



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01382**

(22) Data de depozit: **12/12/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/10/2016** BOPI nr. **10/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2013 BOPI nr. **8/2013**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE
ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ DIN
CLUJ-NAPOCA, CALEA MĂNĂȘTUR
NR.3-5, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **ȘTEFAN MARIUS-RĂZVAN,
STR. AL. VLAHUȚĂ NR.5, AP. 28,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 126087 B1; RO 117233 B;
RO 120318 B1**

(54) **PUDRĂ BIOCOMPATIBILĂ IMPURIFICATĂ CU OXID DE
ARGINT**



RO 128707 B1

1 Invenția se referă la o pudră multifuncțională cu proprietăți antibacteriene. Pudra este
destinată uzului dermatologic, precum și dezinfectiei în spitale. Pudra poate fi utilizată topic
3 pentru tratamentul omului sau animalului.

 În literatura științifică de specialitate sunt prezentate date în care oxidul de argint
5 (Ag_2O) este utilizat în industria farmaceutică și în medicină. Astfel, ionii de Ag^+ sunt introduși
în compuși destinați combaterii infecțiilor antibacteriene [Kim, T. N., et al., "**Antimicrobial
7 effects of metal ions (Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+}) in hydroxyapatite**", *Journal of Materials Science:
Materials in Medicine*, 1998].

 Avantajul fundamental al compușilor pe bază de argint este acela că patogenii nu se
9 pot adapta la acțiunea acestora, ca în cazul antibioticelor clasice. Argintul se găsește în mai
11 multe stări de oxidare în materiale oxidice, dar la interacțiunea cu fluidele biologice din plagă
sau arsuri, se transformă în Ag^+ , specie ionică ce acționează asupra membranei și nucleului
13 bacteriilor [Rai M., A. Yadav, and A. Gade, "**Silver nanoparticles as a new generation of
antimicrobials**", *Biotechnology Advances*, 2009, 27: pp. 76-83]. Datorită uzului argintului
15 în domeniul medical pe scară largă, inclusiv la sterilizarea instrumentelor medicale, s-a
lansat ideea că anumite specii bacteriene pot dezvolta rezistență la acțiunea acestuia, dar
17 doar în cazurile în care este folosit în cantități mari, respectiv, în amalgamul stomatologic.
Pudrele care conțin CaO au fost studiate datorită capacității acestora de a realiza legătura
19 dintre biomateriale și os [Cao, W. and L. L. Hench, "**Bioactive Materials**", *Ceramics
International* 1996, 22: pp. 493-507]. Ele au fost obținute sub formă solidă și, în combinație
21 cu P_2O_5 , au fost utilizate pentru stimularea osteogenezei. Pudrele vitroase pe bază de P_2O_5
sunt utilizate larg în industria farmaceutică, putând fi înglobate în creme cu proprietăți
23 emoliente care favorizează acțiunea acestora în medii biologice sau ca depozite ori medii
de stocare a substanțelor active [Agathopoulos S., et al., "**Structural analysis and
25 devitrification of glasses based on the CaO-MgO-SiO_2 : system with B_2O_3 , Na_2O , CaF_2
and P_2O_5 additives**". *Journal of Non-Crystalline Solids*", 2006, 352: pp. 322-328].

 Pudrele vitroase pe bază de B_2O_3 au fost investigate structural prin diferite tehnici de
27 analiză, fiind evidențiate principalele unități structurale. S-a arătat că, după topire, oxidul de
bor poate deveni tri- BO_3 și tetracoordinat BO_4 , în unități independente care formează
29 scheletul de rezistență al substanței respective [Koudelka L. and P. Mošner,
31 "**Borophosphate glasses of the $\text{ZnO-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ system**", *Materials Letters*, 2000, 42:
pp. 194-199].

 De asemenea, se cunosc și sunt comercializate câteva produse de acest tip, ca, de
33 exemplu, "Sapromed" sau "Baneocin", fiind, de asemenea, disponibile și forme farmaceutice
35 de tip gel sau cremă, cu efect antibacterian.

