



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00579**

(22) Data de depozit: **23/09/2022**

(41) Data publicării cererii:
29/03/2024 BOPI nr. **3/2024**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **ANTONIA AURORA,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI, NR.313B,
CORP C4, AP.24, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;**
• **GROSU ELENA, STR. ALMAȘU MARE
NR. 13, BL. 57, SC. 2, ET. 2, AP. 24,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **ANTONIA VASILE IULIAN,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI, NR.313B,
BL.C4, ET.2, AP.24, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **GHEORGHITA DANIELA,
ALEEA CASTANILOR, NR.7, GALAȚI, GL,
RO;**
• **DITU LIA MARA, BD.REPUBLICII, NR.183,
BL.8C1, AP.35, PLOIEȘTI, PH, RO;**
• **JILCU VIOLETA- ELENA, STR.DUDULUI,
NR.1BIS, POPEȘTI-LEORDENI, IF, RO;**
• **CIOCOIU ROBERT, STR.VINTILĂ
MIHĂILESCU, NR.18, BL.72, SC.4, ET.3,
AP.60, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **MATRICI POLIMERICE ADEZIVE DIN COMPONENTA
PANSAMENTELOR PENTRU TRATAMENTUL PLĂGILOR TIP
ESCARE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un suport polimeric din componența pansamentelor pentru tratamentul plăgilor tip escară care poate fi încărcat cu medicamente sau uleiuri esențiale și la un procedeu de obținere a acestuia. Suportul polimeric conform invenției este constituit din următoarele componente exprimate în procente masice: 40...80% poloxamer F127 sau 20...75% polivinil alcool (PVA) sau 35...65% polivinil pirolidonă (PVP) sau 30...70% alginat sau 28...49% chitosan, 2...10% carboximetil celuloza (CMC), chitin, acid hialuronic, amidon, gelatină, acid polilactic, policaprolactona, plastifiant tip glicerol sau polietilen glycol sau citrate, vitamina A și E, stabilizatori tip stearat de Zn, stearat de Ca, emulgator tip Tween 80, gumă Arabica, agent de reticulare tip glutaraldehidă, nanoparticule de Ag ca substanțe active, tetraciclină și gentamicină ca antibiotice, și uleiuri esențiale. Procedeu de obținere conform invenției constă în cântărirea materiilor prime, obținerea gelului de PVA într-un raport PVA/

$H_2O = 1 : 2$, observându-se o umectare de 75%, cu raportul substanță uscată/plastifiant = $1 : 3$, urmată de obținerea gelului de collagen utilizând raportul collagen/ $H_2O = 1 : 1$, s-au omogenizat probele prin încălzire pe baia de apă până la dizolvare completă, s-a depus soluția obținută pe suport de sziclă și pe ceramică lucioasă, obținându-se un film uniform și sfărâmicos care nu s-a desprins de suport cu grosimea cuprinsă între 0,07...0,15 mm, apoi s-a obținut matricea din PVA și collagen prin obținerea întâi a gelului din PVA + apă în raport de $1 : 2$ substanță uscată: apă, în momentul formării gelului adăugându-se collagenul și alginatul prin amestecarea continuă pe baia de apă, iar în final gelul rezultat a fost depus pe suport de ceramică lucioasă, pe pulvotex și pe hârtie siliconată.

Revendicări: 3
Figuri: 2



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2022 579
23-09-2022	
Data depozit	

14

MATRICI POLIMERICE ADEZIVE DIN COMPONENTA PANSAMENTELOR PENTRU TRATAMENTUL PLAGILOR TIP ESCARE

DESCRIERE

Prezenta invenție se referă la componentele suportului polimeric care poate fi încărcat cu medicamente sau uleiuri esențiale în scopul realizării unui dispozitiv medical tip pansament cu proprietăți de inhibare sau reducere a dezvoltării culturilor bacteriene, în timpul utilizării în contact cu zonele corpului uman afectate de leziuni deschise tip escare.

Rata globală de prevalență a ulcerelor de presiune variază de la 8% la 30%, în funcție de factorii pacientului și de setarea tratamentului. Sondajele de prevalență în instituțiile europene de îngrijire acută au constatat o prevalență generală de 18,1%, țările individuale raportând o prevalență între 8,3% și 23%. Un studiu recent din SUA a estimat prevalența ulcerului de presiune la aproximativ 13,3% în mediile de îngrijire acută și 29% până la 30% în mediile de îngrijire pe termen lung. În Australia, prevalența ulcerului de presiune este în prezent estimată la între 5% și 15% în instituțiile de îngrijire acută și între 13% și 37% în îngrijirea vârstnicilor. Aceste studii internaționale de prevalență ilustrează amploarea poverii tuturor gradelor de ulcere de presiune, cu toate acestea, variabilitatea prevalenței în situații similare sugerează că ulcerele de presiune sunt susceptibile de intervenție, cu un potențial substanțial de îmbunătățire a rezultatelor pacientului și financiare. Există o serie de sisteme de descriere a cantității de leziuni tisulare, dar ulcerele de presiune sunt în general clasificate 1, 2, 3 și 4, în funcție de profunzimea leziunii tisulare, categoria/etapa 1 fiind cea mai puțin severă, iar categoria/etapa 4 indicând distrugerea completă a țesutului, așa cum este ilustrat în Tabelul 1 (EPUAP/NPUAP 2009). Majoritatea ulcerelor de presiune apar la nivelul sacului sau calcaiului, dar ele apar frecvent și pe șold, sold, ischion, umăr, proces spinos, gleznă, deget de la picior, cap sau față.

