



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00580

(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:  
• ANTONIAC 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;  
• ANTONIAC 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;  
• RAICIU ANCA- DANIELA, STR.LEREȘTI,  
NR.5, BL.A, SC.4, AP.52, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO

*Această publicație include și modificările descrierii,  
revendicărilor și desenelor depuse conform art. 35 alin.  
(20) din HG nr. 547/2008*

(54) **SUPORT POLIMERIC-MEDICAMENT/ULEI ESENȚIAL  
PENTRU PANSAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL  
PLĂGILOR DE TIP ESCARE**

(57) Rezumat:

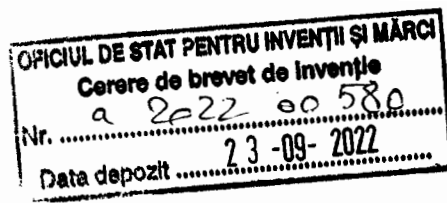
Invenția se referă la un suport polimeric - medicament/ulei esențial pentru pansamentele utilizate în tratamentul plăgilor de tip escare și la un procedeu de obținere a acestuia. Suportul polimeric conform invenției este constituit din următoarele componente exprimate în procente în greutate: 40...80% poloxamer F127 sau 20...75% polivinil alcool (PVA) sau 35...65% poli-vinil pirolidonă sau 30...70% alginat sau 28...49% chitosan, în amestec cu 2...10% carboximetil celuloză (CMC), chitin, acid hialuronic, amidon, gelatină, acid polilactic, policaprolactonă, plastifiant tip glicerol sau polietilen glycol sau citrat, vitamina A și E, stabilizatori tip stearat de zinc, stearat de calciu, emulgator tip Tween 80, gumă Arabică, agent de reticulare tip gluta-

ralaldehidă, substanțe active tip nanoparticule de Ag, antibiotic (tetraciclină, gentamicină) și uleiuri esențiale. Procedeu de obținere conform invenției constă în obținerea unei recepturi polimerice antimicrobiene prin introducerea uleiului esențial sau substanței active medicamentoase tetraciclina, fie prin amestecare fizică în suportul polimeric, fie uleiul esențial este încapsulat în microcapsule prin metoda emulsiei, iar microcapsulele sunt încărcate în suportul polimeric.

Revendicări inițiale: 4  
Revendicări amendate: 2  
Figuri: 5

*Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, 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).*





## SUPORT POLIMERIC-MEDICAMENT/ULEI ESENTIAL PENTRU PANSAMENTE UTILIZATE IN TRATAMENTUL PLAGILOR DE TIP ESCARE

### DESCRIERE

Prezenta invenție se refera la componentele suportului polimeric care poate fi incarcat cu medicamente sau uleiuri esentiale in scopul realizarii unui dispozitiv medical tip pansament cu proprietati de inhibare sau reducere a dezvoltarii culturilor bacteriene, in timpul utilizarii in contact cu zonele corpului uman afectate de leziuni deschise tip escare.

In prezent, din cauza stresului si a alimentatiei inadecvate, sanatatea unui numar considerabil de oameni este grav afectata de bolile cardiovasculare si diabet, care in stadii avansate pot duce la complicatii de necontrolat. Aparitia escarelor in cazul accidentului vascular cerebral sau ulcerelor de presiune datorate diabetului, la nivel mondial constituie a treia cea mai scumpa boala. Pacientii se confrunta cu o activitate fizica redusa, capacitatea redusa de a se hrani, incontinenta urinara si fecala, precum si scaderea starii de constienta. Nu in ultimul rand, escarele si ulcerul de presiune duc la dureri aproape insuportabile, mai ales la pacientii imobilizati. Ulcerele de presiune sau escarele sunt leziuni ale pielii care pot fi clasificate in tipurile 1, 2, 3, 4, in functie de adancimea leziunii tisulare. Tipul 1 reprezinta stadiul cel mai putin sever, iar tipul 4 reprezinta distrugerea completa a tesutului. Se estimeaza ca anual mortalitatea datorata complicatiilor acestor boli a crescut de 2-6 ori mai mult decat din cauza altor boli. Din aceste motive este important sa se gestioneze escarele si ulcerul de presiune, pentru a estima durata inchiderii plagii, deoarece multe rani nu se inchid in timpul spitalizarii. Prin urmare, controland zona afectata a pielii, se pot obtine informatii obiective si reproductibile, care pot oferi prognosticul de vindecare.

Ulcerul de presiune reprezinta o problema de siguranta a pacientilor recunoscuta la nivel international, care se estimeaza ca afecteaza 2,5 milioane de oameni anual. Dezvoltarea ulcerelor de presiune la orice pacient este o complicatie grava care are ca rezultat durere, scaderea calitatii vietii si cheltuieli semnificative atat de timp, cat si de bani pentru industria sanatatii. Cunoscute si sub denumirea de leziune de presiune, ulcere de decubit sau escare sunt o leziune localizata a pielii, tesutului subiacent sau ambelor, care apar de obicei peste o proeminenta osoasa, ca rezultat al presiunii sau presiunii in combinatie cu efort de forfecare. Factorii de risc intrinseci pentru dezvoltarea ulcerelor de presiune includ inaintarea in varsta, alimentatia deficitara, perfuzia si oxigenarea deficitara, in timp ce factorii de risc extrinseci includ umiditatea crescuta, forfecarea si frecarea. Leziuni tisulare ireversibile pot aparea la un pacient vulnerabil cu o presiune neintrerupta de pana la 30 de minute. In plus, contactul excesiv al pielii cu fluidele ii afecteaza functia de bariera, provoaca macerarea si un risc crescut de aparitie a ulcerelor de presiune.