 Din brevetul RO 126087 B1 se cunoaște o pudră cu capacitate hemostatică,
37 antiseptică, cicatrizantă și regenerativă, caracterizată prin aceea că aceasta cuprinde un
sistem matricial biocompatibil, constituit din 64...71% pulbere fină de fibrină farmaceutică,
39 amestecată mecanic cu 0,5...1,0% sulfamidă, 25...30% lactoză, 3...5% carbonat de
magneziu anhidru și proaspăt sintetizat chimic, și 10...20 ppm argint coloidal sub formă de
41 pulbere ultrafină, de puritate 99,95%, și dimensiunea particulei de 10...80 nm.

 Din brevetul RO 117233 B se cunoaște o compoziție pentru mască cosmetică
43 astringentă, caracterizată prin aceea că este constituită din argilă, caolin farmaceutic,
carbonat de calciu și extract propilenglicolic de Aloe Vera, asociate în raport, în greutate, de
45 1:4:3:0,2, alături de adjuvanți hidrofilii în sine cunoscuți, pentru măști cosmetice.

 Din brevetul RO 120318 B1 se cunoaște o compoziție de pudră pentru aplicații
47 cosmetice și terapeutice pe bază de argilă, caracterizată prin aceea că este constituită din
9...9,5 părți argilă și 0,5...1 părți talc, părțile fiind exprimate în greutate.

RO 128707 B1

La acest moment produsele sub formă de pudră au dezavantajul că au fost concepute fie ca depozite pentru substanțe active, fie ca produse cu efect descumant.	1
În general, dezavantajele produselor existente pe piață sunt date de aspectul comercial, și anume, din considerente de profit, sunt destinate doar unui anumit scop. Principalele dezavantaje ale produselor existente pe piață sunt date și de conținutul crescut de substanțe active care pot determina reacții adverse semnificative: imposibilitatea administrării pe mucoasa oculară și nazală, din cauza constituentilor iritanți; existența antibioticelor în compoziție și dezvoltarea rezistenței bacteriene ulterioară aplicării acestora.	3 5 7
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea concomitentă a unui efect de refacere celulară și a unui efect antibacterian, printr-o singură aplicare.	9
Soluția propusă constă într-o pudră biocompatibilă impurificată cu Ag_2O , cu proprietăți antibacteriene, citoprotectoare, stimulative, funcționează ca agent de spălare și gomaj, care se aplică topic, și este destinată pentru curățare, profilaxie și terapie, este de tip solid și conține: 0,5% Ag_2O , 49,7% B_2O_3 , 39,8% CaO , 9,95% P_2O_5 , procentele fiind exprimate în moli de substanță. Această pudră permite obținerea concomitentă a două efecte la o singură aplicare: refacere celulară prin forma sub care este prezentă, și anume, pudra cu granulație cunoscută, destinată pentru a stimula circulația, și efect antibacterian conferit de impurificarea cu ioni de argint.	11 13 15 17
Invenția prezintă următoarele avantaje:	19
- stimulează mecanic circulația pe suprafață mare de contact cu plaga sau cu zona arsă;	21
- protejează tegumentul împotriva factorilor externi mecanici și a florei microbiene, acționând ca un înveliș;	23
- stimulează keratinogeneza și constituie suport de creștere pentru keratinocite;	
- previne apariția infecțiilor în arsuri și răni superficiale;	25
- combate infecțiile existente datorită dopajului cu ioni de Ag^+ care apar în interior, la topire;	27
- eficiență comparabilă cu produsele existente, în atingerea efectului antibacterian;	
- nu conține alergeni, coloranți, fiind destinată și persoanelor cu piele alergică;	29
- pudra poate fi inclusă și în produsele de spălare, având un efect de curățare;	
- nu conține antibiotice și nu facilitează adaptarea florei microbiene la acest tip de pudră;	31
- se poate utiliza în realizarea gomajului celulelor moarte și în exfolierea tegumentelor, fără riscul apariției infecției;	33
- utilizarea acestor compuși este facilitată de forma sub care ei sunt prezentați, adică pudre cu granulație controlată;	35
- se poate utiliza în ulceratii, eczeme, arsuri suprainfectate, dermatite.	37
Pudra se obține printr-un procedeu simplu și rapid. Probele nu conțin conservanți, coloranți sau iritanți. Pudra nu conține coloranți sau esteri, și se poate obține în orice granulație, pentru a rezulta suprafața de contact necesară.	39
Astfel, toți componenții pudrei sunt oxizi. P_2O_5 este un oxid utilizat pe scară largă la fabricarea biomaterialelor, folosit în stimularea osteogenezei [Saranti A., I. Koutselas, and M. A. Karakassides, "Bioactive glasses in the system $\text{CaO-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$: Preparation, structural study and in vitro evaluation", <i>Journal of Non-Crystalline Solids</i> , 2006, 352: pp. 390-398]. CaO este un element utilizat la realizarea materialelor vitroase, având rol de stabilizator al rețelei. Anumite rapoarte molare dintre CaO și P_2O_5 sunt topite și apoi conduc la stimularea osteogenezei, cei doi componenți formând un amestec ce permite înglobarea substanțelor active (de exemplu, minerale, ioni ai metalelor tranzitionale etc.).	41 43 45 47

