



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00478

(22) Data de depozit: 08.08.2022

(41) Data publicării cererii:  
28.02.2024 BOPI nr. 2/2024

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",  
ALEEA GRIGORE GHICA VODA NR. 41A,  
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:  
• MARIN LUMINIȚA,  
STR.SARMISEGETUZA, NR.13, BL.J1,  
SC.A, ET.1, AP.3, IAȘI, IS, RO;  
• ANISIEI ALEXANDRU,  
STR.SERGEANT GRIGORE IOAN, NR.7,  
BL.A3, ET.11, AP.48, IAȘI, IS, RO;

• AILINCAI DANIELA,  
STR. ANASTASIE PANU, NR.23,  
BL.MUNTENIA, SC.B, AP.21, IAȘI, IS, RO;  
• CIBOTARU SANDU, STR. PRIETENIEI,  
NR.13, ET.3, AP.25, VALEA LUPULUI, IS,  
RO;  
• ANDREICA BIANCA, ȘOS.ȘTEFAN CEL  
MARE ȘI SFÂNT, NR.4, BL.A19, ET.4,  
AP.47, IAȘI, IS, RO;  
• ROSCA IRINA,  
ALEEA MIHAIL SADOVEANU, NR.59G,  
BL.C3, AP.71, IAȘI, IS, RO

## (54) NEȚESUTĂ DE CHITOSAN CU CO-ELIBERARE CONTROLATĂ DE ANTIBIOTIC ȘI PRINCIPII ACTIVE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui dispozitiv medical pe bază de nanofibre de chitosan mezoporoase pentru aplicare topică pe răni deschise. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: electrofilare a unui amestec de chitosan cu un agent de co-filare de tip polimer solubil în apă ales dintre PEO și PVA, îndepărtarea polimerului prin spălare, liofilizare în stare umedă, încărcarea uni formă a fibrelor mezoporoase rezultate cu antibiotic din soluții de etanol de

concentrație variabilă, sigilarea la suprafață a fibrelor care înglobează până la 15% antibiotic prin pulverizare cu până la 15% aldehidă bioactivă și incubare la temperatura de 37°C, rezultând un material resorbabil cu proprietăți de adsorbție a exudatului din răni și coagulare a sângelui, care înglobează controlat agenți antimicrobieni cu spectru larg de acțiune.

Revendicări: 6

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. .... a 2022 00478 .....
Data depozit ..... 08-08-2022 .....

29

## NETESUTA DE CHITOSAN CU CO-ELIBERARE CONTROLATA DE ANTIBIOTIC SI PRINCIPII ACTIVE

Prezenta inventie se refera la un dispozitiv medical destinat vindecarii ranilor, sub forma unei netesute din chitosan obtinuta prin electofilare, care inglobeaza si elibereaza controlat doi agenti antimicrobieni cu activitate complementara, pentru a atinge un spectru larg de actiune. Netesuta este resorbsorbabila si are efect de prevenire a infectarii ranilor, favorizand vindecarea lor rapida, fara a fi necesara indepartarea traumatica pentru tesutul nou format.

In literatura de specialitate au fost raportate o serie de materiale pe baza de chitosan si derivati ai acestuia care favorizeaza vindecarea ranilor: hidrogeluri, spume, spray-uri, membrane, microcapsule sau nanoparticule (Eur. J. Pharm. Biopharm. 97, 2015, 417-426; Carbohydr. Polym. 293, 2022, 119722; Eur. J. Pharm. Biopharm. 140, 2019, 100-108; 10.1016/j.ajps.2022.04.001; Inter. J. Biol. Macromol. 127, 2019, 460-475; JWC Research 30, 2021, IXi-lxxi; Adv Drug Deliv Rev. 52, 2001, 105-115). Partial, efectul de accelerare a vindecarii a fost pus pe capacitatea chitosanului de a se biodegrada in compusi cu rol de metaboliti care stimuleaza vindecarea (Carbohydr. Polym. 233, 2020, 115839). In vederea cresterii potentialului de vindecare a chitosanului sunt utilizati o serie de agenti bioactivi ca materiale de umplutura a formularilor pe baza de chitosan, de la antibioticele clasice, ex. (Int. J. Biol. Macromol. 159, 2020, 1140-1155) pana la compusi anorganici precum carbonatul de calciu (Materials 14, 2021, 3350) sau diversi compusi naturali (Int. J. Biol. Macromol. 140, 2019, 871-876, Pharmaceutics 12, 2020, 484).

