



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

(71) Solicitant:
• **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**

(54) **COMPOZIȚII DE POLIMERI BIO-DEGRADABILI
ȘI BIO-COMPATIBILI, UTILIZABILE PENTRU OBȚINERE
DE NANOFIBRE UNIFORME, CU DIAMETRU
DE APROXIMATIV 200 nm, FĂRĂ PICĂTURI,
APLICÂND TEHNICA ELECTROFILĂRII**

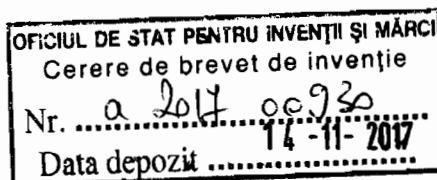
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor nanofibre polimerice cu acțiune antibacteriană și antifungică. Compoziția, conform invenției, constă în aceea că polimeri sintetici biocompatibili și biodegradabili uzuali, sub formă de pulbere, sunt solubilizați în 10...15 ml apă distilată, sub agitare magnetică și încălzire la 40...80°C timp de 30 min, se adaugă 0,1...5 ml solvent organic volatil uzual cu agitare timp

de 10 min, după care soluția este electrofilată, în condiții în sine cunoscute, și, eventual, se adaugă 1 ml gentamicină de concentrație 40 mg/ml sau 1 ml suspensie de argint de concentrație 2 g/l, rezultând nanofibre fără îngroșări sau picături cu un diametru de 200...280 nm.

Revendicări: 3





Titlu:

Compozitii de polimeri bio-degradabili si bio-compatibili, utilizabile pentru obtinere de nanofibre uniforme, cu diametru de aproximativ 200 nm, fara picaturi, aplicand tehnica electrofilarii

Descrierea:

Avansul nanotehnologiei a permis crearea materialelor si posibilitatilor care depasesc unele limitari ale pansamentelor obisnuite. Structurile poroase realizate din nanofibre de origine naturala sau din polimeri sintetici, au un potential mare de aplicabilitate in protocoalele terapeutice pentru tratarea ranilor si arsurilor superficiale ale pielii, datorita proprietatilor lor unice precum, raportul mare dintre aria suprafetei si volum, porozitate si biocompatibilitate.

Electrofilarea a devenit cea mai utilizata tehnica pentru fabricarea nanofibrelor datorita versatilitatii sale. Solutia de polimer care trebuie filata este fortata sa treaca printr-un capilar si, sub actiunea un potential de tensiune, aplicat printr-un electrod care intra in contact cu aceasta, se induc sarcini libere in masa de polimer. Acesti ioni incarcati, se deplaseaza, ca raspuns la campul electric aplicat, spre un electrod de polaritate opusa, transferand, astfel, forte de alungire lichidului polimeric. La varful capilarului, picatura semisferica de polimer capata forma unui con de proiectie (Taylor) in prezenta campului electric. Atunci cand potentialul aplicat atinge o valoare critica, necesara pentru a invinge tensiunea superficiala a lichidului, un jet de polimer este evacuat din varful conului. Dupa initiere, jetul de solutie polimerica evacuata devine instabil si este supus unui proces de elongatie, care permite acestuia sa devina foarte lung si subtire si este indreptat spre colectorul incarcat cu sarcina opusa. Pe masura ce jetul trece prin atmosfera din mediul ambiant, solventul / lichidul se evaporata, lasand in urma o fibra uscata pe dispozitivul de colectare, pe care fibrele sunt depozitate sub forma unui val / netesut.

Concentratia solutiei polimerice, viscozitatea solutiei, proprietatile electrice si tensiunea superficiala vor determina capacitatea de a alungire a solutiei polimerice,

care va avea la randul sau, un efect asupra diametrului fibrelor electrofilate rezultate. Rata de evaporare a lichidului / solventului in care a fost solubilizat polimerul va avea de asemenea o influenta asupra viscozitatii solutiei atunci cand intervine alungirea. Solubilitatea polimerului in solvent nu numai ca determina viscozitatea solutiei, ci restrictioneaza si tipurile de polimeri care pot fi amestecati intre ei.

