



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00755**

(22) Data de depozit: **27/09/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/12/2022** BOPI nr. **12/2022**

(41) Data publicării cererii:  
**29/03/2019** BOPI nr. **3/2019**

(73) Titular:

• **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:

• **MARIN ȘTEFANIA, BD. MATEI BASARAB  
NR. 40, BL. 30, SC. B, AP. 21, ET. 5,  
SLOBOZIA, IL, RO;**

• **ALBU KAYA MĂDĂLINA GEORGIANA,  
BD. TINERETULUI, NR.21, BL.Z6, SC.1,  
ET.7, AP.48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **GHICA MIHAELA VIOLETA,  
CALEA CRÂNGAȘI NR. 26-28, BL.48-49,  
SC.A, ET.2, AP.4, SECTOR 6, BUCUREȘTI,  
B, RO;**  
• **UDEANU DENISA IOANA,  
ȘOS. COLENTINA NR.15, BL.R25, SC.B,  
AP.77, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CONSTANTIN VLAD DENIS,  
STR. TUDOR VIANU NR.35, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 6262332 B1; US 2017143872 A1**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI SISTEM DE ELIBERARE  
A MEDICAMENTELOR DE TIP PLASE TEXTILE  
COLAGENICE**



# RO 133136 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de obținere a plaselor textile colagenice și impreg-  
nate cu minociclină, utilizate în chirurgia generală pentru tratamentul herniei abdominale.

3           Hernia este o afecțiune care apare atunci când peretele abdominal este slăbit sau  
5 perforat iar presiunea din interior împinge conținutul abdominal prin această zonă afectată.  
7 Herniile abdominale sunt foarte frecvente, în special în rândul bărbaților, iar dacă nu este  
9 tratată la timp se poate ajunge la ocluzie intestinală. Pe plan mondial, sunt realizate în  
11 fiecare an peste 20 de milioane de operații pentru repararea herniei abdominale, utilizând  
13 plase chirurgicale. Cea mai utilizată plasă este cea sintetică, realizată din polipropilenă, dato-  
15 rită capacității sale de a consolida zona afectată însă acest tip de plasă provoacă numeroase  
17 reacții negative din partea organismului din cauza lipsei de biocompatibilitate. Se studiază  
19 de foarte mulți ani creșterea biocompatibilității plaselor sintetice prin impregnarea acestora  
21 cu polimeri naturali ca albumina, gelatina sau colagenul. De-a lungul timpului, a fost studiată  
23 utilizarea colagenului, în special a celui de tip I - extras din piele bovină, în impregnarea  
25 plaselor textile pentru creșterea gradului de acceptare a acestora de către organism.

27           În momentul intervenției chirurgicale de reparare a herniilor abdominale, pot apărea  
29 leziuni postoperatorii care trebuie tratate. Tratamentul leziunilor postoperatorii reprezintă în  
31 prezent unul dintre cele mai atractive și în continuă dezvoltare domenii de interes, cu atât  
33 mai mult cu cât sistemul prezintă cedare topică a medicamentului, oferind avantajul unei  
35 cedări medicamentoase locale și îmbunătățite către țesuturile afectate, cu menținerea unei  
37 concentrații suficiente și eficiente de medicament. În plus, se evită toxicitatea sistemică și  
39 efectele secundare asociate, crescându-se astfel complianța pacientului. Îmbunătățirile  
41 administrării topice atât a analgezicelor cât și a antibioticelor s-au bazat pe utilizarea unor  
43 biopolimeri care asigură un suport adecvat de cedare a substanței active. Medicamentul  
45 trebuie să fie încorporat în anumite tipuri de structuri fizice care servesc ca rezervor de  
47 medicament sau ca suport de cedare a medicamentului. Polimerii sunt cele mai adecvate  
vehicule pentru sistemele topice de cedare, un interes crescut fiind acordat colagenului.

