



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2023 00063**

(22) Data de depozit: **13/02/2023**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2024 BOPI nr. **8/2024**

(71) Solicitant:
• **CHIRVASĂ DAN, STR. PĂCURARI**
NR.124, BL.583, ET.6, AP.21, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **CHIRVASĂ DAN, STR. PĂCURARI NR.124,**
BL.583, ET.6, AP.21, IAȘI, IS, RO

(54) **MEDICAMENT CICATRIZANT**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții medicamentoase topice cu proprietăți absorbante, protectoare și cicatrizante utilizat în tratamentul local al plăgilor de diferite etiologii, în particular, a arsurilor. Procedeul, conform invenției, constă în etapele: preparare a unei dispersii de dioxid de siliciu coloidal în apă purificată, prepararea unei suspensii de bentonită în glicerină, opțional, introducerea de substanțe active de tip sulfat de neomicină, hidrocortizon, extracte vegetale sub formă de suspensie în glicerină,

respectiv, introducerea în dispesia de dioxid de siliciu coloidal de sulfadiazină argentică sau polivinilpirolidonă iodată, adăugarea a suspensiei de bentonită în glicerină în fir subțire sub triturare lentă peste suspensia de dioxid de siliciu coloidal, rezultând o compoziție medicamentoasă consistentă, omogenă, de culoare crem, cu pH 6...8, activă în terapia infecției locale.

Revendicări: 1



MEDICAMENT CICATRIZANT

Invenția se referă la un medicament cicatrizant activ în regenerarea cutanată și combaterea infectării și suprainfectării plăgilor de diverse etiologii, în special a arsurilor, care folosește proprietățile absorbante, protectoare și cicatrizante ale unui aluminosilicat natural (bentonită), tamponată până la un pH biocompatibil.

Din punct de vedere clinic, observarea manifestărilor generale și locale ale arsurilor precum și datele de ordin experimental, au condus la concepția existenței unor stadii sau etape evolutive, mai mult sau mai puțin distincte, succesive în timp și dominate de unul sau mai multe procese fiziopatologice esențiale (staza circulatorie și hipoxie, acidoza metabolică, degradarea și resorbția produșilor de scindare din zona arsă, infecția și fenomenele imunologice conexe).

Au fost definite următoarele faze:

- faza șocului, caracterizată prin tulburări circulator-metabolice, hipoxie, acidoză, hipercatabolism proteic.
- faza de toxemie, caracterizată printr-un complex de perturbări generale (febră, tulburări digestive, diminuarea eliminărilor renale, prezența unor simptome de insuficiență hepatică sau renală, tulburări neurologice), generate de resorbția „substanțelor toxice” reprezentând produșii de degradare ai structurilor proteice de la nivelul regiunilor arse.
- faza de infecție sau septică, definită prin existența infecției regiunilor arse cu caracter invadant și manifestările specifice diseminărilor hematogene ale acesteia. Atât infecția locală cu aspect invaziv, cât și infecția sistemică consecutivă sunt dependente de o deteriorare severă a răspunsului imun al organismului, respectiv al reacțiilor locale și generale de apărare.
- faza de cicatrizare (convalescență) este o perioadă lungă, care conduce treptat spre vindecare. Esența proceselor în desfășurare o constituie predominanța tot mai accentuată a fenomenelor anabolice asupra celor catabolice, pozitivarea balanței azotului, amendarea dereglărilor hidroosmotice, ascensiunea ponderală, închiderea prin epitelizare a suprafețelor arse și consolidarea prin remanieri histologice și histochimice a regiunilor afectate.

Intensitatea fenomenelor de șoc, toxemie, infecție, precum și calitatea și rapiditatea vindecării leziunilor depind, în afară de întinderea și profunzimea inițială a arsurilor, de:

- vârstă,
- tarele organo-funcționale pre-existente,
- afecțiunile organice concomitente agresiunii termice,
- precocitatea și competența tratamentului general și local acordat în urgență.