RO 128707 B1

1 Ioni de Ag^+ care se obțin în structură prin descompunerea oxidului de argint au un caracter
antimicrobian deja demonstrat [Russell, A. D., et al., "*Antimicrobial Activity and Action*
3 *of Silver*", *Progress in Medicinal Chemistry*, 1994, 31].

Se dau în continuare două exemple de realizare a invenției.

5 Exemplul 1

Prepararea pudrei antibacteriene

7 Se amestecă Ag_2O 0,5 mol%, B_2O_3 49,75 mol%, CaO 39,8 mol%, P_2O_5 9,95 mol%
în proporțiile respective, sub forma constituenților de bază. Amestecul astfel obținut se
9 omogenizează prin amestecare într-un mojar, timp de 20 min. Amestecul se introduce în
cuptor și se menține la temperatura de 1200°C , timp de 15 min. Apoi proba se răcește brusc
11 la temperatura camerei. Solidul astfel obținut se mojarază și apoi se cerne prin site cu
diametre de ochi dorite, pentru a obține granulația utilă.

13 Exemplul 2

Testarea pudrei antibacteriene

15 Asupra pudrelor mai sus menționate s-au efectuat cercetări prin care s-a evidențiat
efectul antibacterian al acestora, atât pe tulpini gram pozitive, cât și negative. Totodată, s-a
17 evidențiat și efectul stimulator al circulației locale al acesteia.

Substanțele active din compoziția preparată au fost testate antibacterian, utilizând
19 extractele lichide ale acestora. Astfel, proba solidă a fost mojarată și trecută printr-o sită cu
ochiuri de $45\ \mu\text{m}$. Pudra astfel obținută a fost introdusă în apă distilată, și amestecată cu
21 aceasta la 37°C , pentru 24 h, pentru a se elibera ioni de la suprafața acesteia. După aceea
au fost însămânțate pe agar selectiv speciile *E. Coli* și *Listeria monocytogenes*. Peste
23 acestea s-a întins un strat subțire de extract lichid de sticlă cu compoziția menționată, într-un
volum total de $20\ \mu\text{l}$. Au fost însămânțate, de asemenea, și două probe martor, pentru
25 comparație. Plăcuțele au fost comparate după 24 h de la însămânțare. Coloniile de bacterii
au crescut doar pe plăcuțele pe care nu a fost utilizat extractul lichid.

27 Aprecierea circulației cutanate s-a evaluat prin test subiectiv direct (observație
clinică). Astfel, pudra a fost adusă în contact cu pielea. S-au realizat mișcări circulare pe
29 aceeași zonă timp de 5 min, care au avut ca rezultat vasodilatație apreciată prin schimbarea
culorii, ca urmare a interacțiunii mecanice dintre particulele solide și suprafața pielii.

RO 128707 B1

Revendicare

1

Pudră biocompatibilă impurificată cu oxid de argint cu proprietăți antibacteriene, citoprotectoare, stimulative, care funcționează ca agent de spălare și gomaj, și se aplică topic, fiind destinată pentru curățare, profilaxie și terapie, este de tip solid, **caracterizată prin aceea că va conține: 0,5% Ag_2O , 49,7% B_2O_3 , 39,8% CaO , 9,95% P_2O_5 , procentele fiind exprimate în moli de substanță.**

3

5

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 481/2016