



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00930**

(22) Data de depozit: **14/11/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/05/2021** BOPI nr. **5/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2019 BOPI nr. **5/2019**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
TEXTILE ȘI PIELĂRIE,**
*STR. LUCREȚIU PĂTRĂȘCANU NR. 16,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO*

(72) Inventatori:
• **SUBTIRICA ADRIANA-IOANA,**
*STR. GAGENI NR. 115A, BL. 126, SC.B, ET. 4,
AP. 38, PLOIEȘTI, PH, RO;*
• **CHIVU ANA-MARIA ANDREEA,**
*STR. ZBOINA NEAGRA NR. 4, BL. 74, SC.A,
ET. 6, AP. 42, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;*

• **DINU TEODORESCU ECATERINA,**
*STR. LUNCA BRADULUI NR. 4, BL. B6, SC. B,
ET. 3, AP. 57, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**JENNIFER QUIROS, KARINA BOLTES &
ROBERTO ROSAL, "BIOACTIVE
APPLICATIONS FOR ELECTROSPUN
FIBRES", POLYMER REVIEWS, VOL. 56
(4), PP. 631-667, 2016; IBRAHIM ANWAR
HASSOUNAH Ș.A., "STUDYING THE
ACTIVITY OF ANTITUBERCULOSIS
DRUGS INSIDE ELECTROSPUN
POLYVINYL ALCOHOL, POLYETHYLENE
OXIDE, AND POLYCAPROLACTON
NANOFIBRES", PUBLISHED ONLINE IN
WILEY ONLINE LIBRARY, 2014**

(54) **COMPOZIȚIE DE POLIMERI BIO-DEGRADABILI
ȘI BIO-COMPATIBILI PENTRU OBTINERE DE NANOFIBRE
UNIFORME APLICÂND TEHNICA ELECTROFILĂRII**



1 Prezenta invenție se referă la o compoziție de polimeri biodegradabili și biocompatibili
2 pentru obținerea de nanofibre uniforme pentru realizarea de structuri poroase utilizate în
3 tratarea rănilor și arsurilor superficiale.

4 Avansul nanotehnologiei a permis crearea materialelor și posibilităților care depășesc
5 unele limitări ale pansamentelor obișnuite. Structurile poroase realizate din nanofibre de
6 origine naturală sau din polimeri sintetici, au un potențial mare de aplicabilitate în protoco-
7 lele terapeutice pentru tratarea rănilor și arsurilor superficiale ale pielii, datorită proprietăților
8 lor unice, precum: raportul mare dintre aria suprafeței și volum, porozitate și biocompatibili-
9 tate.

10 Electrofilarea a devenit cea mai utilizată tehnică pentru fabricarea nanofibrelor
11 datorită versatilității sale. Soluția de polimer care trebuie filată este forțată să treacă printr-un
12 capilar și, sub acțiunea unui potențial de tensiune, aplicat printr-un electrod care intră în
13 contact cu aceasta, se induc sarcini libere în masa de polimer. Acești ioni încărcăți, se
14 deplasează, ca răspuns la câmpul electric aplicat, spre un electrod de polaritate opusă,
15 transferând, astfel, forțe de alungire lichidului polimeric. La vârful capilarului, picătura
16 emisferică de polimer capătă forma unui con de proiecție (con Taylor) în prezența câmpului
17 electric. Atunci când potențialul aplicat atinge o valoare critică, necesară pentru a învinge
18 tensiunea superficială a lichidului, un jet de polimer este evacuat din vârful conului. După
19 inițiere, jetul de soluție polimerică evacuată devine instabil și este supus unui proces de
20 elongație, care permite acestuia să devină foarte lung și subțire și este îndreptat spre
21 colectorul încărcat cu sarcina opusă. Pe măsură ce jetul trece prin atmosferă din mediul
22 ambiant, solventul/lichidul se evaporă, lăsând în urmă o fibră uscată pe dispozitivul de
23 colectare, pe care fibrele sunt depozitate sub forma unui val/nețesut.

