



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01269**

(22) Data de depozit: **29/11/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2018** BOPI nr. **8/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2013** BOPI nr. **5/2013**

(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;**  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **KAYA ALPASLAN DURMUŞ, ADNAN MENDERES, BL. 76, AP. ALPER 14, ET. 4, ANTAKYA, HATAY, TR;**  
• **ALBU MĂDĂLINA GEORGIANA, BD. TINERETULUI NR. 21, BL. Z6, SC. 1, ET. 7, AP. 48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **VULUGA ZINA, ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34, SC.B, ET.2, AP.22, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DURAN NIZAMI, ARMUTLU, STR. TEPECİK, AP. ALI GULBOL 8, ET. 3, ANTAKYA, HATAY, TR;**  
• **ALBU LUMINIȚA FLORICA, CALEA FERENTĂRI NR. 23, BL. 129B, SC. 3, ET. 4, AP. 82, SECTOR 5, O.P.75, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **MERT AHMET, URGEN PAŞA DISTRICT NR. 29, AP. 8 BURAK, ET. 2, ANTAKYA, HATAY, TR**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**ZEHRA KARAGOZ EMIROGLU, GOKCE POLAT ZEMİŞ, BETUL KODAL COŞKUN, KEBZBAN CANDOGAN, "ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOY EDIBLE FILMS INCORPORATED WITH THYME AND OREGANO ESSENTIAL OILS ON FRESH GROUND BEEF PATTIES", MEAT SCIENCE, VOL. 86, PP. 283-288, 2010; US 20090162406 A1; US 6969523 B1**

(54) **BIOMATERIALE COLAGENICE, CU ZEOLIT ȘI ULEIURI ESENȚIALE, PENTRU TRATAREA INFECȚIILOR PIELII, ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**



Invenția se referă la o compoziție de biomateriale colagenice spongioase, pe bază de zeolit natural și uleiuri esențiale cu acțiune antibacteriană împotriva *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, utilizate ca tratament natural pentru infecțiile pielii, și la un procedeu de obținere a acestora.

*Staphylococcus aureus* este recunoscută ca una dintre cele mai importante bacterii patogene care contribuie serios la problema mondială a infecțiilor în spitale. *S. aureus*, în special *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA) este un patogen majoritar nosocomial (necesită spitalizare), care cauzează morbiditate și mortalitate în întreaga lume. Medicamentele antimicrobiene rezistente la stafilococi au ridicat o problemă gravă la nivel mondial. De exemplu, incidențele MRSA au crescut, și medicamentele cum ar fi penicilinele, cefalosporinele au fost raportate ca fiind ineficiente în tratamentul infecțiilor stafilococice. În esență, multe tulpini MRSA au dobândit rezistență atât la beta-lactame, cât și la aminoglicozide.

*Pseudomonas aeruginosa*, agentul patogen primar al omului din genul *Pseudomonas*, este larg răspândit în natură. Acesta ar putea coloniza la oamenii sănătoși, fără a provoca boli, dar este, de asemenea, și un agent patogen oportunist semnificativ, și o cauză majoră de infecții nosocomiale. *P. aeruginosa* este în mod regulat o cauză a pneumoniei nosocomiale, infecții nosocomiale ale tractului urinar, infecții chirurgicale, infecții ale arsurilor grave și infecții ale pacienților supuși la chimioterapie pentru boli neoplazice, sau terapie cu antibiotice.

Deși *P. aeruginosa* este rar în flora normală umană, acesta este izolat frecvent la pacienții spitalizați. *P. aeruginosa* este unul dintre cele mai importante microorganisme care cauzează probleme clinice, ca urmare a rezistenței sale ridicate la agenții antimicrobieni. Apariția pe scară largă de tulpini de *P. aeruginosa* rezistente la antibiotice este o problemă de îngrijorare crescândă în spitale. Din păcate, nu există măsuri specifice pentru prevenirea infecțiilor nosocomiale pseudomone. În ciuda disponibilității unei varietăți de agenți antimicrobieni eficienți, *P. aeruginosa* prezintă frecvent rezistență la multipli agenți antimicrobieni. Infecția gravă datorată tulpinilor de *P. aeruginosa*, care prezintă rezistență la toate antimicrobienele antipseudomone, este o problemă din ce în ce mai gravă.

Medicamentele pentru tratamentul infecțiilor cu *P. aeruginosa* sunt antibiotice aminoglicozide, cum ar fi tobramicina și gentamicina. Sunt active împotriva *Pseudomonas* și diverse peniciline, inclusiv carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, mezlocilina și azlocilina. În plus, cefalosporinele de generația III sunt utilizate pe scară largă în tratamentul infecțiilor pseudomone, dar recent a fost observată o rezistență crescută față de antibioticele antipseudomone, cum ar fi cefalosporinele de generația a treia. Din aceste motive, sunt cercetate în mod continuu noi medicamente și terapii.