Rata globala de prevalenta a ulcerelor de presiune variaza de la 8 % la 30 %, in functie de factorii pacientului si de setarea tratamentului. Exista o serie de sisteme de descriere a cantitatii de leziuni tisulare, dar ulcerul de presiune sunt in general clasificate 1, 2, 3 si 4, in functie de profunzimea leziunii tisulare, categoria/etapa 1 fiind cea mai putin severa, iar categoria/etapa 4 indicand distrugerea completa a tesutului, asa cum este ilustrat in Tabelul 1. Majoritatea ulcerelor

de presiune apar la nivelul sacrului sau calcaiului, dar ele apar frecvent si peste cot, sold, ischion, umar, proces spinos, glezna, deget de la picior, cap sau fata.

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

Stadiul escarei	Definitie
Stadiul 1	In acest stadiu, pielea este intacta, dar de culoare rosie, culoare care nu se estompeaza atunci cand este indepartata presiunea. Zona afectata poate fi dureroasa si poate prezenta schimbari de duritate (mai ferma sau mai moale) sau temperatura (mai calda sau mai rece) in comparatie cu zona inconjuratoare.
Stadiul 2	In acest stadiu, stratul de suprafata al pielii este deteriorat, formandu-se o rana, superficiala. Aceste escare sunt adesea rosii sau roz. In acest stadiu, escara se poate prezenta si sub forma unei vezicule, intacte sau sparte, cu sau fara secretii, fara tesut mort.
Stadiul 3	In acest stadiu, rana este mai adanca, afecteaza dermul (cel de-al doilea strat al pielii) ajungand pana la tesutul adipos subcutanat. In acest stadiu poate aparea necroza (tesut mort de culoare neagra sau sub forma de crusta) si se pot forma si extensii subcutanate profunde ale ranii (denumite si buzunare).
Stadiul 4	In stadiul IV al escarei, rana se extinde pana la nivelul muschilor sau chiar pana la os, acesta fiind vizibil sau palpabil direct. De regula, rana are secretie, este infectata si prezinta tesut necrozat (tesut mort, sub aspectul unei coji negre) din abundenta. Buzunarele interioare ale ranii sunt frecvent prezente in acest stadiu si exista 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.

Pe plan mondial sunt promovate si se comercializeaza numeroase si diverse pansamente pentru tratarea de ulcere de presiune. Dintre acestea, descriem mai jos tipurile importante de pansamente si proprietatile lor.

Pansamentele absorbante sunt aplicate direct pe rana si pot fi utilizate ca straturi absorbante secundare in gestionarea de rani puternic exudate. Exemplele includ Primapore (Smith & Nephew), Mepore (Mölnlycke) si tifon absorbant de bumbac (BP 1988).

Pansamentele cu alginat sunt tesaturi/fire foarte absorbante care se prezinta sub forma de alginat de calciu sau alginat de calciu si sodiu si pot fi combinate cu colagen. Alginatul formeaza un gel la contactul cu suprafata plagii; acesta poate fi indepartat odata cu pansamentul sau clatit cu solutie salina sterila. Depunerea alginatului pe un tampon de viscoza secundar creste absorbtia. Exemplele includ: Curasorb (Covidien), SeaSorb (Coloplast) si Sorbsan (Unomedical).

Pansamentele cu actiune capilara constau dintr-un miez absorbant de fibre hidrofile tinute intre doua straturi de contact cu aderenta scazuta. Exemplele includ: Advadraw (Advancis) si Vacutex (Protex).

Filmele, de exemplu filmul permeabil si pansamentele cu membrana sunt permeabile la vapori de apa si oxigen, dar nu la apa sau microorganisme. Exemplele includ Tegaderm (3M) si OpSite (Smith & Nephew).

Pansamentele din spuma contin spuma poliuretanică hidrofila și sunt concepute pentru a absorbi exudatul ranilor și a menține o rană umedă la suprafață. Există o varietate de versiuni și unele includ materiale absorbante suplimentare, cum ar fi fibrele de viscoză și acrilat, sau particule de poliacrilat superabsorbant, care sunt acoperite cu silicon pentru îndepărtarea netraumatică. Exemplele includ: Allevyn (Smith & Nephew), Biatain (Coloplast), Tegaderm (3M), Askina Dressil Border (Braun).

Pansamentele impregnate cu miere contin miere de uz medical care are proprietăți antimicrobiene și antiinflamatoare și pot fi utilizate pentru rani acute sau cronice. Exemplele includ: Medihoney (Medihoney) și Activon Tulle (Advancis).

Pansamentele hidrocoloidale sunt de obicei compuse dintr-un absorbant, matrice hidrocoloidală, pe o peliculă sau spuma permeabilă la vapori suport. Exemplele includ: Granuflex (ConvaTec) și NU DERM (Systagenix). Alternative fibroase care seamănă cu alginatii și sunt neocluzive au mai fost dezvoltate: Aquacel (ConvaTec).

Pansamentele impregnate cu iod acționează ca un antiseptic pentru rani atunci când este expus la exudatele din rani. Exemplele includ Iodoflex (Smith & Nephew) și Iodozima (Insens).

Pansamente cu aderență scăzută, constau din tampoane de bumbac care sunt plasate direct în contact cu ranile. Acestea pot fi nemedicinale (de exemplu, pansament de tifon cu parafină, pansament salin de tifon) sau medicamentat (de exemplu, care conține povidonă iod sau clorhexidină). Exemplele includ pansament de tifon cu parafină, pansament BP 1993 și Xeroform (Covidien) - un amestec de vaselină neaderentă cu 3% tribromofenat de bismut pe tifon cu ochiuri fine.

Pansamentele care absorb mirosurile contin carbune și absorb mirosul ranilor. Deseori acest tip de pansament este utilizat împreună cu un pansament secundar pentru a îmbunătăți absorbția. Un exemplu este CarboFLEX (ConvaTec), Askina Carbosorb.

Alte pansamente antimicrobiene sunt compuse dintr-un tifon sau pansament slab aderent impregnat cu un unguent încărcat cu substanțe active antimicrobiene (antibiotice, etc.) Exemplele includ: pansament de tifon cu clorhexidină (Smith & Nephew) și Cutimed Sorbact (BSN Medical).

