



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00871

(22) Data de depozit: 05/12/2019

(41) Data publicării cererii:
30/06/2021 BOPI nr. 6/2021

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL PENTRU FIZICA
LASERILOR PLASMEI ȘI
RADIĂȚIEI-INFLPR, STR.ATOMIȘTILOR
409, P.O.BOX:MG-36, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• DEMETER MARIA, STR.SMARALDULUI,
NR.10, BL.6, AP.49, ET.4, BRAGADIRU, IF,
RO;
• CALINA ION COSMIN, STR.NEAMULUI,
NR.1A, BL.C1, AP.35, ET.4, BRAGADIRU,
IF, RO;
• SCARISOREANU ANCA,
STR.ALBASTRELELOR, NR.5, BL.G2, SC.2,
AP.16, ET.P, MĂGURELE, IF, RO

(54) PANSAMENT SUPERABSORBANT MULTICOMPONENT SUB
FORMA DE HIDROGEL

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un hidrogel superabsorbant pe bază de colagen, poli(N - vinilpirolidonă) PVP și poli(etilenoxid) PEO, pentru utilizare în medicină și farmacie ca pansament pentru vindecarea rănilor cutanate sau ca matrice polimerică în ingineria tisulară a țesuturilor moi. Hidrogelul conform invenției este constituit din următoarele componente exprimate în procente masice raportate la 100% soluție polimerică (pre - hidrogel):

a) gel de colagen acid cu pH = 2...3 extras din piele de vițel, având concentrația de 0,3...2,1%, care se amestecă cu

b) soluția de PVP 360 7...10% în apă deionizată și se adaugă ca agent de reticulare 2,8...5,2% acid acrilic, 0,3...0,5% N, N' - metilenbisacrilamidă NMBA și

0,25...0,5% PEO, soluția polimerică fiind tratată prin iradiere cu fascicule de electroni accelerați cu doze cuprinse între 12,5...40 kGy, hidrogelul superabsorbant prezentând o capacitate de absorbție a fluidelor similare celor fiziologice în intervalul de pH cuprins între 5,4...9,4, de la 800...11000% raportat la masa uscată de hidrogel și un modul de elasticitate cuprins între 1600...14000 Pa și stabilitate, în medii similare celor fiziologice, mai mare de 72 ore.

Revendicări: 6
Figuri: 1



PANSAMENT SUPERABSORBANT MULTICOMPONENT SUB FORMĂ DE HIDROGEL

Demeter Maria, Călina Ion Cosmin, Scărișoreanu Anca

Domeniul tehnic în care poate fi folosită invenția:

Prezenta invenție se referă la rețeta de obținere a unui hidrogel superabsorbant multicomponent pe bază de colagen extras din piele de vițel, poli(*N*-vinilpirolidonă) (PVP) și poli(etilenoxid) (PEO). Produsul poate fi utilizat în medicină și farmacie, ca pansament pentru vindecarea rănilor cutanate sau matrice polimerică în ingineria tisulară a țesuturilor moi.

Descrierea stadiului actual:

Hidrogelurile sunt un grup de materiale polimerice, cu structură hidrofilă tridimensională și proprietăți fizico-chimice atractive pentru o serie de aplicații în diverse domenii. Cererea tot mai mare pentru dezvoltarea de noi hidrogeluri se datorează, în principal, gamei lor largi de aplicații, și anume: ca produse de igienă și de îngrijire personală, produse farmaceutice și cosmetice, în alimentație și agricultură și mai recent, în ingineria tisulară sau medicina regenerativă. Datorită beneficiilor excelente ale hidrogelurilor, în ultimii ani s-a observat o creștere semnificativă a comercializării la nivel global a acestor produse. Dintre acestea, efectul de răcire și calmare asupra pielii, fac hidrogelurile ideale pentru tratamentul arsurilor sau a rănilor dureroase. De asemenea, s-a demonstrat că aceste materiale sunt excelente pentru rehidratarea rănilor uscate, granulara și epitelizarea țesutului afectat. Metoda de reticulare cu fascicule de electroni accelerați a diferitelor amestecuri polimerice apoase (naturale sau sintetice) în vederea producerii de hidrogeluri este considerată cea mai bună alegere deoarece oferă un număr de avantaje atât producătorului, cât și produsului final, după cum urmează: tehnologia este ecologică fără costuri suplimentare în ceea ce privește problematica gestionării deșeurilor radioactive (în cazul utilizării surselor de ⁶⁰Co); reacția de reticulare poate fi realizată "la rece", fără să se utilizeze temperaturi crescute, fără adăugare de catalizatori, inițiatori chimici și fără utilizarea unor strategii de sinteză complexe.

