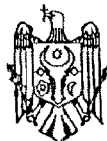




MD 4117 C1 2012.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4117** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/01 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2010 0113 (22) Data depozit: 2010.07.30</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.07.31, BOPI nr. 7/2011 (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2010 0131, 2010.10.12</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: HAGIU Bogdan Alexandru, RO; SANDU Andrei Victor, RO; LUPAȘCU Tudor, MD; CHIRAZI Marin, RO; MANGALAGIU Ionel, RO; SANDU Ion, RO; CIOBANU Mihail, MD; VASILACHE Viorica, RO (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) **Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă (variante) și procedeu de obținere a acesteia**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în particular la o pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă, destinată regenerării tegumentelor, în special a celor piloase și la un procedeu de obținere a acesteia.

Pudra, conform invenției, conține pulbere de fibrină sau trombină, anestezină, carbonat de magneziu anhidru, lactoză, sulfamidă și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă.

2
Procedeu, conform invenției, include
5 amestecarea componentelor pudrei, totodată amestecarea cu pulberea de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă se efectuează
10 într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională prin pulverizare în contracurent, utilizand ca agent de vehiculare azot anhidrizat.

15 Revendicări: 6

MD 4117 C1 2012.02.29

(54) Powder with haemostatic and regenerative properties (variants) and process for the production thereof

(57) Abstract:

1
The present invention relates to medicine, in particular to a powder with haemostatic and regenerative properties, intended for the regeneration of teguments, especially those with hair and to a process for the production thereof.

The powder, according to the invention, comprises fibrin or thrombin powder, anesthesin, anhydrous magnesium carbonate, lactose, sulfamide and colloidal silver powder coated with polyvinylpyrrolidone.

2
The process, according to the invention, includes mixing of powder components, at the same time mixing with a colloidal silver powder coated with polyvinylpyrrolidone is carried out in a gravitational settling cyclone by spraying in a countercurrent, using as a carrier dehydrated nitrogen.

Claims: 6

(54) Пудра с гемостатическими и регенеративными свойствами (варианты) и способ ее получения

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к пудре с гемостатическими и регенеративными свойствами, предназначенной для регенерации оболочек, особенно имеющих волосяной покров и способу ее получения.

Пудра, согласно изобретению, содержит порошок фибрина или тромбина, анестизин, безводный карбонат магния, лактозу, сульфамид и порошок коллоидного серебра, покрытого поливинилпирролидоном.

2
Способ, согласно изобретению, включает смешивание компонентов пудры, при этом смешивание с порошком коллоидного серебра, покрытого поливинилпирролидоном осуществляют в осадительном гравитационном циклоне путем пульверизации в противотоке, используя в качестве носителя обезвоженный азот.

П. формулы: 6

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular la o pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă, destinată regenerării tegumentelor, în special a celor piloase și la un procedeu de obținere a acesteia.

5 Este cunoscută utilizarea în tratamentele cicatrizante și regenerative ale tegumentelor piloase a unor sisteme de pansamente cu nanofibre din diverse materiale polimerice naturale sau artificiale, cu comportament specific al sistemelor microporoase, aero-difuzive care conțin argint sub diverse forme biologice active (metal, cation sau oxid) și alte substanțe cu efect hemostatic și cicatrizant. Dintre materialele polimerice naturale utilizate în acest scop, fibrina –
10 o proteină fibroasă obținută din fibrinogen (produs de ficat), care favorizează vindecarea plăgilor, este des indicată în hemoragii capilare de suprafață, plăgi atone, arsuri intinse etc. [1].

Aceste sisteme au o serie de dezavantaje legate de compatibilitatea chimică, uniformitatea microstructurală și dispunerea componentelor în suportul de fibrină ca sistem matricial. Mai mult, sistemele compozite obținute prin liofilizare, gelificare sau amestecare în stare solidă,
15 semifluidă sau păstoasă, au unele dezavantaje: neuniformitatea distribuției principiilor active, utilizarea unor principii biologice active incompatibile chimic, hidroscoapitate sporită și altele, ceea ce reduce efectul sinergic al unor componente.

Cea mai apropiată soluție de invenția propusă este pudra pe bază de fibrină și trehaloză, respectiv trombină cu trehaloză, folosită la tratarea rănilor [2].