Cu toate acestea, desi s-a demonstrat faptul ca chitosanul nu incetineste vindecarea ranilor, nu exista dovezi clinice clare ca acesta ar induce accelerarea lor (Adv. Skin Wound Care 34, 2021, 262-266).

Dintre materialele pe baza de chitosan, nanofibrele prezinta un interes special in vindecarea ranilor si in mod special al arsurilor, datorita faptului ca ele mimeaza bine morfologia matricii extracelulare naturale, prezinta capacitate mare de a absorbi umezeala, sunt semipermeabile si se pot mula bine pe orice suprafata (Rev. Chem. Eng. 10.1515/REVCE-2021-0003). In literatura de specialitate au fost raportate multe studii pe nanofibre din blenduri ale chitosanului cu alti polimeri, testate pentru vindecarea ranilor, cel mai des intalnite fiind cele obtinute din chitosan/PEO

(Nanoscale Research Letters 13, 2018, Art. No. 88), chitosan/PVA (Inter. Wound J. 11, 2014, 215-222), chitosan/policaprolactona (Int. J. Biol. Macromol. 205, 2022, 500-510) sau blenduri ale acestora cu diferite umpluturi (Int. J. Biol. Macromol. 156, 2020, 153-170). Inexistenta unor studii dedicate capacitatii de vindecare a fibrelor obtinute doar din chitosan, se datoreaza dificultatii de obtinere a acestora prin metode simple si reproductibile cum este metoda electrofilarii, considerata o metoda ecologica cu cost accesibil (Rev. Chem. Eg. 10.1515/REVCE-2021-0003).

O analiza a patentelor publicate pana acum arata un interes crescut pentru protejarea unor metode de obtinere a fibrelor de chitosan, multe dintre ele cu performante potrivite pentru vindecarea ranilor.

Multe astfel de patente, descriu obtinerea de fibre de chitosan sau derivati ai acestuia, prin metoda coagularii, care consta in principiu in precipitarea chitosanului dizolvat intr-o solutie acida, intr-o baie alcalina. Numarul mare de patente pe aceasta tema difera intre ele prin faptul ca utilizeaza diferite medii de dizolvare a chitosanului, solutii alcaline diferite pentru precipitare, diferite metode de turnare a solutiei de chitosan si de dispersare a fibrelor obtinute. Astfel, patentul CN105233327A descrie obtinere de fibre de chitosan prin metoda coagularii unei solutii de chitosan in acid acetic prin extrudare intr-o solutie bazica de NaOH sub agitare puternica; patentul CN102199810B foloseste ca agent de dizolvare a chitosanului un amestec de LiOH, uree, glicerol si apa; patentul WO2012136082A1 foloseste ca dizolvant al chitosanului un amestec de acid tricloracetic/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; iar patentul AU613706B2 revendica o metoda de preparare de fibre de chitina sau chitosan prin coagularea solutiilor de derivati formilati sau acetati intr-o baie cu solutie alcalina.

Patentul US 2014/0044758 A1 descrie obtinerea de netesute din fibre de chitosan si celuloza prin metoda extruderii, si proprietatile antimicrobiene ale acestora.

Patentul WO EP US CN KR EP3315144B1 descrie un process de obtinere a unei netesute fibroase pe baza de derivati de carboximetil celuloza si chitosan cu capacitate mare de absorbtie si coagulare a sangelui. Patentele CN1715465A, US 2008/0241229A1 si CN1833732A revendica dispozitive medicale sub forma de fibre de carboximetilchitosan, cu capacitate mare de adsorbție a umezelii, potrivite pentru aplicarea pe rani.

Un numar mare de patente revendica obtinerea de nanofibre de blenduri pe baza de chitosan prin metoda electrofilarii, din solutii de chitosan cu un polimer usor electrofilabil.

Astfel, multe patente (US9101508B2, RU2468129C2; CN110496247B; CN103394114B; RU2487701C2) revendica obtinerea de fibre chitosan/PEO, cand se utilizeaza chitosan cu diferite mase sau grade de acetilare, PEO de diferite mase, diferiti solventi pentru dizolvarea lor si conditii de electrofilare diferite. Patentul US9163338B2 revendica pe langa obtinerea de fibre chitosan/PEO si obtinerea de fibre chitosan/PVA si chitosan, patentul JP6424213B2 revendica obtinerea de fibre chitosan/carboximetilchitosan/PEO iar patentul US20220160935A1 revendica obtinerea de fibre de chitosan prin electrofilarea de chitosan/chitosan acetilat si spalarea chitosanului acetilat cu un agent hidrofili. Deasemenea, exista un patent (JP2008308780A) care revendica obtinerea de nanofibre de chitosan prin electrofilarea unei solutii de chitosan de masa 230 – 1810 kDa in acid trifluoracetic.

