

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
Investigator Clinic Principal si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU



SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE
URGENTA CONSTANTA



SPONSOR:
S.C. BIOTIFARM S.R.L.
Str. Grigore Antipa Nr. 3
300700 Timisoara, Romania
Email: info@biotifarm.com
Tel: 0356 415 702
Fax: 0356 419 957

RAPORT INVESTIGATIE CLINICA

Clinical Investigation Report

DENUMIRE INVESTIGATIE CLINICA:

„UTILIZAREA BIOTITUS[®] Derma COMPRESA IMPREGNATA SI TUB CU
UNGUENT BIOTITUS[®] Derma IN TRATAMENTUL ARSURILOR,
ESCARELOR, ULCERULUI DE GAMBA SI AL PICIORULUI DIABETIC”

COD INVESTIGATIE CLINICA:

BT-01

Investigatie clinica multicentrica, necomparativa

Plan de Investigatie Clinica

BT-CIP-01

Investigatie clinica desfasurata in conformitate cu standardul
SR EN ISO 14155:2011

Data: 31.10.2012

Autori: Prof. Univ. Dr. Ion Bordeianu [semnatura si parafa]
Conf. Dr. Horia Parvanescu [semnatura si parafa]



Prof. Univ. Dr. BORDEIANU ION
Chirurgie Plastică și Estetică
Ser. Clinică
73926
Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU
Chirurgie Plastică
21733

Cuprins

1. REZUMAT	3
2. INTRODUCERE	9
3. PRODUSELE BIOTITUS® Derma SI METODE	10
3.1. Descrierea produselor BIOTITUS® Derma	10
3.2. Planul de Investigatie Clinica.....	10
3.2.1. Subiectii investigatiei clinice.....	11
3.2.2. Procedurile parcurse de subiecti in timpul investigatiei clinice	12
3.2.3. Tratamente/medicatie concomitenta	13
3.2.4. Durata tratamentului	13
3.2.5. Analiza statistica	13
4. REZULTATE.....	21
4.1. Date demografice subiecti	21
4.2. Conformitatea cu Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01.....	21
4.3. Analiza performantelor prevazute in Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01	22
4.3.1. Arsuri	22
4.3.2. Escare.....	36
4.3.3. Ulcer de gamba si picior diabetic	52
4.4. Rezumat al evenimentelor adverse si al efectelor adverse	65
4.5. Deficientele produselor BIOTITUS® Derma	65
4.6. Modul de tratare a datelor pierdute, al abaterilor, inclusiv in ceea ce priveste subiectii	65
4.6.1. Subiectii pierduti	65
4.6.2. Subiecti care s-au retras, cu justificare	66
5. DISCUTII SI CONCLUZII	67
5.1. Rezultate in ceea ce priveste siguranta si performanta	67
5.1.1. Siguranta produselor BIOTITUS® Derma.....	67
5.1.2. Performanta produselor BIOTITUS® Derma	67
5.2. Relevanta clinica a datelor si a rezultatelor	68
5.2.1. Arsurile.....	68
5.2.2. Escarele, ulcerul de gamba si piciorul diabetic	68
5.3. Beneficii specifice sau precautii speciale necesare subiectilor sau unor subgrupuri ..	69
5.4. Implicatii asupra viitoarelor investigatii clinice	69
5.5. Limitari ale investigatiei clinice	70
6. ABREVIERI; TERMENI SI DEFINITII	71
7. ETICA	72
8. INVESTIGATORI SI STRUCTURA ADMINISTRATIVA A INVESTIGATIEI CLINICE.....	73
8.1. Scurta descriere a organizarii investigatiei clinice	73
8.2. Lista investigatorilor	73
8.2. Monitor	73
8.3. Numele si adresa sponsorului	73
9. PAGINA CU SEMNATURI	74

1. REZUMAT

Denumirea investigatiei clinice:

UTILIZAREA **BIOTITUS[®] Derma** COMPRESA IMPREGNATA SI TUB CU UNGUENT **BIOTITUS[®] Derma** IN TRATAMENTUL ARSURILOR, ESCARELOR, ULCERULUI DE GAMBA SI AL PICIORULUI DIABETIC

Introducere:

Scopul investigatiei clinice a fost acela de a evalua eficacitatea si toleranta produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul arsurilor, escarelor, ulcerului de gamba si al piciorului diabetic, precum si acceptabilitatea produselor, din punctul de vedere al pacientului, dar si al personalului medical.

Date demografice subiecti:

In investigatia clinica au fost inrolati 64 subiecti.

Subiectul B.I., de sex masculin, 79 ani, pensionar, domiciliul: urban, cu accident vascular cerebral si cu anemie cronica, care a prezentat o escara localizata in zona sacrala, veche de 20 zile, a abandonat investigatia clinica, nemaiprezentandu-se la control, din lipsa personalului insotitor, acesta neputandu-se deplasa nesupravegheat. Pana la data abandonului, nu au fost semnalate evenimente nedorite sau efecte nefavorabile ale utilizarii produselor **BIOTITUS[®] Derma**.

Subiectul C.M., de sex feminin, 76 ani, pensionara, domiciliu urban, cu stenoza mitrala, cu o ulceratie localizata la nivelul gambei stangi, veche de 30 zile, a abandonat investigatia din lipsa personalului insotitor, aceasta neputandu-se deplasa nesupravegheata.

Pana la data abandonului, nu au fost semnalate evenimente nedorite sau efecte nefavorabile ale utilizarii produselor **BIOTITUS[®] Derma**.

Datele inregistrate in timpul investigatiei clinice in cazul a 15 subiecti, nu au fost incluse in analiza statistica.

In final, datele au fost analizate pentru un numar de 49 subiecti cu arsuri, escare, ulcere de gamba si ulceratii diabetice.

Datele demografice ale celor 49 subiecti care au fost tratati cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** in conformitate cu prezenta investigatie clinica, precum si cele referitoare la natura plagii sunt urmatoarele:

SEX	
Masculin	21 [42,86%]
Feminin	28 [57,14%]
VARSTA MEDIE	
Ani	57,30
DOMICILIUL	
Urban	29 [59,18%]
Rural	20 [40,82%]
OCUPATIE	
Sofer	1 [2,04%]
Muncitor	2 [4,08%]
Elev/student	3 [6,12%]
Pensionar	21 [42,86%]
Fara ocupatie	18 [36,74%]
Alte	4 [8,16%]
PLAGA	
Arsura	30 [61,23%]
Escara	6 [12,24%]
Ulcer de gamba si picior diabetic	13 [26,53%]

Pentru evaluarea eficacitatii produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul arsurilor, escarelor, ulcerului de gamba si al piciorului diabetic, au fost monitorizate evolutiile suprafetelor si volumelor plagilor, infectia plagilor, precum si proportiile tipurilor de tesut [in cazul escarei, ulcerului de gamba si al plagii diabetice], pe parcursul vindecarii [necrozat, fibrinos, de granulatatie, de epitelizare].

Pentru evaluarea tolerantei, au fost apreciate usurinta aplicarii pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, usurinta indepartarii acestuia, durerea resimtita de pacient la indepartarea pansamentului, mirosul si timpul cat a fost mentinut pe plaga.

Rezultate:

a) Suprafata plagilor arse tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a redus cu 50% dupa 5,12 zile de tratament; evolutia acestora spre vindecare realizandu-se fara a se constata efecte adverse cauzate de produsele **BIOTITUS[®] Derma**. Durata de vindecare a arsurilor a fost cuprinsa intre 3 și 26 de zile, în funcție de variabile independente de tratament, cum ar fi: agentul lezional (flacăra, lichid fierbinte, etc.), vârsta subiectului, afecțiuni medicale asociate. În medie, timpul necesar vindecării complete a arsurilor, a fost de **14,48 zile**, plăgile arse fiind acoperite cu țesut de epitelizare nou-format de calitate superioară.

În funcție de grad, arsurile s-au vindecat după cum urmează:

- arsurile de grad IIa, s-au vindecat intr-un interval cuprins între 3 și 11 zile de tratament cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu o medie de **7,56 zile**;

- arsurile de grad IIb, s-au vindecat într-un interval cuprins între 10 și 22 zile de tratament cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu o medie de **13,07** zile;
- arsurile de grad III, s-au vindecat într-un interval cuprins între 20 și 26 zile de tratament cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu o medie de **22,83** zile.

În ceea ce privește volumul arsurilor, după 4,5 zile de tratament, acesta s-a redus cu 50%, iar după 10 zile de tratament, volumul mediu al arsurilor reprezenta 10% din cel inițial.

În timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, nicio arsură nu s-a infectat și nu a prezentat miros.

Intensitatea medie a durerii resimțite de subiecți la îndepărtarea de pe plaga arsă a pansamentelor alcătuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnată și/sau unguent), apreciată conform scalei Wong-Baker a fost de 1,05, care reprezintă o durere ce poate fi ignorată.

Din cei 30 subiecți cu plaga arsă tratați cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, în cazul a 7 subiecți, s-a raportat prurit discret la nivelul pielii perilezionale, care, în mare majoritate, s-a remis la cca 60 minute de la prima aplicare a unguentului **BIOTITUS[®] Derma**, în cazul unui subiect s-a constatat, eritem discret al pielii perilezionale la prima schimbare a pansamentului **BIOTITUS[®] Derma**, ulterior starea acestuia fiind foarte bună.