Pansamentele cu matrice care modulează proteaza modifică activitatea enzimelor proteolitice în ranile cronice. Exemplele includ: Promogran (Systagenix).

Pansamentele impregnate cu ioni de argint sunt folosite pentru a trata ranile infectate, întrucât se știe că ionii de argint au proprietăți antimicrobiene. Se comercializează numeroase versiuni ale tipurilor de pansament cu argint (de exemplu, argint hidrocoloidal etc.). Exemplele includ: Acticoat (Smith & Nephew), Urgosorb Silver (Urgo), Askina Calgitrol (Braun).

Pansamentele polimerice moi sunt compuse dintr-un polimer siliconic moale depus pe un strat neaderent; acestea sunt absorbante moderate. Exemplele includ: Mepitel (Mölnlycke) și Urgotul (Urgo); Mepilex Border Sacrum este un pansament din silicon moale, creat prin tehnologia Safetac®, alcătuit din cinci straturi, destinat prevenirii și managementului plagilor din zona sacră; pansament HARTMANN RespoSorb din silicon 8x8cm.

Utilizarea biopolimerilor pentru realizarea de pansamente antimicrobiene și progresele înregistrate pe piața industriei biomedicale au condus la noi provocări privind îmbunătățirea continuă a biocompatibilității și biofuncționalității lor. Pansamentele nu trebuie să producă disconfortul pacientului prin modificări în țesutul cu care vin în contact, cum ar fi reacții trombogenice, alergice și toxice. De-a lungul timpului, au fost efectuate numeroase cercetări 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 diminuata 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 pentru inglobare substanta activa tip medicament sau ulei esential, ca parte componenta in pansamentele 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 polilactic (PLA), policaprolactona (PCL) si polietilenglicolul (PEG) sunt exemple de polimeri sintetici care au fost studiiati 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 s-a 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 plagi 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 exemplu 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 argiyi 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 (de ex. poli (polietilenglicol citrat - co - N - isopropilacrilamida)) in compozitii polimerice pentru aplicatii in pansamente pentru tratarea diferitelor plagi deschise. Patentul DE102004047115, (Method for producing a wound dressing) se refera la metode pentru producerea unui pansament, cu ajutorul carora se poate regla permeabilitatea pansamentului. Cu aceasta metoda, pot fi produse pansamente pentru o gama larga de aplicatii terapeutice.

Se cunosc utilizari ale uleiurilor esentiale ca agenti antimicrobieni pentru a fi utilizate in ingineria tesuturilor si vindecarea ranilor (tabelul 2).



Tabel 2. Diverse aplicatii ale uleiurilor esentiale

Uleiuri esentiale	Matrici polimerice	Utilizari
Lavanda	Poliuretan	Ingineria tesuturilor osoase
Lavanda	Policaprolactona /Polietilen glicol	Tratarea leziunilor cutanate datorita proprietatilor antimicrobiene, impotriva <i>Staphylococcus aureus</i> si <i>Escherichia coli</i>
Cimbru	Fibroina de matase /Gelatina	Tratarea leziunilor cutanate datorita proprietatilor antimicrobiene, impotriva <i>Staphylococcus aureus</i> si <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
Cimbru	Policaprolactone /Polivinil alcool	Tratarea ranilor si a suprafetelor care contin microorganisme patogene
Cimbru	Amidon de cartof	Proprietatile antioxidante ale uleiului mentionat se datoreaza continutului semnificativ de compusi fenolici
Scortisoara	Poliuretan	Fibre antibacteriene, masti faciale si purificatoare de aer
Scortisoara	Alcool polivinilic	Matrici biodegradabile/ ulei esential de scortisoara incapsulat in ciclodextrina prezinta proprietati excelente antimicrobiene impotriva <i>Escherichia coli</i> si <i>Staphylococcus aureus</i> .
Scortisoara	Poliuretan	Tratarea leziunilor cutanate datorita proprietatilor antimicrobiene, impotriva <i>Staphylococcus aureus</i> si <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
Cinamaldehida	Chitosan / polietilenoxid	Elimina infectiile cu <i>Pseudomonas</i> .
Scortisoara	Polivinil pirolidona	Bune proprietati antibacteriene impotriva <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> si <i>Candida albicans</i>
Arbore de ceai	Chitosan	Membrane cu continut de liposomi si ulei esential incapsulat prezinta zona de inhibitie maxima impotriva <i>Salmonella enteritidis</i> si <i>Salmonella typhimurium</i> .

Prezenta inventie ofera solutii pentru obtinerea unor dispozitive tip suport polimeric pentru inglobare substante active tip medicament sau ulei esential ca parte componenta 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 componentilor de uz medical tip: plastifianti biocompatibili, vitamine si substante active antimicrobiene tip antibiotice si uleiuri esentiale, alti aditivi. Pansamentele realizate in cadrul brevetului pot fi utilizate la tratamentul leziunilor cutanate deschise tip escare, ulcere de presiune, incizii, etc.