Analiza acestor patente arata clar preocuparea pentru obtinerea de fibre de chitosan cu proprietati de adsorbție si coagulare a sangelui, si prin urmare potrivite pentru vindecarea ranilor. Problema tehnica a metodei coagularii descrisa in multe patente este lipsa de control asupra dimensiunii fibrelor si dificultatea de a obtine netesuta care sa poata fi usor manipulate si aplicate. Mai mult, metoda conduce la fibre compacte, care face dificila incapsularea de alte principii active, necesare pentru dezvoltarea de bandaje care sa interactioneze cu rana pentru a grabi vindecarea acestora. Pe de alta parte, obtinerea de fibre de chitosan prin metoda electrofilarii unei solutii de chitosan, pe langa dezavantajul obtinerii de fibre compacte, prezinta si dezavantajul dificultatii de electrofilare datorita faptului ca variatii foarte mici de masa sau grad de deacetilare a chitosanului conduc la necesitatea modificarii totale a conditiilor de electrofilare si de cele mai multe ori la imposibilitatea obtinerii de fibre cu randament bun.

Inventia de fata rezolva aceste probleme, prin realizarea de nanofibre de chitosan mezoporoase, incarcate cu antibiotic si sigilate printr-o reactie de iminare cu un agent activ. Inventatorii au gasit ca prin electrofilarea unui amestec de chitosan cu un polimer usor electrofilabil solubil in apa (PEO, PVA) se obtin fibre cu diametru controlabil prin conditiile de electrofilare, iar prin indepartarea polimerului solubil in apa prin spalare urmata de liofilizarea lor in stare umeda, se obtin fibre mezoporoase, care permit incarcarea uniforma de agenti activi, in speta antibiotice. Prin iminarea la suprafata a fibrelor cu aldehide bioactive se genereaza o "sigilare" a fibrelor, care are un rol dublu. (1) Pe de o parte controleaza eliberarea antibioticului, prin deplasarea

progresiva a echilibrului de formare a unitatilor imina catre reactanti sub actiunea factorilor de mediu (ex. variatia parametrilor biochimici in exudatul ranilor, ca pH, prezenta lizozimei si concentratia ei). (2) Pe de alta parte imbunatateste activitatea fibrelor datorita proprietatilor bioactive intrinseci.

Fibrele inglobeaza pana la 15% antibiotic si sunt iminate pentru a atinge un grad de substitutie a chitosanului de pana la 15%. Gradul de incarcare cu antibiotic si gradul de substitutie a chitosanului sunt controlate de conditiile tehnice, prin varierea concentratiei medicamentului in solutia de incarcare, sau a concentratiei solutiei de aldehida bioactiva si a temperaturii de reactie. 2 g fibre mezoporoase se obtin prin electrofilarea a 150 ml solutie obtinuta prin dizolvarea a 2,1 g chitosan si 1,05 g polimer electrofilabil intr-o solutie de acid acetic glacial 80%, la temperatura camerei timp de 12 ore. Electrofilarea se face aplicand urmatoorii parametri: 7 kV; 0,4 ml/h, distanta ac-colector de 10 cm, viteza colectorului rotativ: 800 rot/min, 29 °C, RH% = 40±5, utilizand un ac de seringa cu diametrul interior de 0.8 mm. Chitosanul este de masa 126 kDa si are un grad de deacetilare de 97%. Agentul de co-filare a chitosanului este de masa mare (PEO 1000000 g/mol, PVA 98000 g/mol ).

Fibrele binare obtinute se supun indepartarii polimerului solubil in apa, aplicand un ciclu de prespalare cu solutie alcalina si un ciclu de spalare cu apa, dupa urmatoarea procedura. 2 g fibre se imerseaza intr-o baie care contine 50 ml de solutie alcalina (1% KOH) timp de 1 ora, dupa care solutia alcalina se inlocuieste in mod repetat (3 ori) cu 500 ml apa distilata pentru cate 3 ore, si in final fibrele umede se ingheata in vapori de azot lichid si se liofilizeaza.

