



**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)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **31.05.2012**

(41) Data publicării cererii:  
**30.05.2014** BOPI nr. **5/2014**

(71) Solicitant:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE  
DEZVOLTARE PENTRU ȘTIINȚE  
BIOLOGICE, FILIALA 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, 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. NEDELICU ION NR.3, SC. 1,  
ET. 3, AP. 25, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO**

(54) **BIOMATERIAL COMPOZIT CU ACȚIUNE  
ANTIINFLAMATOARE**

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la un biomaterial compozit cu acțiune antiinflamatoare, cu matrice bioactivă sub formă de membrană, cu grosimea de 0,5...1 mm, constituită din 100 părți soluție de colagen (tip I sau tip III) obținut din tendoane și piele de bovină, prin tratament enzimatic uzual, de concentrație 0,5...1% și masă moleculară medie de 400.000-500.000; 15...20

părți chitosan, cu o concentrație de 0,5...1% și masă moleculară de 350.000-500.000, părțile fiind exprimate în greutate; și 5...10 mg alfa chemotripsină; cu sau fără adăugarea a 0,1...0,5% glutaraldehidă 25%, ca agent de reticulare.

Revendicări: 2

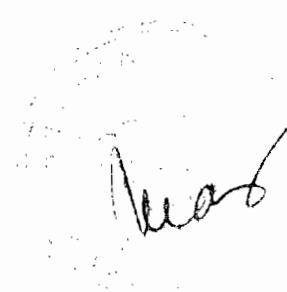


## **Biomaterial compozit cu actiune antiinflamatoare**

Inventia se refera la un biomaterial compozit peliculogen, constand in biomaterial compozit biopolimeric cu actiune antiinflamatoare datorita cuplarii enzimei proteolitice, cu efect de de accelerare a curatirii plagilor infectate de puroi, cheaguri sanguine, alte detritusuri celulare, si in acelasi timp cu rol protector si cu actiune stimulatorie a regenerarii tisulare si a vindecarii ranilor

Pansamentele pe baza de colagen, constituintul cel mai raspandit in matricea extracelulara naturala, sunt utilizate in numeroase aplicatii, in special medicale datorita proprietatilor de favorizare a refacerii tesutului conjunctiv lezat: efect hemostatic, antigenicitate scazuta, caracteristici mecanice bune.. In acelasi timp se cunoaste faptul ca biopolimerii colagenici contribuie la derularea fibroplaziei si a formarii tesutului de granulat, contribuie la migratia si proliferarea celulelor epidermale si regenerarea membranei bazale, inceputul remodelarii si vindecarii rani; Un alt avantaj il reprezinta lipsa antigenicitatii, capacitatea unica a colagenului de autoasamblare "in vitro" sub diferite forme modelabile.

Chitosanul se inscrie in gama polimerilor naturali ce pot fi utilizati ca suporturi pentru imobilizare si eliberare de medicamente sau in ingineria tisulara, polizaharidele prezentand cateva caracteristici si anume: reactioneaza cu substantele biologic active, formeaza produsi stabili, sunt netoxice si inerte din punct de vedere farmacologic. In general medicamentele legate chimic de structuri modificate ale polizaharidelor, testate *in vitro* si *in vivo*, prezinta o ameliorare a proprietatilor terapeutice, prin prelungirea efectului, diminuarea toxicitatii, marirea solubilitatii in apa, modificarea distributiei in organism, marirea stabilitatii. Chitosanul este o amino polizaharida (poli-1,4-D-glucozamina) obtinuta din chitina prin deacetilare.



Chitosanul a fost pe scara larga utilizat in aplicatii biomedicale, ca pansament si ca sistem de eliberare controlata de medicamente datorita biocompatibilitatii si lipsei toxicitatii. Datorita faptului ca in compozitia chitosanului se regasesc grupe reactive, atat amino cat si hidroxil care pot fi modificate fizic sau chimic, se dovedeste a avea un potential ridicat de utilizare in aplicatii de inginerie tisulara.. Unul dintre cele mai interesante efecte ale chitosanului asupra vindecarii ranilor, este formarea tesutului de granulat cu angiogeneza. In literatura de specialitate se cunoaste ca acest polizaharid induce eliberarea interleukinei de catre fibroblasti, care este implicata in migrarea si proliferarea fibroblastilor. In acelasi timp, chitosanul posedea si proprietati hemostatice, independente de "cascada coagularii".

Se cunoaste diversitatea produselor realizate din proteine ale matricei extracelulare, componente polizaharidice, precum si alte substante naturale de origine vegetala sau polimeri sintetici.

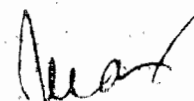
In acest scop mentionam cateva brevete:

US Pat: No 4.412.947; No 4.837.285; No 4970298; No 5.869.080;; No 4.841.842; No 5.110.604; No 4.409.332; No 5.116.824; E.P.A. No 0274898

RO: No. 111335B1; No. 115694; No 83083; No 95354; No 110.780 B; No 118.118B1; No 115.693B1; No 83060

Problema pe care o rezolva prezenta inventie este obtinerea unui biomaterial biocompozit cu aplicatii biomedicale, sub forma de membrana biocompatibila, cu actiune antiinflamatoare,

Fata de bogata literatura existenta, noi ne-am concentrat pe ideea realizarii unor biopreparate cu implicatii complexe in tratamentul tesutului



conjunctiv traumatizat, de accelerare a curatirii plagilor infectate de puroi, cheaguri sanguine, alte detritusuri celulare, de lichefiere a secretiilor si curatare a tesutului necrozat si in acelasi timp de stimulare a regenerarii tisulare si vindecarii mai rapide a plagilor deschise, infectate.