Pansamentele alcătuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnată și/sau unguent), au fost schimbate, în medie, o dată la 2,07 zile; ușurința aplicării, precum și ușurința îndepărtării, fiind apreciate de medicii investigaționi ca fiind foarte bune. Trebuie remarcat faptul că, schimbarea pansamentelor alcătuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a fost efectuată fără a traumatiza plaga arsă, neafectând tesuturile nou-formate [de granulație și de epitelizare].

Vindecarea plagilor arse tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a finalizat printr-un epiteliu de calitate superioară, cu foarte bune rezultate în ceea ce privește aspectul estetic, fără a se dezvolta cicatrici hipertrofice – aspect deosebit de important în cazul pacienților arși cu plagi localizate în zona facială sau toracică, în special în cazul pacienților de sex feminin. Acest aspect are un impact deosebit de pozitiv asupra calității vieții pacienților care au prezentat plagi arse, aceștia reușind să se reintegreze în societate, fără nici un impediment de ordin estetic.

b) Suprafața escarelor tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a redus cu 50% după 16 zile de tratament; evoluția acestora spre vindecare realizându-se fără a se constata efecte adverse cauzate de produsele **BIOTITUS[®] Derma**. După 38,5 zile de tratament, suprafața

medie a escarelor a reprezentat 25% din cea initiala, iar dupa 81 de zile de tratament, 83% dintre acestea s-au vindecat complet, plagile fiind inchise; restul de 17% au prezentat o suprafata de 0,85% din cea initiala [considerata 100%]

In ceea ce priveste volumul escarelor, dupa 14,5 zile de tratament cu **BIOTITUS[®] Derma**, acesta s-a redus cu 50%, iar dupa 37 zile de tratament, reprezenta 25% din cel initial. Dupa 69 zile de tratament, nicio escara nu a mai prezentat profunzime, toate fiind superficiale, volumul mediu fiind nul.

In timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, nicio escara nu s-a infectat si nu a prezentat miros; evaluarea colorimetrica a tipurilor de tesut din plaga [Negrul – necroza, neagra sau bruna, uscata sau umeda; Galbenul – fibrina; Rosul – tesut de granulat si Rozul – tesut de epitelizare] a demonstrat evolutia vindecarii, in 100% din cazuri, cu trecerea de la negru/galben spre rosu/roz, fapt ce demonstreaza eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul acestui tip de plagi cronice, printr-o debridare optima, rapida, fara reaparitia tesuturilor necrozate sau fibrinoase. Astfel, in medie, dupa 10 zile de tratament, tesutul necrozat a fost indepartat in totalitate, favorizand vindecarea escarelor.

Intensitatea medie a durerii resimtite de subiecti la indepartarea de pe escara a pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnata si/sau unguent), apreciata conform scalei Wong-Baker a fost de 0,89 care reprezinta o durere neglijabila, aproape imperceptibila.

Din cei 6 subiecti cu escare tratati cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, unul singur a prezentat eritem discret al pielii peri-lezionale in primele 4 zile de tratament, ulterior starea acesteia fiind foarte buna.

De mentionat faptul ca subiectul nr. 1. (C.C.) a prezentat doua escare, in analiza matematica fiind incluse datele escarei localizate in zona sacrala; cealalta escara, localizata in regiunea trohanteriana dreapta.

Evolutia, in timp a acestei a doua escare, in cazul subiectului C.C. in ceea ce priveste suprafata/profunzime, implicit, volum, este redata mai jos:

- suprafata: initiala: escara a avut o suprafata de 15 cm²; dupa 60 de zile de tratament, aceasta s-a redus la 8 cm², iar dupa 120 de zile, suprafata era de 2 cm².
- volumul initial a fost de 24,53 cm³, , dupa 60 de zile de tratament, era de 0,78 cm³, iar dupa 120 de zile, volumul avea valoarea de 0,07 cm³.

Datele de mai sus demonstreaza eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma** inclusiv in tratamentul pacientilor cu escare multiple.

Pansamentele alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnata si/sau unguent), au fost mentinute pe escare, in medie 1,41 zile; usurinta aplicarii, precum si usurinta indepartarii, fiind apreciate de medicii investigatori ca fiind foarte bune. Trebuie remarcat faptul ca, schimbarea pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a

fost efectuata fara a traumatiza escara, neafectand tesaturile nou-formate [de granulatie si de epitelizare].

Vindecarea escarelor tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a finalizat printr-un epiteliu de calitate superioara, cu foarte bune rezultate in ceea ce priveste aspectul cosmetic, fara a se dezvolta cicatrici hipertrofice.

c) In ceea ce priveste ulcerul de gamba si piciorul diabetic, au fost urmariti 13 subiecti. Suprafata, cumulata a acestor tipuri de plagi tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a redus cu 50% dupa 30 zile de tratament; dupa 57 zile de tratament, 30,77% dintre ulceratii s-au vindecat complet, celalalte evoluand spre vindecare, fapt dovedit de suprafata cumulata a ulceratiilor care, in ziua 57 de tratament, reprezenta 15% din suprafata initiala. Ulterior aceasta nu a mai fost evaluata.

In ceea ce priveste volumul acestor tipuri de plagi, dupa 6 zile de tratament, acesta s-a redus cu 50%, dupa 39 de zile de tratament, volumul mediu al ulceratiilor reprezenta 10% din cel initial, ceea ce demonstreaza eficacitatea deosebita a produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul ulcerului de gamba si al piciorului diabetic.

In timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, nicio plaga nu s-a infectat si nu a prezentat miros; evaluarea colorimetrica a tipurilor de tesut din plaga [Negrul – necroza, neagra sau bruna, uscata sau umeda; Galbenul – fibrina; Rosul – tesut de granulatie si Rozul – tesut de epitelizare] a demonstrat evolutia spre vindecare, in 100% din cazuri, cu trecerea de la negru/galben spre rosu/roz, fapt ce demonstreaza eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul acestui tip de plagi cronice, printr-o debridare optima, rapida, fara reaparitia tesuturilor necrozate sau fibrinoase.

Intensitatea medie a durerii resimtite de subiecti la indepartarea de pe plagi a pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnata si/sau unguent), apreciata conform scalei Wong-Baker a fost de 2,32 care reprezinta o durere care poate fi ignorata.

In cazul unui subiect tratat cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a constatat eritem perilezional la primul control, ulterior absent. La un numar de 3 subiecti, s-a constatat dermatita perilezionala, prezenta, insa inainte de inceperea tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**.

Pansamentele alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** (compresa impregnata si/sau unguent), au fost schimbate, in medie, o data la 1,35 zile; usurinta aplicarii, precum si usurinta indepartarii, fiind apreciate de medicii investigatori ca fiind foarte bune. Trebuie remarcat faptul ca, schimbarea pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a fost efectuata fara a traumatiza plaga, neafectand tesaturile nou-formate [de granulatie si de epitelizare].

Concluzii:

Datele culese demonstreaza eficacitatea deosebita a produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul plagilor acute [arsuri] si cronice [escare, ulcere de gamba si picior diabetic], in ceea ce priveste scurtarea timpului necesar vindecarii, a epitelizarii de calitate rezultate in urma stimulării celulelor epiteliale restante, chiar si in cazul leziunilor profunde. [fapt cu o importanta vitala in cazul pacientilor cu arsuri localizate la nivelul fetei sau toracelui]. Asigura un microclimat favorabil cicatrizării prin stimularea celulelor epiteliale, a keratinocitelor si a celulelor endoteliale, accelereaza vascularizatia de neformatie si mecanismele de vindecare normale, fiziologice (proliferarea celulara in mediu umed), prevenind aparitia necrozelor. Managementul eficient al exudatului din timpul tratamentelor a determinat indepartarea secretiilor in exces prin combinarea secretiilor cu unguentul, prin absorbtie si prin mentinerea unui echilibru hidric optim.

De asemenea, se remarca deosebita eficacitate a unguentului **BIOTITUS[®] Derma** in debridarea autolitica a plagilor cronice [escare, ulcere de gamba si plagi diabetice]. Debridarea autolitica asigurata de unguentul **BIOTITUS[®] Derma** este nedureroasa si, in majoritatea cazurilor, nu necesita o interventie chirurgicala.

Data initierii investigatiei clinice a fost: **03.01 2012.**

Data finalizarii investigatiei clinice **20.09.2012.**

2. INTRODUCERE

Produsele **BIOTITUS[®] Derma**, compresa impregnata si tub cu unguent, sunt dispozitive medicale de clasa IIb, conform Directivei 93/42/EEC modificata prin Directiva 2007/47/CE, care poarta marcajul european de conformitate CE 1868.

Investigatia clinica a fost initiata pentru a evalua cu o mai mare acuratete eficacitatea acestor produse in tratamentul plagilor (acute si cronice), precum si acceptabilitatea din punctul de vedere al pacientului si al utilizatorului (personalul medical).