Tabel 1. Sistemul de clasificare: National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)/European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) (2009)

Stadiul escarei	Definiție
Stadiul 1	În acest stadiu, pielea este intactă, dar de culoare roșie, culoare care nu se estompează atunci când este îndepărtată presiunea. Zona afectată poate fi dureroasă și poate prezenta schimbări de duritate (mai fermă sau mai moale) sau temperatura (mai caldă sau mai rece) în comparație cu zona inconjuroasă.
Stadiul 2	În acest stadiu, stratul de suprafață al pielii este deteriorat, formându-se o rană, superficială. Aceste escare sunt adesea roșii sau roz. În acest stadiu, escara se poate prezenta și sub forma unei vezicule, intacte sau sparte, cu sau fără secreții, fără țesut mort.
Stadiul 3	În acest stadiu, rana este mai adâncă, afectează dermul (cel de-al doilea strat al pielii) ajungând până la țesutul adipos subcutanat. În acest stadiu poate apărea necroza (țesut mort de culoare neagră sau sub forma de crustă) și se pot forma și extensii subcutanate profunde ale rănii (denumite și buzunare).
Stadiul 4	În stadiul IV al escarei, rana se extinde până la nivelul mușchilor sau chiar până la os, acesta fiind vizibil sau palpabil direct. De regulă, rana are secreție, este infectată și prezintă țesut necrozat (țesut mort, sub aspectul unei coji negre) din abundență. Buzunarele interioare ale rănii sunt frecvent prezente în acest stadiu și există o mare

posibilitate de infectie cu risc de transmitere generala (sepsis).
--

In prezent se cunosc numeroase exemple de pansamente utilizate pentru tratarea leziunilor cutanate, care vin in contact cu corpul uman pentru o perioada scurta de timp.

In ultimii ani s-au inregistrat progrese semnificative in dezvoltarea unor noi metode de optimizare a administrarii medicamentelor. Pentru a maximiza eficienta si siguranta actului medical, sistemele de administrare a medicamentelor trebuie sa aiba capacitatea de a regla viteza de eliberare (sisteme cu eliberare intarziata sau prelungita) si/sau de a dirija medicamentul catre un loc specific in corp. Sistemele eficiente trebuie sa asigure viteza dorita de administrare a medicamentelor, in doza terapeutica, spre organul tinta afectat din corp, pentru a prelungi durata actiunii farmacologice si reducerea efectelor adverse, minimizarea frecventei administrarii medicamentelor si imbunatatirea confortului pacientului.

Pentru a controla momentul la care incepe administrarea medicamentului si viteza de eliberare a acestuia, au fost elaborate trei aproximari:

- *o administrare a medicamentului cu viteza programata*: difuzia medicamentului din sistem trebuie sa urmeze un profil de viteza specific;
- *activare modulata a administrarii medicamentelor*: administrarea este activata cu ajutorul unor procese fizice, chimice sau biochimice;
- *reglarea automata prin reactie a administrarii medicamentelor*: viteza de administrare a medicamentelor este reglata prin concentratia unui agent de initiere, cum ar fi o substanta biochimica. Atunci cand concentratia agentului de initiere depaseste un anumit nivel, eliberarea medicamentului este activata. Aceasta va induce o descrestere a nivelului agentului de initiere si in final, eliberarea medicamentului este stopata.

Dezvoltarea unor materiale noi biocompatibile ia in considerare netoxicitatea, bioactivitatea si interactiunile lor in timp, atunci cand sunt integrate in mediul biologic, precum si alte proprietati prescrise, care trebuie sa corespunda aplicatiei specifice *in vivo*.

Polimerii reprezinta coloana vertebrala a sistemelor cu eliberare controlata a medicamentelor. Structura si proprietatile polimerilor pentru aplicatii medicale sunt dictate de particularitatile biochimice ale organismului, conditiile de toxicitate minima precum si de posibilitatea strabaterii membranelor biologice, in scopul atingerii, in tesuturi, a unei concentratii adecvate pentru manifestarea efectului terapeutic.

In functie de tipul aplicatiei in dispozitivele medicale cu eliberare controlata, se pot utiliza polimeri biostabili sau polimeri bioabsorbabili.

S-a stabilit ca, prin alegerea judicioasa a lantului macromolecular si a functiunilor grefate pe acesta, prin perfectarea metodelor de preparare, purificare, sterilizare si testare, nu numai ca sunt eliminate efectele nocive asupra organismului, dar se realizeaza sisteme terapeutice valoroase.

Astfel, polimerii se utilizeaza ca materiale auxiliare pentru conditionarea medicamentelor si realizarea unor forme medicamentoase adecvate. In acest caz se considera ca polimerii nu manifesta efecte terapeutice, dar influenteaza proprietatile medicamentelor prin interactiuni de natura fizica (modificarea solubilitatii, densitatii, viscozitatii, gelifiere, etc.).

Posibilitatile de sinteza a polimerilor pentru aplicatii medicale includ:

- a. polimerizarea unor monomeri bioactivi;
- b. transformarea unor polimeri cu grupe reactive, prin tratare cu:
 - medicamente;

-substante cu continut de grupe functionale, care grefate pe lantul macromolecular, asigura efectul fiziologic;

c. sinteza de polimeri cu structura similara unor compusi naturali (enzime, polipeptide, polinucleotide), de aici decurgand similitudinea de actiune;

d. sinteza de polisaruri medicamente – polimeri.

In cazul folosirii in scopuri terapeutice, polimerii trebuie sa indeplineasca anumite conditii (figura 1), ansamblul acestora asigurand realizarea efectului fiziologic dorit, toleranta buna de catre organism si diminuarea efectelor secundare.

In tabelul 2 sunt prezentati cei mai utilizati polimeri pentru obtinerea hidrogelurilor si aplicatiile lor medicale.