24 Concentrația soluției polimerice, vâscozitatea soluției, proprietățile electrice și
25 tensiunea superficială vor determina capacitatea de a alungire a soluției polimerice, care va
26 avea la rândul său, un efect asupra diametrului fibrelor electrofilate rezultate. Rata de
27 evaporare a lichidului/solventului în care a fost solubilizat polimerul va avea de asemenea
28 o influență asupra vâscozității soluției atunci când intervine alungirea. Solubilitatea polimeru-
29 lui în solvent nu numai că determină vâscozitatea soluției, ci restricționează și tipurile de
30 polimeri care pot fi amestecați între ei.

31 Posibilitatea obținerii acestor nanofibre, în care se pot încorpora diferiți compuși
32 terapeutici precum, medicamente, bio-macro-molecule sau alți compuși de terapeutici, care
33 prezintă proprietăți anti-microbiene, anti-inflamatoare și regenerative, a atras multă atenție
34 în ultima perioadă, datorită posibilității de a îmbunătăți pansamentele bioactive curente, cu
35 perspective în identificarea unor alternative terapeutice mult mai bune a rănilor nevindecate.

36 Medicina modernă utilizează o varietate de materiale polimerice de sinteză, în diferite
37 forme, cu caracteristici specifice, bio-compatibilitatea și bio-degradabilitatea fiind cele mai
38 importante. Biocompatibilitatea presupune acceptarea unui material de către țesuturile din
39 jur și implicit de către corp în general. Biodegradabilitatea este o proprietate a implantului de
40 a se degrada, după realizarea funcției pentru care a fost utilizat.

41 Pentru multe aplicații biomedicale, este nevoie de materiale poroase. Funcțiile și
42 proprietățile polimerilor sintetici biocompatibili și biodegradabili (spre exemplu: porozitatea,
43 timpul de degradare și caracteristicile mecanice) pot fi ajustate prin modificarea procesului
44 de sinteză în conformitate cu cerințele specifice și aplicabilitatea dorită, cu scopul de a
45 depăși multe dintre neajunsurile polimerilor de origine naturală, având avantajul unui cost
46 mai redus și a unei durate de viață mai mare.

47 O varietate largă de tehnici au fost utilizate pentru fabricarea polimerilor în diferite
48 tipuri de pansamente nano-structurate cu scopul de a îmbunătăți procesul de vindecare a
49 rănilor și de a asigura o eficiență bună a administrării de medicamente.

Se știe că porozitatea este factorul cheie în promovarea formării noului țesut, pentru
 ca migrarea celulelor, proliferarea și diferențierea, sunt toate afectate de constrângerile
 geometrice ale micro-mediului înconjurător și ar trebui adaptate pentru fiecare situație clinică.
 Porozitatea necesară depinde de vasele capilare din proximitatea rănii, pentru a iriga țesutul
 afectat. Dacă rana este apropiată de o zonă bine irigată, necesitatea generării unei noi
 angiogeneze și a unor pori mari, corespunzători, este redusă, dar în zone mai puțin irigate,
 porii largi sunt necesari, pentru a permite generarea unor noi capilare. De asemenea,
 mărirea zonei necesare de a fi remodelate este importantă și trebuie să se ia în considerare
 atunci când este selectată mărirea porilor.

Este cunoscut faptul că, atunci când țesutul nu are potențialul inherent de a se
 regenera, aplicarea unui simplu pansament pe locul supus agresiunilor externe nu asigură
 repararea țesutului. În acest sens, ca metoda adițională de îmbunătățire a matricei bio-
 mimetice artificiale, diferite molecule (precum factori de creștere, factori angiogenici) și agenți
 antibacterieni, antimicrobieni și antiinflamatori, pot fi încorporați în aceste compoziții
 polimerice pentru a îmbunătăți capacitatea de regenerare a țesutului.