În ultimele secole, medicamentele pentru infecții au fost administrate sistemic. Dezavantajul mare al administrării sistemice este distribuirea uniformă în întregul corp, ceea ce produce efecte toxice secundare nedorite asupra organelor sănătoase. În scopul de a reduce toxicitatea, concentrația medicamentului trebuie să fie cât mai redusă, dar acest lucru poate duce la o cantitate insuficientă de medicamente în organele bolnave. Soluția pentru rezolvarea acestei probleme este aplicarea locală de medicamente pe suprafața afectată. Sistemele topice de eliberare a medicamentelor sunt utilizate pentru a produce efecte locale pe suprafața pielii sau mucoaselor (acțiune topică). Moleculele de substanță activă pătrund în stratul cornos, difuzează spre țesuturile țintă din proximitatea locului de aplicare și, astfel, are loc efectul terapeutic. Pentru a obține efectele topice ale produselor administrate local, până în prezent au fost folosite diferite sisteme de eliberare a medicamentelor, lichide (emulsii, soluții, suspensii), solide (pulberi, matrice, membrane) sau cu forme semirigide (geluri, hidrogeluri).

În infecții severe ale rănilor, administrarea sistemică de medicamente poate conduce la o concentrație de medicamente insuficientă în țesutul afectat, sau la efecte secundare din cauza medicamentelor și a toxicității sistemice. O soluție de succes pentru această problemă a fost găsită în aplicarea locală de medicamente, prin urmare, au fost realizate sisteme de cedare a medicamentelor care au la bază un suport și un medicament (antibiotic/antiseptic) pentru controlarea infecției.

Majoritatea dispozitivelor medicale utilizate în eliberarea locală de medicamente au un suport polimeric, vehicul ideal pentru eliberare, datorită biodegradabilității acestuia. Polimerii sunt clasificați ca fiind naturali (proteine, polizaharide și lipide) și sintetici (biodegradabili și non-biodegradabili). Datorită biocompatibilității și biodegradabilității sale excelente, structuri binecunoscute și caracteristicilor biologice, colagenul este un suport adecvat pentru eliberarea de medicamente, oferind avantajul unui biomaterial natural cu proprietăți hemostatice și de vindecare a rănilor.

În medicina de astăzi, infecțiile și leziunile pielii și țesuturilor moi care au nevoie de tratament local se vindecă mai ales cu medicamente antibacteriene, careucid sau inhibă dezvoltarea bacteriilor, ciupercilor și virusilor. Sistemele de eliberare a medicamentelor pe bază de colagen, pentru administrarea locală, au încorporate medicamente cum ar fi tetraciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, metronidazolul, ceftazidime, cefotaxim, gentamicina, ampicacina, tobramicina, vancomicina, clorhexidina, rosuvastatina, riboflavina, pilocarpina. În plus față de medicamente au fost folosite, pentru tratamentul local în condiții diferite, factori de creștere, hormoni, gene și lipozomi.

Deși mulți cercetători investighează potențiale strategii care ar putea fi alternativă la terapia cu antibiotice pentru tratamentul infecțiilor locale, bacteriile au devenit tot mai rezistente la antibiotice. Mai mult decât atât, există un număr tot mai mare de persoane ce resping utilizarea medicamentelor sintetice în favoarea remediilor naturale.

Trebuie subliniat faptul că uleiurile esențiale, colagenul și zeolitul sunt compuși naturali, materiale non-toxice și ecologice pentru oameni și pentru mediu.