Antibioticul se inglobeaza in fibrele de chitosan rezultate, prin imersarea a 2 g fibre in 200 ml solutie saturata de antibiotic in alcool etilic (0.01-0.1%) timp de de 24 ore, urmata de uscarea acestora intr-un incubator la 37 °C. Antibioticele care se inglobeaza in fibre: norfloxacinul, eritromicina, gentamicina, bacitracina, tetraciclina, neomicina, paromicina si acidul fusidic.

Aldehida bioactiva a fost reactionata cu chitosanul din fibre, prin aplicarea prin sprayere pe suprafata fibrelor a 66 ml solutie de aldehida (raport molar aldehida/glucozamina din chitosan 1/10) urmata de incubarea acestora la 37 °C. Aldehidele care se leaga prin iminare pe suprafata fibrelor de chitosan sunt: aldehida salicilica, nitrosalicilaldehida, citralul, vanilina, izovanilina, 5-piridoxal fosfatul, piperonalul, aldehida betulinica, acidul formil fenil boronic, benzaldehida, p-clor benzaldehida, p-fluor benzaldehida, p-brom benzaldehida si furfuralul.

Prezenta inventie prezinta urmatoarele avantaje:

-permite inglobarea personalizata de antibiotice specifice, in cantitati variabile, de la 1% pana la 15% din greutatea fibrelor, in functie de antibiograma pacientului si doza de administrare necesara.

-protejeaza antibioticul de factorii de mediu (umezeala, lumina) in interiorul fibrelor de chitosan, asigurand stocarea acestuia pe perioade lungi de timp.

-asigura eliberarea controlata a medicamentului, la cerere, in functie de variatia parametrilor exudatului in cazul ranilor, sau in functie de consumul aldehidei in procesul de inhibare a bacteriilor/fungilor in cazul inflamatiilor topice.

-pot fi aplicate pe rani deschise de dimensiuni mari prin aplicare directa sub asistenta medicala, si pe plagi de dimensiuni mici sub forma de plasturi de catre consumator.

-nu prezinta riscuri de siguranta.

In continuare se prezintă exemple de realizare care ilustrează invenția fără a o limita.

**Exemplul 1.** Intr-un pahar Erlenmayer cu dop rodat de 250 mL, prevazut cu magnet, se introduc 2,1 g chitosan, 1,05 g polimer solubil in apa si 146,5 ml solutie de acid acetic 80%, pentru a forma o solutie 2,1%. Amestecul se lasa sub agitare usoara (500 rot/min) la temperatura camerei (25 °C) timp de 12 ore (peste noapte), dupa care se incarca in cele 4 seringi (de 50 ml) ale unui sistem de electrofilare TONG LI TECH TL-PRO-BM, (Shenzhen, China) si se aplica urmatoarele conditii: 7kV; 0,4 ml/h, distanta ac-colector 10 cm, viteza colectorului rotativ: 800 rot/min, 29 °C, RH% = 40±5, utilizand un ac de seringa cu diametrul interior de 0.8 mm. Netesuta de fibre obtinuta se transfera intr-un vas de Plexiglas de 500 ml, se acopera cu 50 ml solutie de KOH 1%, se inchide vasul si se incubeaza timp de 1 ora la temperatura camerei. Acest ciclu de prespalare este necesar pentru a indeparta urmele de acid acetic utilizat la electrofilare, prevenind astfel o eventuala erodare a fibrelor in ciclul de spalare. Solutia alcalina se indeparteaza prin decantare si se inlocuieste cu 50 ml de apa distilata. Dupa 3 ore, apa se indeparteaza si se inlocuieste din nou cu 50 ml de apa distilata. Ciclul de spalare se mai repeta inca o data, dupa care fibrele se ingheata deasupra unui vas Dewar cu azot lichid si se liofilizeaza cu un sistem Labconco FreeZone Freeze Dry System (24 h, -50 °C, 0.04 mbar).

Netesuta de fibre de chitosan obtinuta (2g) se plaseaza intr-un vas de Plexiglas, se imerseaza in 200 ml solutie 0.1% de norfloxacin in etanol, se etanseaza vasul si se plaseaza intr-un incubator (Cryste Puricell 80, 37 °C, 25 rot/min) timp de 24 ore, dupa care se scot si se lasa in incubator la 37 °C timp de 24 ore, cand se obtine o incarcare cu norfloxacin de 11,5% din greutatea totala a fibrelor.