Recent au fost dezvoltate nanofibre polimerice din polimeri biodegradabili sau non-
 biodegradabili, care își găsesc aplicabilitate în numeroase domenii, precum: dispozitive de
 filtrare, proteze medicale, scaffold-uri și nețesute pentru inginerie tisulară, pansamente,
 sisteme de cedare controlată a medicamentelor, măști cosmetice etc.

Se cunosc nanofibre obținute din polimeri precum PEO, PLLA, PEG, PGA, descrise
 de brevetul **US 20150342719 (A1)**, nanofibre din poli- fosfazene, polimeri anorganici,
 descrise în brevetul **US 7235295 (B2)**, combinație de alginat/PEO descrisă în patentul
US 2009/0087469 (A1) sau nanofibre îmbogățite cu extracte din plante, conform descrierii
 din brevetul **WO 2009045042 (A1)**.

Procedeul de obținere a nanofibrelor din diverse amestecuri polimerice a fost descris
 și în următoarele lucrări științifice: **Bara A., Marinescu V., Chitanu E., Banciu C., Clicinschi F., Influence of process parameters on the morphology of polyacrylonitrile electrospun fibers**, Industria Textilă, 2015, vol. 66, nr. 4, pp. 232-239; **Banciu C., Bara, A., Chitanu E., Lungulescu M., Ion L., Leonat L., Filtering membranes based on electrospun expanded polystyrene/ β -cyclodextrin fibers**, Published in: 10th International Symposium on Advanced Topics in Electrical Engineering (ATEE), March 23-25, 2017, Bucharest, România, IEEE, pp. 223-226, DOI: 10.1109/ATEE.2017.7905084; **Chitanu E., Bara, A., Patroi, D., Marinescu V., Codescu M.M., Banciu C., PAN/ZnO composite electrospun fibers for UV shielding applications**, Published in: 10th International Symposium on Advanced Topics in Electrical Engineering (ATEE), March 23-25, 2017, Bucharest, România, IEEE, pp. 227-230, DOI: 10.1109/ATEE.2017.7905098; **Adela Bara, Elena Chitanu, Cristina Banciu, Virgil Marinescu, Violeta Tsakiris, Polyacrylonitrile-based Electrospun Fibers**, Published in: 9th International Symposium on Advanced Topics in Electrical Engineering (ATEE), May 7-9, 2015, Bucharest, România, IEEE, pp. 250-253, DOI: 10.1109/ATEE.2015.7133776.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea unei compoziții
 polimerice optime, formată dintr-un amestec de doi polimeri biodegradabili și biocompatibili
 miscibili, având concentrații corespunzătoare, astfel încât, supusă electrofilării, ca atare, sau
 îmbogățită cu agenți antibacterieni/antimicrobieni, este capabilă să genereze nanofibre
 uniforme cu dimensiuni ale fibrelor cuprinse în intervalul 200-300 nm, interval ce favorizează
 regenerarea tisulară, sau altor domenii de utilizare, care necesită structuri poroase și un
 raport mare volum/suprafață. Polimerii naturali biocompatibili electrofilabili au dezavantajul
 unui preț de cost extrem de ridicat și al degradării premature *in vivo*, înainte de a-și îndeplini
 sarcina pentru care au fost utilizați.

1 Compoziția de polimeri biodegradabilă pe bază de polietilen oxid și alcool polivinilic
conform invenției, este constituită din amestec de polietilen oxid și alcool polivinilic într-un
3 raport gravimetric de 1:3, solubilizat în apă într-o concentrație de 5% amestec polimeri,
îmbogățit cu un solvent organic, de preferat acetonă, într-un raport volumetric
5 amestec:solvent de 2:1, în care se introduce opțional gentamicină într-un raport volumetric
compoziție:gentamicină de 17:1.