          Efectele pozitive ale colagenului asupra regenerării tisulare și interacțiunea acestuia  
cu celulele sunt motivele principale ale interesului deosebit de crescut pentru tratamentele  
locale ale țesuturilor afectate sau pentru formarea de țesut nou cum ar fi osul, pielea sau  
nervul. Utilizând astfel colagenul pentru impregnarea plaselor, în primul rând se îmbună-  
tățește biocompatibilitatea, riscul respingerii de către organism scăzând, și în al doilea rând  
acesta reprezintă un suport propice înglobării antibioticelor sau antiinflamatoarelor. Așadar,  
utilizând colagenul, se pot ceda cantități adecvate de medicament, în cazul în care apar com-  
plicații postoperatorii, biocompatibilitatea plasei funcționalizate este îmbunătățită, influențând  
creșterea celulelor, regenerarea țesuturilor, cedarea medicamentului și o bună complianță  
a pacientului.

          Brevetul **RU 2011122424 (A)** descrie metoda realizării plaselor chirurgicale din  
mătase, evitând astfel materialele sintetice care scad biocompatibilitatea. În brevetul  
**US 6262332 (B1)** este descrisă metoda de colagenare a plaselor textile realizate din  
materiale sintetice, utilizând colagen non-uman pentru a mări capacitatea de dezvoltare a  
noului țesut. O colagenare similară este prezentată în brevetul **US 2017143872 (A1)**, însă  
în cazul acesta se dorește păstrarea în totalitate a structurii plasei, astfel că sunt introduse  
ace în pori pentru a se evita acoperirea acestora după impregnare. Acestea sunt extrase  
ulterior, iar acoperirea cu colagen se face în totalitate doar pe suprafața sintetică. Cu toate  
acestea nu este rezolvată problema complicațiilor postoperatorii din cauza lipsei unui  
antibiotic introdus în structura plaselor. Alte tipuri de impregnări ale plaselor chirurgicale  
sintetice sunt prezentate și în brevetul **US 2013110137 (A1)** în cazul căruia suprafața este  
acoperită cu o soluție realizată din colagen pentru biocompatibilitate și cu heparină ca

# RO 133136 B1

anticoagulant. O plasă chirurgicală care încearcă să înlăture componenta sintetică în totalitate este prezentată în brevetul **EP 1389450 (A1)** în care se propune realizarea unei plase în totalitate din colagen sub formă de membrană în interiorul căreia se produc numeroase găuri astfel încât să preia structura unei plase sintetice, însă în acest caz intervine problema rezistenței mecanice apărute din cauza lipsei componentei sintetice.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unui procedeu de obținere a unui sistem de eliberare a medicamentelor de tip plase textile colagenice.

Procedeu de obținere a unui sistem de eliberare a medicamentelor de tip plase textile colagenice, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că colagenul fibrilar de tip I, obținut din dermă bovină sub formă de gel, cu structură de triplu helix, cu conținut de 1,1...2,3% colagen substanță uscată se amestecă cu 0,1...0,8% minociclină solubilizată în prealabil cu soluție de hidroxid de sodiu 1M și 0,15...0,9% glutaraldehidă și formează o compoziție de colagenare care va fi utilizată sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată, în care sunt imersate plasele sintetice apoi aceste plase se lasă la uscat 24 h, în continuare etapa de imersare este repetată de mai multe ori pentru a crește grosimea stratului de colagen cu minociclină și în final se realizează fixarea prin imersarea plaselor în soluție de alcool etilic 10%, obținându-se plasele colagenice de culoare galbenă care sunt impregnate cu minociclină.

Prin aplicarea invenției s-au obținut următoarele avantaje:

- realizarea unui tratament cu aplicare locală pentru hernia abdominală sau infecții postoperatorii, sub forma unor sisteme de eliberare a medicamentelor, manifestate prin cedarea controlată a minociclinei dintr-un film polimeric realizat dintr-un polimer natural, colagenul, adăugat pe suprafața plasei sintetice;

- utilizarea sistemelor de cedare topică este mult mai avantajoasă comparativ cu administrarea sistemică deoarece sunt evitate limitările impuse de efectul primului pasaj hepatic și eliminate riscurile și inconvenientele terapiei intravenoase;

- plasele sintetice colagenate furnizează un mediu propice regenerării țesuturilor, sunt biocompatibile, biodegradabile în timp permițând celulelor să-și sintetizeze propria matrice într-o perioadă de câteva luni, netoxice și eliberează medicamentul (minociclină) controlat.