În ultima perioadă, au fost rearcate aspecte noi privind fiziopatologia și mai ales terapeutica bolii. Noțiunile clasice de șoc, toxemie, și infecție au căpătat un alt conținut, iar desfășurarea în timp a acestor procese nu mai poate fi încadrată rigid într-o schemă evolutivă. Prin tratament se poate controla mai bine „sindromul toxemie” sau infecția locală.

Tratamentul local al plăgilor urmărește, în general, în funcție de gravitatea arsurii:

- îndepărtarea exsudatului abundent sau al a țesuturilor escarificate,
- protecția resurselor epiteliale dermice,
- realizarea condițiilor optime constituirii unor cruste uniforme, intacte, cu rol de barieră,
- ramolirea rapidă a escarelor postcombustionale,
- asistarea evoluției locale până la edificarea țesutului de granulație.

În general, tratamentul poate consta în:

- pansamente închise (umede, cu soluții de cloramină, acid boric, detergenți, etc),
- metoda expunerii la aer,
- băi generale cu soluții de antiseptice.

De-a lungul timpului, s-a constatat existența anumitor rezerve în ceea ce privește folosirea unor unguente conținând antibiotice sau chimioterapice, uneori justificat, deoarece au determinat macerarea suprafețelor arse, stagnarea secrețiilor și chiar, uneori, exagerarea lor, în aceste cazuri vindecarea fiind prelungită și rezultatul final precar.

Evoluția cunoștințelor în acest domeniu a făcut ca în ultima perioadă să se realizeze preparate topice utile în tratamentul plăgilor determinate inclusiv de agenții termici, chimici, electrice, prin folosirea proprietăților emulsive sau peliculogene ale acestora. Folosirea acestora este indicată încă din primele faze ale evoluției unei plăgi, datorită rolului protector și de stimulare a epitelizării, cazul preparatului prezentat în cele ce urmează, comparativ cu metodele clasice ale expunerii la aer sau ale tratamentului simplu cu antiseptice și/sau antibiotice.

Sunt cunoscute compoziții medicamentoase topice folosite în tratamentul plăgilor de diverse etiologii, care să conțină bentonită condiționată sub formă de gel în prezența

unor polioli (glicerină, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi, etc), în asociații cu diverse chimioterapice sau antibiotice. Dezavantajele principale constau în existența unor valori de pH ridicate (determinate de bentonită), care creează probleme în folosirea clinică (usturimi, uneori durere, simptome care reclamă întreruperea tratamentului, precum și modalitățile de realizare industrială, care în principiu propun tehnologii de hidratare a bentonitei, urmate de eliminarea surplusului de apă, prin metode costisitoare și de lungă durată.

De asemenea, sunt cunoscute și folosite în terapeutică și unele forme emulsionate (creme) sau unguente, în care sunt introduse chimioterapice, antiseptice, antibiotice, etc.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea componentelor și a raportului acestora de amestecare, care conduce la obținerea unui medicament cu o biodisponibilitate crescută.

Medicamentul cicatrizant, conform invenției, conține 7...15% bentonită purificată, 0,50...20% dioxid de siliciu coloidal, 25...64% glicerină anhidră, 0,10...5% alcool benzilic, 0,10...3% alcool fenoxietilic, 30...65% apă purificată, cu sau fără adăugare de 0,5...3% sulfadiazină argentică, 1...10% polivinilpirolidonă iodată, 0,5...3% sulfat de neomicină, 0,050...1% hidroclorid, 0,50...10% extract propilenglicolic de propolis, 0,50...10% extract de gălbenele în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, 0,50...10% extract de Centella asiatica (Gotu kola) în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, rapoartele fiind exprimate în greutate.