Brevetul **US 0077281** descrie plasturi medicali folosiți pentru tratarea răcelilor, prin eliberarea uleiurilor esențiale, prin evaporare. Acest plasture cuprinde un strat suport (permeabil la gaze și vapori de apă) și o matrice polimerică hidrofilă conectată cu stratul suport (cu proprietăți de adeziune sensibile la presiune). Plasturii pot vindeca răceala prin aromoterapie, dar nu și infecțiile pielii. Brevetul **WO 02062361** se referă la o compoziție care conține propolis și uleiuri esențiale, cu capacitate antivirală. Brevetul **WO 9817262** prezintă un transportator de ulei esențial, în formă de plasture pentru piele. Această invenție constă în utilizarea uleiurilor aromoterapeutice cu aplicare topică, pentru a reduce simptomele „jet-lag” în timpul călătoriilor de lungă durată, sau pentru ameliorarea anxietății, insomniei, arsurilor la stomac, detoxifiere și energizarea organismului. Brevetele descrise mai sus au avantajul de a dezvolta produse care vindecă prin aromoterapie, au proprietăți antivirale și reduc simptomele „jet-lag”, dar în comparație cu invenția noastră, nu au capacitatea de a trata infecția și a regenera țesuturile deteriorate, în același timp. Brevetul **FR 2743722** descrie o mască cosmetică de consistență cremoasă, pe bază de argilă și ulei esențial, pentru tratamentul acneei. Brevetul **AU 259508** se referă la ambalaje din materiale active, care sunt constituite din polietilenă, polipropilenă, poliester, poliamidă și alte substraturi pe bază de hidrocarburi încorporate în amestecuri ulei esențial/zeolit preparate prin reacția gaz-solid. Aceste materiale sunt eficiente pentru extinderea prospețimii și îmbunătățirea calității fructelor, legumelor și florilor proaspete. Brevetul **US 034149** descrie un material din ulei esențial încorporat în folie de plastic, pentru protecția sau conservarea produselor de horticultură și a alimentelor. Combinații ale uleiului esențial și zeolit sunt utilizate, de asemenea, în produsele cosmetice și industria ambalajelor, cu rezultate bune, dar ele nu pot fi utilizate în medicină, ca dispozitive medicale pentru tratamentul infecțiilor pielii.

Prepararea biomaterialelor colagenice în diferite forme (spongioase, membrane) au fost prezentate în multe brevetele anterioare. De exemplu, brevetul **US 6969523** descrie biomateriale pe bază de colagen și glicozaminoglicani, pentru regenerare cutanată, brevetul **US 4412947** se referă la un material sub formă de folie poroasă de colagen, utilizată ca pansament pentru răni, arsuri și hemostatic, brevetul **US 0168400** prezintă obținerea pansamentelor pe baza de colagen/rășini sintetice utilizate în tratamentul mai multor tipuri de răni, cum ar fi rănilor accidentale sau cele ce rezultă din escare. Un alt pansament pentru vindecarea rănilor cronice se bazează pe celulozele oxidate și colagen, acestea fiind descrise în brevetul **EP 1325754**. Deși au fost dezvoltate multe dispozitive medicale pe bază de colagen, pentru a fi folosite ca pansamente, acestea nu conțin uleiuri esențiale, zeolit sau combinația lor, care să aibă rolul de tratare a infecției. Avantajul invenției noastre este că biomaterialul dezvoltat nu repară doar țesutul deteriorat, ci tratează și infecția produsă de *S. aureus* și *P. aeruginosa*.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în selectarea suportului polimeric (colagenul), a zeolitului (clinoptilolit, activat tribomecanic) și a uleiurilor esențiale (*Thymbra spicata* L. și *Origanum syriacum* L. var. *bevanii*), și combinarea lor în proporții astfel determinate încât să rezulte biomateriale cu acțiune antibacteriană și proprietăți absorbante.

Biomaterialele colagenice, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sunt constituite din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la 100% colagen substanță uscată:

a) un polimer natural, colagen fibrilar tip I, obținut din derma pielii de vițel, sub formă de gel, cu structură nativă triplu helicoidală, cu un conținut de 2...2,5% colagen substanță uscată,

b) 0,5...1% zeolit natural, clinoptilolit tribomecanic activat care, sub formă de suspensie 0,5...1% în apă distilată, se amestecă în colagenul gel,

c) 2...4% ulei esențial de *O. syriacum* sau 4...8% ulei de *T. spicata* care, sub formă de soluție 40...50% în alcool etilic, se adaugă peste componentul b), și

d) 0,002...0,003% agent de reticulare, ales dintre glutaraldehidă, formaldehidă și acid tanic, care se amestecă în compoziția finală sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată.

Procedeul de obținere a biomaterialelor colagenice spongioase constă în aceea că, în prealabil, zeolitul se tratează cu ulei esențial prin amestecarea suspensiei de zeolit în apă distilată cu soluția de ulei esențial în alcool etilic, pentru ca uleiul să fie adsorbit în cavitățile zeolitului, și să fie eliberat controlat. Suspensia rezultată se adaugă peste colagenul gel, se omogenizează, se ajustează la pH-ul de 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M, și se adaugă apă distilată până ce compoziția finală conține 1,2% colagen substanță uscată, apoi se adaugă agent de reticulare. Compoziția obținută, sub formă de suspensie, se îngheață imediat la -20...-60°C, după care se usucă prin liofilizare, 24...48 h, la presiunea de 0,1...0,001 mbar și temperatura finală de 30...35°C.