- sistemul de cedare a medicamentelor sub formă de plase colagenate impregnate cu minociclină, odată introduse în organism pentru tratarea herniilor abdominale, au capacitatea de a ajuta la regenerarea țesutului lezat, datorită colagenului care acoperă plasa sintetică, biocompatibilitatea fiind superioară. În același timp, în mod controlat, medicamentul (antibiotic cu spectru larg - minociclină) este eliberat având rolul de a distruge microorganismele din țesuturile infectate, în timp ce colagenul, regenerează țesutul lezat.

În continuare se prezintă invenția în detaliu în legătură cu fig. 1...6 care reprezintă:

- fig. 1, prezintă profilele cinetice cumulate de cedare *in vitro* ale minociclinei din plasele colagenate, redată comparativ ca procent cumulat de medicament cedat în funcție de timp;

- fig. 2, prezintă influența numărului de straturi/imersări al plasei în gelul compozit asupra procentului cumulat de minociclină cedat;

- fig. 3, prezintă influența cantității de minociclină din gelul compozit asupra procentului de minociclină cedat;

- fig. 4, prezintă evoluția leziunilor superficiale la nivelul pielii în urma tratamentului cu plasa colagenată 6;

- fig. 5, prezintă evoluția leziunilor de severitate medie induse prin arsură în urma tratamentului cu plasa colagenată 6;

- fig. 6, prezintă evoluția procesului de cicatrizare al leziunilor induse prin arsură la animalele de experiență în urma tratamentului cu plasa colagenată 6.

# RO 133136 B1

1 Având în vedere incidența mare a herniilor abdominale, problema tehnică pe care o  
2 rezolvă invenția constă în realizarea unui sistem de eliberare controlată a unui medicament  
3 (minociclină) dintr-un suport polimeric sub formă de plasă colagenată și reticulată astfel încât  
4 eliberarea medicamentului și degradarea filmului colagenic, să se facă în același timp,  
5 controlat, și să asigure tratamentul posibilei infecții, dar și regenerarea țesutului lezat în urma  
6 intervenției chirurgicale.

7 Plasele textile colagenate, conform invenției înlătură dezavantajele menționate prin  
8 aceea că soluția de colagenare este alcătuită din următoarele componente, exprimate în  
9 procente gravimetrice raportate la 100% colagen substanță uscată: a) un polimer natural,  
10 colagen fibrilar tip I, obținut din dermă bovină, sub formă de gel, cu structură de triplu helix,  
11 cu un conținut de 1,1...2,3% colagen substanță uscată, b) 0,1...0,8% minociclină, solubilizată  
12 în prealabil în soluție de hidroxid de sodiu 1M, se amestecă în colagenul gel, și c)  
13 0,15...0,9% agent de reticulare, glutaraldehida care se amestecă în compoziția finală sub  
14 formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată.

15 Procedul de obținere a plaselor colagenate impregnate cu minociclină constă în  
16 aceea că, în prealabil gelul de colagen se amestecă cu soluția de minociclină, se  
17 omogenizează, se ajustează pH-ul la 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M și se adaugă apă distilată  
18 până ce compoziția finală conține 1,1% colagen substanță uscată și se adaugă agent de  
19 reticulare. În compoziția obținută sub formă de gel colagen-minociclină reticulat se imersează  
20 plasele sintetice apoi se lasă la uscat, 24 h, pentru formarea filmului pe suprafața acestora,  
21 realizându-se apoi imersări repetate pentru a crește grosimea stratului de colagen cu  
22 minociclina.