Invenția de față prezintă următoarele avantaje:

- îmbogățește medicația legată de tratamentul arsurilor și a plăgilor de diverse etiologii, prin folosirea unor produse ce au la bază o componentă naturală, bentonita, cu rol protector, absorbant și de stimulare a epitelizării,
- se obține o bază de unguent cu un pH biocompatibil;
- se pot pune în evidență proprietățile anestezice ale alcoolului benzilic, utile în cazul durerilor ce însoțesc șocul combustional sau alte tipuri de plăgi;
- deși poate fi folosit și ca atare, mai ales în cazurile de remodelare epitelială ulterioară cicatrizării, compoziția obținută conform exemplului 1 se pretează la combinații cu diverse substanțe active (chimioterapice, antibiotice, antiseptice, corticosteroizi, etc) sau extracte de plante, ceea ce mărește domeniul de aplicare al produsului, făcându-l util încă din primele faze ale tratamentului, dar și ulterior, în resorbția estetică a cicatricilor hipertrofice sau cheloidelor;

- includerea sulfadizinei argentice, conform exemplului 2, face produsul util în arsuri, deoarece mărește spectaculos spectrul antimicrobian al medicamentului, incluzând majoritatea germenilor gram-negativi și unele specii rezistente la alcool benzilic sau fenoxietilic. În plus, este cunoscută influența ionilor de argint în stimularea epitelizării;
- propune un procedeu de fabricație simplificat, care presupune numai acțiuni de omogenizare, excluzând procese compexe de hidratare și eliminare a surplusului de solvent (apă) prin evaporare la presiune redusă și temperatură ridicată, ceea ce se traduce prin economie de timp și utilități;
- adăugarea unei substanțe active (chimioterapic, antibiotic, antiseptic) sau a unui/unor extracte vegetale se poate realiza simplu, prin introducerea acestora într-una din fazele de omogenizare amintite.

Acest medicament coroborează proprietățile absorbante și cicatrizante ale unui produs natural, bentonita, cu cele peliculogene ale gelului format de bentonită cu glicerină în prezența apei. Gelul format, care este neutralizat până la realizarea unui pH biocompatibil, suplinește parțial, prin aplicare, zona cutanată afectată, constituind o „piele” artificială care preia rolul de protecție a organismului față de mediu.

Medicamentul, conform invenției, este compus la bază din: bentonită purificată, dioxid de siliciu coloidal, glicerină, alcool benzilic, alcool fenoxietilic și apă purificată.

Bentonita este un silicat nativ coloidal hidratat de aluminiu, constituit în special din montmorilonit; $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{Si}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Poate conține, de asemenea, calciu, magneziu, fier. Se prezintă ca o pulbere foarte fină, gălbuie, inodoră, higroscopică, cu gust slab teros, insolubilă în apă, dar cu proprietăți absorbante remarcabile (absoarbe apă în proporție de 1:10...20), când formează gel tixotrop. Vâscozitatea dinamică are valori cuprinse între 75 și 225 cP pentru o suspensie 5,5% m/m la 25°C. Suspensia 2% are pH 9,0...10,5. Aceste valori de pH sunt reduse prin adăugarea de dioxid de siliciu coloidal, substanță care are în plus și rolul de neutralizare, pe lângă acela de formator de gel. Această proprietate determină și o micșorare a tixotropiei gelului de bentonită, scăzând influența negativă a forțelor de forfecare în timpul preparării gelului, care tind să determine valori mici ale vâscozității.

Dioxidul de siliciu coloidal se folosește în proporții de 1...5% ca stabilizator de emulsii, iar în concentrații de 2...15% ca agent de suspendare și emulsionare. pH-ul soluției apoase 4% are valori cuprinse între 3,5 și 4,4. Proprietățile gelifiante se manifestă optim la un pH cuprins între 0 și 7,5, peste aceste valori reducându-se proprietățile de mărire ale vâscozității, în timp ce la valori ale pH-ului peste 10,7 dioxidul de siliciu se dizolvă formând silicați.

Glicerina se folosește într-o varietate de forme farmaceutice ca emolient, umectant, plastifiant, solvent, conservant antimicrobian. În preparatele topice glicerina este folosită în special pentru proprietățile umectante și emoliente. În proporții de până la 40% (după unii autori numai 20%), poate fi folosită ca și conservant antimicrobian. Utilizarea în cadrul invenției prezentate are ca scop folosirea proprietăților emoliente, de conservant antimicrobian și de formator de gel în prezența apei.