3. PRODUSELE BIOTITUS[®] Derma SI METODE

3.1. Descrierea produselor BIOTITUS[®] Derma

Compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** consta dintr-un suport din netesut (poliester si vascoza) impregnat cu unguent, conditionat intre doua folii de protectie, ulterior ambalat in plic.

Tubul cu unguent **BIOTITUS[®] Derma** este alcatuit din folii impermeabile, inchis cu capac si contine diferite cantitati de unguent: 20 ml; 50 ml sau 100 ml.

Unguentul **BIOTITUS[®] Derma** contine urmatoarele componente naturale: ceara de albine, bismut, ulei de masline, ulei de floarea soarelui, ulei de ricin, colofoniu si camfor.

Indicatii/prorietati

Avand o toleranta buna la nivelul pielii, produsul este indicat in:

- Tratamentul local al plagilor acute: arsuri de gradul I, IIa si IIb, escoriatii, ulceratii, alte plagi traumatice si alte leziuni ale pielii;
- Tratamentul local al cicatricilor patologice (hipertrofice, cheloide);
- Tratamentul local al escarelor, ulcerelor vasculare cronice;
- Tratamentul local in eczeme umede, dermatite de contact, psoriazis, radiodermite;
- Tratament local post-peeling chimic sau cu laser;
- Tratament local in zona donatoare de grefa cutanata.

In timpul investigatiei clinice produsele **BIOTITUS[®] Derma** nu au suferit nicio modificare in ceea ce priveste materiile prime, conditiile de depozitare si termen de valabilitate.

3.2. Planul de Investigatie Clinica

Obiectivele investigatiei clinice au constat in evaluarea eficacitatii si tolerantei produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul arsurilor, escarelor, ulcerului de gamba si al piciorului diabetic.

Investigatia clinica multicentrica, necomparativa, desfasurata cu respectarea considerentelor etice, fiind obtinut avizul Comisiei de Etica de pe langa Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta si de pe langa Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Craiova.

Asigurarea calitatii datelor s-a realizat prin auditarea investigatiei clinice de catre reprezentantii sponsorului, S.C. BIOTIFARM S.R.L., precum si de monitorul desemnat de acesta, care au verificat modul de depozitare si de utilizare a produselor **BIOTITUS[®] Derma** in timpul investigatiei, dar si modul de colectare/inregistrare si arhivare a datelor culese cu ocazia evaluarii plagilor de catre medicii investigatori.

3.2.1. Subiectii investigatiei clinice

Criteriile de includere ale subiectilor in investigatia clinica, au constat in:

- Acceptul subiectului prin semnarea formularului de consimtamant (BT-ICF-01);
- Varsta subiectului: peste 18 ani, sau, in cazul subiectilor cu varsta mai mica de 18 ani (insa minim 7 ani), consimtamantul avizat al tutorelui sau reprezentantului sau legal; totusi, varsta subiectului trebuie sa fie mai mica de 70 ani;
- Sexul: masculin sau feminin;
- Stadiul arsurii: gradul I sau gradul II sau III, neinfectata;
- Stadiul escarei: gradul II sau III, neinfectata;
- Ulcer de gamba venos, neinfectat;
- Picior diabetic care prezinta ulcer de gradul I (superficial, fara semne clinice de infectie), de stadiu 3 (cand este prezenta ulceratia);
- Suprafata plagii (plagilor): maxim 10% din suprafata totala a corpului;
- Neincadrarea subiectului in unul din criteriile de excludere in investigatia clinica.

Criteriile de excludere ale subiectilor de la investigatia clinica, au constat in:

- Refuzul subiectului de a semna formularul de consimtamant (BT-ICF-01);
- Subiect care face parte din populatiile vulnerabile, descrise in Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01t;
- Varsta subiectului – mai mica de 18 ani, in lipsa consimtamantului avizat al tutorelui sau reprezentantului sau legal;
- Varsta subiectului mai mica de 7 ani sau mai mare de 80 ani;
- Subiect cu ulcer arterial, sau mixt, la care factorul arterial este preponderent;
- Picior diabetic care prezinta ulcer de grad mai mare de 1 si de stadiu mai mare de 3;
- Prezenta unei plagi infectate;
- Prezenta unei plagi cu suprafata mai mare de 10% din suprafata corpului;
- Aplicarea, anterior, pe plaga a altor creme sau unguente;
- Subiectul prezinta escara de grad I sau IV;
- Colaborarea insuficienta a subiectului;
- Subiectul prezinta una din afectiunile de mai jos:
 - Insuficienta arteriala;
 - Microangiopatie (sclerodermie, diabet, etc.);
 - Maladii ale tesutului conjunctiv (sindromul d'Ehlers Danlos);
 - Afectiuni endocrine (diabet, hipercorticism);
 - Probleme de coagulare (trombopatie, deficit de factori VIII, XIII, sindrom mieloproliferativ, crioglobulinemie, anemie hemolitica ereditara, anemie de alte origini);
 - Deficit imunitar;
 - Insuficienta cardiaca.
- Subiectul este supus unor tratamente cu corticoizi, radioterapie, chimioterapie. De asemenea, subiectul nu trebuie sa fie fumator;

- Aparitia unor evenimente care exclud subiectul din criteriile de includere in investigatie.

Numarul subiectilor inclusi in investigatia clinica, pentru care au fost analizate datele inregistrate in dosarul special intocmit, este de 33 pentru arsuri, 6, pentru escare si 13, pentru ulcerul de gamba si piciorul diabetic. Un subiect cu escara si altul cu ulcer de gamba au abandonat investigatia clinica, din cauza faptului ca nu se puteau deplasa nesupravegheati, datele nefiind incluse in prezentul raport. Totusi, mentionam faptul ca, pana la data abandonului, nu au fost raportate evenimente grave sau efecte nedorite cauzate de produsele **BIOTITUS[®] Derma**, astfel incat sa poata justifica abandonul investigatiei sau intreruperea tratamentului cu aceste produse.

3.2.2. Procedurile parcurse de subiecti in timpul investigatiei clinice

Subiect cu plaga arsa

In timpul investigatiei clinice, subiectii au fost examinati la inceputul inregistrarii, in ceea ce priveste suprafata arsurii (prin fotografiere), profunzimea, infectia, precum si starea generala a acestora.

In timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, arsura a fost curatata cu ser fiziologic, dupa care s-a aplicat o compresa impregnata pe aceasta, sau un strat de 1-2 mm de unguent, care a fost acoperit cu un pansament absorbant steril (compresa pliata din tifon sau din netesut, sterila), fixat cu un bandaj sau cu o fasa din tifon.

Subiecti cu escare

Igiena pacientului cu escare

- S-a spalat plaga murdara cu apa si sapun;
- Daca nu au fost prezente urme de urina, plaga a fost spalata numai cu apa;

Nutritia bolnavului cu escare

Bolnavii cu escare au avut o stare nutritionala buna, fiindu-le asigurat un aport zilnic de 35 Kcal/Kg.

Instalarea bolnavului cu escare

S-a asigurat schimbarea periodica a pozitiei bolnavului, din 4 in 4 ore, astfel incat a fost redusa la minim presiunea de contact pe zonele cu escare.

Subiecti cu ulcer de gamba venos sau cu picior diabetic

Starea pacientului a fost evaluata luand in calcul toate antecedentele medicale, in special cele cardiace si diabetice.

3.2.3. Tratamente/medicatie concomitenta

In timpul prezentei investigatii clinice, niciun pacient pentru care s-au prelucrat datele, nu a beneficiat de tratamente si/sau medicatie concomitent cu aplicarea pe plaga a produselor **BIOTITUS[®] Derma**, exceptând medicația afecțiunilor medicale existente concomitent si independent de motivele tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**.

3.2.4. Durata tratamentului

Pentru subiectii cu plaga arsa: maxim 27 zile
Pentru subiectii cu escare: maxim 100 zile
Pentru subiectii cu ulcer de gamba si cu plaga diabetica: 57 zile

3.2.5. Analiza statistica

Au fost luate in calcul mai multe ipoteze nule H_{01}, H_{02}, \dots , astfel:

H_{01} - evolutia suprafetei plagii [cm^2]. Astfel, $H_{01} = S_0$ (suprafata initiala a plagii), cu eroarea limita admisa: $r_1 = 1\%$;

H_{02} - evolutia volumului plagii [cm^3]. Astfel, $H_{02} = V_0$ (volumul initial al plagii), cu eroarea limita admisa: $r_2 = 1\%$;

H_{03} - aparitia infectiei plagii; $H_{03} = 100\%$; cu eroarea limita admisa $r_3 = 5\%$;

H_{04} - aparitia fenomenelor indezirabile locale (iritatii, afectarea starea pielii peri-lezionale); $H_{04} = 100\%$; cu eroarea limita admisa $r_4 = 5\%$;

H_{05} - durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** [zile]; $H_{05} = 1$; cu eroarea limita admisa $r_5 = 1/5$;

H_{06} - usurinta aplicarii compresei impregnate **BIOTITUS[®] Derma** sau a unguentului din tub; $H_{06} = \text{greu}$; cu eroarea limita admisa $r_6 = \text{relativ usor}$;

H_{07} - usurinta indepartarii pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**; $H_{07} = \text{greu}$; cu eroarea limita admisa $r_7 = \text{relativ usor}$;

H₀₈ – durerea aparuta la indepartarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**; H₀₈ = durere intensa, cu eroarea limita admisa r₈ = moderat;

H₀₉ – prezenta mirosului la schimbarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**; H₀₉ = 100%, cu eroarea limita admisa r₉ = 5%.

