



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00361**

(22) Data de depozit: **25/06/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2021 BOPI nr. **12/2021**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA TEHNICĂ " GHEORGHE
ASACHI " DIN IAȘI,**
STR.PROF.DR.DOC.DIMITRIE
MANGERON, NR.67, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **DĂNILĂ ANGELA, STR.MIHAI VITEAZU,**
NR.4, SC.A, AP.11, BACĂU, BC, RO;

• **MUREȘAN EMIL IOAN,**
STR. SFĂNTU LAZĂR NR.49, BL.A 1-3,
SC.A3, ET.3, AP.10, IAȘI, IS, RO;
• **POPESCU ALINA, ȘOS. BERGENI NR. 41,**
BL. 108, SC. 1, ET. 3, AP. 11, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **ZAHARIA CARMEN, STR.OANCEA,**
NR.22, BL.352, SC.B, ET.2, AP.9, IAȘI, IS,
RO

(54) **PROCEDEU DE REALIZARE A PLASTURILOR CU EFECT
ANTIMICROBIAN EMOLIENT ȘI HIDRATANT**

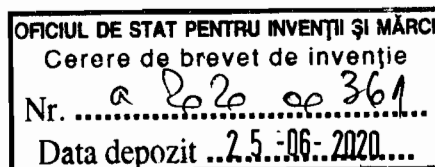
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor plasturi cu efect antimicrobian, emolient și hidratant. Procedeu, conform invenției, constă în etapele de pregătirea țesăturii suport din bumbac organic 100%, pregătirea matricei polimerice purtătoare de ulei esențial, fixarea matricei purtătoare cu trei sisteme sub formă de emulsie U/A (agar-chitosan-ulei esențial de rozmarin, gumă xantan-ulei esențial de cimbru și gumă xantan-gelatină-ulei esențial de cimbru) pe țesătura

suport și acoperirea preparatului obținut cu un strat protector de hârtie, rezultând un platură care asigură o cedare lentă (1-4 h) a substanței active ulei esențial prin pielea intactă, cu o rată de adsorbție sistemică prelungită și constantă.

Revendicări: 3
Figuri: 3





PROCEDEU DE REALIZARE A PLASTURILOR CU EFECT ANTIMICROBIAN, EMOLIENT ȘI HIDRATANT

Invenția se referă la un procedeu de realizare a unor plasturi cu efect antimicrobian, emolient și hidratant, prin aplicarea emulsiilor bioactive cu conținut de ulei esențial pe un suport textil din bumbac organic 100%. Plasturii transdermici sunt concepuți pentru cedarea lentă a substanței active (ulei esențial) prin pielea intactă, rezultând o rată de absorbție sistemică prelungită și constantă.

La nivel național/internațional se cunosc diferite tipuri de plasturi ce conțin: substanțe antialergice, aminoacizi, substanțe antiinflamatoare, antioxidanți, L-arginină, colagen, creatinină, glucozamină, calciu, magneziu, vitamine, melatonină, oxid nitric, substanțe antimicrobiene etc. [1]. Avantajul acestor plasturi este dat de mecanismul de cedare controlată care oferă posibilitatea administrării unice a dozei necesare pe o perioadă extinsă de timp, ceea ce conduce la un regim simplificat al medicației, la un confort și o complianță îmbunătățită a pacientului prin aplicare simplă, nedureroasă și noninvazivă. Totodată, prin îndepărtarea ușoară de pe suprafața aplicată, este permisă întreruperea rapidă a efectului substanțelor respective. Principalul dezavantaj la sistemele de eliberare transdermică provine din faptul că pielea este o barieră foarte eficientă; prin urmare, doar substanțele ale căror mărime moleculară este suficient de mică (800-1.000 Daltoni) pot penetra pielea pentru a fi administrate eficient prin fenomenul de difuzie [2,3]. Uleiurile esențiale pot penetra pielea cu ușurință.

Pe piață există o serie de plasturi pe bază de uleiuri esențiale, de exemplu: Allémed - efect asupra picioarelor obosite (conțin extract de frunze de viță-de-vie, l-mentol, uleiuri esențiale de eucalipt, portocale și lavandă) [5], Sinulan Aroma Patch Junior – destinate unui somn liniștit (conțin uleiuri esențiale de eucalipt, pin, mentă și lămâie) [6], Otosan plasturi balsamici - efect asupra căilor respiratorii superioare (conțin un amestec de uleiuri esențiale și extracte din plante) [7].