Posibilitatea obtinerii acestor nanofibre, in care se pot incorpora diferiti compusi terapeutici precum, medicamente, bio-macro-molecule sau alti compusi de terapeutici, care prezinta proprietati anti-microbiene, anti-inflamatoare si regenerative, a atras multa atentie in ultima perioada, datorita posibilitatii de a imbunatati pansamentele bioactive curente, cu perspective in identificarea unor alternative terapeutice mult mai bune a ranilor nevindecate.

Medicina moderna utilizeaza o varietate de materiale polimerice de sinteza, in diferite forme, cu caracteristici specifice, bio-compatibilitatea si biodegradabilitatea fiind cele mai importante. Biocompatibilitatea presupune acceptarea unui material de catre tesuturile din jur si implicit de catre corp in general. Biodegradabilitatea este o proprietate a implantului de a se degrada, dupa realizarea functiei pentru care a fost utilizat.

Pentru multe aplicatii biomedicale, este nevoie de materiale poroase. Functiile si proprietatile polimerilor sintetici biocompatibili si biodegradabili (spre exemplu: porozitatea, timpul de degradare si caracteristicile mecanice) pot fi ajustate prin modificarea procesului de sinteza in conformitate cu cerintele specifice si aplicabilitatea dorita, cu scopul de a depasi multe dintre neajunsurile polimerilor de origine naturala, avand avantajul unui cost mai redus si a unei durate de viata mai mare.

O varietate larga de tehnici au fost utilizate pentru fabricarea polimerilor in diferite tipuri de pansamente nano-structurate cu scopul de a imbunatati procesul de vindecare a ranii si de a asigura o eficienta buna a administrarii de medicamente.

Se stie ca porozitatea este factorul cheie in promovarea formarii noului tesut, pentru ca migrarea celulelor, proliferarea si diferentierea, sunt toate afectate de constrangerile geometrice ale micro-mediului inconjurator si ar trebui adaptate pentru fiecare situatie clinica. Porozitatea necesara depinde de vasele capilare din

proximitatea ranii, pentru a iriga tesutul afectat. Daca rana este apropiata de o zona bine irigata, necesitatea generarii unei noi angiogeneze si a unor pori mari, corespunzatori, este redusa, dar in zone mai putin irigate, porii largi sunt necesari, pentru a permite generarea unor noi capilare. De asemenea, marimea zonei necesar de a fi remodelate este importanta si trebuie sa se ia in considerare atunci cand este selectata marimea porilor.

Este cunoscut faptul ca, atunci cand tesutul nu are potentialul inherent de a se regenera, aplicarea unui simplu pansament pe locul supus agresiunilor externe nu asigura repararea tesutului. In acest sens, ca metoda aditionala de imbunatatire a matricei biomimetice artificiale, diferite molecule (precum factori de crestere, factori angiogenici) si agenti antibacterieni, antimicrobieni si antiinflamatori, pot fi incorporati in aceste compozitii polimerice pentru a imbunatati capacitatea de regenerare a tesutului.

Recent au fost dezvoltate nanofibre polimerice din polimeri biodegradabili sau non-biodegradabili, care isi gasesc aplicabilitate in numeroase domenii, precum: dispozitive de filtrare, proteze medicale, scaffolduri si netesute pentru inginerie tisulara, pansamente, sisteme de cedare controlata a medicamentelor, masti cosmetice, etc.

Se cunosc nanofibre obtinute din polimeri precum PEO, PLLA, PEG, PGA, descrise de brevetul US 20150342719 (A1), nanofibre din poli – fosfazene, polimeri anorganici, descrise in brevetul US 7235295 (B2), combinatie de alginat / PEO descrisa in patentul US 2009/0087469 (A1) sau nanofibre imbogatite cu extracte din plante, conform descrierii din brevetul WO 2009045042 (A1).