Ipotezele alternative, sunt urmatoarele:

H_{1.1} – evolutia suprafetei plagii [cm²], cu pragul de semnificatie $\alpha_1 = \frac{1}{2}$;

H_{1.2} – evolutia volumului plagii [cm³], cu pragul de semnificatie $\alpha_2 = \frac{1}{2}$;

H_{1.3} – aparitia infectiei plagii, cu pragul de semnificatie $\alpha_3 = 10\%$;

H_{1.4} – aparitia fenomenelor indezirabile locale (iritatii, afectarea starea pielii peri-lezionale, etc.), cu pragul de semnificatie $\alpha_4 = 25\%$;

H_{1.5} – durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** [zile], cu pragul de semnificatie $\alpha_5 = 1/5$;

H_{1.6} – usurinta aplicarii compresei impregnate **BIOTITUS[®] Derma** sau a unguentului din tub, cu pragul de semnificatie $\alpha_6 = \text{usor}$;

H_{1.7} – usurinta indepartarii pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu pragul de semnificatie $\alpha_7 = \text{usor}$;

H_{1.8} – durerea aparuta la indepartarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu pragul de semnificatie $\alpha_8 = \text{moderata}$;

H_{1.9} – prezenta mirosului la schimbarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu pragul de semnificatie $\alpha_9 = 25\%$.

Ipotezele de mai sus au fost testate pe toti subiectii participanti la investigatia clinica.

Calculul a fost efectuat pe 30 subiecti cu arsuri, 6 subiecti cu escare si 13 subiecti cu ulcer de gamba si picior diabetic.

Metodele de analiza statistica au fost urmatoarele:

Suprafata plaga

S-au calculat suprafetele medii ale plagilor, pentru fiecare tip de plaga (arsura, escara, ulcer de gamba si picior diabetic), pentru fiecare control, dupa formulele:

In cazul arsurilor:

$$\begin{aligned} aS_{0m} &= (aS_{01} + aS_{02} + \dots + aS_{0i})/i; \\ aS_{1m} &= (aS_{11} + aS_{12} + \dots + aS_{1i})/i; \\ aS_{nm} &= (aS_{n1} + aS_{n2} + \dots + aS_{ni})/i, \end{aligned}$$

In cazul escarelor:

$$\begin{aligned} eS_{0m} &= (eS_{01} + eS_{02} + \dots + eS_{0i})/i; \\ eS_{1m} &= (eS_{11} + eS_{12} + \dots + eS_{1i})/i; \\ \dots & \\ eS_{nm} &= (eS_{n1} + eS_{n2} + \dots + eS_{ni})/i, \end{aligned}$$

In cazul ulcerului de gamba si al piciorului diabetic:

$$\begin{aligned} uS_{0m} &= (uS_{01} + uS_{02} + \dots + uS_{0i})/i; \\ uS_{1m} &= (uS_{11} + uS_{12} + \dots + uS_{1i})/i; \\ \dots & \\ uS_{nm} &= (uS_{n1} + uS_{n2} + \dots + uS_{ni})/i, \end{aligned}$$

Unde, n = numarul controlului;
i = numarul subiectului;
a = arsura;
e = escara;
u = ulcer de gamba si picior diabetic

Pentru determinarea evolutiei suprafetei plagii in functie de timp [zile de tratament], acolo unde schimbarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-a realizat la un interval mai mare de o zi, suprafata plagii corespunzatoare zilei (zilelor) in care pansamentul nu a fost schimbat (si nu s-a realizat fotografierea), a fost calculata ca medie aritmetica intre suprafata plagii determinata anterior si suprafata plagii determinata ulterior.

A fost calculat, pentru fiecare subiect, ritmul de variatie a suprafetei plagii, astfel:

$$r_{sin(n-1)} = S_{ni}/S_{(n-1)i} - 1, \text{ sau detaliat:}$$

pentru arsuri:

$$\begin{aligned} rasi_{1/0} &= aS_{1i}/aS_{0i} - 1 \\ rasi_{2/1} &= aS_{2i}/aS_{1i} - 1 \\ \dots & \end{aligned}$$

pentru escare:

$$\text{resi}_{1/0} = eS_{1i}/eS_{0i} - 1$$

$$\text{resi}_{2/1} = eS_{2i}/eS_{1i} - 1$$

.....

pentru ulcer de gamba si picior diabetic:

$$\text{rusi}_{1/0} = uS_{1i}/uS_{0i} - 1$$

$$\text{rusi}_{2/1} = uS_{2i}/uS_{1i} - 1$$

.....

Ritmul mediu de variatie a suprafetei plagii, in cazul tuturor subiectilor inclusi in investigatia clinica, a fost calculat cu ajutorul formulei:

$$\text{rsmn} = (\sum \text{rsin})/i, \text{ in functie de numarul controlului, respectiv:}$$

$$\text{rsmn} = (\sum \text{rsiz})/i, \text{ in functie de ziua de tratament,}$$

unde:

i = numarul subiectului;

n = numarul controlului;

z = numarul zilei de tratament.

S-a calculat media aritmetica a ritmului de variatie a suprafetei plagii, pentru fiecare din cei subiect/tip de plaga:

$$\text{rsim} = \text{rsi}_{1/0} + \text{rsi}_{2/1} + \text{rsi}_{3/2} + \dots + \text{rsi}_n/(n-1), \text{ unde:}$$

i = 1 ...

n = numarul de controale efectuate asupra plagii

NOTA: a fost adaugat: a, e sau u, in fata literei S, in functie de tipul de plaga la care fac referire datele (arsura, escara, ulcer de gamba si picior diabetic).

Ritmul mediu de variatie a suprafetei plagii in functie de timp [zile de tratament], s-a determinat luand in calcul suprafetele medii ale plagilor determinate in functie de timp [zile de tratament].

A fost calculata **dispersia suprafetei plagii**.

Dispersia unei marimi se defineste ca fiind patratul mediu al abaterii valorilor observate, de la media lor, si care se calculeaza conform formulei:

$$\sigma^2 = \sum (s_i - \bar{x})^2/n,$$

unde: suma \sum , se calculeaza de la 1 la n,

s_i = valoarea masurata,

\bar{x} = media aritmetica a valorilor $s_i = \sum s_i/n$,

n = numarul de masuratori efectuate.

- dispersia suprafetei arsurii: $\sigma^2 as = \sum (asi - \bar{x})^2/n$;
- dispersia suprafetei escarei: $\sigma^2 es = \sum (esi - \bar{x})^2/n$;
- dispersia suprafetei ulceratiei: $\sigma^2 us = \sum (usi - \bar{x})^2/n$;

De asemenea, a fost calculat coeficientul de asimetrie al lui Pearson, dupa formulele:

$$Cas = (x_s - Mo) / \sigma$$

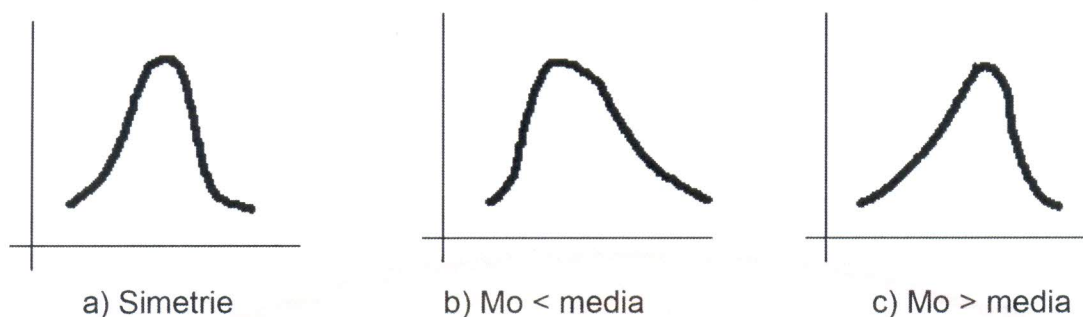
Unde Mo = valoarea caracteristicii cel mai des intalnita.

NOTA: se va adauga: a, e sau u, in fata literei S, in functie de tipul de plaga la care fac referire datele (arsura, escara, ulcer de gamba si picior diabetic).

Pot aparea trei cazuri:

- a. $Cas = 0$ – cand avem o simetrie perfecta,
- b. $Cas > 0$ – cand avem o asimetrie de stanga, pozitiva ,
- c. $Cas < 0$ – cand avem o asimetrie de dreapta, negativa.

Grafic, cele trei situatii, sunt redate mai jos:



Pentru ca determinarile suprafetelor plagilor sa fie considerate corecte, trebuie sa ne aflam in una din situatiile de mai sus, nefiind admisa posibilitatea prezentei concomitente a doua sau a tuturor celor trei situatii (simetriile perfecta, concomitent cu simetrie de stanga si/sau de dreapta).