Față de produsele existente pe piață, plasturii realizați conform invenției prezintă o serie de avantaje:

- Efect multiplu: antimicrobian, hidratant și emolient;



- Efectul multiplu este asigurat de un singur tip de ulei esențial (ulei esențial de cimbru sau de rozmarin);
- Un număr minim de ingrediente;
- Uleiurile esențiale sunt aplicate pe suportul textil sub forma unor emulsii care sunt stabile și prezintă efect antimicrobian și după 8 luni.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este de a realiza plasturi transdermici prin aplicarea unor formulări complexe de emulsii bioactive de tipul ulei în apă (U/A) pe suporturi textile din bumbac organic 100%, care să asigure proprietăți de protecție antimicrobiană, efect de emolierie și hidratare a pielii, prin cedarea lentă a substanței bioactive. Compusul bioactiv utilizat este uleiul esențial, care datorită dimensiunii moleculelor foarte mici, penetrează cu ușurință pielea [4], înlăturând astfel dezavantajul dat de bariera de penetrare.

Procedeele de realizare a plasturilor cu efect antimicrobian, emolient și hidratant (Figura 1) conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că se realizează în patru etape: 1. pregătirea țesăturii suport (1); 2. pregătirea matricei purtătoare de ulei esențial (2); 3. fixarea matricei purtătoare de emulsie pe țesătura suport; 4. acoperirea preparatului obținut cu un strat protector (3).

1. Pregătirea țesăturii suport

Sunt prezentate două variante de țesături suport:

A. Obținerea unei țesături cu proprietăți adezive, capabilă de a fixa matricea purtătoare de emulsie și de a se fixa prin presare pe piele

În acest sens se utilizează o țesătură din bumbac organic 100% albită chimic, cu masa cuprinsă între 115....140 g/m². Ca adeziv se utilizează metilceluloza achiziționată din comerț sub denumirea comercială de Metylan fabricată de firma Henkel din Germania. Metilceluloza este un compus chimic derivat din celuloză. Se comercializează sub diverse mărci comerciale și se folosește în general ca îngroșător și emulsionant în diverse produse alimentare și cosmetice. Ca și celuloza, nu este digerabil, nu este toxic și nu este alergen. Se prepară soluții de 5 %....10 % metil celuloză, care se depozitează cu/fără agitare timp de 24 ore pentru gonflare și uniformizare.

Transferul adezivului pe suprafața suportului textil se realizează prin 2 metode:

- prin raclare, utilizând un raclu de cauciuc cu care se distribuie adezivul pe toată suprafața țesăturii suport, gradul de încărcare cu adeziv fiind de 200%;
- cu ajutorul unui șablon metalic perforat, cu o finețe de 50 mesh. Din șablonul așezat pe țesătura suport, adezivul se transferă pe suportul textil cu ajutorul unui raclu elastic din cauciuc, la un grad de încărcare de 150%.

B. Utilizarea unui material cu proprietăți adezive (leucoplast)

Se achiziționează din comerț (industria farmaceutică) o țesătură cu proprietăți adezive de tip leucoplast sub formă de role cu lățimea de 5 cm și lungimea 5m.

2. Pregătirea matricii purtătoare de emulsie

În prima etapă se prepară emusia corespunzătoare, care va fi utilizată pentru impregnarea țesăturilor în vederea obținerii unei matrici polimerice bioactive:

Obținerea emulsiei pe bază de chitosan/agar/ulei esențial de rozmarin

Etape de lucru	Mod de lucru	Parametri de lucru		
		Temperatura (°C)	Viteza de agitare (rot/min)	Durata (min)
1 Preparare soluție de agar (1% w/v)	dizolvarea agarului în H ₂ O distilată	80	500	60
2 Preparare soluție de chitosan (3% w/v)	adăugarea chitosanului peste o soluție apoasă de 1% acid acetic	20	500	până la dizolvarea completă a chitosanului
3 Amestecul celor 2 soluții	Peste soluția de chitosan se adaugă soluția de agar	70	700	10
4 Adăugarea celorlalte ingrediente	Peste amestecul obținut se adaugă treptat apă distilată și glicerină	70	700	10
5 Adăugare emulgator	Peste amestecul omogenizat se adaugă în picături emulgatorul Tween 80	60	700	10
6 Adăugare ulei esențial	Peste amestecul omogenizat se adaugă în picături uleiul esențial	50	700	15