Hidrogelurile obținute numai din colagen, au proprietăți mecanice reduse și sunt produse în general prin amestecarea colagenului, cu alți polimeri solubili în apă și cu agenți chimici de

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFLPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



reticulare, pentru a îmbunătăți fracția de gel, densitatea de reticulare, capacitatea de gonflare și stabilitatea mecanică. Pentru a fi un hidrogel superabsorbant, materialul trebuie să absoarbă cantități mari de apă, soluții saline sau fluide fiziologice, de (10-1000) ori mai mari în comparație cu masa proprie. Metoda de obținere a hidrogelurilor prin iradiere asigură atât reticularea soluției polimerice din care este format hidrogelul, cât și sterilizarea finală a produsului.

În România, singurul producător de pansamente sub formă de emplastru adeziv, impregnat cu rivanol este Mebra (Brașov). La nivel internațional am identificat mai multe companii care produc pansamente sub formă de hidrogel, obținute prin procedee clasice sau prin iradiere cu radiații ionizante, care sunt descrise în continuare. KikGel (Polonia) produce pansamente sub formă de hidrogeluri sterile obținute din poli(*N*-vinilpirolidonă)/poli(etilenglicol)/agar prin reticulare cu electroni accelerați pentru tratarea arsurilor și pentru diverse proceduri în chirurgia plastică. NEXGEL (USA) produce hidrogeluri pentru vindecarea rănilor sau sisteme de eliberare transdermică a medicamentelor prin reticulare cu electroni accelerați. Din documentarea efectuată nu am găsit date asupra compoziției chimice a acestor produse. 3M+KCI (USA) produce hidrogeluri din alginat, carboximetilceluloză, poliacrilat de sodiu și argint. Integra LifeSciences Corporation (USA) realizează pansamente pe bază de colagen bovin (tip I și III), silicon și polisiloxan cu rol în vindecarea rapidă a rănilor, îmbunătățind proliferarea celulară și revascularizarea. Smith & Nephew (Anglia) comercializează plasturi multistratificați realizați din poliuretan pentru vindecarea rănilor. Mölnlycke Health Care AB (Suedia) produce pansamente impregnate cu ioni de argint cu rol antibacterian. Organogenesis produce pansamente realizate din colagen porcine Tip I, impregnate cu poli(hexameten biguanidă). Hollister Incorporated (USA) produce hidrogeluri din alginat de calciu și argint. Johnson & Johnson Private Limited și Human Biosciences-produc pansamente obținute din colagen bovin. În Germania, compania B. Braun Melsungen AG produce hidrogeluri din alginat de calciu, argint, silicon, poliuretan și cărbune activ. Systagenix produce hidrogeluri pe bază de alginat de sodiu, argint, cărbune activ, colagen și silicon.

Până în prezent, au fost realizate mai multe produse având la bază colagen, PVP și/sau poli(etilenoxid) (PEO), pentru diverse aplicații: pansamente pentru răni din (2-10)% PVP, <

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFILPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



3% agar și (1-3)% poli(etilenglicol) (PEG), amestecul rezultat a fost reticulat cu electroni accelerați cu doze cuprinse între (25-40) kGy (brevet US4871490A); mască facială medicală sub formă de hidrogel obținută din colagen extras din piele de măgar sau pește, un polimer biocompatibil (PVP, alcool poli(vinilic), acid poli(acrilic), poli(etilenoxid), 1-vinilimidazol) și un polimer natural (caragenan, guma xantan, carboximetilceluloză de sodiu, gelatină, agar, alginat sau chitosan), metoda principală de preparare fiind prin iradiere cu radiații UV, gamma sau electroni accelerați (10-100 kGy) (brevet KR101582660B1); material compozit multistratificat din colagen și un polimer hidrofil biodegradabil poli(vinil-pirolidonă), poli(vinilalcool), poli(etilenglicol/glicol)) amestecate în diverse proporții (1:3-9:1) (brevet US2016015852-A1); pansament cu hidrogel realizat din poli(vinilpirolidonă), poli(etilenoxid), poli(propilen-oxid), poloxamer, acid 2-acrilamido-2-metilpropan sulfonic (brevet US20130131621A1); hidrogeluri colagenice cu elemente nutritive încapsulate, utilizat ca fertilizator în agricultură având la bază colagen din deșeuri de piele animală (brevet RO132657 (A2)).

