo-tripsină am urmărit obținerea unui biomaterial cu o foarte bună biocompatibilitate, antigenicitate scăzută, cu efect antiinflamator de liză a țesutului necrozat, cu efectul regenerator cunoscut al colagenului, dar din care am eliminat dezavantajul biodegradabilității rapide de către organismul gazdă; | 15 17 |
| - materia primă și substanțele utilizate sunt accesibile, iar procedeul de obținere a biomaterialului compozit cu acțiune antiinflamatorie este simplu, economic și nepoluant. | 19 |
| - lipsa antigenicității; | |
| - biodegradabile și bioabsorbabile în timp; | 21 |
| - acțiune protectoare față de mediul extern; | |
| - acțiune stimulative intensă a procentului de regenerare tisulară, refacere și vindecare, exprimând sinergismul componentelor. Enzima proteolitică curăță rana de țesuturile necrozate, iar colagenul stimulează regenerarea tisulară. | 23 25 |
| Față de bogata literatură existentă, noi ne-am concentrat pe ideea realizării unor biopreparate cu implicații complexe în tratamentul țesutului conjunctiv traumatizat, de accelerare a curățării plăgilor infectate de puroi, cheaguri sanguine, alte detritusuri celulare, de lichefiere a secrețiilor și curățare a țesutului necrozat, și, în același timp, de stimulare a regenerării tisulare și vindecării mai rapide a plăgilor deschise, infectate. | 27 29 |
| Conform invenției, biomaterialul compozit, cu acțiune antiinflamatoare, este constituit din 100 părți soluție de colagen tip I sau tip III, obținut din tendoane și piele bovină, prin tratamentul enzimatic cunoscut, utilizat în domeniu, cu o concentrație de 0,5...1% și masa moleculară medie 400000...500000; 15...20 părți chitosan cu masa moleculară 300000...500000; 5...10 mg α chemo-tripsină, cu sau fără adăugare de 0,1...0,5% glutaraldehidă 25%, ca agent de reticulare. | 31 33 35 |
| Se dau în continuare două exemple de realizare a biomaterialului compozit cu acțiune antiinflamatoare, din invenție. | 37 |
| Exemplul 1 | 39 |
| Se prepară o soluție de colagen tip I sau tip III, obținut din tendoane și piele bovină, prin tratamentul enzimatic cunoscut, utilizat în domeniu, cu o concentrație de 0,5...1% și masă moleculară medie 400000...500000, pH 5,5...7,5. Într-un amestecător planetar de laborator se amestecă 100 părți soluție colagen 0,5...1% cu 15...20 părți soluție chitosan 0,5...1%, în acid acetic 0,5 M, timp de 2 h. Părțile sunt exprimate în greutate. Se adaugă 5...10 mg α chemo-tripsină în 5 ml ser fiziologic. Se omogenizează timp de 2 h. După omogenizare completă, se scade turația aparatului și se continuă agitarea până la dezaerare completă, se depun pe suprafețe plane de polietilenă sau teflon și se usucă 48 h la 37°C. Membranele rezultate se ambalează în pungi de polietilenă, și se sterilizează la UV sau γ . | 41 43 45 47 |
| Exemplul 2 | 49 |
| Se procedează ca în exemplul de mai sus, dar amestecul se reticulează cu glutaraldehidă 0,1...0,5%. | 51 |

RO 129428 B1

1

Revendicare

3

Biomaterial compozit pelicologen, cu acțiune antiinflamatoare, **caracterizat prin aceea**
că este contituit din 100 părți soluție de colagen de tip I sau tip III, obținut din tendoane și piele
bovină, prin tratament enzimatic, cu o concentrație de 0,5...1% și masa moleculară medie
400000...500000, 15...20 părți chitosan cu o concentrație de 0,5...1%, cu masa moleculară
300000...500000, părțile fiind exprimate în greutate, și 5...10 mg α chemo-tripsină, și, opțional,
cu adăugare de 0,1...0,5% glutaraldehidă 25%, ca agent de reticulare, obținut sub formă de
membrană cu grosimea de 0,5...1 mm, având o acțiune antiinflamatoare, de curățare a
țesutului necrozat și a detritusurilor din plăgi dermice, și de stimulare a procesului de refacere
tisulară.

11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 15/2018