Volumul plagii

Volumul plagii a fost determinat plecand de la profunzimea maxima a acesteia, cu ajutorul formulei:

$$V = 0,327 \times S \times p, \text{ unde:}$$

S = suprafata plagii;

p = profunzimea maxima a plagii;

0,327 = factor de corectie

Ulterior, s-a procedat ca si in cazul suprafetei plagii.

A fost calculata **dispersia volumului plagii**.

Se calculeaza conform formulei:

$$\sigma^2 = \sum (v_i - \bar{x})^2/n,$$

unde: suma Σ , se calculeaza de la 1 la n,

v_i = valoarea masurata,

\bar{x} = media aritmetica a valorilor $v_i = \Sigma v_i/n$,

n = numarul de masuratori efectuate.

De asemenea, a fost calculat coeficientul de asimetrie al lui Pearson, dupa formulele:

$$Cav = (xv - Mo) / \sigma$$

Unde Mo = valoarea caracteristicii cel mai des intalnita.

NOTA: se va adauga: a, e sau u, in fata literei V, in functie de tipul de plaga la care fac referire datele (arsura, escara, ulcer de gamba si picior diabetic).

Pot aparea trei cazuri:

- d. Cav = 0 – cand avem o simetrie perfecta,
- e. Cav > 0 – cand avem o asimetrie de stanga, pozitiva ,
- f. Cav < 0 – cand avem o asimetrie de dreapta, negativa.

Pentru ca determinarile volumelor plagilor sa fie considerate corecte, trebuie sa ne aflam in una din situatiile de mai sus, nefiind admisa posibilitatea prezentei concomitente a doua sau a tuturor celor trei situatii (simetriile perfecta, concomitent cu simetrie de stanga si/sau de dreapta).

Aprecierea colorimetrica a escarei, ulcerului de gamba si a piciorului diabetic

Aprecierea colorimetrica a starii escarei sau a ulcerului de gamba a fost realizata atat la inceputul investigatiei clinice (examinarea nr."0"), cat si la fiecare schimbare a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**.

In acest sens, Formularele Raport de Caz au continut o casuta impartita in patru coloane, cate una pentru fiecare culoare, dupa modelul de mai jos:



Astfel:

Negrul – semnifica prezenta necrozei, neagra sau bruna, uscata sau umeda;

Galbenul – semnifica prezenta fibrinei;

Rosul – semnifica prezenta tesutului de granulatie;

Rozul – semnifica epitelizarea.

Trecerea de la negru spre rosu (roz), se traduce printr-o ameliorare a starii escarei, respectiv, a ulcerului de gamba.

Trecerea de la rosu (roz) sau galben spre negru, se traduce printr-o agravare a starii escarei, respectiv, a ulcerului de gamba.

Infectia plagii

Ponderea aparitiei infectiei locale a plagii a fost determinata procentual, considerand numarul final al subiectilor inclusi in investigatia clinica fiind 100%.

Intensitatea durerii resimtite de subiect la schimbarea pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

A fost calculata durerea medie, atat per subiect, cat si in functie de numarul controlului (schimbarii pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**), rezultatele fiind transpuse intr-un grafic.

Aparitia fenomenelor indezirabile locale, durata medie de aplicare, usurinta aplicarii si usurinta indepartarii compresei impregnate **BIOTITUS[®] Derma**, prezenta mirosului

Datele referitoare la: aparitia fenomenelor indezirabile locale, la durata medie de aplicare a compresei impregnate **BIOTITUS[®] Derma**, precum si la usurinta aplicarii, respectiv, usurinta indepartarii acestuia si la prezenta sau absenta mirosului, au fost centralizate intr-un tabel.

A fost calculata durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, pentru toti cei „i” de subiecti/tip de plaga, astfel:

$$\text{Durata medie [zile]} = (dm_1 + dm_2 + \dots + dm_i)/i$$

Unde:

dm_1 = durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu **BIOTITUS[®] Derma** in cazul subiectului nr.1;

dm_2 = durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu **BIOTITUS[®] Derma** in cazul subiectului nr.2

.....

dm_i = durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu **BIOTITUS[®] Derma** in cazul subiectului nr.”i”.

Pentru fiecare subiect „i”, durata medie de aplicare dm_i ($i=1\dots$), a fost determinata dupa cum urmeaza:

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
Investigator Clinic Principal si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

dm_i = nr. de zile de tratament/nr. de schimbari pansamente alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma.**

4. REZULTATE

Data inceperii investigatiei clinice: 03.01.2012

Data finalizarii investigatiei clinice: 20.09.2012

Disponerea subiectilor si a produselor **BIOTITUS[®] Derma**

4.1. Date demografice subiecti

SEX	
Masculin	21 [42,86%]
Feminin	28 [57,14%]
VARSTA MEDIE	
Ani	57,30
DOMICILIUL	
Urban	29 [59,18%]
Rural	20 [40,82%]
OCUPATIE	
Sofer	1 [2,04%]
Muncitor	2 [4,08%]
Elev/student	3 [6,12%]
Pensionar	21 [42,86%]
Fara ocupatie	18 [36,74%]
Alte	4 [8,16%]
PLAGA	
Arsura	30 [61,23%]
Escara	6 [12,24%]
Ulcer de gamba si picior diabetic	13 [26,53%]

4.2. Conformitatea cu Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01

Toti subiectii inclusi in prezenta investigatie clinica, au indeplinit criteriile de includere.

4.3. Analiza performantelor prevazute in Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01

4.3.1. Arsuri

4.3.1.1. Date demografice subiecti cu arsuri

Numar subiecti selectati	38
Numar subiecti care au abandonat investigatia	0
Numar subiecti de la care datele au fost excluse	8
Numar subiecti pentru care au fost analizate datele	30
Datele culese pentru 6 subiecti au fost excluse din urmatoarele motive:	
<ul style="list-style-type: none"> - in cazul subiectilor nr. 3 (Z.F.) si 11 (I.M.), datele au fost excluse din cauza cooperarii insuficiente dintre acestia si membrii echipei de investigatie clinica, existand suspiciuni asupra modului de folosire a produselor BIOTITUS® Derma; - in cazul subiectului cu numarul 12 (C.A.) au fost folosite anterior solutii antiseptice [iod-povidona si clorhexidina]; - in cazul subiectului cu nr. 13 (M.C.), anterior utilizarii produselor BIOTITUS® Derma, s-a intervenit chirurgical asupra plagii, indepartandu-se tesuturile devitalizate (arsura avand o vechime de 30 de zile); - in cazul subiectului cu nr. 14 (T.C.), anterior utilizarii produselor BIOTITUS® Derma, a fost folosit spray Oximed, iar concomitent, pacientului i s-au administrat antibiotice; - in cazul subiectului cu nr. 21 (M.E.), anterior aplicarii produselor BIOTITUS® Derma, s-a efectuat decaparea plagii arse; - in cazul subiectului cu nr. 28 (S.M.), arsura a fost cauzata de substante chimice [neprecizate]; 	
in cazul subiectului cu nr. 35 (N.R.) datele au fost excluse din cauza faptului ca prezenta mai multe plagi arse, localizate in regiuni diferite ale corpului (antebrata si plante bilateral), masuratorile nefiind elocvente.	
SEX	
Masculin	13 [43,33%]
Feminin	17 [56,67%]
VARSTA MEDIE	
Ani	47,85
DOMICILIUL	
Urban	18 [60,00%]
Rural	12 [40,00%]
OCUPATIE	
Sofer	1 [3,33%]
Muncitor	2 [6,67%]
Elev/student	3 [10,00%]
Pensionar	7 [23,33%]
Fara ocupatie	14 [46,67%]
Alte	3 [10,00%]

4.3.1.2. Antecedente medicale subiecti

ANTECEDENTE MEDICALE	
Cardiace	3 [10,00%]
Diabet	3 [10,00%]
Fumatori	9 [30,00%]
Alte	11 [36,67%]
- colecistită cronică	1 [3,33%]
- artroză	1 [3,33%]
- ulcer duodenal	1 [3,33%]
- crize de comițialitate	1 [3,33%]
- ciroză hepatică	1 [3,33%]
- anemie	1 [3,33%]
- hipertensiune arterială	2 [6,67%]
- coxartroză	1 [3,33%]
- varice hidrostatice gambe	1 [3,33%]
- obezitate	1 [3,33%]

4.3.1.3. Grupa sanguina

GRUPA SANGUINA	
A	11 [36,67%]
B	7 [23,33%]
AB	7 [23,33%]
0	5 [16,67%]

4.3.1.4. Caracteristici plaga arsa

VECHIME MEDIE	
Ore	38,89
ETIOLOGIE	
Lichid fierbinte	13 [43,33%]
Flacara	14 [46,67%]
Contact cu corp fierbinte	2 [6,67%]
Electrocutare	1 [3,33%]
LOCALIZARE ARSURA	
Gamba	7 [23,34%]
Față	8 [26,67%]
Fese	1 [3,33%]
Coapsa	4 [13,33%]
Mână	3 [10,00%]
Torace	4 [13,33%]
Braț	3 [10,00%]