Biomaterialele rezultate au o structură spongioasă (fig. 1), cu dimensiunea porilor de 10...100 μm (fig. 2B). Biomaterialele prezintă cel puțin 96% structură triplu helicoidală (fig. 3), și eliberează gradat uleiul esențial adsorbit în structura zeolitului (fig. 4A). Densitatea biomaterialelor este de aproximativ 0,055 g/cm<sup>3</sup>, și ele absorb mai mult de 3400% apă, aproximativ 34 g/g, raportat la colagen substanță uscată (fig. 5). Rezultatele microbiologice (fig. 6) demonstrează că, față de antibiotic, biomaterialele conform invenției prezintă o activitate antibacteriană mult mai bună pentru ambele bacterii studiate, *P. aeruginosa* și *S. aureus*. Mai mult, biomaterialele s-au dovedit eficiente în tratarea escarelor de decubit (fig. 7).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Scurtă descriere a desenelor</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1  |
| Fig. 1 prezintă biomaterialul spongios obținut prin liofilizarea unei suspensii conținând collagen, zeolit și ulei de <i>O. syriacum</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3  |
| Fig. 2 prezintă imagini de microscopie electronică a biomaterialului spongios obținut prin liofilizarea unei suspensii conținând (A) collagen, (B) collagen, zeolit și ulei de <i>O. syriacum</i> .                                                                                                                                                                                                        | 5  |
| Fig. 3 prezintă spectrul FT-IR al biomaterialului spongios obținut prin liofilizarea unei suspensii conținând collagen, zeolit și ulei de <i>O. syriacum</i> . Raportul absorbantelor între amida III și amida corespunzătoare la $1450\text{ cm}^{-1}$ prezintă o structură triplu helicoidală cu o integritate de aproximativ 96%.                                                                       | 7  |
| Fig. 4 prezintă capacitatea de eliberare a uleiurilor de <i>O. Syriacum</i> (stânga) și de <i>T. spicata L.</i> (dreapta), absorbite în prealabil pe zeolit, din collagen (A), în comparație cu uleiurile <i>Origanum syriacum L. var. bevanii</i> (stânga) și <i>T. spicata L.</i> (dreapta), amestecate direct cu collagen (B), determinat prin TGA în condiții izoterme (2 h la $30^{\circ}\text{C}$ ). | 11 |
| Fig. 5 prezintă absorbția de apă a biomaterialelor care conțin:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13 |
| a) doar collagen (Coll);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15 |
| b) collagen, zeolit și ulei de <i>T. Spicata L.</i> (Coll-Z-T), și                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17 |
| c) collagen, zeolit și ulei de <i>O. Syriacum</i> (Coll-Z-O).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19 |
| Fig. 6 prezintă influența uleiurilor esențiale asupra activității microbiene, unde:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19 |
| (A) arată că biomaterialul care conține doar collagen și ulei de <i>O. syriacum</i> nu are efect asupra <i>P. aeruginosa</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                                             | 21 |
| (B) arată că biomaterialul care conține doar collagen și ulei de <i>O. Syriacum</i> nu are efect asupra <i>S. aureus</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 23 |
| (C) prezintă activitatea antimicrobiană a biomaterialului care conține collagen, zeolit și ulei de <i>O. syriacum</i> asupra <i>P. aeruginosa</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                        | 25 |
| (D) prezintă activitatea antimicrobiană a biomaterialului care conține collagen, zeolit și ulei de <i>O. syriacum</i> asupra <i>S. aureus</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                            | 27 |
| (E) prezintă activitatea antimicrobiană a biomaterialului care conține collagen, zeolit și ulei de <i>T. spicata L.</i> asupra <i>P. aeruginosa</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                      | 29 |
| (F) prezintă activitatea antimicrobiană a biomaterialului care conține collagen, zeolit și ulei de <i>T. spicata L.</i> asupra <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                                                                                                                                          | 31 |
| Fig. 7 prezintă evoluția unei escare de decubit: a) ca atare și tratată cu biomaterial din collagen, zeolit și ulei de <i>T. spicata L.</i> la b) 2 săptămâni și c) 4 săptămâni.                                                                                                                                                                                                                           | 33 |
| <i>Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 35 |
| - reducerea efectului toxic al medicamentelor sintetice prin utilizarea unor componente naturale prietenoase corpului uman și mediului (collagen, zeolit natural și uleiuri esențiale extrase din plante);                                                                                                                                                                                                 | 37 |
| - obținerea unor sisteme naturale cu proprietăți inteligente, manifestate prin eliberarea controlată a uleiurilor esențiale și acțiune antibacteriană controlată, cu aplicații în medicină, chirurgie, cosmetică;                                                                                                                                                                                          | 39 |
| - regenerarea țesutului, datorită collagenului, echilibrarea pH-ului pielii afectate, datorită acțiunii de schimb ionic a zeolitului, și tratarea infecțiilor produse de bacteriile <i>P. aeruginosa</i> și <i>S. aureus</i> , datorită acțiunii antibacteriene a uleiurilor esențiale;                                                                                                                    | 41 |
| - procedeul conform invenției este simplu, aplicabil la temperatura camerei ( $23...28^{\circ}\text{C}$ ), timp de maximum 48 h, cu consum redus de energie și cu aparatură simplă, specifică obținerii și caracterizării biomaterialelor.                                                                                                                                                                 | 43 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 45 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 47 |