Tabel 2. Polimeri importanti pentru realizare hidrogeluri

Hidrogel polimeric	Aplicatii medicale
Poli (vinil alcool) [PVA] Poliacrilamida [PAAm] Poli (N-vinil pirolidona) [PNVP] Poli (hidroxietil metacrilat) [PHEMA] Poli (etilen oxid) [PEO] Poli (etilen glicol) [PEG] Poli (etilen glicol) monometil eter [PEGME] Celuloza	Hidrogeluri compatibile cu sangele
Poli (acid glicolic) [PGA], Poli (acid lactic) [PLA], PLA-PGA, PLA-PEG, Chitosan, Dextran, Dextran-PEG, policianoacrilati, acid fumaric-PEG, acid sebacic /1,3- bis(p-carboxifenoxi) propan [P (CPP-SA)]	Administrarea controlata a medicamentelor <i>Hidrogeluri biodegradabile</i>
PHEMA, PVA, PNVP, poli(etilen-co-vinil acetat), [PEVAc]	<i>Hidrogeluri nebiodegradabile</i> Neutru
Poli(acrilamid) [PAAm], poli(acid acrilic) [PAA], PMAA, poli(diethylaminoetil metacrilat) [PDEAEMA], poli(dimetilaminoetil metacrilat) [PDMAEMA]	Sensibil la pH
Poli(acid metacrilic-grefat-poli(etilen glicol)) [P(MAA-g-EG)], poli (acid acrilic-grefat-poli(etilen glicol) [P(PAA-g-EG)]	Hidrogeluri complexe
Poli(N-isopropil acrilamida) [PNIPAAm] PNIPAAm/PAA, PNIPAAm/PMAA	Sensibil la temperatura Sensibil la pH / temperatura

Aceste tipuri de polimeri au fost utilizati pentru eliberarea controlata a unor agenti terapeutici, cum ar fi: antiartimice, peptide, proteine, agenti anticancer, anticoagulanti, anticorpi, etc.

Pe langa excelentele caracteristici de biocompatibilitate, anumite hidrogeluri sunt utilizate in domeniul biomedical datorita sensibilitatii in mediu fiziologic sau biologic. In ultimii ani, numeroase cercetari s-au concentrat asupra dezvoltarii si analizei hidrogelurilor sensibile la mediu, de exemplu hidrogeluri care pot prezenta modificari ale gonflarii datorita pH-ului, temperaturii, tarii ionice, naturii agentului de gonflare sau radiatiei electromagnetice. De aceea, este important sa se cunoasca toate caracteristicile structurale ale gelurilor biomedicale.

Polimeri pentru sisteme terapeutice transdermice

Una dintre formele moderne de administrare a medicamentelor o reprezinta sistemele terapeutice transdermice care pot elibera substanta activa prin piele catre sistemul de circulatie sanguin, cu o viteza predeterminata, mentinand in acel loc concentratia clinica a substantei active, o perioada controlata de timp. In acest fel, medicamentul este in contact direct cu dermul, in vederea unei actiuni locale sau pentru o actiune generala, dupa penetrarea in diferitele straturi ale barierei cutanate.

In general, pielea este considerata ca fiind putin permeabila, dar s-a demonstrat posibilitatea transferului in organismul uman a diverselor substante active aplicate pe piele. Pentru a se realiza un transfer efectiv al medicamentului, este important sa se cunoasca unele caracteristici de baza ale pielii. Principala functie a pielii este aceea de bariera impermeabila, care protejeaza corpul impotriva substantelor straine. Pielea se compune din doua straturi importante: epiderma si derma. Epiderma are o grosime de cca 100-150 micrometri, contine cel putin trei tipuri diferite de celule active enzimatic si nu contine vase capilare. Epiderma este compusa din numeroase straturi, dintre care cel mai important pentru aplicatiile transdermice, este stratul cornos. Acesta consta din straturi de celule moarte cheratinizate, aflate la suprafata pielii si sunt denumite corneocite. Stratul cornos este adevarata bariera care mentine apa in interiorul corpului uman si substantele straine, in afara acestuia. Stratul interior de epiderma consta din acizi grasi liberi si ceramide intr-un amestec lipidic, care sustine stratul cornos. Transportul hidrofilic este dificil de atribuit naturii bogate in lipide a stratului cornos si continutului scazut in apa a acestuia; acest strat cuprinde aproximativ 40 % lipide, 40 % proteine si numai 20 % apa. Transportul lipofilic al moleculelor de medicament este facilitat de catre dizolvarea acestora in lipidele intercelulare din jurul celulelor stratului cornos. Absorbtiile hidrofilice ale moleculelor in interiorul pielii se produce prin pori sau prin deschiderile foliculilor pilosi si a glandelor sebacee, a caror suprafata este de circa 1 % din suprafata totala a pielii. Derma contine reseaua capilara, care transporta medicamentul catre sistemul circulator. Cunoasterea proprietatilor pielii, conduce la determinarea posibilitatilor de difuzie a unui medicament, cu proprietati de solubilitate in mediu lipidic si in mediu apos, prin epiderma. Transferul medicamentului prin piele se efectueaza fie prin intermediul foliculilor pilosi (substanta activa se dizolva in sebum si difuzeaza spre vasele capilare ale dermului), fie prin penetratie percutanata, care consta in dizolvarea substantei active in lichidele protidolipidice din celulele epidermei si dermei. In figura 2 este reprezentata structura pielii, asa cum rezulta din sectiunea transversala, prin straturile superioare ale ei.

Absorbtiile percutanate ale moleculelor de medicament este importanta in cazul sistemelor cu eliberare transdermala a medicamentului, deoarece principiul activ este absorbit intr-o cantitate adecvata, cu o viteza uniforma pe toata durata de folosire. In general, indata ce moleculele de medicament traverseaza bariera stratului cornos, patrunderea in interiorul straturilor dermale are loc relativ cu usurinta. La acest tip de administrare a principiilor active se apeleaza atunci cand degradarea in mediul digestiv este foarte rapida. Se elimina astfel si variatiile datorate absorbtiei intestinale, precum si efectele secundare sau de supradozaj, iar medicatia poate fi oprita in orice

moment. Interesul pentru o activitate sistemică este fondat pe posibilitatea de a evita efectul primului pasaj hepatic, cât și al unui rezervor de acumulare la nivelul pielii.

Necesitatea eliberării unei cantități de medicament, care trebuie absorbit pe unitatea de timp, a condus la realizarea unor sisteme transdermice eficiente, cu viteză controlată de cedare a medicamentelor. Ele sunt forme dozate sau dispozitive, care pot fi programate să cedeze substanța medicamentoasă cu diferite viteze, cunoscute, în vederea absorbției sistemice.