Obținerea emulsiei pe bază de gumă xanthan/ulei esențial de cimbru

Etape de lucru	Mod de lucru	Parametri de lucru		
		Temperatura (°C)	Viteza de agitare (rot/min)	Durata (min)
1 Preparare soluție de gumă xanthan (1% w/v)	Dizolvarea gumei xanthan în H ₂ O distilată	20	500	60
2 Adăugare glicerină	Peste soluția de gumă xanthan se adaugă glicerină	20	500	10
3 Adăugare apă distilată	Peste amestecul omogenizat se adaugă apă distilată	20	700	10

4	Adaugare emulgator	Peste omogenizat se adaugă în picături emulgatorul Tween 80	amestecul	20	700	10
5	Adaugare esențial	ulei Peste omogenizat se adaugă în picături uleiul esențial	amestecul	20	700	15

Obținerea emulsiei pe bază de gumă xanthan/gelatină/ulei esențial de cimbru

Etape de lucru		Mod de lucru	Parametri de lucru		
			Temperatura (°C)	Viteza de agitare (rot/min)	Durata (min)
1	Preparare soluție de gumă xanthan (1% w/v)	Dizolvarea gumei xanthan în H ₂ O distilată	20	500	60
2	Preparare soluție de gelatină (3% w/v)	Dizolvarea gelatinei în H ₂ O distilată	50	500	60
3	Amestecul celor 2 soluții	Peste soluția de gumă xanthan se adaugă soluția de gelatină	50	500	10
4	Adăugarea celorlalte ingrediente	Peste soluția obținută se adăugă pe rând gelatină, apă, glicerină și emulgator Tween 80.	50	500	20
5	Adaugare esențial	ulei După omogenizarea completă, se adaugă în picături, uleiul esențial.	20	700	15

Transferul emulsiei se realizează prin tehnica raclării, pe fâșii de țesătură din 100% bumbac organic. tratată preliminar ecologic pentru asigurarea hidrofiliei, cu masa cuprinsă între 115....140 g/m² și lățimea de 3 cm.

3. Fixarea matricii purtătoare cu emulsie pe țesătura suport

Țesăturile impregnate cu emulsia ce formează matricea sunt tăiate la dimensiuni prestabilite ce depind de dimensiunea pânzei însoțitoare. Produsele tăiate s-au fixat prin presare pe țesătura suport cu proprietăți adezive.

4. Acoperirea preparatului obținut cu un strat protector

Pentru a proteja preparatul obținut (Figura 2) și pentru a preveni evaporarea uleiului esențial din emulsie, acesta este acoperit cu un strat protector de hârtie sau folie subțire (3). Prin presare, hârtia (sau folia) se lipește de țesătura suport (1). Pentru o îndepărtare ușoară a hârtiei

protectoare aceasta este formată din două părți care se suprapun în partea centrală (circa 5 mm). Hârtia utilizată este subțire și cerată pe partea care vine în contact cu țesătura suport și matricea purtătoare de emulsie (2).

4. Controlul tehnic de calitate se face cu scopul de a se elimina plasturii care nu prezintă o aderență bună a hârtiei suport sau a matricei polimere purtătoare de emulsie apoasă ce conține uleiul esențial.

5. Ambalarea – se face în pungi de plastic care se închid ermetic.

Plasturii transdermici realizați conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- au efect antimicrobian cert sau moderat demonstrat pe tulpinile test *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) și/sau efectul antifungic evidențiat pe tulpina test *Candida albicans* (ATCC 10231);
- sunt neiritanți și pot fi utilizați în condiții de siguranță pentru aplicațiile topice (conform protocolului de testare In Vitro EpiDerm™ Skin Irritation Test - EPI-200-SIT pentru evaluarea iritabilității și corozivității dermale);
- au efect hidratant și emolient (demonstrat pe baza standardelor de analiză pentru “skin analyzer”);
- sunt activi și după 8 luni de la data fabricării.

În cele ce urmează se dau trei exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1.

Etape de lucru:

1. Pregătirea țesăturii suport

Drept suport textil se poate utiliza o țesătură cu proprietăți adezive (pe o țesătură din bumbac organic 100% albită chimic, cu masa cuprinsă între 115....140 g/m² se aplică prin raclare o soluție de 10 % metil celuloză) sau un leucoplast cu lățimea de 5 cm și lungimea 5m.