Netesuta de fibre de chitosan incarcata cu norfloxacin se plaseaza intr-un vas de Plexiglas si se sprayaza cu 66 ml solutie 0,28% de acid formil fenil boronic, 33 ml pe o parte si 33 ml pe cealalta parte, se sigileaza vasul de Plexiglas si apoi se lasa in incubator la 37 °C pentru 24 ore, cand se obtine un grad de substitutie a chitosanului cu grupari imina de 10%.

Netesuta rezultata se analizeaza din punct de vedere a abilitatii de absorbtie a exudatului, activitatii antimicrobiene si biocompatibilitatii *in vitro* si *in vivo*. In acest sens, bucati de netesuta de 1x1 cm<sup>2</sup> cantarind 5 mg se imerseaza in solutie tampon de pH diferit (7,4; 8,5; 5,5), si din timp in timp sunt extrase si cantarite pana ating greutate constanta. Se constata un comportament dependent de pH. Astfel, netesuta se umfla, crescandu-si greutatea de 15x in PBS de pH 7,4, de 13x in PBS de pH 8,5, in mai putin de 5 minute. In mediu de pH=5,5, netesuta se dizolva lent timp de 24 ore. Acest comportament demonstreaza capacitatea fibrelor de a absorbi exudat din rani si de a asigura un mediu umed propice vindecarii si pe de alta parte indica capacitatea fibrelor de a se degrada total la pH specific tesutului sanatos. Investigarea capacitatii de eliberare a norfloxacinului a fost realizata prin punerea in contact a fibrei cu bucati de hartie de filtru umectate in solutie tampon de pH caracteristic exudatului din rani. Practic, bucati de netesuta de 1x1 cm<sup>2</sup> au fost asezate pe bucati de hartie de filtru (1x1 cm<sup>2</sup>) umectate cu 10 µl de solutie tampon de pH diferit (7,4; 8,5; 9,5), si la fiecare 15 minute netesuta a fost plasata pe o alta bucata de hartie iar hartia recuperata a fost supusa analizei prin spectroscoapie UV vis (Cary 60 UV-Vis (Agilent)) pentru determinarea cantitatii de norfloxacin eliberata (masurarea absorbtiei de la 272 nm si fitare pe o curba de calibrare). Rezultatele au indicat o eliberare controlata a medicamentului timp de 8 ore, iar viteza de eliberare este controlata de pH-ul mediului de eliberare. Astfel, medicamentul se elibereaza mai rapid la pH=8,5 si 9,5 caracteristic exudatului fata de pH-ul 7,4 caracteristic fluidelor biologice. Acest fapt dovedeste ca netesuta are capacitatea de a asigura o bariera impotriva producerii de infectii, si pe de alta parte poate asigura un depozit de antibiotic pe care sa il elibereze treptat. Se face un test de verificare a acestor rezultate pe sapte tulpini de bacterii gram pozitive,

bacterii gram negative si fungi: Staphylococcus aureus ATCC25923, Escherichia coli ATCC25922, Enterococcus faecalis ATCC29212, Pseudomonas aeruginosa ATCC27583, Klebsiella pneumoniae ATCC10031, Candida glabrata ATCC20019, and Aspergillus brasiliensis ATCC9642.

**Exemplul 2.** Se lucreaza ca in exemplul 1, cu urmatoarele diferente. Incarcarea fibrelor de chitosan se face dintr-o solutie de norfloxacin 0,01%, cand se obtine o incarcare de 1% fata de greutatea totala a fibrelor. La final, testul de umflare a aratat o capacitate crescuta de absorbtie a solutie tampon, fibrele crescand-si greutatea de 21x in PBS de pH 7,4; si de 19x in PBS de pH=8,5, in timp ce eliberarea medicamentului are loc tot intr-o maniera prelungita timp de 8 ore, iar activitatea antimicrobiana este mai redusa.

**Exemplul 3.** Se lucreaza ca la exemplul 1, cu diferenta ca reactia de iminare se face cu 100 ml solutie de aldehida boronica 0,28%, pentru a atinge un grad de iminare de 15%. La final, testul de umflare a aratat modificari nesemnificative a capacitatii de absorbtie a lichidelor, si o scadere usoara a vitezei de eliberare a medicamentului, indicand o crestere a eficientei de sigilare a fibrelor cu cresterea gradului de iminare a chitosanului.