4.3.1.5. Evolutia suprafetei arsurii in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma

Suprafata medie a tuturor plagilor arse, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerata ca fiind 100%; suprafetele medii ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei suprafetei arsurii in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma, trasat in functie de valorile din tabel este redat mai jos:

SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚA CONSTANȚA
Investigador Clinic Principal și Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚA CRAIOVA
Investigador Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

SUPRAFATA ARSURII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm²]

Zilele de tratament nr. 0 - 14

Nr.subiect/ initialele	Zilele de tratament nr. 0 - 14														
	S0i	S1i	S2i	S3i	S4i	S5i	S6i	S7i	S8i	S9i	S10i	S11i	S12i	S13i	S14i
1. (R.V.)	250,00	245,00	240,00	230,00	220,00	210,00	200,00	136,67	73,34	41,67	10,00	7,50	5,00	2,50	0,00
2. (D.E.)	350,00	320,00	320,00	310,00	300,00	275,00	250,00	200,00	150,00	100,00	50,00	0,00	-	-	-
4. (E.M.)	350,00	325,00	300,00	275,00	237,50	200,00	175,00	150,00	110,00	70,00	30,00	0,00	-	-	-
5. (V.C.)	26,00	26,00	17,00	10,50	7,25	4,00	3,00	2,00	2,00	1,25	0,35	0,28	0,20	0,15	0,10
6. (F.E.)	298,00	279,00	260,00	230,00	200,00	170,00	122,30	74,65	27,00	20,37	13,74	7,12	0,50	0,00	-
7. (P.G.)	470,00	470,00	470,00	445,00	420,00	360,00	300,00	240,00	180,00	170,00	160,00	150,00	140,00	133,30	126,65
8. (M.C.M.)	100,00	95,00	90,00	85,00	80,00	47,50	15,00	10,67	6,34	2,00	0,00	-	-	-	-
9. (P.A.)	160,00	160,00	130,00	100,00	86,67	73,34	60,00	30,00	0,00	-	-	-	-	-	-
10. (B.M.)	20,00	16,00	1,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15. (S.E.N.)	270,00	260,00	250,00	240,00	230,00	215,00	200,00	190,00	180,00	160,00	140,00	120,00	100,00	80,00	60,00
16. (D.M.)	250,00	235,00	220,00	210,00	200,00	180,00	160,00	130,00	100,00	80,00	60,00	45,00	30,00	20,00	10,00
17. (D.G.)	80,00	48,00	24,00	6,00	2,00	1,33	0,67	0,00	-	-	-	-	-	-	-
18. (A.G.L.)	2.400,00	2.400,00	2.240,00	2.080,00	1.600	1.280,00	960,00	640,00	480,00	400,00	320,00	280,00	240,00	200,00	160,00
19. (C.Ad.)	96,00	96,00	86,50	77,00	64,75	52,50	40,25	28,00	23,00	18,00	17,25	16,50	12,25	8,00	5,25
20. (B.E.)	1.600,00	1.440,00	1.280,00	1.120,00	720,00	320,00	10,00	8,57	7,14	5,71	4,28	2,85	1,43	0,00	-
22. (C.G.)	2.400,00	2.362,01	2.162,23	1.985,78	1.881,07	1.857,07	1.695,05	1.566,78	1.422,62	1.269,48	1.120,00	943,95	493,81	54,78	45,00
23. (V.D.C.)	50,00	48,00	44,00	40,00	33,34	30,67	28,00	24,00	20,00	16,00	12,67	9,34	6,00	4,00	2,00
24. (C.I.)	3.680,00	3.600,00	3.520,00	3.413,33	3.306,67	3.200,00	2.800,00	2.400,00	2.133,33	1.866,67	1.600,00	1.386,67	1.173,34	960,00	720,00
25. (N.S.)	50,00	45,00	40,00	33,33	26,67	20,00	12,50	5,00	3,50	2,00	0,50	0,00	-	-	-
26. (P.S.)	320,00	320,00	280,00	240,00	160,00	107,00	54,00	1,00	0,00	-	-	-	-	-	-
27. (T.E.)	480,00	480,00	373,33	266,67	160,00	106,67	53,34	0,00	-	-	-	-	-	-	-
29. (M.A.)	640,00	608,00	576,00	544,00	512,00	480,00	426,67	373,34	320,00	266,67	213,32	159,98	106,64	53,30	0,00
30. (D.F.)	160,00	10,00	5,00	3,75	2,50	1,25	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
31. (C.S.)	320,00	280,00	240,00	200,00	160,00	133,33	106,67	80,00	53,33	26,67	0,00	-	-	-	-
32. (G.C.I.)	40,00	35,00	30,00	25,00	20,00	15,00	10,00	5,00	0,00	-	-	-	-	-	-
33. (C.L.)	200,00	200,00	200,00	190,00	180,00	160,00	153,33	146,67	140,00	130,00	120,00	110,00	100,00	90,00	80,00
34. (P.M.C.)	200,00	200,00	200,00	185,00	170,00	165,00	160,00	155,00	150,00	75,00	0,00	-	-	-	-
36. (N.L.M.)	32,00	32,00	30,00	28,00	25,50	23,00	20,50	18,00	16,50	15,00	7,50	0,00	-	-	-
37. (V.I.)	50,00	47,50	45,00	44,00	43,00	39,75	36,50	33,25	30,00	26,67	23,34	20,00	20,00	20,00	17,00
38. (P.L.M.)	370,00	353,33	336,67	320,00	235,00	150,00	120,00	90,00	60,00	56,67	53,34	50,00	46,66	43,32	39,98
Suprafata media a arsurii	S0m 523,73	S1m 464,81	S2m 391,91	S3m 340,16	S4m 309,16	S5m 268,41	S6m 209,65	S7m 192,52	S8m 172,78	S9m 149,58	S10m 131,87	S11m 94,80	S12m 66,88	S13m 50,59	S14m 42,19

BT-CIR-01 (rev.00)

Investigatie Clinica: BT-01

Pag. 25/74

Reproducerea sau utilizarea integrala sau partiala a prezentului document in orice publicatii, in orice scop si prin orice procedeu este interzisa daca nu exista acordul scris al S.C. BIOTIFARM S.R.L.

Nr.subiect/ initialele	SUPRAFATA ARSURII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]														
	Zilele de tratament nr. 0 - 14														
	S01	S11	S21	S31	S41	S51	S61	S71	S81	S91	S101	S111	S121	S131	S141
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Procent [%]	100,00	88,75	74,83	64,95	59,03	51,25	40,03	36,76	32,99	28,56	25,18	18,10	12,77	9,66	8,06

Nr.subiect/ initialele	SUPRAFATA ARSURII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																											
	Zilele de tratament nr. 15 - 26																											
	S151	S161	S171	S181	S191	S201	S211	S221	S231	S241	S251	S261																
1. (R.V.)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26																
2. (D.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
4. (E.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
5. (V.C.)	0,05	0,03	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
6. (F.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
7. (P.G.)	120,00	103,30	86,65	70,00	48,00	26,00	4,00	0,00	-	-	-	-																
8. (M.C.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
9. (P.A.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
10. (B.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
15. (S.E.N.)	40,00	20,00	10,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-																
16. (D.M.)	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
17. (D.G.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
18. (A.G.L.)	120,00	80,00	50,00	20,00	17,14	14,28	11,42	8,56	5,70	2,84	0,00	-																
19. (C.Ad)	2,50	1,25	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
20. (B.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
22. (C.G.)	30,00	23,34	16,67	10,00	3,30	0,00	-	-	-	-	-	-																
23. (V.D.C.)	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
24. (C.I.)	480,00	373,33	266,67	160,00	53,33	0,00	-	-	-	-	-	-																
25. (N.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
26. (P.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
27. (T.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
29. (M.A.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
30. (D.F.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
31. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
32. (G.C.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
33. (C.L.)	70,00	60,00	40,00	35,00	30,00	23,33	16,67	10,00	7,50	5,00	2,50	0,00																

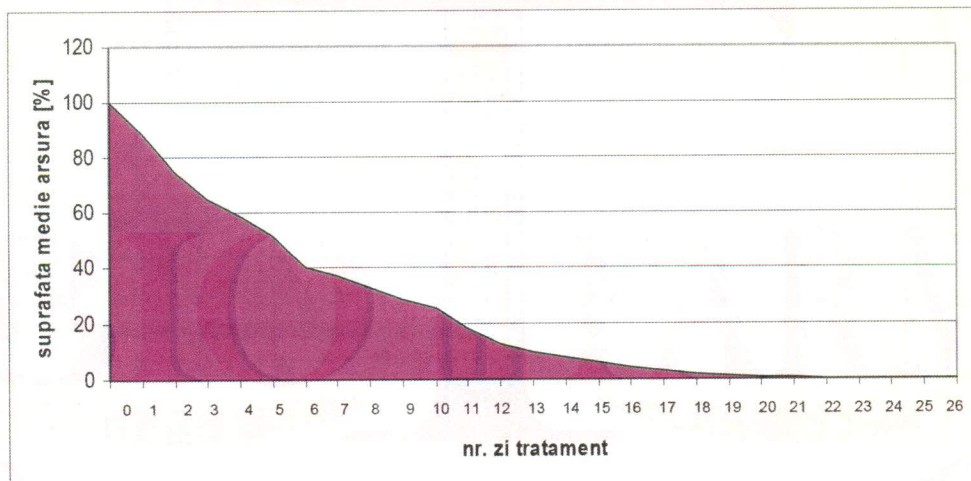


Fig. 1. Evolutia suprafetei arsurii in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma
Se constata ca, dupa 5,12 zile de tratament, suprafata plagii s-a redus cu 50%; practic, dupa 22 zile de tratament, toate plagile s-au vindecat, **demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma**, luand in calcul ca arsurile nu au fost superficiale, ci, in marea lor majoritate au prezentat afectarea in profunzime a tesuturilor [arsuri de gradul IIb si III].