20 Această pudră are dezavantajul că se bazează doar pe acțiunea fibrinei, trombinei și trehalozei, ultima fiind o diglucidă ușor hidrolizabilă, fără a beneficia de efectele regenerative și antiseptice ale argintului.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unei pudre biocompatibile, funcționalizată cu argint, cu efecte de stimulare a proliferării celulelor stem mezenchimale și
25 ale foliculilor piloși, adecvată tratării rănilor/plăgilor deschise sau arsurilor, având în compoziție fibrină farmaceutică sau trombină liofilizată în amestec cu argint coloidal nanostructurat și peliculizat cu polivinilpirolidonă, anestezină, lactoză, sulfamide și carbonat de magneziu.

Esența invenției constă în aceea că pudra cu capacitate hemostatică și regenerativă conține,
30 în % de masă: pulbere de fibrină sau trombină 65,0...90,0; sulfamidă 0,5...1,0; anestezină 3,0...5,0; lactoză 25,0...30,0; carbonat de magneziu anhidru 3,0...5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

Conform variantei a 2-a, pudra conține, în % de masă: pulbere de fibrină 65,0; sulfamidă
35 1,0; anestezină 5,0; lactoză 25,0; carbonat de magneziu anhidru 4,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

Conform variantei a 3-a, pudra conține, în % de masă: pulbere de trombină 90,0; anestezină
40 5,0; carbonat de magneziu anhidru 5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

Conform variantei a 4-a, pudra conține, în % de masă: pulbere de fibrină 90,0; anestezină
5,0; carbonat de magneziu anhidru 5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

Conform variantei a 5-a, pudra conține pulbere de fibrină sau trombină și pulbere de argint
45 coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

Procedeu de obținere a pudrei cu capacitate hemostatică și regenerativă include amestecarea pulberii de fibrină sau trombină, anestezinei, carbonatului de magneziu anhidru, lactozei, sulfamidei și a pulberii de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă, totodată
50 amestecarea cu pulberea de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă se efectuează într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională prin pulverizare în contracurent, utilizând ca agent de vehiculare azot anhidrat.

Pudra, conform invenției, are o serie de avantaje, cum ar fi:

- 55 - o bună biocompatibilitate și eliminarea disconfortului la acoperirea leziunilor;
- componentele au efecte sinergice hemostatice, antiseptice, antiinflamatoare, antialergice și regenerative;

- permite o cicatrizare rapidă și calitativ superioară, întrucât prin stimularea celulelor stem mezenchimale și a foliculilor piloși se regenerează dermul și epidermul ce duce la cicatrizarea estetică a tegumentului;

- 5 - reacție inflamatoare minimă, datorită conținutului de nanoparticule de argint;
- poate fi utilizată în intervenții specifice ingineriei tisulare, dată fiind resorbția rapidă;
- efect sinergic cu alți componenți cicatrizanți, cum ar fi propolisul, antibioticele și alte principii farmaceutic active, ca produsele de sinteză, semisinteză și extractele naturale de origine vegetală sau animală;
- 10 - eliberarea graduală a argintului la o doză optimă procesului regenerativ;
- cheltuielile de fabricare mici.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1

Pentru obținerea unui kilogram de pudră pe bază de fibrină și argint coloidal se iau 650 g pulbere de fibrină, care se amestecă prin agitare mecanică cu 250 g lactoză, 50 g anestezină, 10 g sulfamidă și 40 g carbonat de magneziu anhidru, proaspăt sintetizat chimic.

După obținerea amestecului, într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională se pulverizează în contracurent pulberea de argint coloidal ultrafină peliculizată cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm, utilizand ca agent de vehiculare azot anhidrizat.

20 După omogenizare, amestecul se înfiiolează în recipiente de sticlă de 5 g.

Argintul coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă, distribuit omogen în pulbere, permite o eliberare constantă în timp a ionilor bioactivi, care stimulează pentru un timp îndelungat celulele stem, totodată ionii de argint asigură și o acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare și antialergică, ceea ce reduce riscul de infectare a plăgilor, îmbunătățind toleranța firelor de sutură.

25 Baza din pulbere de fibrină asigură o hemostază eficientă a plăgii, pudra fiind aplicabilă atât în urgențe, cât și la toate intervențiile chirurgicale efectuate asupra tegumentelor.