Brevetul EP0661045 (A1) descrie un hidrogel constituit din cel puțin un medicament antiinflamator și mai mulți polimeri hidrofilii, în special poli(etilenglicol) (PEG6000), PVP, poli(etilenoxid) (Polyox303) și D-sorbitol în proporții variabile pentru eliberarea prelungită a medicamentelor în tractul digestiv uman (stomac, intestin subțire și colon). Brevetul RO131951 (A0) descrie un hidrogel utilizat pentru tratarea defectelor osteocondrale, format din două straturi suprapuse: unul constituit din colagen tip I, chitosan și fosfat tricalcic și altul din colagen tip II, alginat și condroitin sulfat. Brevetul RO126372 (A0) descrie un hidrogel biodegradabil utilizat pentru tratarea rănilor, constituit din colagen, tinctură de tuia și bisguanină. Un hidrogel destinat regenerării țesutului dermic obținut din colagen tip I și III, carbomer și elastină este descris în brevetul RO122181 (B1). Brevetul RO95354 (B) prezintă un pansament sub formă de hidrogel obținut din colagen bovin, alcool polivinilic și glicerină. Scopul invenției constă în obținerea unui hidrogel cu proprietăți elastice crescute și stabilitate prelungită în medii fiziologice care să fie baza unui pansament destinat vindecării rapide a unor leziuni cutanate chiar și în stare de infectare.

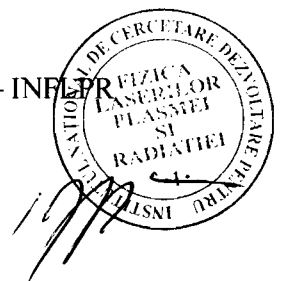
Problema tehnică

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFPLP

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



În prezent sunt identificate două probleme:

- pe piața din România nu există un pansament sub formă de hidrogel superabsorbant cu proprietăți elastice similare țesuturilor umane moi care poate fi utilizat pentru vindecarea rănilor infectate care produc volume mari de exudat;

- se folosesc strategii complexe pentru realizarea reacției de reticulare care implică operații multiple, utilizarea de inițiatori chimici sau agenți chimici de reticulare în concentrații foarte ridicate (peste 2-7%) și utilizarea radiațiilor gamma pentru sterilizarea finală a acestora.

Producerea unui hidrogel prin reticulare/sterilizare cu radiații gamma (^{60}Co) având în compoziție colagen, conduce la obținerea unui hidrogel cu proprietăți reologice și de gonflare reduse. Acesta este consecința utilizării unor debite reduse de doză și timpi lungi de iradiere, care au ca efect producerea reacțiilor de oxidare și implicit degradarea polimerilor constituenți.

Soluția tehnică

Soluția tehnică constă în obținerea unui hidrogel multicomponent constituit din colagen Tip I extras din piele de vițel și polimeri netoxici și biocompatibili (PVP360 și PEO), care prezintă o capacitate de absorbție a fluidelor similare celor fiziologice în intervalul de pH (5,4 – 9,4) cuprinsă între (800 – 11 000)%, elasticitate de (1600 – 14 000) Pa și stabilitate în medii fiziologice mai mare de 72 de ore (Figura 1). Hidrogelul este realizat într-o singură etapă tehnologică prin iradiere cu fascicule de electroni accelerați, etapă în care se realizează atât reticularea cât și sterilizarea produsului, folosindu-se concentrații de agent de reticulare de până la 0,5%. Prin metoda de reticulare și compoziția alese se asigură obținerea unui hidrogel în care structura triplu-helix a colagenului nu este denaturată, îmbunătățind compatibilitatea finală a hidrogelului cu țesuturile vii. Prin caracteristicile de elasticitate și a stabilității în medii fiziologice acest hidrogel poate fi utilizat și ca matrice polimerică pentru ingineria tisulară a țesuturilor moi (grăsime abdominală, piele, dermă, sân, creier sau ficat).