In functie de gravitate [de gradul arsurii], graficele corespunzatoare evolutiei suprafetei medii, in functie de ziua de tratament, sunt redade mai jos:

a) Arsuri de gradul IIa

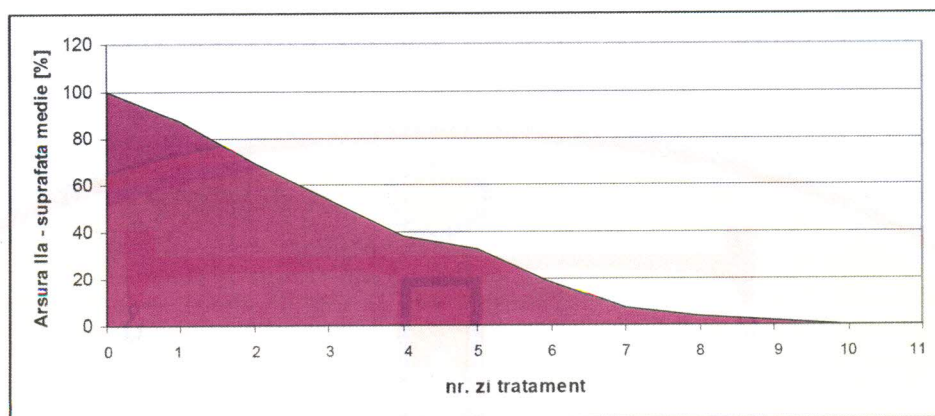


Fig. 1.1. Evolutia suprafetei arsurii de grad IIa in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma
Se constata ca, dupa 3,5 zile de tratament, suprafata plagii s-a redus cu 50%;,după 11 zile de tratament, toate plagile s-au vindecat, **demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma**

b) Arsuri de gradul IIb

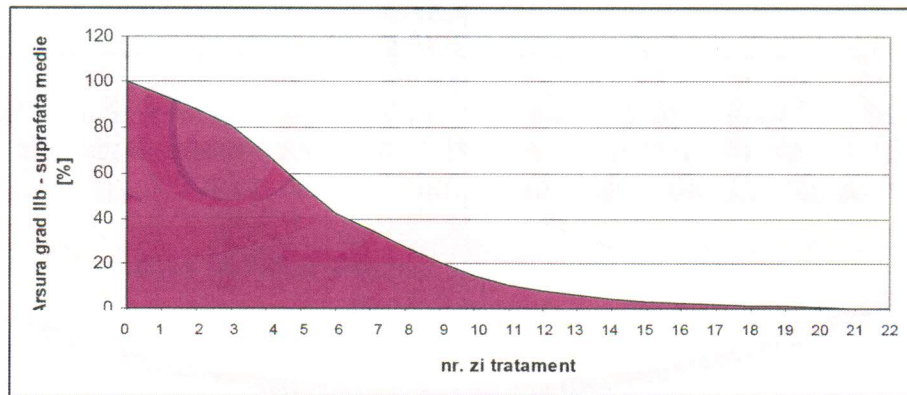


Fig. 1.2. Evolutia suprafetei arsurii de grad IIb in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma
Se constata ca, dupa 5,5 zile de tratament, suprafata plagii s-a redus cu 50%; dupa 22 zile de tratament, toate plagile s-au vindecat, **demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma**

c) Arsuri de gradul III

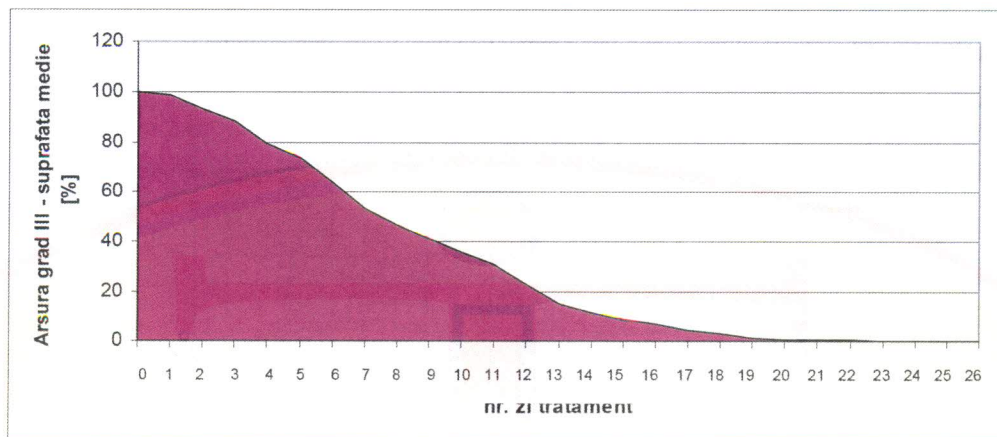


Fig. 1.3. Evolutia suprafetei arsurii de grad III in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma
Se constata ca, dupa 7,5 zile de tratament, suprafata plagii s-a redus cu 50%; dupa 26 zile de tratament, toate plagile s-au vindecat, **demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma**

In situatia in care plaga arsa evolueaza spre vindecare, si starea acesteia nu se agraveaza, ritmul mediu de variatie a suprafetei trebuie sa ia valori negative.

Ritmul mediu de variatie a suprafetei arsurii, calculat in raport cu suprafetele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,08) si (-0,55), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**, apreciata in functie de suprafata plagii.

4.3.1.6. Evolutia volumului arsurii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Volumul mediu al tuturor plagilor arse, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerat 100%; volumele medii ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei volumului arsurii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, trasat cu valorile din tabelul aferent, este redat mai jos:

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
 Investigator Clinic Principal si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
 SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
 Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

Nr.subiect/ initialele	VOLUMUL ARSURII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]														
	Zilele de tratament nr. 0 - 14														
	V0i	V1i	V2i	V3i	V4i	V5i	V6i	V7i	V8i	V9i	V10i	V11i	V12i	V13i	V14i
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
5. (V.C.)	1,70	1,70	0,56	0,34	0,24	0,13	0,10	0,07	0,05	0,02	0,011	0,007	0,003	0,002	0,001
6. (F.E.)	29,24	18,87	8,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	
7. (P.G.)	76,85	76,85	76,85	59,03	41,20	33,84	26,48	19,13	11,77	8,83	5,89	2,95	0,00	0,00	
8. (M.C.M.)	6,54	4,74	2,94	2,78	2,62	1,31	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	
9. (P.A.)	10,46	10,46	6,87	3,27	2,83	2,40	1,96	0,98	0,00	-	-	-	-	-	
10. (B.M.)	1,31	0,52	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17(D.G.)	5,23	1,57	0,78	0,20	0,07	0,05	0,03	0,00	-	-	-	-	-	-	
18. (A.G.L.)	313,92	313,92	219,74	204,05	104,64	83,71	62,79	41,86	31,39	13,08	10,47	9,16	7,85	6,54	5,23
19(C.Ad.)	9,42	6,28	5,66	5,04	4,01	2,98	1,95	0,92	0,76	0,59	0,57	0,54	0,40	0,26	0,17
20(B.E.)	156,96	94,18	83,72	73,25	41,86	10,47	0,33	0,28	0,23	0,18	0,13	0,08	0,04	0,00	-
22(C.G.)	235,44	235,44	219,75	204,05	196,20	188,35	146,50	104,64	94,18	83,71	73,25	62,78	32,37	1,96	1,47
23. (V.D.C.)	4,91	4,71	3,67	2,62	2,05	1,49	0,92	0,79	0,66	0,52	0,41	0,31	0,20	0,14	0,07
24. (C.I.)	361,01	353,16	345,31	299,97	254,98	209,28	183,47	156,96	139,52	122,08	104,64	83,23	57,32	31,40	23,55
25. (N.S.)	3,27	2,95	2,62	1,97	1,32	0,66	0,41	0,16	0,11	0,07	0,02	0,00	-	-	
26. (P.S.)	20,93	10,47	9,16	7,85	5,23	3,50	1,77	0,03	0,00	-	-	-	-	-	
27. (P.S.)	31,39	15,70	12,21	8,72	5,23	3,49	1,75	0,00	-	-	-	-	-	-	
29. (M.A.)	41,86	39,76	37,66	35,56	33,48	31,39	24,41	17,44	10,46	3,48	0,00	-	-	-	
30. (D.F.)	5,23	0,33	0,16	0,12	0,08	0,04	0,00	-	-	-	-	-	-	-	
31. (C.S.)	20,93	17,00	13,07	9,15	5,23	4,36	3,49	2,62	1,75	0,88	0,00	-	-	-	
5. (V.C.)	V0m	V1m	V2m	V3m	V4m	V5m	V6m	V7m	V8m	V9m	V10m	V11m	V12m	V13m	V14m
Volumul mediu al aursurii	70,18	63,47	55,09	48,20	36,69	30,30	23,96	18,16	15,28	12,25	10,26	8,37	5,16	2,12	1,61
Procent [%]	100,00	90,44	78,50	68,68	52,28	43,17	34,14	25,88	21,77	17,46	14,62	11,93	7,35	3,02	2,29