Exemplul 2

30 Pentru obținerea unui kilogram de pudră pe bază de trombină și argint coloidal se iau 900 g pulbere de trombină, care se amestecă prin agitare mecanică cu 50 g anestezină și 50 g carbonat de magneziu anhidru, proaspăt sintetizat chimic.

După obținerea amestecului, într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională se pulverizează în contracurent pulberea de argint coloidal ultrafină peliculizată cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm, utilizand ca agent de vehiculare azot anhidrizat.

35 După omogenizare, amestecul se înfiiolează în recipiente de sticlă de 2...3 g.

Efectele componenților sunt asemănătoare cu cele descrise în exemplul 1.

Exemplul 3

40 Pentru obținerea unui kilogram de pudră pe bază de fibrină și argint coloidal se iau 900 g pulbere de fibrină, care se amestecă prin agitare mecanică cu 50 g anestezină și 50 g carbonat de magneziu anhidru, proaspăt sintetizat chimic.

După obținerea amestecului, într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională se pulverizează în contracurent pulberea de argint coloidal ultrafină peliculizată cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm, utilizand ca agent de vehiculare azot anhidrizat.

45 După omogenizare, amestecul se înfiiolează în recipiente de sticlă de 2...3 g.

Exemplul 4

Pentru obținerea unui kilogram de pudră pe bază de fibrină sau trombină farmaceutică și argint coloidal se iau 1000 g pulbere de fibrină sau de trombină, care se agită într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională, unde se pulverizează în contracurent pulberea ultrafină de argint coloidal peliculizată cu polivinilpirolidonă, într-un raport de 10...20 ppm, folosind ca agent de vehiculare azot anhidrizat.

50 După omogenizare, amestecul se înfiiolează în recipiente de sticlă de 2...3 g.

Efectele componentelor sunt asemănătoare cu cele descrise în exemplul 1, cu diferența că se aplică în cazul intervențiilor chirurgicale cu pacient anesteziat.

Pulberea de fibrină sau trombină ce conține nanostructuri de argint coloidal se aplică după caz asemănător exemplului 1 pentru cea cu fibrină și respectiv asemănător exemplului 2 pentru cea cu trombină liofilizată. Acestea în prealabil se reomogenizează prin agitare câteva secunde, apoi se aplică pe plagă după deschiderea fiolei, peste care, în cazul plăgilor deschise mari, se aplică un pansament obișnuit care se schimbă după necesitate.

Exemplul 5

Studiul efectului adaosului de argint într-o pudră cicatrizantă și antiseptică (existentă în comerț) asupra vindecării unor leziuni cutanate profunde experimentale a fost efectuat pe 6 iepuri masculi în vârstă de 2 ani, rasa neozelandeză. Iepurii au fost anesteziați prin administrarea intramusculară a 10 mg/kg xilazină (Rompun) și 50 mg/kg ketamină de uz veterinar, apoi la fiecare animal a fost tunsă zona lombară, iar de o parte și de alta a coloanei vertebrale au fost practicate în condiții de asepsie, folosind șabloane din material plastic, câte o leziune de 4 cm² produsă prin decolarea pielii.

Leziunea din partea dreaptă a fost considerată martor (M) și a fost tratată prin aplicarea unică după intervenția chirurgicală de Manis (pudră cicatrizantă și antiseptică de uz veterinar, existentă în comerț, ce conține la 100 g: nitrofuran 5,50 g, magnesium sulfuricum 10 g, lactoză 89,50 g), iar leziunea din partea stângă – experimentală (E), a fost tratată în același mod cu Manis, în care s-a adăugat și omogenizat 20 ppm particule de Ag cu dimensiuni între 20...30 nm. Plăgile au fost pansate cu tifon și acoperite cu plasture elastic OMNIFIX Elastic; zilnic a fost schimbat pansamentul și examinate macroscopic leziunile. Pe toată durata experimentului iepurii au fost examinați clinic, fiind evaluate ziua începerii contracției plăgilor, rata contracției și durata vindecării. Zilnic, până în ziua a 7-a inclusiv și în ziua a 18-a, plăgile au fost fotografiate, iar ariile acestora au fost estimate cu ajutorul programelor Paint și Pixel Editor. În situațiile în care starea plăgilor a permis, acuratețea determinărilor a fost confirmată prin trasarea conturului plăgii pe hârtie transparentă, apoi scanarea și calcularea ariei cu ajutorul programului Paintbrush, conform metodei descrise de Kılıç et al. (Kılıç S, Timarkaan N. Unsald, Sværk. Comparison of Effects of Some Wound Healing Materials on Full Thickness Skin Wounds in Rabbits. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 2002, 26, p.263-272).