23 Pentru a demonstra capacitatea de eliberare controlată a medicamentelor, cedarea  
24 minociclinei a fost simulată în soluție tampon fosfat la un pH de 7,4 și temperatura de 37°C  
25 și a fost studiată influența concentrației de medicament și a procesului de acoperire a  
26 plaselor sintetice (numărul de straturi/imersări) asupra profilelor cinetice de cedare a  
27 medicamentului.

28 Profilele cinetice cumulate de cedare *in vitro* ale minociclinei din plasele colagenate  
29 sunt prezentate comparativ ca procent cumulat de medicament cedat în funcție de timp în  
30 fig. 1.

31 În fig. 2, este prezentată spre exemplificare influența numărului de straturi/imersări  
32 asupra procentului de minociclină cedat.

33 În fig. 3, este prezentată spre exemplificare influența cantității de minociclină din gelul  
34 compozit asupra procentului de minociclină cedat.

35 Din examinarea figurilor se poate constata faptul că cedarea antibioticului este rapidă  
36 în primele 60 min, apoi medicamentul este cedat lent și gradual, pe parcursul a încă 300 min.  
37 Astfel de profile cinetice sunt de urmărit în proiectarea unor plase încărcate cu antibiotic  
38 destinate utilizării în chirurgia generală pentru tratamentul herniei abdominale. Aceasta  
39 întrucât primele ore sunt critice în controlul invaziei și multiplicării bacteriene și în plus  
40 bacteriile prezente de la nivelul leziunii pot produce un biofilm rezistent la acțiunea agenților  
41 antimicrobieni. Cedarea rapidă a antibioticului, după contactul plasei colagenate cu fluidul  
42 biologic de la locul de aplicare, asigură o diminuare rapidă a bacteriilor. Pe de altă parte,  
43 cedarea treptată a medicamentului asigură protecție antibacteriană pe perioadă mai lungă  
44 necesară vindecării.

45 Pentru determinarea mecanismului de cedare a minociclinei din suporturile de tip  
46 plase proiectate s-a utilizat modelul legii puterii (ecuația 1):

$$\frac{m_t}{m_\infty} = k \cdot t^n \quad (1)$$

# RO 133136 B1

unde  $m_t$  este cantitatea de substanță activă cedată la momentul  $t$ ,  $m_\infty$  - cantitatea totală de substanță activă din suporturile proiectate,  $m_t/m_\infty$  - fracția cedată de medicament la timpul  $t$ ,  $k$  - constanta cinetică,  $n$  - exponentul de cedare.

Valorile coeficientului de determinare pentru modelul legii puterii obținute la cedarea minociclinei din sistemele compozite de tip plase, parametrii cinetici specifici modelului legii puterii și procentul de medicament cedat sunt prezentate în tabelul următor:

Sisteme de tip plase de cedare a minociclinei	Coeficientul de determinare pentru modelul legii puterii	Exponentul de cedare	Constanta cinetică ( $1/\text{min}^n$ )	% cedat
Exemplul 1	0,9854	0,33	0,121	80,53
Exemplul 2	0,9889	0,29	0,162	85,62
Exemplul 3	0,9758	0,19	0,327	92,52
Exemplul 4	0,9874	0,18	0,310	87,09
Exemplul 5	0,9995	0,27	0,174	84,43
Exemplul 6	0,9907	0,20	0,291	90,27
Exemplul 7	0,9988	0,21	0,264	86,32

Profilele de cedare ale minociclinei din plasele colagenate, dar și mecanismul cinetic sunt influențate de numărul de straturi/imersări al plasei în gelul compozit și de concentrația de medicament. Prin modularea numărului de straturi/imersări și a concentrației de minociclină se poate controla cantitatea de medicament cedat, în vederea obținerii unor sisteme de cedare care să asigure o eliberare optimă a medicamentului în raport cu locul de aplicare și indicația terapeutică.