7 Invenția prezintă următoarele avantaje:
- compoziția conform invenției are un pH similar cu *p*-ul fiziologic, 7, având astfel un
9 potențial ridicat de utilizare în domeniul medical;

- compoziția este realizată din polimeri cunoscuți pentru proprietățile lor de biodegra-
11 dabilitate și biocompatibilitate și este miscibilă cu agenți antimicrobieni și antibacterieni, cum
ar fi gentamicina, un antibiotic de uz topic;

13 - compoziția este conductivă electric și poate fi electrofilată ușor, conform unui
procedeu în sine cunoscut.

15 De asemenea invenția se remarcă prin următoarele avantaje de ordin economic:

- reducerea cheltuielilor de achiziție, prin folosirea unor materii prime cu preț de cost
17 rezonabil, comparativ cu cel al polimerilor naturali, precum colagenul, acidul hialuronic, care
se găsesc uzual în structura pielii;

19 - diversificarea gamei de polimeri utilizați în domeniul textilelor medicale și protejarea
mediului prin: înlocuirea unor materii prime tradiționale naturale cu polimeri biodegradabili,
21 care vor susține, prin intermediul nanofibrelor create, arhitecturi care să sprijine dezvoltarea
celulară, protecția unei răni cauzate de arsuri superficiale, livrări controlate de medicamente
23 sau sisteme de filtrare.

Compoziția care face obiectul acestei invenții se obține efectuând următoarele
25 operații succesive: particulele de polimer sunt solubilizate în apă, sub agitare magnetică și
sub acțiunea temperaturii, până la obținerea unui amestec perfect omogen. Peste compoziția
27 omogenă rezultată se adaugă un solvent (acetona), care are rolul de a asigura o uscare
rapidă a nanofibrelor rezultate.

29 Soluțiile au fost electrofilate ziua următoare pregătirii lor, utilizând condițiile în sine
cunoscute. Depunerea nanofibrelor se poate face utilizând ca și colector fie o folie de
31 aluminiu, fie un pansament pliat din bumbac steril, conform unor procedee în sine cunoscute,
respectiv: aplicarea unei tensiuni către vârful seringii cu care se alimentează cu un anumit
33 debit amestecul polimeric și către colector, între care se păstrează o distanță cuprinsă între
15-20 cm.

35 Se prezintă în continuare două exemple de realizare a compozițiilor ce conduc la
nanofibre uniforme, fără picături, prin procesul de electrofilare, conform invenției, în legătură
37 cu fig. 1 și 2, ce reprezintă:

- fig. 1, imaginea SEM a nanofibrelor rezultate în urma electrofilării compoziției poli-
39 merice realizate din PEO și PVA, peste care s-a adăugat solvent pentru o uscare optimă,
ulterior utilizată ca atare;

41 - fig. 2, imaginea SEM a nanofibrelor rezultate în urma electrofilării compoziției
polimerice realizate din PEO și PVA, îmbogățită cu gentamicină, peste care s-a adăugat
43 solvent pentru o uscare optimă.

Exemplul 1

45 În această compoziție s-au utilizat doi polimeri sintetici biodegradabili și biocompatibili
achiziționați de la Sigma Aldrich. Polimerii, PEO (MW 300000) și PVA (MW 145000-
47 180000, 99% hidrolizat), în raport de masa g PEO:g PVA = 1:3, sub formă de pulbere, au fost
solubiliizați în 10...15 ml apă distilată, pentru a rezulta o soluție în care raportul g pulbere
49 (PEO+PVA):g apă să fie de 1:10, sub agitare magnetică și încălzire la 40...80°C, timp de
minimum 30 min, la o turație de 340 rot/min, până la completa omogenizare a compoziției.

Peste compoziția omogenă rezultată se adaugă, sub agitare, fără încălzire, 3...5 ml solvent organic volatil (acetonă), care să permită o uscare rapidă a nano-fibrelor rezultate prin electrofilare, utilizând compoziția revendicată. Amestecul se păstrează peste noapte în mediul ambiant, într-un recipient sigilat.