Procedeul de realizare a suportului polimeric consta in amestecarea in solutie a componentilor si 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 poate fi 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 citrat, 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 suportului polimeric 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 si studiate comparativ, au fost codificate E1 – E4, iar compozitiile lor sunt prezentate in tabelul 3:

Tabel 3. Compozitii experimentale E1-E4

Cod receptura/ Component	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E4 [%]
PVA	25	23	23	23
PVP	15	10	16	10
Tween 80				+
CaCl <sub>2</sub> - Agent de reticulare				+
CMC	2	2	2	2
Ulei esential de pin			12	12
Tetraciclina		7		
Vitamina A	3	3	3	3
Vitamina E	2	2	2	2



Apa deionizata	50	50	38,5	44,5
Glicerol	2,5	2,5	3	3
Glutaraldehida	0,5	0,5	0,5	0,5

+ reprezinta continut de materiale care nu intra in compozitia matricilor polimerice sau a capsulelor incarcate cu uleiuri esentiale

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 suportului polimeric presupune parcurgerea urmatoarelor etape:

- cantarire materii prime pe balanta analitica;
- solubilizare polimeri PVA / PVP (40:60 % gr ...60/40 % gr) si CMC in apa deionizata prin amestecare cu agitator magnetic, la temperatura de 90 °C, turatie 500 rpm;
- dupa dizolvarea completa se raceste amestecul la 40 °C si se adauga pe rand glicerol, PEG, vitamina A, vitamina E si se amesteca fizic pana omogenizare completa la temperatura camerei;
- dupa dezaerare se toarna amestecul intr-o cutie Petri si se usuca intr-o etuva cu circulatie de aer la 50 °C timp de 8 ore; filmul obtinut constituie proba martor;
- dupa dezaerare se introduce agentul antimicrobian (ex. tetraciclina dizolvata in apa deionizata sau ulei esential, sau capsule cu ulei esential)

Recepturile obtinute se toarna fiecare in cate o cutie Petri si se lasa la uscat prin evaporarea apei intr-o etuva cu circulatie de aer, la temperatura de 50 °C, timp de 8 ore. Dupa uscare se desprind filmele formate si se preleveaza mostre pentru analize.

Realizarea incapsularii uleiurilor esentiale prin metoda emulsiei presupune parcurgerea urmatoarelor etape:

- realizarea emulsiei pe baza de ulei esential si alcool etilic in proportie de 50:50, la care se adauga aditiv surfactant Tween 80 pentru stabilizarea emulsiei, intr-un pahar Berzelius prin amestecare cu amestecator TURAX la 23000 rpm timp de o jumatate de ora la temperatura camerei,
- realizarea unui amestec denumit MIX 1 prin dizolvarea polimerului alginat de sodiu 1 g in 100 ml apa distilata intr-un pahar Berzelius pe plita cu amestecare magnetica, la temperatura 60 °C, 700 rpm pana la finalizarea procesului,
- realizarea unui amestec denumit MIX 2 prin amestecarea MIX 1 cu emulsia obtinuta al uleiului esential, pe plita cu amestecare magnetica, la temperatura camerei, 700 rpm, timp de o jumatate de ora,
- prepararea agentului de reticulare prin dizolvarea a 30 g clorura de calciu in 100 ml apa distilata, intr-un pahar Berzelius de capacitate 200 ml, pe baie cu gheata, amestecare la 200 rpm, pana la dizolvare completa,
- seringă se umple cu amestecul MIX 2 si se picura in paharul Berzelius cu solutie de clorura de calciu, in timp ce se amesteca cu agitator magnetic la turatia de 200 rpm,
- se formeaza microcapsule umplute cu ulei esential, microcapsulele obtinute se adauga in materialul suportului polimeric prin amestecare usoara,
- compozitia obtinuta se toarna in cutie Petri pentru obtinerea unui strat cu grosime uniforma,
- se lasa la uscat prin evaporarea apei intr-o etuva cu circulatie de aer, la temperatura de 50 °C, timp de 8 ore,

- după uscare se desprinde filmul și se prelevează mostre pentru analize.

Probele sunt analizate din punct de vedere al gradului de dizolvare, proprietăților de transmisie și proprietăților biologice. Proprietățile de biocompatibilitate sunt demonstrate prin teste de citotoxice. Testele antimicrobiene sunt efectuate conform EN ISO 22196, utilizând ca microorganisme de testare *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Evaluarea *in vitro* a citotoxicității receptorilor polimerice plastificate inițiale și a celor cu aditiv antimicrobian se efectuează pe culturi celulare, utilizând tehnica de cultivare a celulelor în suspensie, cu mediu DME (Dulbecco's Medium Essential), cu conținut de 10 % ser bovin fetal. Viabilitatea celulelor este evaluată prin efectuarea testului MTT cu observarea aspectului morfologic al celulelor.

#### EXEMPLUL 1

Se realizează proba martor denumită E1, conform modului de lucru prezentat mai sus și conținutul prezentat în tabelul 3. Se toarnă într-o cutie Petri și se usucă în etuva cu circulație de aer la 50 °C timp de 8 ore. Se realizează o compoziție polimerică E2 prin introducerea unui gram de tetraciclină dizolvată în apă deionizată, într-o compoziție identică cu E1 și se amestecă până la omogenizare. Se toarnă într-o cutie Petri și se usucă într-o etuva cu circulație de aer la 50 °C timp de 8 ore. Filmele E1 și E2 obținute se analizează fizico-chimic și biologic.

#### EXEMPLUL 2

Se realizează ca în exemplul 1 o proba martor E1. Se realizează o compoziție polimerică E3 (conform tabelului 3), în care uleiul esențial de pin este introdus prin picurare și se amestecă până la omogenizare. Se toarnă într-o cutie Petri și se usucă într-o etuva cu circulație de aer la 50 °C timp de 8 ore. Filmele E1 și E3 obținute se analizează fizico-chimic și biologic.

#### EXEMPLUL 3

Se realizează ca în exemplul 1 o proba martor E1. Se realizează ca în exemplul 2 o proba denumită E4, în care uleiul esențial de pin este introdus încapsulat. Conform modului de lucru descris mai sus, se realizează microcapsule cu ulei de pin. Microcapsulele cu ulei esențial de pin se introduc în compoziția E4 și se amestecă ușor până la omogenizare. Se toarnă într-o cutie Petri și se usucă într-o etuva cu circulație de aer la 50 °C timp de 8 ore. Filmele E1 și E4 obținute se analizează fizico-chimic și biologic.