1        *Descrierea detaliată a invenției*

3        Colagenul fibrilar tip I, sub formă de gel obținut din piele bovină, având o concentrație  
de colagen de 0,8...2,5% (w/w), este de preferat să fie utilizat în această invenție. Grăsimile  
și cenușa ar trebui să lipsească. pH-ul gelului este de 1,5...3,8.

5        Zeolitul utilizat în această invenție este un zeolit natural, clinoptilolit, care ar trebui să  
aibă o duritate Mohs de 3,5...4, o densitate specifică de 2,1...2,6 g/cm<sup>3</sup> și următoarea com-  
poziție: Na<sub>2</sub>O 2,1...3,4%; K<sub>2</sub>O 4,1...5,2%; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 11,3...12,1%; SiO<sub>2</sub> 66,7...67,1%; H<sub>2</sub>O  
6,5...13,3%, MgO 0...1,1%; CaO 0...4,9% și FeO 0...2,7%.

9        O varietate de uleiuri esențiale pot fi utilizate cu efecte favorabile în această invenție.  
Uleiurile esențiale preferate sunt obținute din *T. spicata* și *O. syriacum* în special datorită  
11        efectului bacterian împotriva *P. aeruginosa* și *S. aureus*, și a activității lor antioxidante. Com-  
poziția uleiului de *T. spicata* L. ar trebui să aibă 70...72% carvacrol, 8...10% o-cymene,  
13        3...7% γ-terpinene, 0,3...1,4% β-myrcene, 0,2...0,6% thymol, și uleiul de *O. syriacum* ar  
trebui să aibă 41...45% carvacrol, 10...16% cymene, 4,2...4,8% γ-terpinene, 12...14% thymol  
15        și 2...3% caryophyllene.

Invenția va fi explicată mai în detaliu prin următoarele exemple.

17        **Exemplul 1**

În această invenție a fost utilizat un gel de colagen fibrilar tip I cu o concentrație gravi-  
metrică de 2%, 98% apă și pH-ul de aproximativ 2...3. O suspensie de zeolit natural, clino-  
ptilolit activat termomecanic (de tip Megamin) a fost preparat anterior, prin amestecarea a  
21        0,5% zeolit (raportat la colagen substanță uscată) cu apă distilată, 2% ulei de *O. syriacum*  
(raportat la colagen substanță uscată) a fost dizolvat în 40% etanol, și 6,7% din această  
23        soluție a fost amestecată cu 6,7% suspensie de zeolit în apă. După omogenizare, suspensia  
obținută a fost încorporată în gel, pH-ul a fost ajustat la 7,4 cu IM hidroxid de sodiu, și a fost  
25        adăugată apă până când compoziția finală a avut 1,2% colagen, apoi a fost reticulată cu  
0,25% glutaraldehidă. Suspensia a fost imediat înghețată la aproximativ -40°C. Liofilizarea  
27        a avut loc la 0,001 mbar și temperatura finală de 35°C. Biomaterialul rezultat a fost o folie  
spongioasă cu proprietăți absorbante și efect antibacterian asupra bacteriilor *S. aureus* și *P.*  
29        *aeruginosa*.

31        **Exemplul 2**

Suspensia a fost obținută prin procesul descris în exemplul 1, exceptând cantitatea  
de ulei de *O. syriacum* utilizat, care a fost 4% (raportat la colagen substanță uscată). Proce-  
33        sul de înghețare și de liofilizare au fost similare cu cele descrise în exemplul 1. Biomaterialul  
rezultat a fost o formă spongioasă cu proprietăți absorbante și efect antibacterian asupra  
35        bacteriilor *S. aureus* și *P. aeruginosa*.

