

BIOPOLIMERI NATURALI RECICLABILI DOPAȚI CU OLIGOELEMENTE PENTRU APLICATII MEDICALE

Prof.dr.Vișan Sanda - director de proiect, Prof. dr.Ciobotaru Virginia, Prof..dr.Ghiga Constantin, Lector dr.Florescu Margareta, Asist. Stoica Oana, (ASE, catedra de Tehnologie Industrială);dr. ing Trandafir Viorica – responsabil partener, ICPI București;

Tema de cercetare contractată în programul național MATNANTECH începând din anul 2002 s-a finalizat în anul 2004. Importanța temei de cercetare constă în utilizarea deșeurilor de piele netăbăcită pentru fabricarea de produse bioactive, cu aplicații multiple, printre care domeniul medical și agricultura.

Agricultura modernă apelează la ingineria biologică, pentru a evita utilizarea pesticidelor, sau pentru stimularea producției. În medicină umană și veterinară se utilizează polimeri, compozite, materiale ceramice, aliaje dentare, oțeluri inoxidabile pentru tratamente curente sau refaceri biologice. Se disting următoarele domenii ce solicită din ce în ce mai mult aceste materiale speciale: ingineria țesuturilor, ortopedia, stomatologia, cardiovascular, urologia.

Colagenul este o proteină cu valoare nutritivă mică, localizată în oase, dentină, cartilajii, tendoane, mușchi, vase de sânge etc. Fiecare tip de colagen are un anumit rol în organism, mutațiile producând dereglări, îmbolnăviri, sau malformații.

Colagenul poate fi folosit într-o diversitate de forme: soluții injectabile în corpul vitros al ochiului și sub piele, pudră cu acțiune hemostatică, fibre în materiale de sutură și proteze de valve ale inimii, filme în reparații chirurgicale, bureți pentru implanturi dermice, forme tubulare pentru proteze vasculare sau reconstrucții de organe (esofag, trahee).

Pentru obținerea colagenului se utilizează :

- derma pieii de bovine în cazul fabricării de membrane necesare regenerării țesuturilor, țesut poros pentru oase, vase de sânge cu diametru mic și nervi periferici ;
- derma pieii de porc pentru fabricarea de filamente pentru suturi de ligamente, fibre ca factor de creștere. etc.

Implanturile pe bază de colagen pot încorpora și diferite elemente, cum sunt ionii de cupru, zinc, cobalt, molibden, fier, fluor, seleniu, iod, crom, mangan, vanadiu, nichel, siliciu etc. Terapia prin oligoelemente acoperă majoritatea dezordinilor patologice, crescând apărarea insuficientă sau cu ritm de refacere lent.

Cercetarea din cadrul contractului a parcurs toate etapele propuse:

1. Preproiectarea unor noi structuri de biopolimeri pe bază de colagen, dopați cu oligoelemente pe baza ultimilor cercetări referitoare la elaborarea de noi generații de materiale biopolimerice biointegrabile. Selectarea și stabilirea direcțiilor științifice și tehnologice optime pentru realizarea noilor structuri de biopolimeri dopați cu ioni de Ca, Mg, Si etc.

2. Experimentări de laborator pentru realizarea de noi biopolimeri naturali dopați și nedopați cu oligoelemente pentru aplicații medicale. S-a elaborat tehnologia de extragere și condiționare a biopolimerilor colagenici. S-au stabilit procedurile de dopare cu oligoelemente, s-au caracterizat fizico-chimic și morfologic noile structuri bioactive și s-au elaborat modele experimentale de obținere a biopolimerilor naturali dopați.

3. Experimentarea modelelor de structuri biopolimerice dopate și nedopate cu oligoelemente. S-au experimentat tehnologiile de obținere a noilor tipuri de structuri din polimeri naturali, s-a testat acțiunea lor biologică și s-a elaborat documentația tehnică de prezentare a modelelor experimentale (fișe de produs, scheme tehnologice).

4. Elaborarea modelului experimental de structuri noi din biopolimeri naturali dopați și nedopați cu oligoelemente. S-au determinat modelul de arhitectură structurală a biopolimerilor dopați și nedopați, proprietăților biologice în funcție de tipul de oligoelemente utilizate. S-a demonstrat în clinici medicale aplicabilitatea produselor realizate, în vederea continuării cercetării și implementării produselor. Elementele originale au făcut obiectul unei propuneri de brevet de invenție în scopul atribuirii drepturilor de proprietate. Informațiile s-au diseminat prin participări la manifestări științifice, publicarea de articole, organizarea de cursuri, imprimare pe CD etc.).

S-au utilizat deșeuri din derma pieii de bovine, din care s-a extras colagen fibrilar tip I - biostructura cea mai adecvată și utilizată pentru realizarea de biomateriale.