Testarea filmelor prelevate din probele E1, E2, E3, E4, cuprinde:

Capacitatea de gonflare

Pentru a calcula gradul de gonflare al filmelor, din fiecare rețetă au fost tăiate probe sub formă de discuri cu diametru de 3 cm și au fost aduse la greutate constantă prin uscare. Probele uscate au fost imersate în continuare în apă deionizată la temperatura camerei (20 °C). Experimentele au fost efectuate în triplicat, iar măsurătorile au fost efectuate până la masa constantă a probelor gonflate (2 până la 5 ore). Deoarece timpul necesar pentru a ajunge la echilibru a fost foarte scurt, masa polimerului dizolvat a fost considerată neglijabilă.

De asemenea, pentru a menține calculul simplu, s-a considerat cantitatea de principiu activ conținută în probe și eliberată în mediul apos experimental ca fiind nesemnificativă în comparație cu cantitatea totală de apă care a fost absorbită. Gradul de gonflare (SD) a fost determinat cu

ecuatia (1), unde  $m_i$  (g) este greutatea initiala a probei si  $m_s$  (g) reprezinta greutatea probei gonflata.

$$SD = \frac{m_s - m_i}{m_i} \times 100 \quad (1)$$

#### Solubilitatea in apa

Masuratorile de solubilitate in apa au fost efectuate in triplicat, in conformitate cu metoda lui Shen et al., cu unele modificari, dupa cum va fi detaliat. Probele de film cu dimensiuni (2 x 2 cm), uscate anterior la greutate constanta, au fost introduse in baloane conice care au continut aceeasi cantitate masurata de apa deionizata (100 ml). Baloanele au fost tinute la temperatura camerei si agitate continuu timp de 24 de ore. Bucatile ramase nedizolvate de filme au fost indepartate din apa si apoi uscate din nou pana la greutate constanta.

Solubilitatea in apa (WS) a materialelor compozite a fost calculata cu greutatea probei uscate initiale,  $m_i$  (g) si greutatea probei uscate nedizolvate,  $m_f$  (g), folosind ecuatia (2):

$$WS = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100 \quad (2)$$

#### Permeabilitatea la vapori de apa

Pentru fiecare proba de film, permeabilitatea la vapori de apa (WVP) se calculeaza utilizand ecuatia (3), urmand metoda descrisa mai sus. Filmele sunt taiate sub forma de runde cu diametru de 3 cm si etansate pe pahare de polipropilena care contin silicagel (0% RH). Paharele sunt apoi plasate intr-un desicator care contine apa distilata, la temperatura camerei (20 °C) si 95 % umiditate relativa, timp de sase zile. Camera desicatorului este echipata cu senzori de temperatura si umiditate relativa. Periodic, umiditatea absorbita este determinata gravimetric. Testul a fost efectuat in triplicat:

$$WVP = WVTR \times \delta / \Delta p \quad (3)$$

Unde:

- WVTR este permeabilitatea la vapori de apa ( $\text{g m}^{-2} \text{zi}^{-1}$ ),
- $\delta$  este grosimea filmului (m),
- $\Delta p$  reprezinta diferenta de presiune partiala a vaporilor de apa pe cele doua parti ale acoperirilor (Pa).

Rezultatele obtinute pentru cele patru probe sunt prezentate in tabelul 4.

Solubilitatea in apa, este caracteristica filmelor biodegradabile si ofera beneficii potentiale. In mod ideal, viteza de vindecare a ranilor ar trebui sa fie egala cu cea de degradare a matricii polimerice. Toate filmele si-au pastrat forma originala in timpul experimentelor cu solubilitate in apa. Un pansament bun trebuie sa permita evaporarea exudatelor pentru a facilita procesul de vindecare si in acelasi timp ar trebui sa previna deshidratarea plagii. Un WVTR mare va induce deshidratarea si aderenta pansamentului la suprafata plagii, in timp ce un WVTR prea scazut va determina acumularea exudatilor, permitand cresterea microbiana si infectia plagii. Avand in vedere valorile WVTR general acceptate in intervalul de  $76\text{-}9360 \text{ g m}^{-2} \text{zi}^{-1}$  in functie de starea

y

pieii si tipul plagii si un interval specific de  $904-1447 \text{ g m}^{-2} \text{ zi}^{-1}$ , care caracterizeaza ranile cu exudate moderate, putem concluziona ca filmele noastre ar putea fi aplicate pe ranile cu exudate mici pana la moderate. Alti cercetatori au determinat WVTR pentru PVA in diferite compozitii impreuna cu chitosan sau colagen, iar valorile obtinute au fost mai mari decat compozitiile noastre. Se stie ca valorile scaazute ale WVP ofera un mediu de vindecare bun, prin mentinerea continutului optim de umiditate al materialelor de pansament. Valorile noastre obtinute pentru WVP sunt mai mici decat cele raportate pentru filmele de hidrogel functional pe baza de caragenan de exemplu.

Tabel 4. Grosimea filmelor ( $\delta$ ), gradul de gonflare (SD), solubilitatea in apa (WS), viteza de transmitere a vaporilor de apa (WVTR), permeabilitatea la vaporii de apa a filmelor receptorilor polimerice (WVP)

Proba	$\delta \times 10^3, (\text{m})$	SD	WS, (%)	WVTR, ( $\text{g m}^{-2} \text{zi}^{-1}$ )	WVP $\times 10^{10}$ , ( $\text{g m}^{-1} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ )
E1	0,238 $\pm$ 0,003	4,847 $\pm$ 0,518	59,27 $\pm$ 0,68	578,5 $\pm$ 10,4	6,816 $\pm$ 0,123
E2	0,307 $\pm$ 0,030	6,472 $\pm$ 0,325	59,34 $\pm$ 0,61	493,3 $\pm$ 7,4	7,496 $\pm$ 0,112
E3	0,247 $\pm$ 0,003	5,775 $\pm$ 0,624	59,69 $\pm$ 0,97	575,9 $\pm$ 14,4	7,041 $\pm$ 0,176
E4	0,237 $\pm$ 0,003	6,048 $\pm$ 0,831	66,02 $\pm$ 1,05	521,2 $\pm$ 5,1	6,115 $\pm$ 0,596