**Exemplul 4.** Se lucreaza ca la exemplul 1, cu diferenta ca norfloxacinul este inlocuit cu eritromicina, cand s-a obtinut un grad de incarcare de 15%. Gradul mai mare de incarcare a fost pus pe seama solubilitatii mai bune a eritromicinei in etanol. La final, testul de solubilitatea arata valori usor mai scazute ale gradului de umflare a netesutei (approx. 1x) si o eliberare prelungita a medicamentului.

**Exemplul 5.** Se lucreaza ca la exemplul 1, cu diferenta ca norfloxacinul este inlocuit cu gentamicina, cand se obtine un grad de incarcare de 14.5%. Testele de umflare si eliberare indica rezultate similar cu exemplul 4.

**Exemplul 6.** Se lucreaza ca in exemplul 1, cu diferenta ca aldehida boronica este inlocuita cu cinamaldehida. La final se constata ca fibrele au o capacitate de umflare mai mica, atingand o crestere in greutate de 9x in PBS 7,4, si 8x in PBS 8,5%, iar in mediu de pH=5.5 netesuta se dizolva foarte lent, cu o pierdere in greutate de 50% dupa 3 zile. Acest fapt este pus pe seama naturii hidrofobe a cinamaldehydei care limiteaza accesul moleculelor de apa in interiorul fibrelor. Natura hidrofoba a cinamaldehydei influenteaza si eliberarea norfloxacinului, care are loc intr-o maniera prelungita pe parcursul a 24 ore.



**Exemplul 7.** Se lucreaza similar ca in exemplul 1, cu diferenta ca aldehida boronica este inlocuita cu vanilina. La final se constata ca fibrele au o capacitate de umflare apropiata, cu o crestere in greutate de 14x in PBS 7,4, si de 12x in PBS de pH 8,5. In mediu de pH 5,5 fibrele se degradeaza in 24 ore.

**Exemplul 8.** Se lucreaza similar ca in exemplul 1, cu diferenta ca aldehida boronica este inlocuita cu izovanilina. La final se constata ca fibrele au o capacitate de umflare apropiata, cu o crestere in greutate de 13.5x in PBS 7,4, si de 12.5x in PBS de pH 8,5. In mediu de pH 5,5 fibrele se degradeaza in 24 ore.

**Exemplul 9.** Se lucreaza similar ca in exemplul 1, cu diferenta ca aldehida boronica este inlocuita cu salicilaldehida. La final se constata ca fibrele au o capacitate de umflare apropiata, cu o crestere in greutate de 13x in PBS 7,4, si de 12x in PBS de pH 8,5. In mediu de pH 5,5 fibrele se degradeaza in 24 ore.

**Revendicari**

1. Netesuta de fibre de chitosan ingloband antibiotic si sigilata cu o aldehida bioactiva prin iminare conform inventiei, caracterizata prin capacitatea de inglobare a unui antibiotic de pana la 15 % si sigilare cu pana la 15 % aldehida bioactiva.
2. Procedeu de obtinere de fibre de chitosan mezoporoase prin electrofilare de fibre hibride chitosan/polimer solubil in apa, urmata de indepartarea polimerului solubil in apa in mediu apos si liofilizarea fibrelor umede.
3. Netesuta pe baza de chitosan conform revendicarii 1, caracterizata prin inglobarea de cantitati variabile de antibiotic in mezoporii fibrelor prin incarcare din solutii de etanol de concentratie variabila.
4. Metoda de sigilare dinamica a fibrelor de chitosan prin reactia de iminare, realizata prin sprayerea unei solutii de aldehida peste fibrele de chitosan si incubare la 37 °C timp de 24 ore.
5. Netesuta pe baza de chitosan conform revendicarii 1, caracterizata prin inglobarea de diferite antibiotice: norfloxacin, eritromicina, gentamicina, bacitracina, tetraciclina, neomicina, paromicina si acid fusidic.
6. Netesuta pe baza de chitosan conform revendicarii 1, sigilata cu diferite aldehide: aldehida salicilica, nitrosalicilaldehida, citralul, vanilina, izovanilina, 5-piridoxal fosfatul, piperonalul, aldehida betulinica, acidul formil fenil boronic, benzaldehida, p-clor benzaldehida, p-fluor benzaldehida, p-brom benzaldehida si furfural.