Procedeul de obtinere a nanofibrelor din diverse amestecuri polimerice a fost descris in urmatoarele lucrari stiintifice:

1. Bara, A., Marinescu, V., Chitanu, E., Banciu, C., Clicinschi, F., Influence of process parameters on the morphology of polyacrylonitrile electrospun fibers, *Industria Textila*, 2015, vol. 66, nr. 4, pp. 232-239
2. Banciu, C., Bara, A., Chitanu, E., Lungulescu, M., Ion, I., 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, Romania, IEEE, pp. 223-226, DOI: 10.1109/ATEE.2017.7905084

3. 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, Romania, IEEE, pp. 227-230, DOI: 10.1109/ATEE.2017.7905098

4. 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, Romania, IEEE, pp. 250- 253, DOI: 10.1109/ATEE.2015.7133776

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in stabilirea unei compozitii polimerice, formata din polimeri biodegradabili si biocompatibili miscibili, intr-o reteta cu raport si concentratie corespunzatoare, care, supusa electrofilarii, ca atare, sau imbogatita cu agenti antibacterieni / antimicrobieni, este capabila sa genereze nanofibre uniforme cu dimensiuni ale fibrelor cuprinse in intervalul 200 – 300 nm, corespunzator regenerarii tisulare, sau altor domenii de utilizare, care necesita structuri poroase si un raport mare volum / suprafata. Polimerii naturali biocompatibili electrofilabili au dezavantajul unui pret de cost extrem de ridicat si al degradarii premature in vivo, inainte de a-si indeplini sarcina pentru care au fost utilizati.

Compozitia, conform inventiei, elimina dezavantajul costurilor ridicate, prin aceea ca este bazata pe un amestec de polimeri sintetici cu pret de cost rezonabil comparativ cu costurile polimerilor naturali, cum ar fi colagenul, acidul hialuronic, care se gasesc in structura pielii. Degradarea polimerilor propusi prin prezenta inventie este mult mai lenta, compozitiile sunt mult mai stabile, preparatele conducand la nanofibre relativ omogene chiar si utilizand compozitiile la o saptamana de la data prepararii.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

- Compozitia conform inventiei are un pH similar cu pH-ul fiziologic, 7, avand astfel un potential ridicat de utilizare in domeniul medical
- Compozitia este realizata din polimeri cunoscuti pentru proprietatile lor de biodegradabilitate si biocompatibilitate si este miscibila cu agenti antimicrobieni si antibacterieni sub forma de suspensie, cum ar fi gentamicina, un antibiotic de uz topic si nanoparticule de argint.
- Compozitia este conductiva electric si poate fi electrofilata usor, conform unui procedeu in sine cunoscut.

De asemenea inventia se remarca prin urmatoarele avantaje de ordin economic:

- Reducerea cheltuielilor de achiziti, prin folosirea unor materii prime cu pret de cost rezonabil comparativ cu cel al polimerilor naturali, cum ar fi colagenul, acidul hialuronic, care se gasesc in structura pielii.
- Diversificarea gamei de polimeri utilizati in in domeniul textilelor medicale si protejarea mediului prin: inlocuirea unor materii prime traditionale naturale cu polimeri biodegradabili, care vor sustine, prin intermediul nanofibrelor create, arhitecturi care sa sprijine dezvoltarea celulara, protectia unei rani cauzate de arsuri superficiale, livrari controlate de medicamente sau sisteme de filtrare.

Procedeu de realizare a compozitiei care face obiectul acestei inventii se caracterizeaza prin urmatoarele: particulele de polimer sunt solubilizate in apa si solvent, sub agitare magnetica si sub actiunea temperaturii, pana la obtinerea unui amestec perfect omogen.