#### Teste de eficienta antimicrobiana

Testele antimicrobiene au fost efectuate folosind tulpini standard de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, in conformitate cu „SREN 14885 -Dezinfectante si antiseptice chimice - Aplicarea standardelor europene pentru dezinfectante si antiseptice chimice”. Screeningul calitativ a fost realizat folosind o metoda de difuzie spot adaptata. Suspensiile microbiene, cu densitatea standard de 0,5 McFarland (corespunzator la  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL), au fost obtinute din culturi bacteriene proaspete timp de 24-48 ore. Inoculurile microbiene au fost insamantate pe vase Petri care contineau agar Muller Hinton (pentru tulpini bacteriene) sau agar Sabouraud, conform metodei de difuzie CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute, 2022), iar probele de material steril, cu o suprafata de  $1 \text{ cm}^2$ , au fost dispuse pe suprafata mediului inoculat si incubate timp de 20 ore, la  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . Pentru a evalua activitatea antimicrobiana folosind metoda Viable Cell Count (VCC), materialele au fost imersate in 1 ml de mediu bulion adecvat, care a fost ulterior inoculat cu suspensie microbiana la o densitate finala de  $1,5 \times 10^5$  UFC/ml. Dupa 20 de ore de incubare la  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , activitatea microbicidului a fost evaluata prin tehnica de microdilutie in serie de zece ori. Dilutiile in serie si numararile pe placi au fost efectuate in duplicat dupa inoculare si incubare la  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  timp de 24 de ore, coloniile microbiene au fost numarate si convertite in unitati formatoare de colonii per mililitru (CFU/mL). Fiecare test a fost efectuat in triplicat. Rezultatul este prezentat in figurile 1 – 4. Comparand cu proba martor de crestere (cultura de tulpina microbiana in stare normala) si proba martor (cultura tulpina microbiana in prezenta probei martor E1), toate materialele testate au prezentat efect inhibitor, cu atenuarea drastica a valorilor logaritmice corespunzatoare CFU/mL.

Exceptia a fost observata pentru tulpina de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 Gram negativ, confirmand rezultatele calitative privind rezistenta ridicata a acestei tulpini la activitatea inhibitorie a uleiurilor esentiale.

Analiza proprietatilor de biocompatibilitate prin efectuarea testului MTT

A

Fibroblastele L929 ( $5 \times 10^5$  celule/godeu) au fost cultivate in mediu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Sigma-Aldrich) suplimentat cu 10% ser fetal bovin (Sigma – Aldrich) si 1% Pen/Strep (solutie de penicilina/streptomycină, Sigma Aldrich) timp de 24 de ore la 37 °C, 95% umiditate cu 5% CO<sub>2</sub>. Probele au fost co-cultivate cu fibroblastele timp de 24 de ore (37 °C, 95% umiditate, 5% CO<sub>2</sub>). Testul MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu bromura] a fost utilizat pentru a evalua viabilitatea si proliferarea celulelor in prezenta materialelor. Celulele au fost incubate timp de 4 ore cu reactiv MTT (Vybrant® MTT Cell Proliferation Assay Kit, V-13154) la 37 °C, 95 % umiditate cu 5% CO<sub>2</sub>. Dupa incubare, cristalele de formazan au fost solubilizate cu DMSO timp de 10 minute la temperatura camerei. Absorbanta a fost masurata la  $\lambda = 540$  nm folosind aparatul Multiskan FC (Thermo Scientific). Morfologia celulara a fost evaluata folosind un microscop inversat Olympus IX73 dupa 24 de ore de incubare cu biomaterialele. Conform figurii 5, probele E1-E4 nu au fost toxice si nu au dus la moartea celulelor, asa cum a aratat analiza microscopului cu contrast de faza.

Foarte important, nici una dintre probele evaluate nu a indus modificari semnificative in morfologia celulei.

#### BIBLIOGRAFIE

- [1] Sistemul de clasificare: National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)/European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) (2009)
- [2] 10.1016/j.eurpolymj.2022.111293
- [3] Fan C, Xu Q, Hao R, Wang C, Que Y, Chen Y, Yang C, Chang J. Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials. *Biomaterials*. 2022 Jun 28;287:121652. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121652. Epub ahead of print. PMID: 35785753.
- [4] Peng W, Li D, Dai K, Wang Y, Song P, Li H, Tang P, Zhang Z, Li Z, Zhou Y, Zhou C. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications. *Int J Biol Macromol*. 2022 May 31;208:400-408. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.002. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248609.
- [5] Caridade, Sofia G.; Monge, Claire; Gilde, Flora; Boudou, Thomas; Mano, João F.; Picart, Catherine (2013). *Free-Standing Polyelectrolyte Membranes Made of Chitosan and Alginate*. *Biomacromolecules*, 14(5), 1653–1660. doi:10.1021/bm400314s
- [6] X. Wang, J. Chang, C. Wu, Bioactive inorganic/organic nanocomposites for wound healing, *Appl. Mater. Today* 11 (2018) 308–319.
- [7] G. El Fawal, H. Hong, X. Mo, H. Wang, Fabrication of scaffold based on gelatin and polycaprolactone (PCL) for wound dressing application, *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 63 (2021) 102501.
- [8] T. Fan, R. Daniels, Preparation and Characterization of Electrospun Polylactic Acid (PLA) Fiber Loaded with Birch Bark Triterpene Extract for Wound Dressing, *AAPS PharmSciTech* 22 (2021) 1–9.
- [9] Bardania H, Mahmoudi R, Bagheri H, Salehpour Z, Fouani MH, Darabian B, Khoramrooz SS, Mousavizadeh A, Kowsari M, Moosavifard SE, Christiansen G, Javeshghani D, Alipour M, Akrami M. Facile preparation of a novel biogenic silver-loaded Nanofilm with intrinsic anti-bacterial and oxidant scavenging activities for wound healing. *Sci Rep*. 2020 Apr 9;10(1):6129. doi: 10.1038/s41598-020-63032-5. PMID: 32273549; PMCID: PMC7145826.