Conform inventiei, biomaterial compozit cu actiune antiinflamatoare constituita din 100 parti solutie de colagen (tip I) sau (tip III) obtinut din tendoane si piele bovina prin tratamentul enzimatic cunoscut utilizat in domeniu, cu o concentratie de 0,5-1% si masa moleculara medie 400 000 – 500 000; 15-20 parti chitosan cu masa moleculara 300 000 – 500 000; 5-10 mg  $\alpha$  chemo-tripsina, cu sau fara adaugare de 0,1 – 0,5% glutaraldehida 25% ca agent de reticulare

Avantajele inventiei constau in urmatoarele:

- prin realizarea compozitelor colagen – chitosan –  $\alpha$  chemo-tripsina am urmarit obtinerea unui biomaterial cu o foarte buna biocompatibilitate, antigenicitate scazuta, cu efect antiinflamator de liza a tesutului necrozat, cu efectul regenerator cunoscut al colagenului, dar din care am eliminat dezavantajul biodegradabilitatii rapide de catre organismul gazda.
- Materia prima si substantele utilizate sunt accesibile, iar procedeul de obtinere a biomaterialului compozit cu actiune antiinflamatorie este simplu, economic si nepoluant
- Lipsa antigenicitatii;
- Biodegradabile si bioabsorbabile in timp;
- Actiune protectoare fata de mediul extern;

- Actiune stimulatorie intensa a procentului de regenerare tisulara, refacere si vindecare exprimand sinergismul componentelor. Enzima proteolitica curata rana de tesuturile necrozate, iar colagenul stimuleaza regenerarea tisulara,

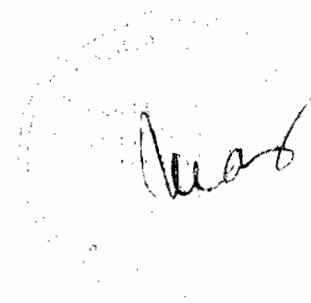
Se dau in continuare doua exemple de realizare inventiei Biomaterial compozit cu actiune antiinflamatoare

#### Exemplul 1

Se prepara o solutie de colagen (tip I) sau (tip III) obtinut din tendoane si piele bovina prin tratamentul enzimatic cunoscut utilizat in domeniu, cu o concentratie de 0,5-1% si masa moleculara medie 400 000 – 500 000, pH 5,5-7,5. Intr-un amestecator planetar de laborator se amesteca 100 parti solutie colagen 0,5 – 1% cu 15 – 20 parti solutie chitosan 0,5 – 1% in acid acetic 0,5M timp de 2 ore. Partile sunt exprimate in greutate. Se adauga 5-10 mg  $\alpha$  chemo-tripsina in 5 ml ser fiziologic. Se omogenizeaza timp de 2 ore. Dupa omogenizare completa se scade turatia aparatului si se continua agitarea pana la dezaerare completa, se depun pe suprafete plane de polietilena sau teflon si se usuca 48 ore la 37°C. Membranele rezultate se ambaleaza in pungi de polietilena si se sterilizeaza la UV sau  $\gamma$ .

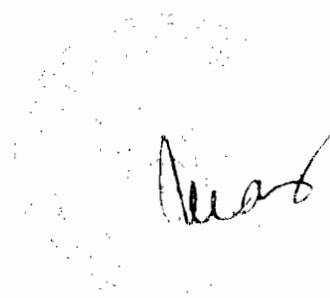
#### Exemplul 2

Se procedeaza ca in exemplul de mai sus, dar amestecul se reticuleaza cu glutaraldehida 0,1 – 0,5%.

A handwritten signature in black ink is written over a faint circular stamp. The signature appears to be 'M. M. M.' or similar. The stamp is mostly illegible but seems to contain some text around the perimeter.

## Revendicari

1. Biomaterial compozit cu actiune antiinflamatoare, si de stimulare a procesului de refacere tisulara, caracterizat prin aceea ca se refera la o matrice bioactiva sub forma de membrana, cu grosimea de 0,5 – 1mm, constituita din 100 parti solutie de colagen (tip I) sau (tip III) obtinut din tendoane si piele bovina prin tratamentul enzimatic cunoscut utilizat in domeniu, cu o concentratie de 0,5-1% si masa moleculara medie 400 000 – 500 000; 15-20 parti chitosan, cu o concentratie de 0,5 – 1% cu masa moleculara 300 000 – 500 000; Partile sunt exprimate in greutate; 5-10 mg α chemo-tripsina; cu sau fara adaugare de 0,1 – 0,5% glutaraldehida 25% ca agent de reticulare
2. Procedeul de obtinere descris, care este reproductibil si asigura obtinerea de membrane cu actiune antiinflamatoare, de curatare a tesutului necrozat si a detritusurilor din plagi dermice, si de stimulare a procesului de refacere tisulara

A circular stamp with a signature inside. The signature is written in cursive and appears to be 'M. M. M.'. The stamp is slightly faded and has a dotted border.