Solutiile au fost electrofilate ziua urmatoare pregatirii, utilizand conditiile in sine cunoscute. Depunerea nanofibrelor se poate face utilizand ca si colector fie o folie de aluminiu, fie un pansament pliat din bumbac steril, conform unor procedee in sine cunoscute, respectiv: aplicarea unei tensiuni catre varful seringii cu care se alimenteaza cu un anumit debit amestecul polimeric si catre colector, intre care se pastreaza o distanta cuprinsa intre 15 – 20 cm.

Se prezinta in continuare trei exemple de realizare a compozitiilor ce conduc la nanofibre uniforme, fara picaturi, prin procesul de electrofilare, conform inventiei, in legatura cu fig. 1, 2 si 3, ce reprezinta:

- Fig 1 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, utilizata ca atare
- Fig 2 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, imbogatita cu gentamicina
- Fig. 3 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, imbogatita cu nanoparticule de argint

Exemplul 1:

In aceasta inventie s-au utilizat doi polimeri sintetici biodegradabili si biocompatibili achizitionati de la Sigma Aldrich. Polimerii, sub forma de pulbere au fost solubilitati in 10...15 ml apa distilata, sub agitare magnetica si incalzire la 40...80°C, timp de minim 30 de minute, la o turatie de 340 rot/ min, pana la completa omogenizare a compozitiei.

Se opreste incalzirea si se adauga peste aceasta compozitie 0,1...5 ml solvent organic volatil si se mai continua agitarea pentru inca 10 minute. Amestecul se pastreaza peste noapte in mediul ambiant, intr-un recipient bine sigilat.

Compozitia rezultata este usor electrofilabila, in conditiile utilizarii unui aparat cu alimentare constanta cu amestec polimeric, cu un colector de cupru si care permite utilizarea unei tensiuni aplicate intre cei doi electrozi cuprinsa intre 10...28 KV. Compozitia va conduce la obtinerea de nanofibre fara ingrosari sau picaturi, cu diametru cuprins intre 200...280 nm.

Exemplul 2:

Peste compozitia descrisa in Exemplul 1 se poate adauga 1 ml gentamicina 40 mg/ml. Amestecul se omogenizeaza pentru o scurta durata de timp in conditiile descrise in Exemplul 1 si se utilizeaza pentru obtinerea de nanofibre fara ingrosari sau picaturi, cu diametru cuprins intre 200...280 nm.

Exemplul 3:

Peste compozitia descrisa in Exemplul 1 se poate adauga 1 ml suspensie de argint de concentratie 2g/l. Amestecul se omogenizeaza pentru o scurta durata de timp in conditiile descrise in Exemplul 1 si se utilizeaza pentru obtinerea de nanofibre fara ingrosari sau picaturi, cu diametru cuprins intre 200...280 nm

Fig 1 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, utilizata ca atare

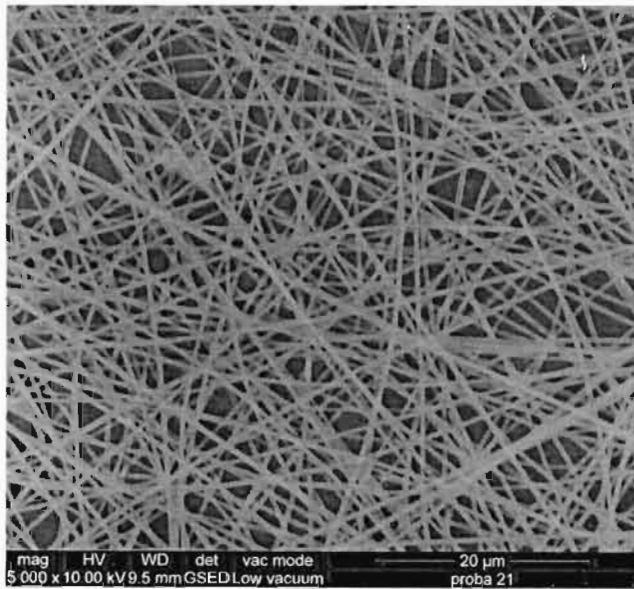


Fig 2 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, imbogatita cu gentamicina