2. Pregătirea matricei purtătoare de compus activ (uleiul esențial de cimbru).

Pentru obținerea matricei purtătoare de compus activ se utilizează guma xanthan și ulei esențial de cimbru, conform rețetei de lucru:

Concentrația componentelor raportate la 100 mL emulsie				
Gumă xanthan (1%) (mL)	Tween 80 (ml)	Glicerină (ml)	Apă (ml)	Ulei esențial (ml)
2,25	10	23,25	4,5	2,25

Transferul emulsiei pe fâșii de țesătură din bumbac 100% cu lățimea de 3 cm se realizează prin tehnica raclării.

3. Fixarea matricei purtătoare cu emulsie pe țesătura suport

Țesătura impregnată cu emulsie este tăiată la dimensiuni prestabilite ce depind de dimensiunea pânzei însoțitoare. (In cazul nostru am produs plasturi cu dimensiunea pânzei suport de 8/5 cm, iar a țesăturilor impregnate de 5/3 cm). Produsele tăiate se fixează prin presare pe țesătura suport cu proprietăți adezive.

4. Acoperirea preparatului obținut cu un strat protector

Preparatul obținut este acoperit cu un strat protector de hârtie cerată.

Plasturele transdermic realizat este caracterizat din punct de vedere al caracteristicilor specifice astfel:

- activitate antimicrobiană certă împotriva tulpinii bacteriene gram-pozitive *S. Aureus* ATCC 6538, cu zona de inhibiție peste 30 mm;
- activitate antimicrobiană slabă împotriva tulpinii bacteriene gram-pozitive *S. epidermidis* ATCC 12228, cu zona de inhibiție sub 14 mm;
- activitate antimicrobiană certă împotriva tulpinii bacteriene gram-negative *Escherichia coli* ATCC 8739, cu zona de inhibiție de 26 mm;
- activitate antifungică certă împotriva speciei de fungii *Candida albicans* ATCC 10231, cu zona de inhibiție de peste 30 mm;
- efect emolient demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- efect hidratant demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- eliberare prelungită a uleiului esențial de cimbru (până la 4 ore).

Exemplul 2.

Etape de lucru:

1. Pregătirea țesăturii suport

Drept suport textil se poate utiliza o țesătură cu proprietăți adezive (pe o țesătură din bumbac organic 100% albă chimic, cu masa cuprinsă între 115....140 g/m² se aplică prin raclare o soluție de 10 % metil celuloză) sau un leucoplast cu lățimea de 5 cm și lungimea 5m.

2. Pregătirea matricei purtătoare de compus activ (uleiul esențial de cimbru)

Pentru obținerea matricei purtătoare de compus activ se utilizează guma xanthan, gelatină și ulei esențial de cimbru, conform rețetei de lucru:

Concentratia componentelor raportate la 100 ml emulsie				
gumă xanthan ml (1%)+ gelatină (3%) (ml)	Tween 80 (ml)	Glicerină (ml)	Apă (ml)	Ulei esențial (ml)
50/10	2,25	10	23,25	4,5

Transferul emulsiei pe fâșii de țesătură din bumbac 100% cu lățimea de 3 cm s-a realizat prin tehnica raclării.

3. Fixarea matricei purtătoare cu emulsie pe țesătura suport

Țesătura impregnată cu emulsie este tăiată la dimensiuni prestabilite ce depind de dimensiunea pânzei însoțitoare. (În cazul nostru am produs plasturi cu dimensiunea pânzei suport de 8/5 cm iar a țesăturilor impregnate de 5/3 cm). Produsele tăiate s-au fixat prin presare pe țesătura suport cu proprietăți adezive.

4. Acoperirea preparatului obținut cu un strat protector

Preparatul obținut este acoperit cu un strat protector de hârtie cerată.

Plasturele transdermic realizat este caracterizat din punct de vedere al caracteristicilor specifice astfel:

- activitate antimicrobiană certă împotriva tulpinii bacteriene gram-pozitive *S. Aureus* ATCC 6538, cu zona de inhibiție de 30 mm;
- activitate antimicrobiana certă împotriva tulpinii bacteriene gram-negative *Escherichia coli* ATCC 8739, cu zona de inhibiție de 30 mm;
- activitate antifungică certă împotriva speciei de fungii *Candida albicans* ATCC 10231, cu zona de inhibiție de 20 mm;
- efect emolient demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- efect hidratant demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- eliberare prelungită a uleiului esențial de cimbru (până la 4 ore).