Calea de administrare cutanată a medicamentelor oferă următoarele avantaje:

- medicamentele pot fi aplicate, atunci când este cazul, direct la locul unde trebuie să acționeze;
- se permite simplificarea posologiei, ceea ce duce la creșterea confortului pacientului și la diminuarea riscurilor;
- eliminarea profilului sinusoidal al concentrației medicamentului în sânge datorat prizelor dese caracteristice formelor cu acțiune imediată;
- menținerea unei concentrații plasmatică a medicamentului în limite admise,
- creșterea selectivității acțiunii medicamentoase și diminuarea efectelor secundare, care pot apărea în cazul supradozelor;
- acțiune terapeutică susținută;
- concentrația dorită și constantă a medicamentului;
- evitarea degradării în sistemul digestiv;
- posibilitatea prevederii duratei de acțiune a medicamentului;
- eliberarea substanței active poate fi oprită în orice moment prin îndepărtarea plasturei;
- pacientii suporta bine acest tip de terapie;
- reducerea semnificativă a costului tratamentului.

Sistemele terapeutice transdermice, sau plasturii transdermici, reprezintă o alternativă importantă pentru medicamente caracterizate prin:

- posibilitate redusă de administrare pe cale orală;
- administrare parenterală invazivă;
- eficiență redusă pentru formulările uzuale;
- indice terapeutic limitat sau inconveniente legate de metoda de formulare;
- efecte nedorite datorită solubilității reduse în ser a substanței active;
- efect asupra primului pasaj al metabolismului hepatic.

Administrarea medicamentelor pe cale cutanată poate fi utilizată și pentru tratamente prelungite.

Sistemele cu eliberare controlată a medicamentelor tip monolit cuprind:

- un strat protector superior constând dintr-un polimer termoplastic, impermeabil la substanța activă;
- un strat care reprezintă matricea polimerică dintr-un material cum ar fi: polimetacrilat, poliuretan, polivinilpirolidonă, etilceluloză, poli(vinil alcool), în care este dispersată substanța activă, ce urmează să vină în contact cu pielea.

Viteza de eliberare a substanței active din dispozitiv este controlată de structura matricii polimerice. În acest sistem, viteza de eliberare a medicamentului scade în timp, pe măsura ce medicamentul se epuizează la contactul matricii cu pielea.

Medicamentul și excipienții pot fi dizolvați sau dispersați în matricea polimerică, în funcție de cantitatea, care trebuie eliberată. Dacă aditivii trebuie să fie și să rămână dizolvați, atunci alegerea adezivului este determinată numai de caracteristicile de solubilitate. Toate sistemele trebuie să nu absoarbă umezeala, adică să aibă o viteză de transmitere a vaporilor,

scazuta. Izolarea termica nu este necesara. De aceea, in mod curent, se utilizeaza filme multistrat, poliesteri, PET, poliolefine (polietilena de joasa densitate) sau elastomeri.

Polimeri pentru adezivi sensibili la presiune (PSA)

Un astfel de adeziv este un material care adera foarte usor sub simpla apasare a degetului, este neagresiv si permanent lipicios, exercita o forta de fixare puternica, iar cand este indepartat de pe o suprafata neteda nu trebuie sa lase reziduuri. Aderenta implica o curgere ca a unui lichid, determinand umectarea suprafetei pielii dupa aplicarea presiunii, iar dupa indepartarea presiunii adezivul ramane in aceeasi stare. Pentru a avea o forta masurabila a unei legaturi adezive, energia elastica trebuie acumulata in timpul procesului de rupere a legaturii. Prin urmare, aderenta sensibila la presiune este o caracteristica a unui material visco-elastic. Echilibrul dintre curgerea vascoasa si cantitatea de energie elastica inmagazinata determina utilitatea unui material adeziv sensibil la presiune.

Adezivii pe baza de acril, poliizobutilena si silicon sunt cei mai utilizati in proiectarea plasturilor transdermici.

Polimeri pentru stratul inferior

Cand se proiecteaza stratul inferior trebuie sa se tina seama de asigurarea rezistentei chimice. Trebuie luata in considerare compatibilitatea excipientilor. Datorita contactului prelungit intre stratul inferior si excipientii se poate produce extractia aditivilor de penetrare prin strat. Cel mai confortabil strat inferior poate prezenta modulul de elasticitate mic sau flexibilitatea foarte mare, buna transmisie a oxigenului si viteza mare de transmisie a vaporilor si umiditatii.

Polimeri pentru stratul care se indeparteaza

In timpul depozitarii pasturile este acoperit cu un strat protector, care se indeparteaza inainte de aplicarea pe piele. Datorita contactului direct cu sistemul de eliberare, trebuie indeplinite anumite cerinte privind inertia chimica si permeatia medicamentului. Stratul care se indeparteaza poate fi produs din fluoropolimeri.

Substante active medicamentoase

Substantele active medicamentoase utilizate in tratarea diferitelor afectiuni pot fi clasificate astfel:

- hidrophile prezinta afinitate moleculara pentru apa, avand tendinta de a se dizolva in apa, a se amesteca cu apa sau de a absorbi apa;
- hidrofobe, prezinta afinitate pentru substante uleioase, facandu-le lipofile.

La realizarea sistemelor cu eliberare controlata substanta biologic activa este immobilizata intr-un transportor, in general un material polimeric. Acest sistem polimeric trebuie sa prezinte un echilibru hidrofil / hidrofob, o incarcare corecta cu substanta activa si biocompatibilitate.

Avantajul utilizarii acestor sisteme consta in mentinerea concentratiei dorite a medicamentului la nivelul terapeutic pe o perioada predeterminata si dirijarea medicamentului catre locul de actiune, evitand efectele secundare.

Utilizarea biopolimerilor pentru realizarea de pansamente antimicrobiene si progresele inregistrate pe piata industriei biomedicale au condus la noi provocari privind imbunatatirea continua a biocompatibilitatii si biofunctionalitatii lor. Pansamentele nu trebuie sa produca disconfortul pacientului prin modificari in tesutul cu care vin in contact, cum ar fi reactii trobogene, alergice si toxice. De-a lungul timpului, au fost efectuate numeroase cercetari privind minimizarea acestor efecte nedorite.