În ziua a 7-a au fost determinate și ariile ocupate de țesutul de granulație. Analiza statistică comparativă a rezultatelor a fost realizată cu testul ANOVA Single Factor (rezultate semnificative dacă $p \leq 0,05$). Leziunile au fost considerate vindecate când întreaga suprafață a fost acoperită cu epiteliu. După vindecare, în ziua a 20-a, au fost determinate și comparate statistic prin aceleași metode suprafețele cicatricilor martor și experimentale. Grosimea pliului cutanat la nivelul cicatricilor și la nivelul pielii normale din aceeași regiune a fost măsurată cu un șubler, iar rezultatele comparate statistic folosind testul ANOVA Single Factor. Tot atunci, sub protecția anesteziei locale cu novocaină, au fost prelevate fragmente tisulare care au inclus țesut cicatricial și țesut normal. Fragmentele tisulare au fost fixate în formol neutru cu concentrația de 15% și prelucrate prin includere în parafină, apoi la microtom au fost tăiate secțiuni de 4 μm care au fost colorate prin metoda hematoxilină-eozină (HE) pentru analiza microscopică.

Conform rezultatelor, contracția plăgilor a început din a 4-a zi, iar în ziua a 7-a a fost evidentă macroscopic contracția mai rapidă a plăgilor din partea stângă și prezența unei benzi mai late de țesut granular puternic vascularizat în regiunea periferică a aceluiași grup de plăgi, fapt confirmat prin compararea statistică a suprafețelor respective ($p \leq 0,05$) (tab. 1). La fel ca pentru ziua a 7-a, și pentru ziua a 18-a suprafața medie a plăgilor din partea stângă a fost semnificativ mai mică decât suprafața medie a plăgilor din partea dreaptă. Rata contracției a fost mai mare pentru primul grup de plăgi (tab. 1). În ziua a 20-a toate plăgile erau complet vindecate, iar compararea statistică a arătat o suprafață medie semnificativ mai mică a cicatricilor din partea dreaptă față de cele din partea stângă (tab. 1). Deși analiza statistică cu testul ANOVA Single Factor a relevat un $p > 0,05$ (nesemnificativ), grosimea medie a pliului cutanat a fost mai mare la nivelul cicatricilor din partea dreaptă (3,66 mm) comparativ cu cicatricile din partea stângă (3,31 mm) și cu pielea normală din zona lombară (2,43 mm). Macroscopic s-a mai constatat prezența unor zone mai intens pigmentate la periferia cicatricilor din partea stângă, fenomen absent în cazul celuilalt grup de cicatrici.

Tabelul 1

Suprafețele martor și experimentale ale obiectelor de studiu

5

	7 zile	18 zile		7 zile		20 zile
Suprafața medie a plăgilor din partea stângă (cm ²)	1,60±0,01	0,03±0,0002	Suprafața medie a țesutului granular din partea stângă (cm ²)	0,75±0,01	Suprafața medie a cicatricilor din partea stângă (cm ²)	0,42±0,0004
Suprafața medie a plăgilor din partea dreaptă (cm ²)	1,77±0,01	0,12±0,001	Suprafața medie a țesutului granular din partea dreaptă (cm ²)	0,58±0,01	Suprafața medie a cicatricilor din partea dreaptă (cm ²)	0,5±0,001
	P=0,04	P=0,0001		P=0,02		P=0,001

Concluzii:

10 - pentru plăgile tratate cu Manis cu adaos de particule de argint țesutul granular s-a format precoce, contracția s-a produs mai rapid comparativ cu plăgile tratate doar cu Manis, iar suprafața medie a cicatricilor a fost mai mică;

15 - analiza microscopică a cicatricilor în urma aplicării Manisului cu adaos de particule de argint a relevat o densitate mai mare a foliculilor piloși la periferia țesutului cicatricial și o mai mare încărcare cu melanină a acestora, o epitelizare mai bună și un țesut de granulație matur, în cantitate mai redusă, fără infiltrat inflamator, aspecte care indică o cicatrizare mai de calitate și produsă mai rapid;