Exemplul 3.

Etape de lucru:

1. Pregătirea țesăturii suport

Drept suport textil se poate utiliza o țesătură cu proprietăți adezive (pe o țesătură din bumbac organic 100% albită chimic, cu masa cuprinsă între 115...140 g/m² se aplică prin raclare o soluție de 10 % metil celuloză) sau un leucoplast cu lățimea de 5 cm și lungimea 5m.

2. Pregătirea matricei purtătoare de compus activ (uleiul esențial de rozmarin).

Pentru obținerea matricei purtătoare de compus activ se utilizează chitosan, agar și ulei esențial de rozmarin, conform rețetei de lucru:

Concentratia componentelor raportate la 100 ml emulsie				
Chitosan ml (3%) + Agar ml (3%)	Tween 80 (ml)	Glicerină (ml)	Apă (ml)	Ulei esențial (ml)
25/25	1,5	9	35,5	4

Transferul emulsiei pe fâșii de țesătură din bumbac organic 100% cu lățimea de 3 cm se realizează prin tehnica raclării.

3. Fixarea matricei purtătoare cu emulsie pe țesătura suport

Țesătura impregnată cu emulsie este tăiată la dimensiuni prestabilite ce depind de dimensiunea pânzei însoțitoare. (În cazul nostru am produs plasturi cu dimensiunea pânzei suport de 8/5 cm iar a țesăturilor impregnate de 5/3 cm). Produsele tăiate se fixează prin presare pe țesătura suport cu proprietăți adezive.

4. Acoperirea preparatului obținut cu un strat protector

Preparatul obținut este acoperit cu un strat protector de hârtie cerată.

Plasturele transdermic realizat este caracterizat din punct de vedere al caracteristicilor specifice astfel:

- activitate antimicrobiană medie împotriva tulpinii bacteriene gram-pozitive *S. Aureus* ATCC 6538, cu zona de inhibiție de 16 mm;
- efect emolient demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- efect hidratant demonstrat cu ajutorul aparatului skin analyzer;
- eliberare prelungită a uleiului esențial de cimbru (până la 4 ore).

Bibliografie

1. http://patchexport.com/?gclid=EAIaIQobChMIImNiJt6m15wIVjMjeCh0NQwi4EAMYASA AEgJZwfD_BwE Accesat pe 03.02.2020
2. Čižinauskas, V., Elie, N., Brunelle, A., & Briedis, V. (2017). Skin Penetration Enhancement by Natural Oils for Dihydroquercetin Delivery. *Molecules* (Basel, Switzerland), 22(9). <https://doi.org/10.3390/molecules22091536>
3. Sharma, N. (2018). Organic & Medicinal Chem IJ A Brief Review on Transdermal Patches. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 7(2). <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2018.07.555707>
4. Nawaz, H., Hanif, M. A., Ayub, M., Ishtiaq, F., Kanwal, N., Rashid, N., Saleem, M., & Ahmed, M. (2017). Raman spectroscopy for the evaluation of the effects of different concentrations of Copper on the chemical composition and biological activity of basil essential oil. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.049>
5. <https://www.fitermanpharma.ro/produse/allemed-plasturi/>
6. <https://www.sinulan.ro/products/sinulan-aroma-patch-junior>
7. <https://www.otosan.com/ro/shop/nas/otosan-plasturi-balsamic/>