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFELPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



- realizarea unui hidrogel superabsorbant cu capacitate de absorbție cuprinsă între (800 – 11 000 %) obținut din componente netoxice pentru organism, ce are capacitatea de a colecta în volumul său excesul de exudat eliberat de răni chiar și în stare de infectare;
- obținerea unui hidrogel transparent ce va ajuta la monitorizarea răni fără a o expune la eventuali agenți patogeni, datorita faptului ca este transparent;
- hidrogelul este obținut printr-o reacție de reticulare care are loc prin recombinarea radicalică rapidă a macroradicalilor rezultați sub acțiunea electronilor accelerați la temperatura camerei, fiind în același timp și sterilizat.

Descrierea detaliată a invenției

În continuare sunt prezentate substanțele chimice care alcătuiesc hidrogelul superabsorbant, obținut în cadrul prezentei invenții.

Gel de collagen acid Tip I ($M_w = 300\ 000\ \text{g/mol}$) utilizat la obținerea prezentei invenții este o proteină naturală cu rol în menținerea integrității structurale a celor mai multe țesuturi, care este obținut de regulă din piele bovină (vițel).

Polivinilpirolidona (PVP360, $M_w = 360\ 000\ \text{g/mol}$) este un polimer sintetic netoxic, biocompatibil, inert din punct de vedere chimic, rezistent la variații de temperatură, pH stabil, neionic și incolor, acestea fiind avantajele utilizării acestuia la prepararea hidrogelurilor pentru pansamente.

Polietilenoxid (PEO, $M_w = 300\ 000\ \text{g/mol}$) este un polimer incolor, transparent, inodor, solubil în apă, stabil în urma încălzirii, inert la mulți agenți chimici, biocompatibil, nu se deteriorează sau hidrolizează, nu este toxic și prezintă compatibilitate bună cu țesuturile vii. Avantajul utilizării PEO la prepararea hidrogelurilor pentru pansamente constă în obținerea unor pansamente rezistente din punct de vedere mecanic, devin mai elastice și transparente.

N,N'-metilen-bisacrilamida (NMBA) este un agent de reticulare solubil în medii apoase utilizat frecvent în formularea hidrogelurilor superabsorbante. Avantajul utilizării NMBA în hidrogeluri pentru pansamente constă în îmbunătățirea proprietăților de reticulare ca urmare a stabilizării structurii 3D a hidrogelului.

Acidul acrilic (AA) este un polimer sintetic sensibil la variații de pH utilizat frecvent în domeniul eliberării medicamentelor. Este unul dintre principalii polimeri superabsorbanti,

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFL PR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



sensibil la schimbările de pH și de temperatură. Variind cantitatea de acid acrilic în compoziția polimerilor, poate fi modificat pH-ul inițial al polimerului și gradul de reticulare chimică.

Hidroxidul de sodiu este un reactiv utilizat frecvent în industria farmaceutică, ca substanță inactivă față de organism (excipient), care se încorporează în diferite medicamente (Diclofenac, Didanozina, Diurex și altele), cu rolul ajustării valorii pH-ului. În cazul prezentei invenții, soluția de hidroxid de sodiu a fost utilizată pentru reglarea pH-ului hidrogelului, înainte de iradierea cu electroni accelerați, în scopul obținerii unui hidrogel cu un pH cât mai apropiat de cel al pielii sănătoase.

Invenția este explicată în detaliu prin următoarele exemple:

Exemplul 1:

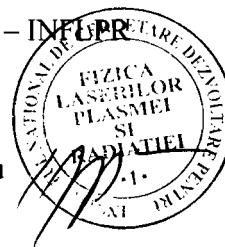
Se pregătește o soluție de PVP (10%) omogenizată prin agitare la temperatura de 80°C, timp de 30 minute până când soluția este complet solubilizată; 2. Se păstrează soluția astfel obținută, până ajunge la temperatura camerei; 3. Se amestecă o soluție de collagen (1 – 2,1) % cu soluția de PVP, în raport volumic de 70 părți de soluție de PVP (10%), cu 30 părți de collagen (1 – 2,1%); 4. Se omogenizează amestecul prin agitare mecanică la temperatura camerei (25°C) până la solubilizarea completă; 5. Se adaugă în următoarea ordine: acid acrilic (5,2%) și NMBA (0,5%), ca agent de reticulare; 6. Se omogenizează din nou amestecul până la dizolvarea completă a NMBA; 7. Se verifică pH-ul soluției; 8. Se neutralizează soluția polimerică cu NaOH (1,3%) până la pH neutru; 9. Soluția de prehidrogel este degazată prin centrifugare (5 minute, 500 de rotații/minut) și ultrasonare (la 25°C, 37 Hz, 30 min), operație care asigură obținerea unui hidrogel cu suprafață uniformă și fără bule de gaz. 10. Amestecul polimeric obținut se distribuie în recipiente sterile din material plastic cu posibilitate de închidere ermetică, astfel încât grosimea stratului de hidrogel să nu depășească 5 mm; 11. Pentru obținerea hidrogelului steril și extinderea duratei de valabilitate, este recomandat ca înainte de iradierea propriu-zisă să se ambaleze recipientele sterile în vid; 12. Se iradiază amestecul polimeric (pre-hidrogelul) cu fascicule de electroni accelerați cu energia electronilor de 6 MeV și doze de iradiere cuprinse între (12,5 – 40) kGy, la un debit constant de iradiere nu mai mic de 5 kGy/min; 13. Hidrogelul se păstrează prin refrigerare la