Tratamentul ranilor infectate constituie o preocupare majora in asistenta medicala, intrucat aceste tipuri de afectiuni creaza durere si suferinta pacientilor in cauza. Complicatiile

aparute pot fi foarte costisitoare datorita faptului ca se prelungeste foarte mult sederea pacientilor in spital. Si totusi, tratamentul plagilor deschise este limitat de numarul in crestere a tulpinilor bacteriilor rezistente la antibiotice. Ca atare prescriptia de antibiotice este diminuată dar nu se renunta in totalitate la acest tip de tratament. Prin urmare, se adopta un tratament alternativ prin utilizarea pansamentelor incarcate cu principii active cu rol de stimularea cresterii tesuturilor si agenti antimicrobieni cum ar fi: uleiuri esentiale sau nanoparticule de argint.

Astfel, brevetul relateaza despre incercarile de combatere a infectiilor din zona escarelor, prin utilizarea unor uleiuri esentiale sau substante active medicamentoase.

Obiectivul inventiei il constituie realizarea suportului polimeric – medicament / ulei esential ale pansamentelor pentru tratamentul plagilor de tip escare.

Cei mai raspanditi compusi atunci cand se face referire la pansamentele functionale pentru plagi sunt agentii antimicrobieni. Acesti agenti confera proprietati antimicrobiene pansamentelor si sunt impartiti in trei grupe: antibiotice (de exemplu: tetraciclina, gentamicina), materiale biologice naturale (de exemplu: uleiuri esentiale, miere) si nanoparticule (de exemplu: argint, aur). Biomaterialele naturale si sintetice sunt doua categorii principale de biomateriale utilizate pentru pansamentele ranilor. Cele mai frecvent intalnite biomateriale naturale utilizate pentru pansamente sunt colagenul, acidul hialuronic, chitina, chitosanul, amidonul, gelatina si alginatul. Aceste tipuri de pansamente sunt mai bune in ceea ce priveste biocompatibilitatea, activitatea antibacteriana, antioxidarea, hemostaza si promovarea vindecarii. Caridade si colab. au dezvoltat membrane groase de sine statatoare realizate din pelicule multistrat de alginat si chitosan. Ei au ajuns la concluzia ca aceste membrane sunt biocompatibile si foarte stabile intr-un tampon fiziologic, oferind noi perspective pentru vindecarea ranilor si aplicatiile de inginerie tisulara. Cu toate acestea, pansamentele pe baza de polimeri sintetici pot oferi un spectru mai larg de proprietati mecanice in comparatie cu pansamentele naturale pentru rani. Acidul poliilactic (PLA), policaprolactona (PCL) si polietilenglicolul (PEG) sunt exemple de polimeri sintetici care au fost studiat pe scara larga pentru aplicatiile de pansament pentru plagi. Intr-un studiu dezvoltat de Bardania et al., noua strategie de utilizare a nanoparticulelor de argint sintetizate (AgNP) incorporate in nanofilmul PLA/PEG a aratat rezultate promitatoare. Nanoparticulele de argint biocompatibile au fost sintetizate folosind extract de Teucrium polium ca agent reductor, abordare care sa dovedit a fi eficienta si rentabila. Nanofilmul a afisat proprietati antimicrobiene si antioxidante promitatoare, avand un potential puternic ca pansament pentru rani. Atat biomaterialele naturale, cat si cele sintetice au avantaje si dezavantaje si de aceea studiile de cercetare se concentreaza acum pe combinarea diferitelor tipuri de polimeri pentru a imbunatati proprietatile de vindecare a ranilor, a controla biodegradarea si eliberarea medicamentelor. Amalraj si colab. a dezvoltat filme biocompozite prin incorporarea uleiului esential de piper negru si ulei esential de ghimbir in alcool polivinilic (PVA), guma arabica (GA) si chitosan (CS). Obtinute prin metoda de turnare cu solvent, filmele biocompozite au prezentat proprietati mecanice imbunatatite cu stabilitate la caldura imbunatatita, precum si activitate antibacteriana impotriva bacteriilor gram-pozitive si gram-negative.

Biomaterialele pentru aplicatiile de vindecare a ranilor pot fi imbogatite cu diferiti compusi bioactivi uleiuri esentiale, care pot accelera procesul de regenerare. Pansamentele bioactive au capacitatea de a ceda substante active (antibiotice, peptide, medicamente, vitamine, factori de crestere etc.) in mediul ranii pentru a imbunatati procesul de vindecare. Pansamentele interactioneaza direct cu zona plagii, promovand procesul de regenerare. Aceste interactiuni includ indepartarea exudatului excesiv, oferind un mediu umed in plagii si prevenirea infectiilor.

Important este ca pansamentele interactive sunt favorabile pentru procesul de re-epitelizare datorita concentratiei mai bune de oxigen si controlului pH-ului. Toate caracteristicile mentionate ale pansamentelor optimizeaza procesul de regenerare a pielii. Se cunosc dispozitive medicale sub forma de particule de microgel reticulabile, gonflabile cu apa, constand din proteine si biopolimeri pe baza de proteine, care sunt pseudoplastici, curg intr-un mediu apos sub forte de forfecare si acopera spatiile goale ale tesuturilor, organelor si ranilor. Particulele de microgel pot fi injectate, pulverizate, acoperite sau implantate si pot, de asemenea, sa inconjoare un tesut substituit, iar particulele de microgel se refera la particulele de microgel care se agregheaza ca un singur grup de microgel atunci cand fortele de forfecare sunt indepartate. Particulele de microgel functioneaza ca o matrice vascoelastica care sustine cresterea, viabilitatea si proliferarea celulelor.