S-au preparat două tipuri de hidrolizate, acide și neutre, în condiții de temperatură și presiune ridicată, la concentrații mari de acizi sau baze. Hidrolizatele de colagen se prezintă sub formă de soluții apoase, transparente de culoare galben – brun, stabile în mediu alcalin și neutru. Conțin un amestec polidispers format din peptide, polipeptide, oligopeptide și amioacizi liberi într-un procent variabile, funcție de gradul de hidroliză.

Doparea a decurs favorabil, pentru concentrațiile studiate de 1 - 10% pentru fiecare element dopant, la hidrolizatele cu masă moleculară mai mică. Hidrolizatul cu masă moleculară foarte mare se dopează doar cu concentrații reduse de ioni de calciu/magneziu.

S-au obținut și filme biopolimerice, care s-au caracterizat topografic prin analiză de suprafață. Prezența diferiților ioni și conținutul diferit de hidrolizat de collagen sunt factori importanți în modificarea aspectului suprafeței filmului biopolimeric. În figurile 1 și 2 se prezintă fluxurile tehnologice pentru obținerea de membrane pe baza de collagen.

Flux tehnologic de obținere a membranelor (gel) pe bază de hidrolizate de collagen HOD și HAD

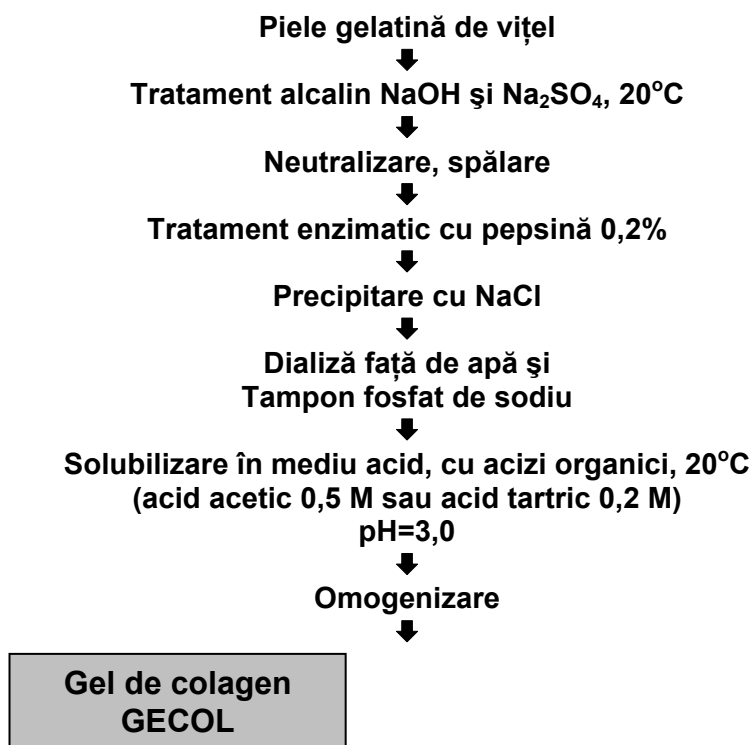
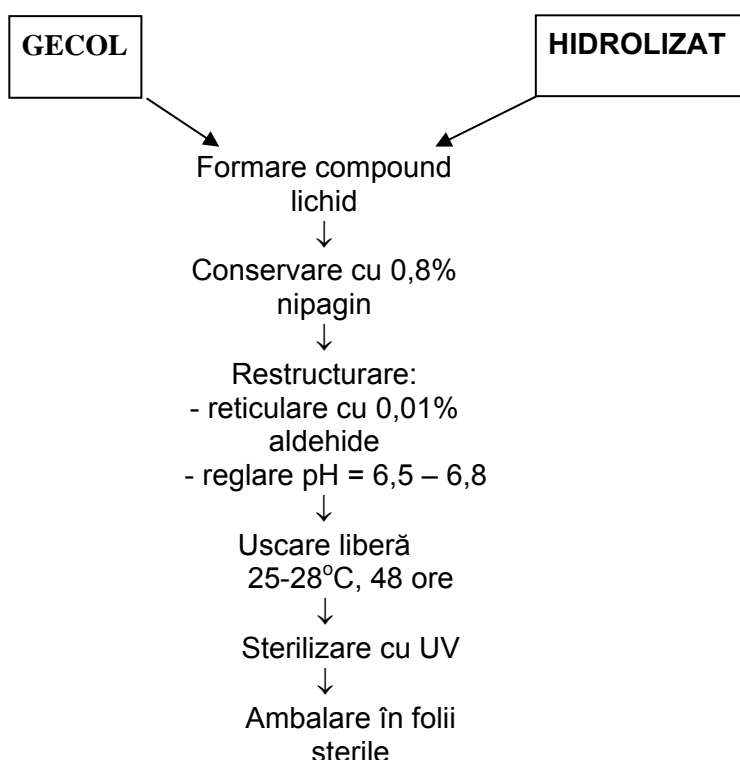