Compoziția omogenă rezultată este ușor electrofilabilă, în condițiile utilizării unui aparat ce permite alimentare cu debit constant de compoziție polimerică, cu un colector de cupru și care poate realiza o tensiune cuprinsă între 15...28 KV aplicată între cei doi electrozi, plasați la o distanță de minimum 15 cm unul de celalalt. Compoziția va conduce la obținerea de nanofibre fără îngroșări sau picături, cu un diametru cuprins între 200...280 nm.

Exemplul 2

În această compoziție s-au utilizat aceiași doi polimeri sintetici biodegradabili și biocompatibili achiziționați de la Sigma Aldrich, pregătiți similar exemplului 1, care, suplimentar, au fost îmbogățiti cu gentamicină. Polimerii, PEO (MW 300000) și PVA (MW 145000-180000, 99% hidrolizat), în raport de masă g PEO:g PVA = 1:3, sub formă de pulbere, au fost solubilizați în 10...15 ml apă distilată, pentru a rezulta o soluție în care raportul pulbere g (PEO+PVA):g apă să fie de 1:10, sub agitare magnetică și încălzire la 40...80°C, timp de minimum 30 min, la o turație de 340 rot/min, până la completa omogenizare a compoziției.

Peste compoziția astfel preparată, se adaugă 1 ml gentamicină cu concentrația de 40 mg/ml, ce are rol anti-bacterian. Peste compoziția omogenă rezultată se adaugă, sub agitare, fără încălzire, 3...5 ml solvent organic volatil (acetonă), care să permită o uscare rapidă nano-fibrelor rezultate prin electrofilare. Amestecul se păstrează peste noapte în mediul ambiant, într-un recipient sigilat.

Înainte de electrofilare, amestecul se omogenizează pentru o scurtă durată de timp. Se utilizează pentru obținerea de nanofibre fără îngroșări sau picături, cu diametru cuprins între 200...280 nm, utilizându-se un echipament ce permite alimentare cu debit constant de compoziție polimerică, dotat cu un colector de cupru și care permite utilizarea unei tensiuni aplicate între cei doi electrozi cuprinsă între 10...28 KV.

1

Revendicare

3

Compoziție de polimeri biodegradabilă pe bază de polietilen oxid și alcool polivinilic, **caracterizată prin aceea că**, este constituită din amestec de polietilen oxid și alcool polivinilic într-un raport gravimetric de 1:3, solubilizat în apă într-o concentrație de 5% amestec polimeri, îmbogățit cu un solvent organic, de preferat acetonă, într-un raport volumetric amestec:solvent de 2:1, în care se introduce opțional gentamicină într-un raport volumetric compoziție:gentamicină de 17:1.

5

7

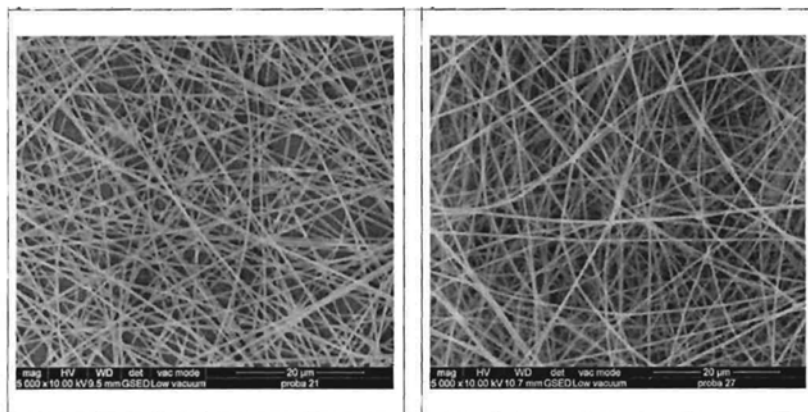


Fig. 1

Fig. 2