Se cunoaste utilizarea uleiurilor esentiale si a substantelor active medicamentoase pentru prevenirea si/sau tratarea infectiilor cu *S. epidermitis*, in special din proceduri medicale invazive, de ex. inserarea cateterelor. De asemenea in brevetul respectiv se arata ca utilizarea clorhexidinei in combinatie cu ulei esential de eucalipt prezinta o activitate antimicrobiana surprinzator de buna impotriva bacteriilor *S. epidermidis* si a biofilmelor de *S. Epidermidis*. Se considera ca aceasta combinatie este utila pentru prevenirea si /sau tratarea infectiilor generate de bacteria *S. Epidermidis*, in special in proceduri medicale invazive de ex. inserarea cateterelor.

Se cunoaste utilizarea uleiurilor esentiale in diferite compozitii pentru tratarea ranilor. Astfel brevetul CN 109745175 prezinta o metoda de preparare a pansamentului cu nanofibre. Metoda include etapele de amestecare si dizolvare a gelatinei, a unei solutii de acid acetic, a uleiului esential de menta si a uleiului esential de musetel pentru a obtine o solutie de filare. Brevetul CN 104784743 prezinta o metoda de preparare pentru pansamentul pe baza de chitosan aromatic si bacteriostatic. Metoda de preparare cuprinde urmatoarele etape: amestecarea uleiului esential de arbore de ceai, a uleiului esential de mentol si folium artemisiae argyi in functie de o anumita proportie pentru a obtine un agent bacteriostatic aromat natural. Brevetul US 2011104243 prezinta o compozitie de consistenta unei paste realizata din substante naturale, pentru vindecarea taieturilor, vanatailor, ranilor si altele asemenea de pe piele. Componentii sunt o pudra foarte fina de curcuma longa (turmeric), ulei esential de lavanda si glicerol. Brevetul US 2015030708 prezinta compozitie pentru tratarea ranilor, ranilor, arsurilor si a altor tesuturi dermice traumatizate si leziuni ale pielii cuprinzand guma *Boswellia*, gel, rasina sau extract, ulei de arbore de ceai (ulei de *Melaleuca*), un gel de aloe, rasina, latex sau extract si ulei de lavanda. Compozitia poate fi incorporata intr-un dispozitiv medical, cum ar fi un pansament pentru rani sau un bandaj, sau formulata intr-un preparat topic cum ar fi un unguent, lotiune sau crema.

Se cunoaste utilizarea plastifiantilor tip polietilen glicol, glicerol, citrati in compozitii polimerice pentru aplicatii in pansamente pentru tratarea diferitelor plagi deschise.

Se cunosc utilizari ale uleiurilor esentiale ca agenti antimicrobieni pentru a fi utilizate in ingineria tesuturilor si vindecarea ranilor.

Prezenta inventie ofera solutii pentru obtinerea unor dispozitive tip matrice polimerica adeziva pentru pansamente utilizate in tratamentul plagilor de tip escare, cu proprietati antimicrobiene si de biocompatibilitate. Aceste caracteristici se intentioneaza a se pastra pe o perioada de depozitare pe termen lung a dispozitivelor. Se prezinta recepturi imbunatatite prin introducerea plastifiantilor biocompatibili, vitaminelor si substantelor active antimicrobiene tip antibiotice si uleiuri esentiale. Pansamentele realizate in cadrul brevetului pot fi utilizate la tratamentul leziunilor cutanate deschise tip escare, ulcere de presiune, incizii, etc. Procedul de amestecare in

solutie a componentilor ofera avantajul utilizarii de materiale multiple care sa genereze proprietati fizico-chimice si biologice superioare necesare in utilizarea corespunzatoare. De asemenea, amestecarea componentilor are loc eficient pana la omogenizarea completa a materialului nou obtinut.

Conform inventiei suportul polimeric pentru inglobarea substantelor active este compus dintr-un polimer hidrosolubil tip: poloxamer F127 care poate fi utilizat in proportie de 40...80% gr, sau polivinil alcool (PVA) care poate fi utilizat in proportie de 20 ...75% gr, sau polivinil pirolidona (PVP) care poate fi utilizat in proportie de 35...65% gr, sau alginat care poate fi utilizat in proportie de 30...70%gr, sau chitosan care poate fi utilizat in proportie de 28...49% gr, carboximetil celuloza (CMC) care poate fi utilizat in proportie de 2...10% gr, chitin, acid hialuronic, amidon, gelatina, acid polilactic, policaprolactona, plastifiant tip glicerol, sau polietilen glycol, sau citrate, vitamine: vitamina A , vitamina E, stabilizatori tip stearat de zinc, stearat de calciu, emulgator tip Tween 80, guma Arabica, agent de reticulare tip glutaraldehida, substante active tip nanoparticule de argint, antibiotic (tetraciclina, gentamicina) si uleiuri esentiale.

Scopul prezentei inventii este acela de a crea suport polimeric pentru inglobarea substantelor active medicamentoase si uleiuri esentiale, cu proprietati imbunatatite de biocompatibilitate, activitate antibacteriana, antioxidare, hemostaza si initierea vindecarii, ca parte integranta din pansamente pentru tratarea leziunilor deschise tip escare si ulcere de presiune.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia se refera la obtinerea matricii polimerice constituit din unele recepturi pe baza de polivinil alcool, polivinil pirolidona, carboximetil celuloza cu biocompatibilitate imbunatatita datorita utilizarii plastifiantilor tip glicerol si polietilen glicol, care prezinta difuzie redusa prin masa polimerului, utilizarii vitaminelor si utilizarii substantelor active medicamentoase si uleiurilor esentiale ca agenti antimicrobieni pentru impiedicarea aderenței si formării de colonii ale microorganismelor din mediul biologic cu care vin in contact. In prezenta inventie uleiurile esentiale au fost introduse in suportul polimeric prin amestecare fizica cu materialul compozitiei sau au fost incapsulate in alginat de sodiu si apoi au fost introduse in masa polimerica prin amestecare fizica. Incapsularea uleiurilor esentiale a avut ca scop eliberarea controlata a acestora in mediul cu care vin in contact.