Plasa impregnată cu collagen și minociclină a fost testată în vederea stabilirii toleranței cutanate și a identificării unor posibile reacții adverse locale în două modele experimentale de leziuni cutanate la animale de experiență. Pentru modelul experimental s-au folosit șobolani Wistar procurați de la Biobaza Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București. Experimentul s-a desfășurat conform Directivei 2010/63/UE a Consiliului European privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice și a Legii nr. 43, adoptată de Parlamentul României la data de 11/04/2014. Pentru studiul *in vivo* s-au utilizat 20 de șobolani Wistar în greutate de  $180 \pm 10$  g care au fost ținuți în condiții standard de laborator, hrăniți de două ori pe zi și au primit apă *ad libitum*. Animalelor li s-a îndepărtat blana de pe partea dorsală iar leziunile au fost induse în urma anestezierii animalelor cu eter etilic. Animalele luate în studiu au fost împărțite în 4 loturi a câte 5 indivizi.

Pentru inducerea unei leziuni cutanate superficiale s-a îndepărtat chirurgical epidermul la două loturi de animale, un lot martor netratat, iar cel de al doilea lot a fost tratat cu plasa colagenată 6 (exemplul 6) fixată cu plasture de mătase imediat după inducerea leziunii.

Al doilea model experimental a presupus inducerea unei leziuni de severitate medie prin arsură. Leziunile au fost realizate cu ajutorul unui dispozitiv metalic cu diametrul de 10 mm încălzit într-o soluție de ser fiziologic la fierbere aplicat timp de 10 s în zona dorsală epilată. Peste zona lezată a fost aplicată plasa colagenată 6 (exemplul 6) care a fost fixată cu o bandă adezivă de mătase. În paralel s-a utilizat un lot martor netratat.

# RO 133136 B1

1 Animalele au fost monitorizate și pentru identificarea posibilelor reacții adverse topice  
sau sistemice în urma aplicării plasei colagenate la nivelul pielii lezate în vederea utilizării  
3 ulterioare a acestor sisteme farmaceutice în scop chirurgical.

5 Evoluția morfologică a leziunilor a fost înregistrată cu ajutorul unui aparat de  
fotografiat Olympus SP-590UZ. Leziunile au fost considerate vindecate în momentul căderii  
7 crustei. În cazul leziunilor induse prin arsură diametrul rănilor a fost determinat pe o perioadă  
de 10 zile. Procesul de vindecare a rănilor provocate prin arsură a fost calculat cu ajutorul  
ecuației (2) și prezentat în fig. 6:

$$9 \quad \% \text{ Proces de vindecare} = \frac{D_{\text{inital}} - D_t}{D_{\text{inital}}} * 100 \quad (2)$$

11 unde D este diametrul leziunii, în prima zi de tratament (D inițial, t = 0) sau la momentul t (Dt)  
13 corespunzător zilelor 3, 5 sau 10 de tratament.

15 Imaginile macroscopice ale leziunilor experimentale superficiale și de severitate  
medie induse la șobolani sunt prezentate în fig. 4 și respectiv fig. 5.

17 În cazul leziunilor superficiale, tratamentul cu plasa 6 induce o cicatrizare mai rapidă  
a rănilor după 3 zile de la aplicarea membranei colagenate. Epiteliul este complet refăcut  
după 5 zile de la aplicarea tratamentului comparativ cu lotul martor la care procesul de  
19 cicatrizare este prelungit, vindecarea completă depășind 7 zile.