REVENDICĂRI

1. Procedul de realizare al plasturilor cu efect antimicrobian, emolient și hidratant **caracterizat prin aceea că** se aplică pe un suport textil din bumbac organic 100% sub formă de emulsie, ce conține: 1) 25% gumă xanthan de 1%, 10% Tween 80 de 30%, 23,25% glicerină, 4,5% apă și 2,25% ulei esențial de cimbru; 2) 50% gumă xanthan de 1%, 10% gelatină (3%), 2,25% Tween 80 de 30%, 10% glicerină, 23,25% apă și 4,5% ulei esențial de cimbru; 3) 25% chitosan de 3%, 25% agar de 3%, 1,5% Tween 80 de 30%, 9% glicerină, 35,5% apă și 4% ulei esențial de cimbru; 3) 25% chitosan de 3%, 25% agar de 3%, 1,5 % Tween 80 de 30%, 9% glicerină (3%), 35,5% apă și 4% ulei esențial de rozmarin.
2. Procedul de realizare a plasturilor cu efect antimicrobian, emolient și hidratant, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se realizează în patru faze, dintre care una de pregătire a țesăturii suport, a doua etapă constă în pregătirea matricei purtătoare de ulei esențial, a treia etapă constă în fixarea matricei purtătoare cu emulsie pe țesătura suport, iar a patra etapă constă în acoperirea preparatului obținut cu un strat protector.
3. Procedul de realizare a plasturilor cu efect antimicrobian, emolient și hidratant, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** asigură o cedare lentă (1 - 4 ore) a substanței active (ulei esențial) prin pielea intactă, rezultând o rată de absorbție sistemică prelungită și constantă în mod adecvat.

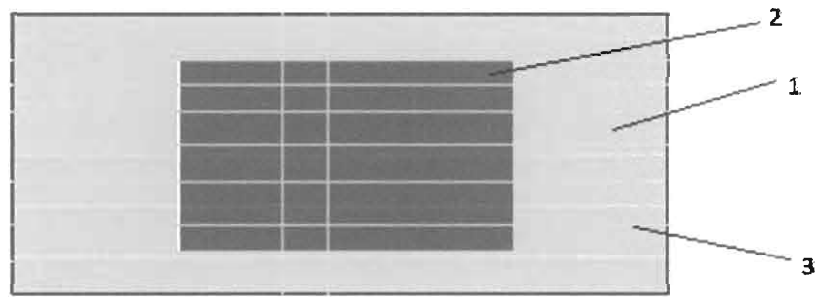


Figura 1. Structura unui plasture transdermic: 1-suport, 2-matrice, 3- hârtie protectoare

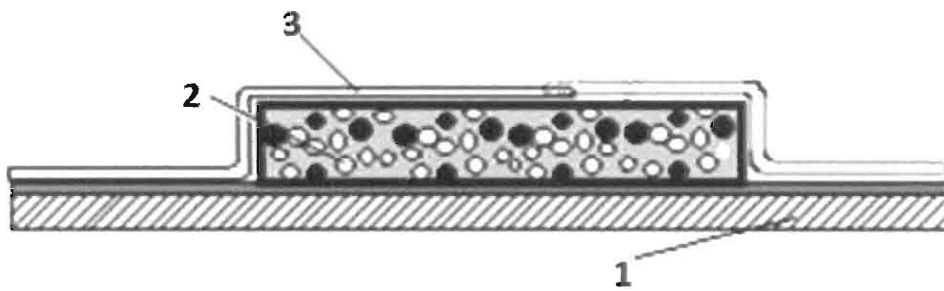


Figura 2. Schema unui plasture transdermic ce conține în matrice o emulsie de ulei esențial: 1- țesătura suport, 2- matrice polimerică, 3- hârtie de protecție

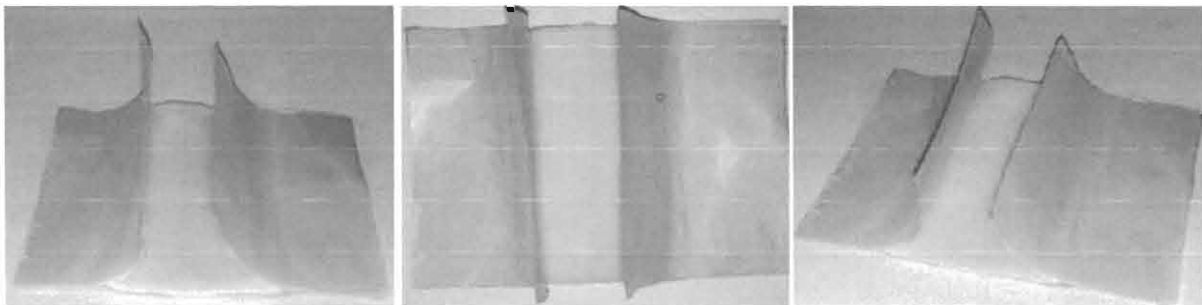


Figura 3. Imagine fotografică a unui plasture