Figura 1

Flux tehnologic de obținere a membranelor colagenice conținând hidrolizate de collagen dopate cu oligoelemente



↓

**MEMBRANE COLAGENICE TC
cu utilizări transdermice**

Figura 2

Produsele realizate în cadrul contractului (fig.3-7) au fost:

- *biostimulator* pulbere, utilizabil ca adaos trofic în alimentația animalelor tinere. Produsul conține ioni de calciu, fosfor și alte microelemente ușor asimilabile în organism, precum și aminoacizi. Se recomandă și în tratamentul tulburărilor digestive care împiedică resorbția naturală a calciului, sau în alte stări fiziologice ce necesită aport de calciu;

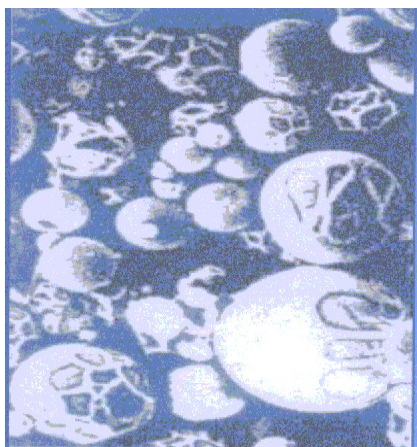
- *hidrolizate de colagen dopate cu oligoelemente* sub formă de pulbere, cu aplicații în cosmetică (unguente, crème) și farmacie (preparate transdermice și transconjunctivale). Pot fi încadrate pe piață ca produse de uz medical uman și veterinar;

- *membrană colagenică* cu utilizare transdermică. Se recomandă în tratamentul defectelor din vecinătatea implanturilor, a leziunilor de tip granulom, chist, a leziunilor deschise cu pierderi de substanță osoasă. Poate produce umplerea cavității după extracții dentare, integrându-se în țesuturile adiacente, conferind protecția față de viruși și microbe și regenerarea tisulară. Produsul prezintă stabilitate chimică, flexibilitate, biocompatibilitate și nu se degradează enzimatic;

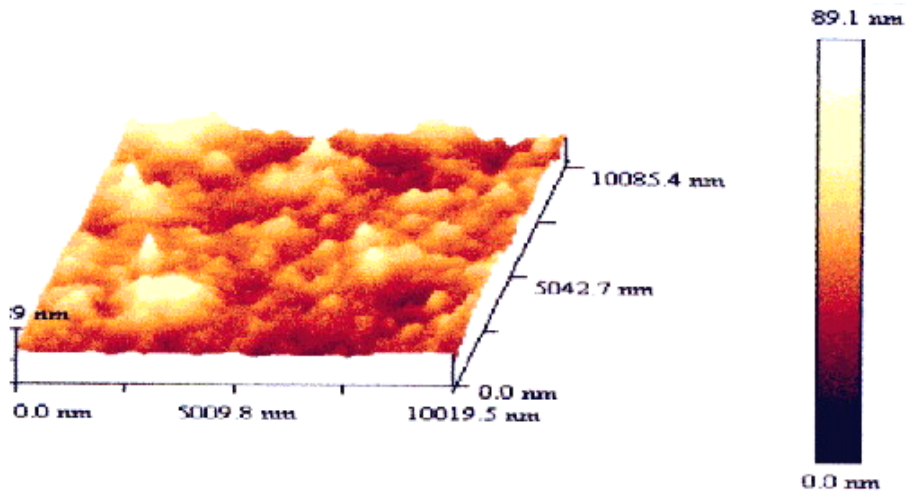
- *filme biopolimerice* pe bază de alcool polivinilic și hidrolizate colagenice, transparente, subtiri, cu aplicații medicale. Au structură microporoasă, deci sunt semipermeabile. Domeniile de utilizare pot fi: suport pentru culturi de celule osteoblaste și fibroblaste, sau pentru acoperirea implanturilor metalice.

Testarea biopolimerilor dopați cu oligoelemente s-a făcut în colaborare cu ICCF din București și alte unități de profil din țară.

Pentru toate produsele s-au întocmit specificațiile tehnice, ce conțin: generalități, condiții tehnice, verificarea calității, metode de analiză, condiții de ambalare, marcare, depozitare și transport .