21 În cazul leziunilor de severitate medie induse prin arsură, se observă la momentul  
inițial apariția unei escare de culoare albă cu afectarea atât a epidermului cât și a dermului.  
Zona lezată devine hiperemică după câteva ore datorită extravazării eritrocitare, treptat  
23 leziunea se acoperă cu o crustă, iar procesul de vindecare este considerat complet în  
momentul desprinderii acesteia de pe leziune. În cazul aplicării plasei colagenate 6 direct pe  
25 leziune, diametrul răni scade cu 20% după primele 3 zile, iar procesul de vindecare este de  
50% după 5 zile de tratament. Crusta formată în acest caz este mai puțin vizibilă comparativ  
27 cu lotul martor în primele 7 zile, procesul de vindecare este complet după 10 zile de la  
inducerea leziunii. În cazul lotului martor diametrul leziunii scade cu 10% în primele 3 zile,  
29 un proces inflamator local se instituie treptat încetinind procesul de vindecare. Crusta  
formată este vizibilă, mai groasă decât în cazul lotului tratat, iar procesul de vindecare  
31 completă depășește 10 zile.

33 În concluzie, aplicarea plasei colagenate 6 a avut efect benefic în evoluția și  
vindecarea a două modele de leziuni superficiale și de severitate medie induse experimental  
la șobolanii Wistar. La animalele de experiență luate în studiu nu s-au observat reacții  
35 adverse locale sau sistemice în urma aplicării tratamentului topic, plasele fiind ușor tolerate  
și cu efecte benefice în procesul de vindecare a acestor tipuri de leziuni.

37 Colagenul are rolul de a regenera țesuturile, iar minociclina este un antibiotic cu  
spectru larg de acțiune și este recomandat în tratamentul infecțiilor postoperatorii.

39 Gelul de colagen fibrilar tip I obținut din piele bovină, cu pH acid, 2...3,5, având o  
concentrație de colagen de 1,1...2,3% (g/g) este utilizat în această invenție. În analiza  
41 calitativă și cantitativă, cenușa și grăsimea trebuie să fie nedetectabile. Minociclina utilizată  
în această invenție este un medicament comercial ce trebuie să aibă o puritate de peste  
43 97%. Agentul de reticulare este aldehida glutarică care trebuie să fie 0,15...0,9% raportat la  
conținutul de colagen.

45 În continuare se prezintă 7 exemple de realizare a invenției:

## 47 **Exemplul 1**

49 În această invenție a fost utilizat un gel de colagen fibrilar tip I cu o concentrație  
gravimetrică de 2,37%, 97,5% apă și pH-ul de aproximativ 2...3. O soluție de minociclină a  
fost preparată anterior prin amestecarea a 0,2% minociclină (raportat la gelul de colagen)

# RO 133136 B1

cu soluție de hidroxid de sodiu 1M. Soluția de minociclină obținută a fost încorporată în gel, iar pH-ul a fost ajustat la 7,4 cu 1M hidroxid de sodiu și a fost adăugată apă distilată până când compoziția finală a avut 1,1% colagen, apoi a fost reticulată cu 0,5% glutaraldehidă. Plasele sintetice au fost tăiate cu dimensiunea de 3 x 3 cm, și introduse în gelul de colagen cu minociclină după care au fost puse la uscat timp de 24 h. Etapa finală a fost de fixare, timp de 3 min prin imersarea plaselor în soluție de alcool etilic 10%.

## Exemplul 2

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1 exceptând numărul de imersări ale plaselor în gelul obținut. În acest proces plasele au fost imersate de 3 ori la intervale de 24 h obținându-se astfel un strat triplu comparativ cu plasele obținute în exemplul 1. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

## Exemplul 3

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1 exceptând procentul de minociclină utilizat, care a fost 0,6% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de acoperire a plaselor sintetice a fost similar cu cel descris în exemplul 1. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

## Exemplul 4

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 3. Procesul de acoperire a plaselor sintetice a fost similar cu cel descris în exemplul 2. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

## Exemplul 5

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1 exceptând procentul de minociclină utilizat, care a fost 0,4% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de acoperire a plaselor sintetice a fost similar cu cel descris în exemplul 4. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

## Exemplul 6

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 4. Procesul de acoperire a plaselor sintetice a fost similar cu cel descris în exemplul 5 exceptând numărul de imersări realizate, în acest caz plasa sintetică imersându-se în gelul de colagen cu minociclină de două ori. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

## Exemplul 7

Gelul compozit pe bază de colagen și minociclină a fost obținut prin procesul descris în exemplul 5. Procesul de acoperire a plaselor sintetice a fost similar cu cel descris în exemplul 6. Etapa finală de fixare s-a realizat conform exemplului 1.