Gradul de noutate il constituie realizarea a doua tipuri de suport polimeric:

- suport polimeric in care substantele active: tetraciclina, uleiuri esentiale au fost adaugate in masa materialului prin amestecare fizica
- suport polimeric in care au fost adaugate microcapsule cu ulei esential si amestecate usor cu masa materialului.

Recepturile realizate, studiate comparativ si compozitiile lor sunt prezentate in tabelul urmator:

Tabel 3. Compozitii experimentale

Cod receptura/ Component	A ₁ [%]	A ₂ [%]	A ₃ [%]	A ₄ [%]
PVA	22	22	37	-
Colagen	25	20	-	27
Apa	15	25	-	15
Glicerina	-	12	20	15
Alginat	13,5	16,5	38,5	38,5

Ulei esential de cimbru	3	3	3	3
Carbopol	1,5	1,5	1,5	1,5

Suportul polimeric obtinut pe baza de biopolimeri, plastifianti, aditivi si substante active antimicrobiene este destinat fabricarii de pansamente pentru tratarea leziunilor cutanate tip escare.

MOD DE LUCRU

Realizarea matricii polimerice presupune parcurgerea urmatoarelor etape:

- cantarire materii prime pe balanta analitica;
- obtinere gel de PVA: s-au efectuat experimentari in scopul obtinerii gelului de PVA, utilizand ca plastifiant apa : PVA : H₂O = 1:2 Se observa o umectare de circa 75%.
- s-a stabilit ca raportul 1:3 (substanta uscata / plastifiant) corespunde scopului propus.
- obtinere gel de colagen utilizand raportul colagen / H₂O = 1: 1(proba C₀).
- s-au omogenizat probele prin incalzire pe baie de apa pana la dizolvare completa. S-a depus solutia obtinuta pe suport de sticla si pe ceramica lucioasa, obtinandu-se un film de grosime cuprinsa intre 0,07 - 0,15 mm. Filmul rezultat a fost uniform ca grosime, sfaramicios si nu s-a desprins de pe suport.
- obtinere matrice din PVA si colagen: s-a realizat receptura A₁ prin folosirea rapoartelor PVA : colagen = 1:1 si substanta uscata : apa = 1:2.
- s-a amestecat PVA + colagen (uscata) si apoi s-a adaugat apa. S-a omogenizat receptura pe baie de apa prin incalzire treptata. S-a observat separarea unei solutii de colagen in timpul formarii gelului. S-a continuat incalzirea prin agitare continua si intensa rezultand un gel omogen care se separa totusi prin racire colagenul.
- s-a realizat o noua proba prin schimbarea ordinii de introducere a componentilor in receptura si anume:
- s-a obtinut initial gelul din PVA + apa in raport de 1:2 substanta uscata: apa.
- in momentul formarii gelului de PVA, s-au introdus colagenul si alginatul prin amestecarea continua pe baie de apa.
- s-a depus gel pe suport de ceramica lucioasa, pe pulvotex si pe hartie siliconata.

Probele sunt analizate din punct de vedere al gradului de dizolvare, citotoxicitate, cinetica de eliberare „*in vitro*”.

Metoda de evaluare a cineticii de eliberare „*in vitro*” in scopul determinarii constantei de viteza de cedare si a profilelor cinetice integrale, prevede aparatul de dizolvare tip SOTAX AT 7, conform Farmacopeei USP 24. Acest aparat este compus dintr-un vas prevazut cu un agitator cu paleta, iar la partea inferioara, in locul cosuletului rotitor se afla un disc din otel inoxidabil cu un inel pentru fixarea probei, pe care se aseaza sistemul transdermic. Ansamblul nu trebuie sa absoarba, reactioneze sau sa interfereze cu proba supusa testarii. Temperatura trebuie mentinuta la 32 ± 0,5°C. In timpul testarii distanta dintre paleta amestecatorului si suprafata discului trebuie sa fie 25 ± 2 mm. Vasul poate fi acoperit in timpul testelor, pentru a minimiza evaporarea. Discul mentine proba orizontal si poate fi positionat astfel incat suprafata de eliberare sa fie paralela cu partea inferioara a lamei paletii.

In tabelul 4 sunt prezentate rezultatele experimentale ale eliberarii substantei active *in vitro*, obtinute cu ajutorul aparatului Sotax. Din valorile absorbantei la lungimea de unda λ = 296 nm s-a calculat valoarea medie a concentratiei de ulei esential de cimbru, pe 100 cm² de proba, cu masa de 32,95 mg.

Tabel 4. Rezultatele analitice obtinute in procesul de cedare "in vitro" aplicat sistemului matrice polimerica cu ulei esential de cimbru.

Timp [h]	Masa de ulei esential de cimbru cedat, [mg / 100 cm ² STT]	Concentratia de substanta activa cedata [%]
1	29,4	91,870
2	29,8	93,125
3	31,7	99,060
4	31,7	99,060
24	32,9	99,850

Evaluarea citotoxicitatii „in vitro” a materialelor polimerice care s-au asociat cu proteina colagen, in variante experimentale, comparativ cu martorul M, s-a efectuat pe culturi de celule utilizand tehnica cultivarii in suspensie. In acest scop s-au folosit culturi de celule provenite de la embrion uman, cultivate in mediu DME (Essential Medium Dulbecco) continand 10% ser fetal bovin. Timpul de cultivare a fost de 96 ore.