37        **Exemplul 3**

Suspensia a fost obținută ca în procedeul descris în exemplul 2, cu excepția faptului  
că uleiul utilizat a fost de *T. spicata*. Procesele de înghețare și liofilizare au fost similare cu  
39        cele descrise în exemplul 1. Biomaterialul rezultat a fost o formă spongioasă, cu proprietăți  
absorbante și efecte antibacteriene asupra *S. aureus*.

41        **Exemplul 4**

Suspensia a fost preparată prin procedeul descris în exemplul 3, cu excepția cantității  
de ulei de *T. spicata* utilizate, care a fost de 8% (raportată la colagen substanță uscată).  
43        Procesele de înghețare și liofilizare au fost similare cu cele descrise în exemplul 1. Biomate-  
rialul rezultat a fost spongios, cu proprietăți absorbante și antibacteriene asupra bacteriilor  
45        *S. aureus* și *P. aeruginosa*.

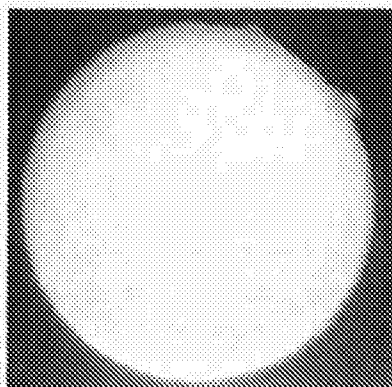
47        Biomaterialul obținut în această invenție este un pansament cu proprietăți antimicro-  
biene pentru răni care absorb exudatul, ajutând la vindecarea răni.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1                          |
| 1. Biomateriale colagenice spongioase, pe bază de zeolit natural și uleiuri esențiale, <b>caracterizate prin aceea că</b> au următoarea compoziție, exprimată în procente gravimetrice raportate la 100% collagen substanță uscată:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3<br>5                     |
| a) collagen fibrilar tip I, un polimer natural, obținut din derma pielii de vițel, sub formă de gel, cu structură nativă triplu helicoidală, cu un conținut de 2...2,5% collagen substanță uscată,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7                          |
| b) 0,5...1% zeolit natural, clinoptilolit activat tribomecanic,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9                          |
| c) 2...4% ulei esențial de <i>Origanum syriacum</i> L. var. <i>bevanii</i> sau 4...8% ulei de <i>Thymbra spicata</i> L., și                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 11                         |
| d) 0,002...0,003% agent de reticulare, selectat dintre glutaraldehidă, formaldehidă și acid tanic.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13                         |
| 2. Procedeu de obținere a biomaterialelor colagenice cu zeolit și uleiuri esențiale, având compoziția definită în revendicarea 1, <b>caracterizat prin aceea că</b> , în prealabil, zeolitul, sub formă de suspensie 0,5...1% în apă distilată, se tratează cu ulei esențial sub formă de soluție 40...50% în alcool etilic, pentru ca uleiul să fie adsorbit în cavitățile zeolitului, și să fie eliberat controlat, suspensia rezultată se adaugă peste collagenul gel, se omogenizează, se ajustează pH-ul la 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M, și se adaugă apa distilată până ce compoziția finală conține 1,2% collagen substanță uscată, apoi se reticulează cu agent de reticulare, care se amestecă în compoziția finală, sub formă de soluție 0,2...0,3% în apă distilată, suspensia obținută se îngheață imediat la -20...-60°C, după care se usucă prin liofilizare, 24...48 h, la presiunea de 0,1...0,001 mbar și temperatura finală de 30...35°C. | 15<br>17<br>19<br>21<br>23 |

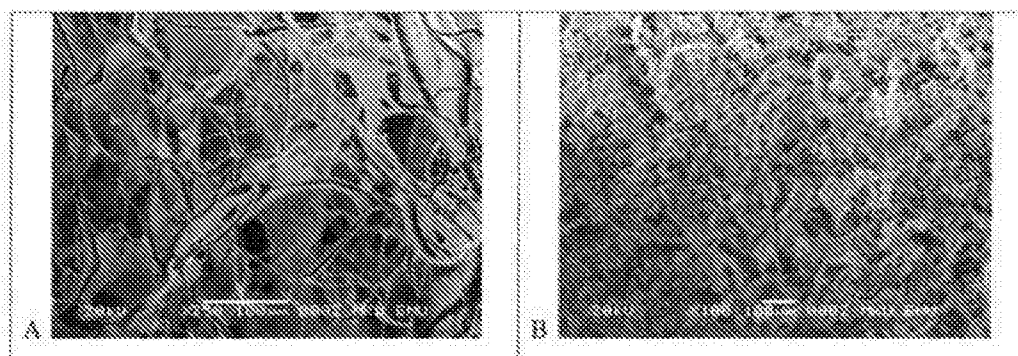
(51) Int.Cl.