- [10] J.G. Powers, C. Higham, K. Broussard, T.J. Phillips, Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management, *J. Am. Acad. Dermatol.* 74 (2016) 607–625.
- [11] Amalraj A, Haponiuk JT, Thomas S, Gopi S. Preparation, characterization and antimicrobial activity of polyvinyl alcohol/gum arabic/chitosan composite films incorporated with black pepper essential oil and ginger essential oil. *Int J Biol Macromol.* 2020 May 15;151:366-375. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.176. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32084477.
- [12] Vladyslav Vivcharenko and Agata Przekora, *Modifications of Wound Dressings with Bioactive Agents to Achieve Improved Pro-Healing Properties*, *Appl. Sci.* **2021**, 11, 4114. <https://doi.org/10.3390/app11094114>
- [13] Brevet JP6930733B2, Pseudoplastic microgel matrix compositions and kits
- [14] Brevet US 10,946,057 B2, Antiseptics
- [15] Brevet CN 109745175
- [16] Brevet CN 104784743
- [17] Brevet US 2011104243
- [18] Brevet US 2015030708
- [19] Brevet US 10,561,761
- [20] Brevet DE102004047115B3, Method for producing a wound dressing
- [21] Anjum Hamid Rather, Taha Umair Wani, Rumysa Saleem Khan, Bishweshwar Pant, Mira Park and Faheem A. Sheikh, *Prospects of Polymeric Nanofibers Loaded with Essential Oils for Biomedical and Food-Packaging Applications*, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 4017. <https://doi.org/10.3390/ijms22084017>
- [22] X.L. Shen, J.M. Wu, Y. Chen, G. Zhao, Antimicrobial and physical properties of sweet potato starch films incorporated with potassium sorbate or chitosan, *Food Hydrocoll.* 24 (2010) 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.10.003>.
- [23] N. Limpan, T. Prodpran, S. Benjakul, S. Prasarpran, Properties of biodegradable blend films based on fish myofibrillar protein and polyvinyl alcohol as influenced by blend composition and pH level, *J. Food Eng.* 100 (2010) 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.03.031>.
- [24] J.F. Su, Z. Huang, Y.H. Zhao, X.Y. Yuan, X.Y. Wang, M. Li, Moisture sorption and water vapor permeability of soy protein isolate/poly(vinyl alcohol)/glycerol blend films, *Ind. Crops Prod.* 31 (2010) 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.11.010>.
- [25] S. Abdollahi, Z. Raoufi, *Journal of Drug Delivery Science and Technology Gelatin / Persian gum / bacterial nanocellulose composite films containing Frankincense essential oil and Teucrium polium extract as a novel and bactericidal wound dressing*, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 72 (2022) 103423. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103423>.
- [26] L. Jaiswal, S. Shankar, J.W. Rhim, Carrageenan-based functional hydrogel film reinforced with sulfur nanoparticles and grapefruit seed extract for wound healing application, *Carbohydr. Polym.* 224 (2019) 115191. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115191>.
- [27] J. Amirian, Y. Zeng, M.I. Shekh, G. Sharma, F.J. Stadler, J. Song, B. Du, Y. Zhu, In-situ crosslinked hydrogel based on amidated pectin/oxidized chitosan as potential wound dressing for skin repairing, *Carbohydr. Polym.* 251 (2021) 117005. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117005>.
- [28] M. Muchová, L. Münster, Z. Capáková, V. Mikulcová, I. Kuřitka, J. Vícha, Design of dialdehyde cellulose crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for transdermal drug delivery and wound dressings, *Mater. Sci. Eng. C.* 116 (2020) 111242. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111242>.



- [29] A. Hashemi Doulabi, H. Mirzadeh, M. Imani, N. Samadi, Chitosan/polyethylene glycol fumarate blend film: Physical and antibacterial properties, *Carbohydr. Polym.* 92 (2013) 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.002>.
- [30] S. Koosehgoi, M. Ebrahimian-Hosseiniabadi, M. Alizadeh, A. Zamanian, Preparation and characterization of in situ chitosan/polyethylene glycol fumarate/thymol hydrogel as an effective wound dressing, *Mater. Sci. Eng. C.* 79 (2017) 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.001>.

### REVENDICARI

1. Recepturi polimerice biocompatibile, pe baza de PVA / PVP, CMC caracterizata prin aceea ca rezulta prin amestecare in solutie apoasa a componentilor conform tabelului 3 si modului de lucru prezentat, pentru obtinerea probei martor.
2. Recepturi polimerice antimicrobiene, biocompatibile, pe baza de PVA / PVP, CMC, ca in revendicarea 1, pentru utilizarea ca suport polimeric in producerea pansamentelor de tratare escare, caracterizata prin aceea ca prezinta proprietati antimicrobiene, datorita utilizarii substantei active medicamentoase tetraciclina.
3. Procedeu de obtinere a recepturii polimerice antimicrobiana si biocompatibila pentru utilizarea ca suport polimeric 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.
4. Procedeu de obtinere a unei recepturi polimerice antimicrobiana si biocompatibila pentru pansamente de tratare escare, caracterizate prin aceea ca uleiul esential este incapsulat in microcapsule prin metoda emulsiei, iar microcapsulele sunt incarcate intr-o matrice polimerica conform revendicarii 1, pentru utilizare ca suport polimeric in producerea pansamentelor de tratare a escarelor.