Alcoolul benzilic este un conservant antimicrobian utilizat în cosmetică, alimentație, formulări farmaceutice incluzând preparate injectabile. Concentrații de până la 3% au efect conservant, cele până la 5% efect solubilizant, în timp ce concentrații de până la 10% au efect dezinfectant. De asemenea, în anumite concentrații, alcoolul benzilic are proprietăți anestezice locale, care pot fi utilizate în forme injectabile, topice, oftalmice, aerosoli dermatologici. Alcoolul benzilic este în principal bacteriostatic, având acțiune în special contra bacteriilor gram-pozitive (concentrație minimă inhibitoare tipică = 3...5 mg/ml), mușcăturilor, fungilor. Este mai puțin activ contra germenilor gram-negativi.

Alcoolul fenoxietilic este, de asemenea, un conservant antimicrobian folosit în formulările topice în concentrații de 0,5...1%. În concentrație de aproximativ 2% se poate folosi ca dezinfectant în arsuri sau alte tipuri de plăgi. Este eficace împotriva tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*, dar mai puțin activ pe specii gram-negative.

Se dau în continuare 6 exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1 În 30...65 g apă purificată se introduc 0,5...20 g dioxid de siliciu coloidal și se amestecă până la obținerea unei dispersii incolore sau a unei mase omogene de culoare albă.

În 25...64 g glicerină anhidră se suspendă 7...15 g bentonită purificată și se amestecă până la completă omogenizare. Se adaugă 0,10...5 g alcool benzilic și 0,10...3% alcool fenoxietilic și se omogenizează din nou.

Suspensia de bentonită în glicerină se adaugă în fir subțire și sub continuă triturare (lentă) peste suspensia de dioxid de siliciu coloidal.

Se obține o masă consistentă de culoare crem, omogenă, cu pH 6...8.

Suma cantităților de substanțe introduse este în final de 100 g.

Exemplul 2 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că se scade 0,50...3 g apă, care se înlocuiește cu 0,50...3 g sulfadiazină argentică, adăugată în dispersia de dioxid de siliciu coloidal în apă.

Exemplul 3 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că se înlocuiesc 1...10 g apă purificată cu 1...10 g polivinilpirolidonă iodată, cu conținut de 9...12% iod activ, care se introduce în dispersia de dioxid de siliciu coloidal.

Exemplul 4 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că se înlocuiesc 0,50...3 g apă cu 0,50...3 g sulfat de neomicină, adăugată sub formă suspendată în glicerină. 19

Exemplul 5 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că se înlocuiesc 0,050...1 g apă cu 0,050...1 g hidroclorid de hidrocortizon, care se adăugă sub formă de suspensie în glicerină.

Exemplul 6 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că se înlocuiesc 1,5...30 g apă cu 0,50...10% extract propilenglicolic de propolis, 0,50...10% extract de gălbenele în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, 0,50...10% extract de Centella asiatica (Gotu kola) în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, care se adăugă sub formă de suspensie în glicerină.

Bibliografie:

RO 123382 B1 - „Medicament cicatrizant”

Revendicare

Medicament cicatrizant, caracterizat prin aceea că acesta conține 7...15% bentonită purificată, 0,50-205 dioxid de siliciu coloidal, 25...64% glicerină anhidră, 0,10...5% alcool benzilic, 0,10...3% alcool fenoxietilic, 30...65% apă purificată, cu sau fără adaus de 0,5...3% sulfadiazină argentică, 1...10% polivinilpirolidonă iodată, 0,5...3 % sulfat de neomicină, 0,050...15 hidroclortizon, 0,50...10% extract propilenglicolic de propolis, 0,50...10% extract de gălbenele în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, 0,50...10% extract de Centella asiatica (Gotu kola) în amestec 1:1 propilenglicol-apă purificată, rapoartele fiind exprimate în greutate.