**A61K 8/65** (2006.01);

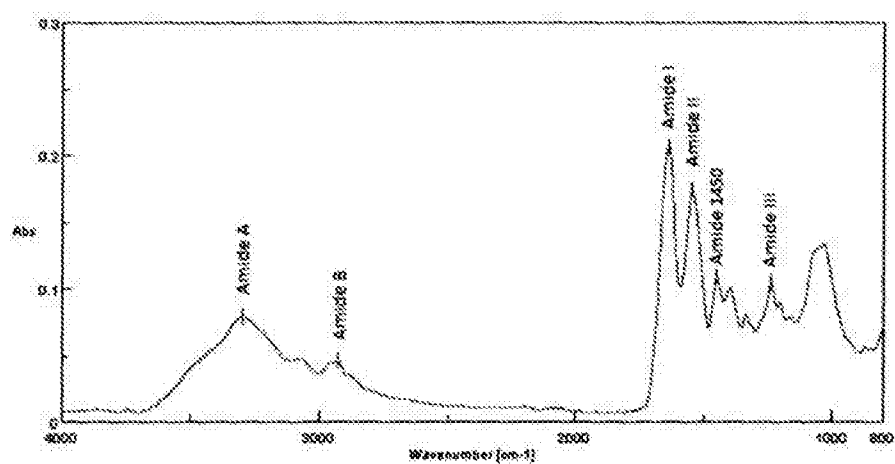
**A61P 17/02** (2006.01)



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

(51) Int.Cl.