DESENE EXPLICATIVE

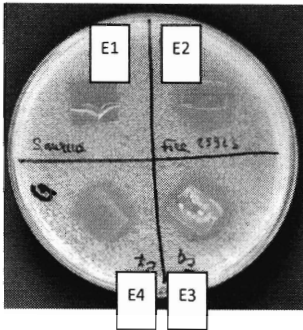


Figura 1. Cresterea zonelor de inhibitie pentru *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dupa 20 ore de contact cu probele expuse E1 – E4

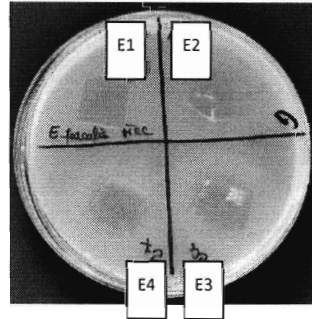


Figura 2. Cresterea zonelor de inhibitie pentru *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 dupa 20 ore de contact cu probele expuse E1 – E4

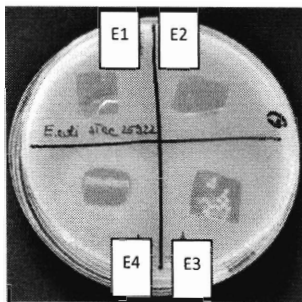


Figura 3. Cresterea zonelor de inhibitie pentru *Escherichia coli* ATCC 25922 dupa 20 ore de contact cu probele expuse E1 – E4

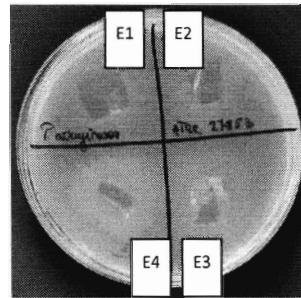


Figura 4. Cresterea zonelor de inhibitie pentru *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dupa 20 ore de contact cu probele expuse E1 – E4

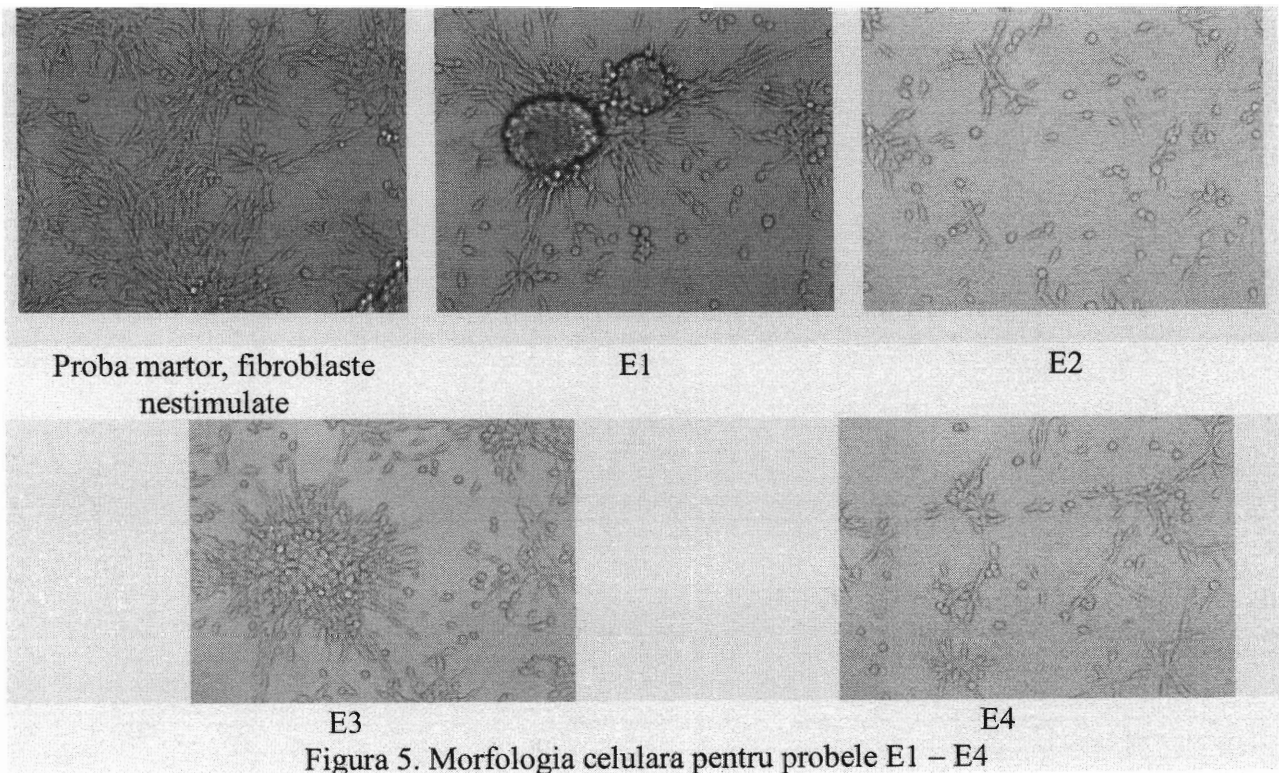


Figura 5. Morfologia celulara pentru probele E1 – E4

### REVENDICARI

1. **SUPORT POLIMERIC-MEDICAMENT/ULEI ESENTIAL PENTRU PANSAMENTE UTILIZATE IN TRATAMENTUL PLAGILOR DE TIP ESCARE**, caracterizat prin aceea ca este constituit din recepturi polimerice biocompatibile, pe baza de PVA / PVP, CMC, rezultat prin amestecare in solutie apoasa a componentilor conform tabelului 3 si modului de lucru prezentat, care prezinta proprietati antimicrobiene, datorita utilizarii de uleiuri esentiale sau substanta activa medicamentoasa tetraciclina.
2. **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI SUPORT POLIMERIC-MEDICAMENT/ULEI ESENTIAL**, caracterizat prin aceea ca consta in obtinerea unei recepturi polimerice antimicrobiene prin introducerea uleiului esential sau substantei active medicamentoase tetraciclina, fie prin amestecare fizica in suportul polimeric, fie uleiul esential este incapsulat in microcapsule prin metoda emulsiei, iar microcapsulele sunt incarcate in suportul polimeric conform revendicarii 1.