Plasa sintetică colagenată și impregnată cu minociclină obținută în această invenție este un sistem de eliberare controlată a unui medicament (minociclină) dintr-un film polimeric natural (colagenul) reticulat astfel încât eliberarea medicamentului și degradarea filmului, să se facă în același timp, controlat, și să asigure pe de-o parte tratamentul infecției și pe de altă parte regenerarea țesutului lezat în cazul intervenției chirurgicale.

# RO 133136 B1

1

## Revendicare

3

Procedeu de obținere a unui sistem de eliberare a medicamentelor de tip plase textile colagenice, **caracterizat prin aceea că**, colagenul fibrilar de tip I, obținut din dermă bovină sub formă de gel, cu structură de triplu helix, cu conținut de 1,1...2,3% colagen substanță uscată se amestecă cu 0,1...0,8% minociclină solubilizată în prealabil cu soluție de hidroxid de sodiu 1M și 0,15...0,9% glutaraldehidă și formează o compoziție de colagenare care va fi utilizată sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată, în care sunt imersate plasele sintetice apoi aceste plase se lasă la uscat 24 h, în continuare etapa de imersare este repetată de mai multe ori pentru a crește grosimea stratului de colagen cu minociclină și în final se realizează fixarea prin imersarea plaselor în soluție de alcool etilic 10%, obținându-se plasele colagenice de culoare galbenă care sunt impregnate cu minociclină.

5

7

9

11



(51) Int.Cl.

A61L 27/24<sup>(2006.01)</sup>,

A61L 27/50<sup>(2006.01)</sup>

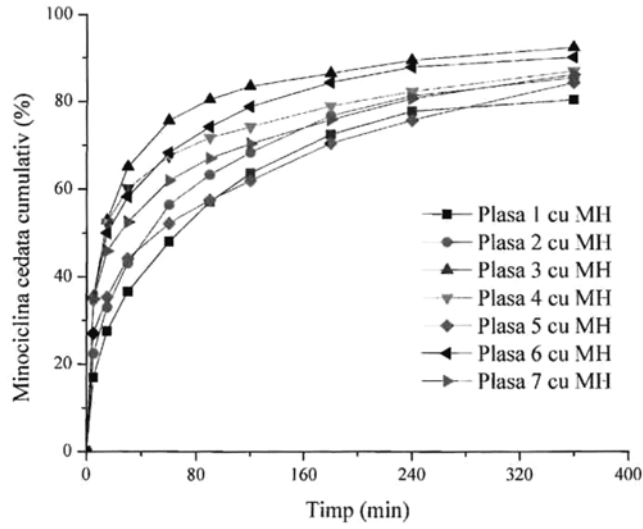


Fig. 1

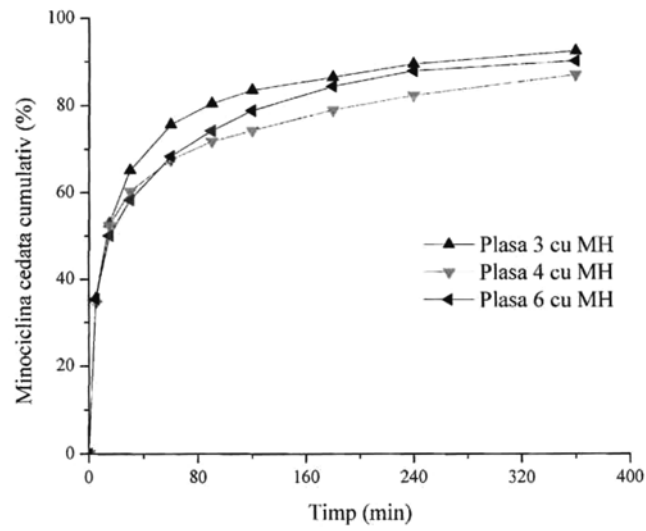


Fig. 2

(51) Int.Cl.