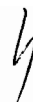
Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFOPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.





temperatură constantă ($+4^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) și se transportă numai în recipiente care asigură menținerea la temperatura recomandată; 14. Hidrogelul nu se congelează; 15. Pentru extinderea duratei de valabilitate a hidrogelului, produsul obținut după iradiere poate fi liofilizat în vederea obținerii unei matrici poroase, care permite absorbția unor volume mari de exudat specific rănilor.

Exemplul 2:

Se pregătește o soluție de PVP (7%) urmând procedura de preparare descrisă în Exemplul 1. Se amestecă cu o soluție de collagen (0,3...0,5%). Se adaugă acid acrilic anhidru (2,8%) și 0,5% NMBA. După omogenizare, se neutralizează cu 1,3% NaOH până la $\text{pH} = 7,4$. Se adaugă 0,3% PEO. În continuare se urmează procedura de lucru descrisă în Exemplul 1 (6 – 15) cu excepția că amestecul polimeric se iradiază cu doze de iradiere cuprinse între (15-25) kGy. Hidrogelul conține până la 87,8% apă deionizată.

Exemplul 3:

Se pregătește o soluție de PVP (7%) conform Exemplului 1. Se amestecă cu collagen (0,3...0,5)%, 2,8% acid acrilic, 0,3...0,5% NMBA, 1,3% NaOH și 0,25...0,5 % PEO. În continuare se urmează procedura de lucru descrisă în Exemplul 1 (6 – 15), cu excepția că între operațiile (9) și (10) conform Exemplului 1, soluția de pre-hidrogel este saturată cu gaz inert, de regulă argon sau azot timp de 30 minute cu un debit de gaz de 20 ml / min) și se iradiază cu doze de iradiere cuprinse între (15-25) kGy. Hidrogelul conține până la (87,6-87,9)% apă deionizată.

Figura utilizata in cererea de brevet este Figura 1, cu titlul: „Gradul de gonflare și proprietățile elastice ale hidrogelurilor multicomponente”.

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFL-PR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



2. REVENDICĂRI

1. Hidrogelul superabsorbant multicomponent **caracterizat prin aceea că** este constituit din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la 100% soluție polimerică (pre-hidrogel): a) gel de colagen acid ($\text{pH} = 2 - 3$) extras din piele de vițel, având o concentrație de 0,3...2,1% care se amestecă cu componentul b) soluția de PVP360 7.....10% în apă deionizată și c) se adaugă agenți de reticulare 2,8...5,2% acid acrilic, 0,3...0,5% NMBA și 0,25.....0,5 % PEO.
2. Soluția polimerică (pre-hidrogelul) din care se obține hidrogelul superabsorbant multicomponent definit în revendicarea 1, **caracterizată prin aceea că** este saturată în argon (30 minute, 20 ml/min) și reticulată prin iradiere cu fascicule de electroni accelerați cu doze de iradiere între (12,5 – 40) kGy.
3. Compoziția hidrogelului descrisă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este obținută din colagen cu masă moleculară de 300 000 g/mol, PVP cu masa moleculară de 360 000 g/mol și PEO cu masa moleculară de 300 000 g/mol, iar raportul volumic de PVP:colagen este de 70:30 și concentrația de PEO este de (0,25–5)%.
4. Hidrogelul superabsorbant multicomponent realizat conform revendicărilor (1-3), **caracterizat prin aceea că** hidrogelul este reticulat și sterilizat cu fascicule de electroni accelerați cu energia de 6 MeV.
5. Hidrogelul superabsorbant multicomponent descris conform revendicărilor (1–4) **caracterizat prin aceea că** poate constitui baza unor pansamente pentru vindecarea rănilor cutanate și ca matrice polimerică în ingineria tisulară a țesuturilor moi.
6. Hidrogelul superabsorbant multicomponent descris conform revendicărilor (1–5) **caracterizat prin aceea că**, absoarbe volume de apă deionizată și lichide similare celor fiziologice având un $\text{pH} = 5,4 - 9,4$, de la 800 – 11 000% raportat la masa uscată de hidrogel și un modul de elasticitate cuprins între (1600 – 14 000) Pa.