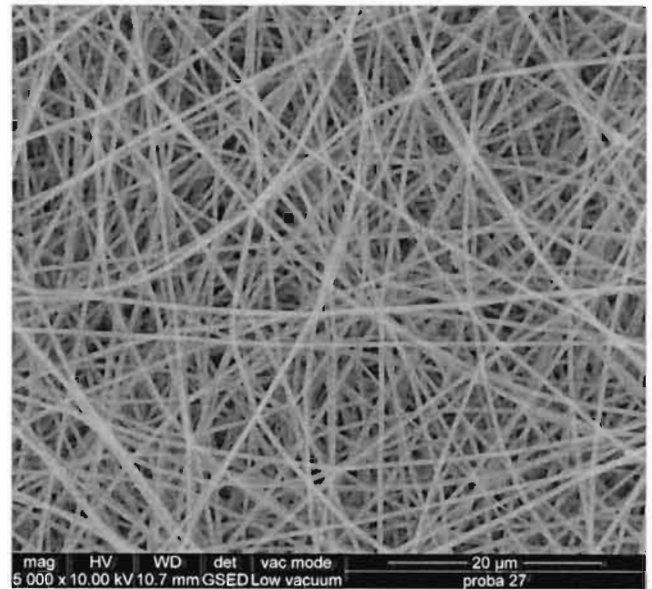
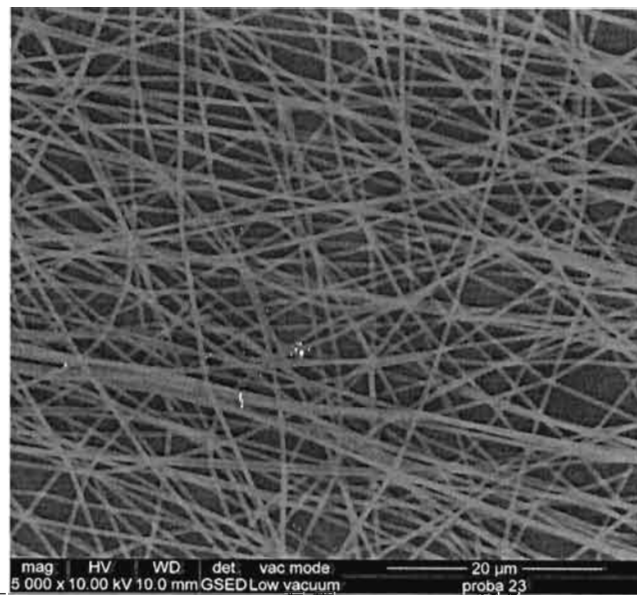


Fig. 3 – imaginea SEM a nanofibrelor rezultate in urma electrofilarii compozitiei polimerice, imbogatita cu nanoparticule de argint



Revendicari:

1. Compozitii polimerice **caracterizate prin aceea ca** sunt realizate pe baza de poli-etilen oxid (PEO) si alcool polivinilic (PVA), constituita din urmatoarele componente, exprimate in procente gravimetrice, raportate la intreaga compositie: 1,5...10 % PEO (m/v) si 2...20,5% PVA (m/v).
2. Compozitii polimerice **caracterizate prin aceea ca** sunt imbogatite cu acetona, pentru a permite uscarea rapida a nanofibrelor rezultate prin electrofilare, intr-un raport apa : acetona cuprins intre 1: 0,1 ... 1: 1.
3. Compozitii polimerice **caracterizate prin aceea ca** pot fi imbogatite cu gentamicina si/ sau cu o solutie de 2 g/l (in apa) nanopulberi de argint provenita dintr-un amestec de 5% nanopulbere de argint suspensie in etilenglicol, pentru a asigura o actiune antibacteriana si antifungica nanofibrelor rezultate prin electrofilare, intr-un raport compositie : agent de functionalizare de 17: 1.