A61L 27/24 (2006.01);

A61L 27/50 (2006.01)

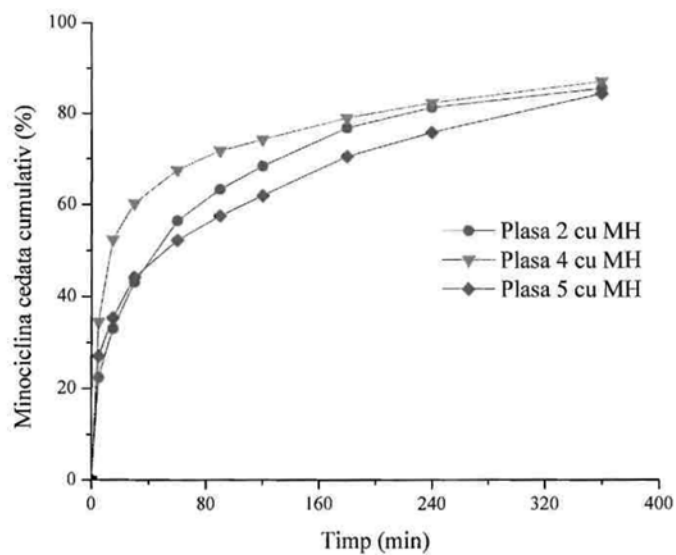


Fig. 3

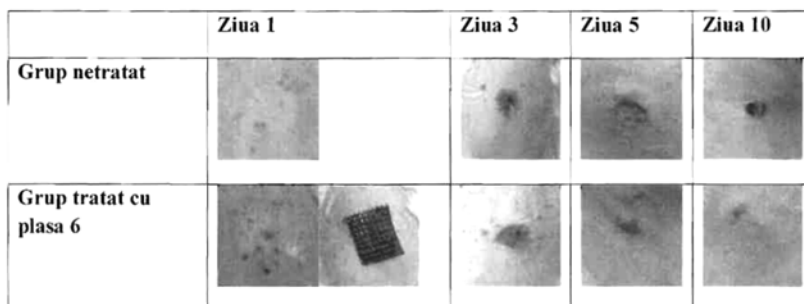
	Ziua 1 (inițial)	Ziua 3	Ziua 5	Ziua 7
Grup netratat				
Grup tratat cu plasa 6				

Fig. 4

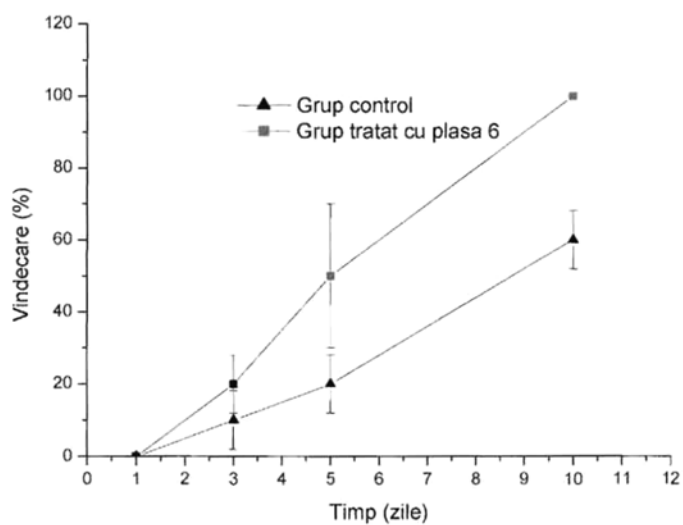
(51) Int.Cl.

A61L 27/24<sup>(2006.01)</sup>;

A61L 27/50<sup>(2006.01)</sup>



**Fig. 5**



**Fig. 6**



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
 Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
 sub comanda nr. 533/2022