In vederea testarii in culturi celulare, fragmente din probe (dimensiuni de 2 x 1 mm) au fost ambalate si sterilizate cu oxid de etilena. Pentru fiecare proba s-au folosit cate 3 placute Petri, in care in prealabil s-au repartizat cate 2 ml de mediu de cultura. In fiecare placa s-a pipetat suspensia celulara la o densitate de 100 000 celule/ml. Placutele astfel pregatite s-au incubat la 37°C, in atmosfera de CO₂ (conc. 5%) timp de 96 ore si li s-a urmarit zilnic evolutia prin examinare la un microscop optic. In scopul examinarii histologice probele s-au fixat in tampon Bouin, s-au deshidratat cu alcool etilic si s-au colorat *in toto* prin metoda von Gieson.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Brevet US 8784402
- [2] Donlan, R.M. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* **2002**, *9*, 891-890.
- [3] Additive Synergy in Flexible PVC Nanocomposites for Wire and Cable Applications - Gowri Dorairaju - Google Books
- [4] PVC Handbook, Charles E. Wilkes, Charles A. Daniels, James W. Summers, ISBN 3-446-22714-8
- [5] Brevet US 5848995
- [6] Brevet US 5165952
- [7] Brevet US 4999210
- [8] Antimicrobial Modifications of Polymers <http://dx.doi.org/10.5772/56222>
- [9] Brevet USP 5538510
- [10] Brevet EP0669142

REVENDICARI

1. Recepturi polimerice biocompatibile, pe baza de PVA, PVP, alginat, CMC caracterizata prin aceea ca rezulta prin amestecare in solutie apoasa a componentilor conform modului de lucru prezentat.
2. Recepturi polimerice antimicrobiene, biocompatibile, pe baza de PVA, PVP, alginat, CMC, ca in revendicarea 1, pentru utilizarea ca matrice polimerica adeziva in producerea pansamentelor de tratare escare, caracterizata prin aceea ca prezinta proprietati antimicrobiene, datorita utilizarii substantei active ulei esential de cimbru.
3. Procedeu de obtinere a recepturii polimerice antimicrobiana si biocompatibila pentru utilizarea ca matrice polimerica adeziva in producerea pansamentelor de tratare escare, definita in exemplul 2 caracterizata prin aceea ca, uleiul esential este introdus prin amestecare fizica intr-o matrice polimerica conform revendicarii 1.



DESENE EXPLICATIVE

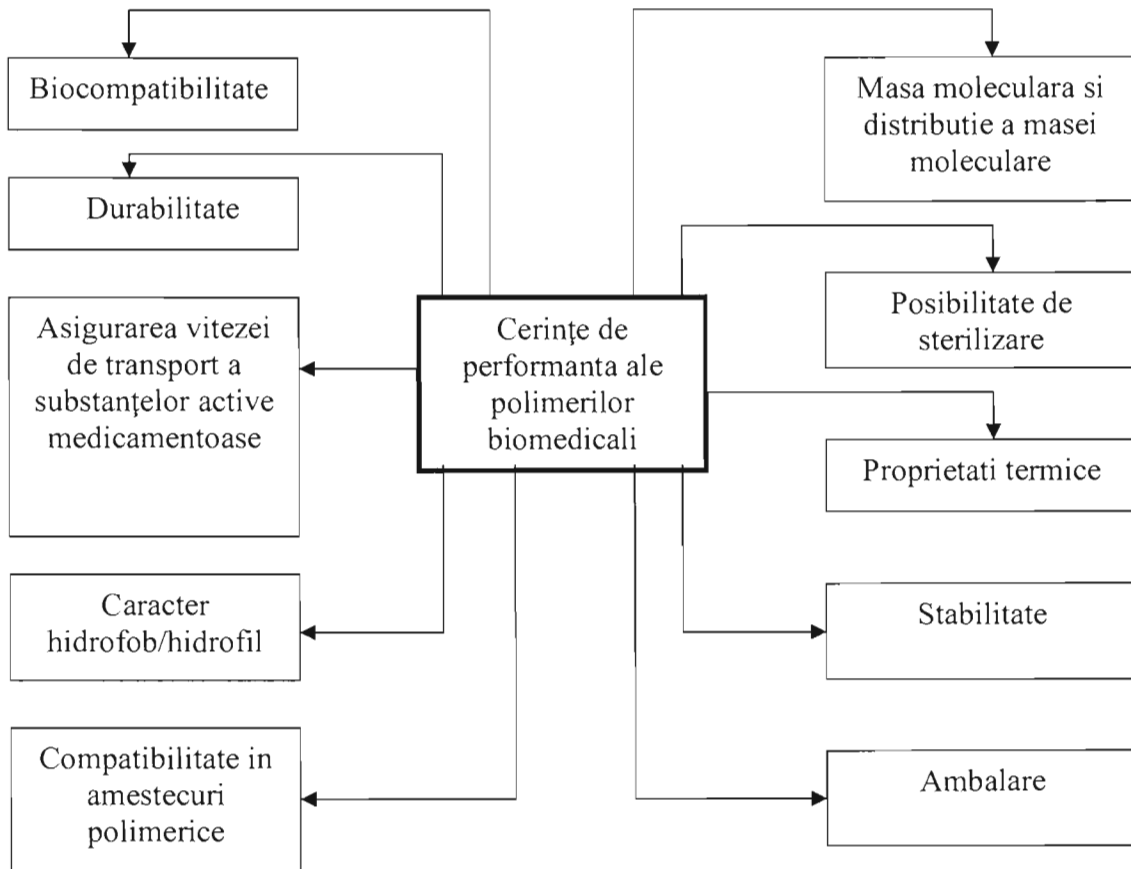


Figura 1. Cerinte de performanta ale polimerilor medicali

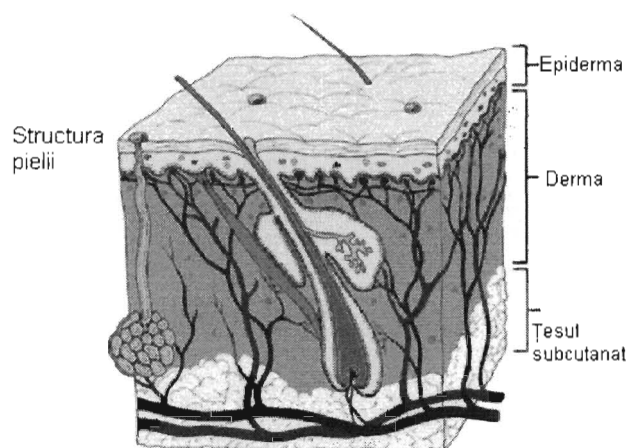


Figura 2. Schema sectiunii transversale prin stratul superior al pielii umane, compusa din: epiderma si derma, impreuna cu glande sudoripare si foliculii pilosi