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei si Radiatiei – INFLEPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.



3. DESENELE EXPLICATIVE

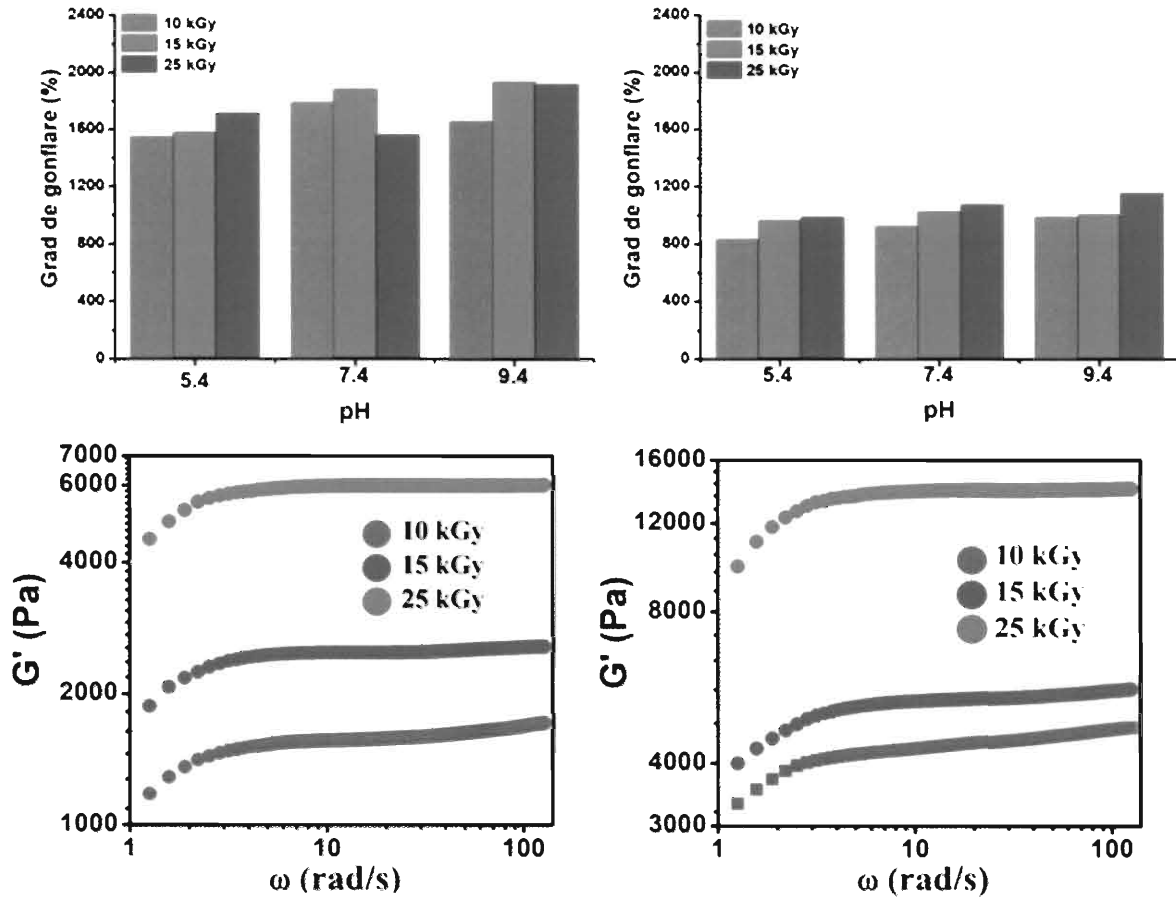


Figura 1. Gradul de gonflare și proprietățile elastice ale hidrogelurilor multicomponente

Institutul National pentru Fizica Laserilor, Plasmei și Radiatiei – INFLPR

Director General

Dr. Traian Dascălu

L.S.