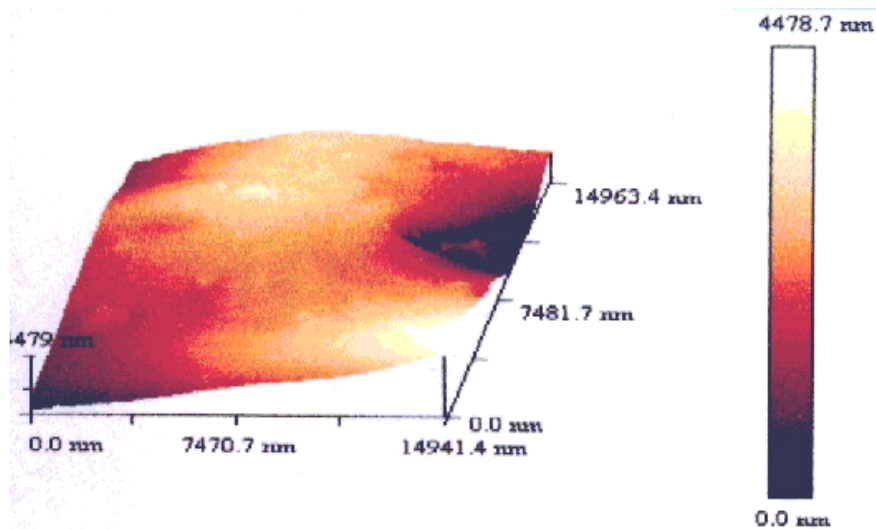


**Figura 3 Hidrolizate de colagen
cu oligoelemente.**



File name: Colb3_01
Date: Sunday, June 15, 2003.

Fig. 4. Film biopolimeric pe bază de alcool polivinilic și hidrolizat neutru.



File name: Ah3_00
Date: Tuesday, June 17, 2003.

Figura 5 Film biopolimeric pe bază de alcool polivinilic și hidrolizat acid.

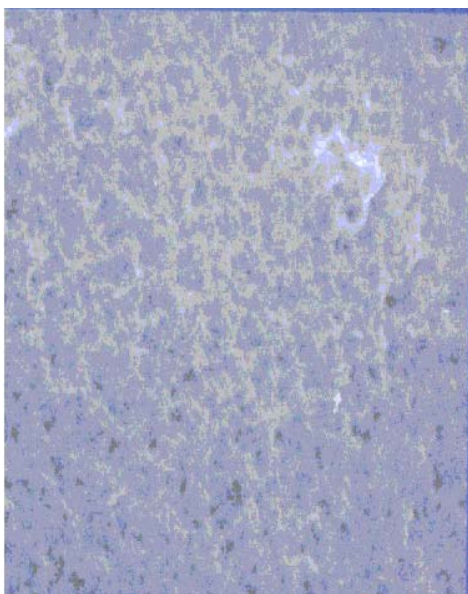


Figura 6 Membrană colagenică.



Figura 7 Biostimulator pulbere.

Concluzii

Cercetările din cadrul contractului înscris în program MATNANTECH au urmărit realizarea de produse biopolimerice pe bază de collagen extras din piei de vițel sau de porc, (deșeuri netebăcite), dopate și nedopate cu ioni metalici. S-au efectuat și teste in vivo și in vitro care au demonstrat posibilitatea utilizării produselor obținute în medicina umană și veterinară. Produsul dopat cu ioni de calciu este o sursă mai eficace decât carbonatul de calciu, deoarece a corectat calcemia și fosfataza alcalină, indicatori modificați de regimul hipocalcic la care au fost supuse animalele. Implantul colagenic tip membrană s-a experimentat în procesul de regenerare tisulară în paradontologie. Produsul rezistă la infecții, nu provoacă alergii, este biocompatibil și permite regenerarea. Un alt produs se recomandă ca biostimulator. Produsele se pot prezenta sub formă pulverulentă sau pelicule (membrane).

Bibliografie

1. Colectiv ASE, catedra Tehnologie industrială și ICPI București, „ Tehnologii de obținere a unor noi structuri de biopolimeri dopați și nedopați cu oligoelemente pentru aplicații medicale”, rapoarte de cercetare, fazele I-IV, program MATNANTECH, 2002-2004;
2. VIȘAN S., CIOBOTARU V., TRANDAFIR V. ș.a., Rev.Economia, nr.1,2004;
3. VIȘAN S., CIOBOTARU V., TRANDAFIR V., ALBU M., Rev.Chimie, București, 2004;
4. VAN DAEL P., DESCHUYTERE A., ROBBERECHT H., VAN CAILLIE-BERTRAND M., LAMAND M., DEELSTRA H., Journal of trace elements and electrolytes in health and disease, 8(1994), p. 225-228;
5. IONESCU, I. BUJOR, TRANDAFIR, V., DEMETRESCU, I., IOVU, H., ZGĂRIAN, G., Eurocellmat. org.,UK (sub tipar).