**A61K 8/65** (2006.01),

**A61P 17/02** (2006.01)

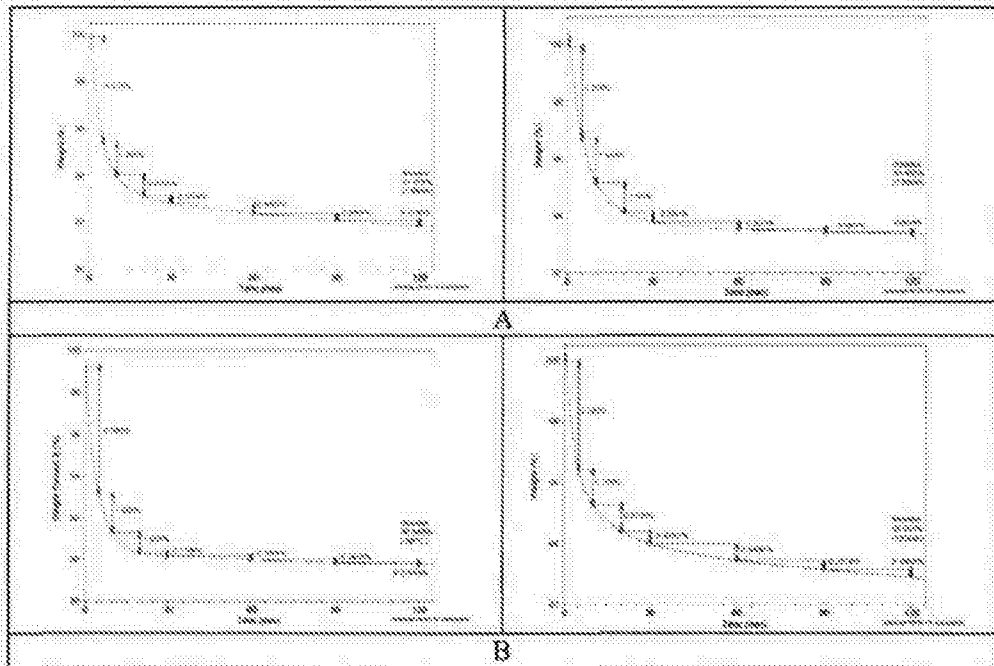


Fig. 4

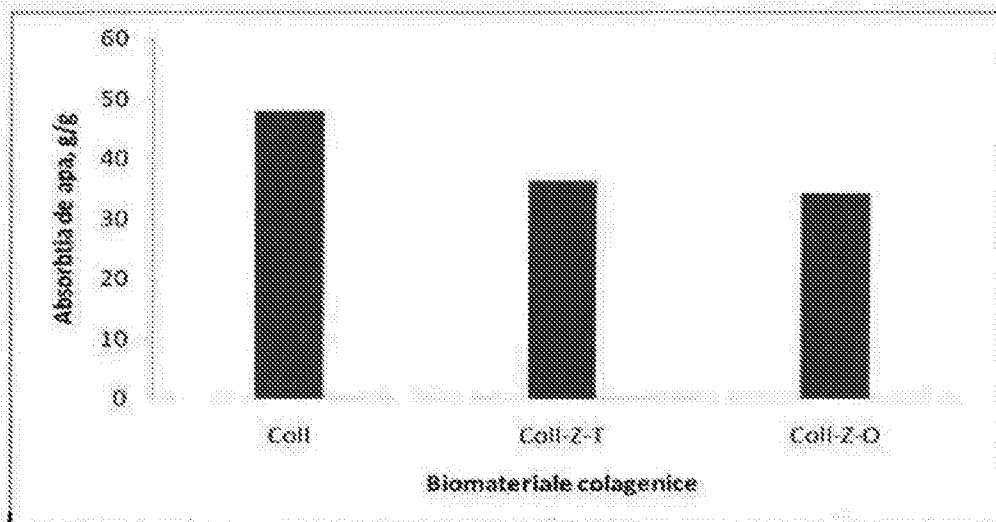


Fig. 5

(51) Int.Cl.

**A61K 8/65** (2006.01);

**A61P 17/02** (2006.01)

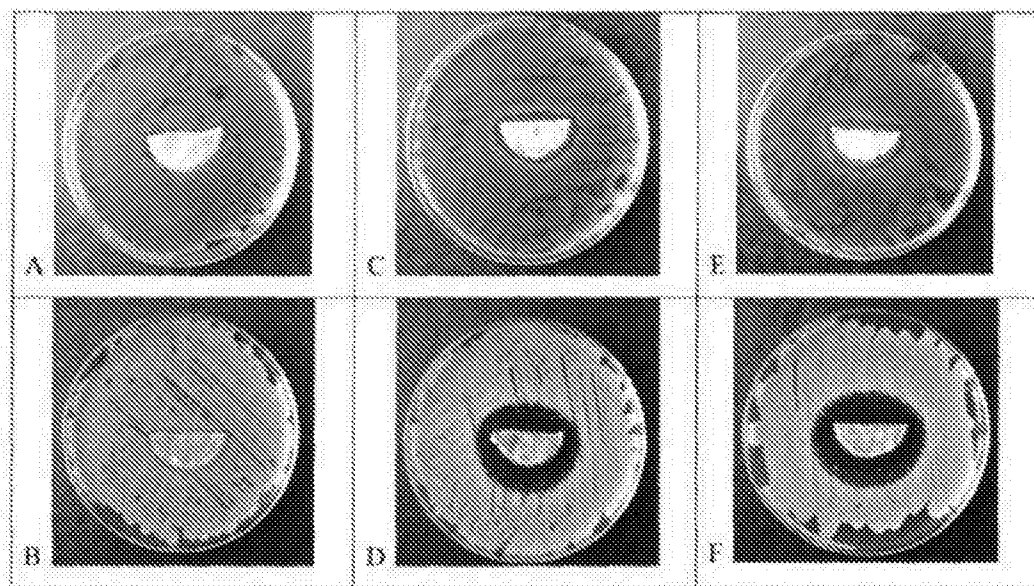


Fig. 6

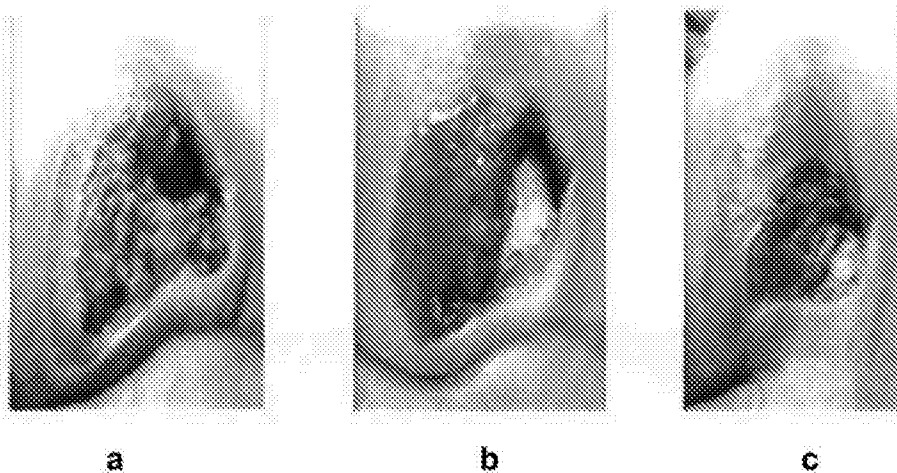


Fig. 7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
 sub comanda nr. 368/2018