20 - stimularea formării țesutului de granulație puternic vascularizat poate facilita supraviețuirea grefelor indicând preparatul pentru ingineria tisulară, această pudră cicatrizantă și regenerativă fiind utilă în special la tratarea leziunilor tegumentelor piloase.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Fries D., Innerhofer P., Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(2), 2009, p. 267-274
2. US 2010150900 A1 2010.06.17

(57) Revendicări:

1. Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă care conține, în % de masă: pulbere de fibrină sau trombină 65,0...90,0; sulfamidă 0,5...1,0; anestezină 3,0...5,0; lactoză 25,0...30,0; carbonat de magneziu anhidru 3,0...5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

2. Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă care conține, în % de masă: pulbere de fibrină 65,0; sulfamidă 1,0; anestezină 5,0; lactoză 25,0; carbonat de magneziu anhidru 4,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

3. Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă care conține, în % de masă: pulbere de trombină 90,0; anestezină 5,0; carbonat de magneziu anhidru 5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

4. Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă care conține, în % de masă: pulbere de fibrină 90,0; anestezină 5,0; carbonat de magneziu anhidru 5,0, precum și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

5. Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă care conține pulbere de fibrină sau trombină și pulbere de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă cu granulația de 10...80 nm în concentrație de 10...20 ppm.

6. Procedeu de obținere a pudrei cu capacitate hemostatică și regenerativă, care include amestecarea componentelor pudrei definite în revendicările 1-5, totodată amestecarea cu pulberea de argint coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă se efectuează într-un sistem ciclon de sedimentare gravitațională prin pulverizare în contracurent, utilizând ca agent de vehiculare azot anhidrat.

Șef Secție:

COLESNIC Inesa

Examinator:

GORDIENCO Maria

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2010 0113 (32) Data de prioritate recunoscută:		
(22) Data depozit: 2010.07.30 Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da		
(54) Titlul: Pudră cu capacitate hemostatică și regenerativă (variante) și procedeu de obținere a acestora		
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD		
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: A61K 9/14 (2006.01) <i>A61K 38/48</i> (2006.01) <i>A61K 38/01</i> (2006.01) <i>A61K 38/02</i> (2006.01) <i>A61K 33/38</i> (2006.01) <i>A61P 17/02</i> (2006.01)		
II. Condiții de unitate a invenției: X satisface <input type="checkbox"/> nu satisface		
Note:		
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere		
Note: X satisface <input type="checkbox"/> nu satisface		
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)		
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) - pudră hemostatică și regenerativă; argint coloidal; polivinilpirolidonă; fibrină; trombină; sistem matricial biocompatibil		
"Worldwide" (Espacenet) –hemostatic and regenerative powder; colloidal silver; polivinilpyrrolidone; trombin ; biocompotable;fibrin		
EA, CIS (Earpatis) – пудра гемостатическая и регенеративная ; коллоидное серебро; поливинилпирролидон; фибрин; тромбин; биосовместимый		
SU (nonpublic) – пудра гемостатическая и регенеративная ; коллоидное серебро; поливинилпирролидон; фибрин; тромбин; биосовместимый		
Alte BD –		
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	RO 122394 B1 2009.05.29	1-5
A,C,D	US 2010/0150900 A1 2010.06.17	1-5
A,D	Fries D., Innerhofer P. Schobersberger W.. Time for changing coagulation managment in trauma-related massive bleeding. Current Opinion in Anaesthesiology, 22(2), 2009,p.267-274	1-5

A,D	KİŞİ S, Timarkaan N. Unsald , Sveark. Comparison of Some T Wound Healing Material son Full Thickness Skin Wounds in Rabbits. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. 2002, 26: p. 263-272	1-5
A	RO 00293 A 10.06.2008	1-5
A	FR 2650275 A1 1991.02.01	1-5
A	CA 2672134 A1 2008.06.19	1-5
A	ES 8702349 A1 1987.03.16	1-5
A	WO 2009013244 A1 2009.01.29	1-5
A	RO 122394 B1 2009.05.29	1-5
A	KR 20060108034 2006.10.17	1-5
A	CN 101229126 A 2008 2010.11.17	1-5
A	US 2010150900 A1 2006.06.17	1-5

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2011.03.28
Examinator,	GORDIENCO Maria