Nr.subiect/ initiale	VOLUMUL ARSURII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																									
	V15i	V16i	V17i	V18i	V19i	V20i	V21i	V22i	V23i	V24i	V25i	Zilele de tratament nr. 15 - 27														
5. (V.C.)	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (F.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (P.G.)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. (M.C.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9. (P.A.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10. (B.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17(D.G.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18. (A.G.L.)	3,92	2,62	1,64	0,65	0,56	0,47	0,38	0,29	0,20	0,10	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19(C.Ad.)	0,08	0,04	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20(B.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22(C.G.)	0,98	0,76	0,55	0,33	0,11	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23. (V.D.C.)	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24. (C.I.)	15,70	12,21	8,72	5,23	1,74	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25. (N.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26. (P.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27. (P.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29. (M.A.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30. (D.F.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (V.C.)	V15m	V16m	V17m	V18m	V19m	V20m	V21m	V22m	V23m	V24m	V25m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Volumul mediu al arsurii	1,09	0,82	0,57	0,33	0,12	0,03	0,02	0,014	0,01	0,005	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Procent [%]	1,55	1,17	0,81	0,47	0,17	0,04	0,03	0,02	0,01	0,007	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

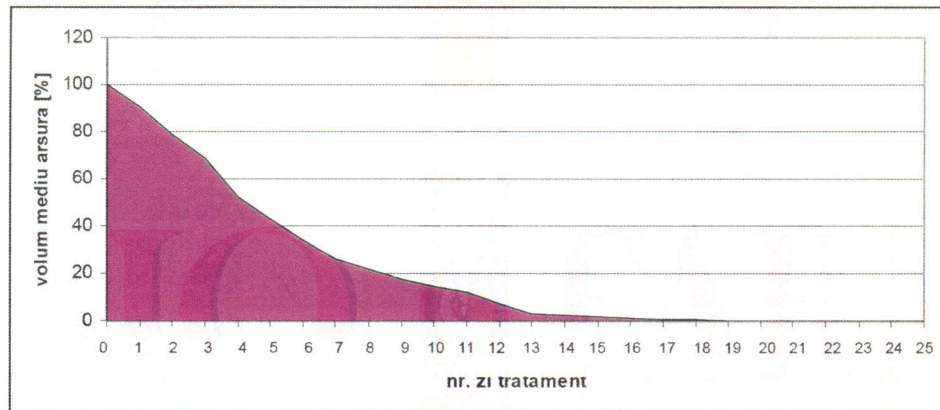


Fig. 2. Evolutia volumului arsurii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**.

Se constata ca, dupa 4,5 zile de tratament, volumul plagii s-a redus cu 50%; iar, dupa 10 zile de tratament, volumul arsurilor s-a redus cu 90%.

demonstrand eficacitatea deosebita a produselor **BIOTITUS[®] Derma**, vindecarea evoluand din profunzime spre suprafata plagii.

Ritmul mediu de variatie a volumului arsurii, calculat in raport cu volumele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,22) si (-1,00), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**, apreciata in functie de volumul plagii.

4.3.1.7. Infectia locala a arsurii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

In urma controalelor efectuate de catre membrii echipei de investigatie clinica, la niciun subiect nu s-a semnalat infectarea plagii arse, in urma aplicarii pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma**, demonstrand capacitatea acestor produse de a elimina riscul suprainfectarii plagii, prin actiunile antimicrobiana si antifungica. Inlaturarea riscului de infectare s-a datorat in totalitate produselor **BIOTITUS[®] Derma**, in timpul prezentei investigatii clinice, subiectilor nu li s-a administrat sistemic antibiotice si nici arsurile nu au fost badijonate cu solutii antiseptice.

4.3.1.8. Toleranta si acceptabilitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**

⇒ Intensitatea durerii resimtita de subiecti la indepartarea pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau unguent **BIOTITUS[®] Derma**

Pentru evaluarea intensitatii durerii resimtite de subiect la schimbarea pansamentului, s-a utilizat scala Wong-Baker, combinatie intre scala numerica, vizuala si faciala; inainte ca subiectul sa noteze intensitatea durerii pe care a considerat ca a resimtit-o, membrul echipei de investigatie, i-a explicat semnificatia simbolurilor si cifrelor continute de scala.

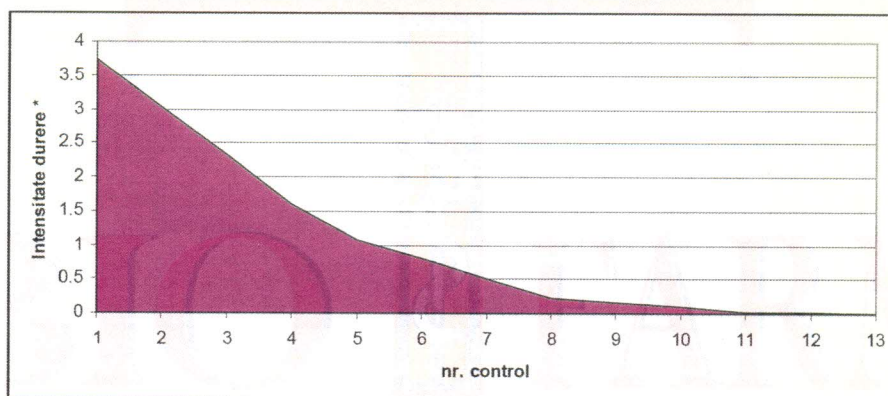


Fig. 3. Durerea resimțita se subiecți la îndepărtarea de pe plaga a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Daca la prima schimbare a pansamentului **BIOTITUS[®] Derma**, subiecții au raportat o durere de nivel 3,73, care semnifica o durere ce determina disconfort, la controlul 4 intensitatea acesteia a scazut sub 2, ceea ce semnifica o durere care poate fi ignorata. Mai mult, ulterior intensitatea durerii a fost apreciata de catre subiecți ca fiind subunitara, ceea ce semnifica o durere aproape insesizabila.

Datele de mai sus demonstreaza toleranta deosebita a produselor **BIOTITUS[®] Derma, pansamentele alcatuite cu aceste produse fiind atraumatice.**

⇒ Fenomene indezirabile locale, durata medie de aplicare, usurinta in utilizare a pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Vindecarea arsurilor tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a decurs fara evenimente grave sau efecte adverse. S-au raportat, totusi, urmatoarele:

- la 3 subiecți, in primele zile de tratament a aparut un discret eritem perilezional, care s-a remis ulterior.
- la alt subiect, cu ocazia primei schimbari pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, medicul a constatat aparitia unui discret eritem, care ulterior s-a remis.

Consideram ca fenomenele descrise mai sus sunt normale, tinand cont de faptul ca au aparut la un numar mic de subiecți, respectiv si de faptul ca unguentul **BIOTITUS[®] Derma** contine extracte naturale din plante, care pot genera alergii. Aceste fenomene nu au impus intreruperea tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** si nici administrarea unui tratament complementar (medicamentos sau nu).

Durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma** efectuand o medie, pe parcursul investigatiei clinice, este de **2,07 zile** in cazul arsurilor, fiind acceptabila, atat din punctul de vedere al pacientului, cat si al utilizatorului (in cazul de fata medicul investigator).

Aplicarea, respectiv indepartarea de pe plaga a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-au efectuat cu o deosebita usurinta; indepartarea pansamentului nu a traumatizat plaga, neafectand tesuturile nou-formate [de granulatatie si de epitelizare].

4.3.1.9. Corectitudinea datelor culese in urma investigatiei clinice

Atat in ceea ce priveste suprafata arsurii, cat volumul, calculul dispersiilor [suprafetei si volumului], si al coeficientului de asimetrie Pearson, demonstreaza faptul ca ne aflam in situatia unei asimetrii de stanga, pozitive, fapt ce demonstreaza corectitudinea determinarilor.

4.3.1.10. Caz clinic

Subiect nr. 19 (C.Ad), 41 ani, de sex masculin, cu domiciliul rural, fără antecedente medicale, s-a prezentat cu o arsură de gradul IIb, veche de 4 zile, produsă prin lichid fierbinte, localizată în zona antepiciorului stâng.

Suprafața inițială a arsurii a fost de 96,00 cm², după 5 zile de tratament, aceasta s-a redus la jumătate, după 17 zile de tratament, arsura s-a vindecat.



A – controlul inițial, la înrolare



B – după 7 zile de tratament

Se constată dezvoltarea noilor țesuturi de granulație și de epitelizare. Suprafața inițială a arsurii a fost de 96,00 cm²; după 5,5 zile de tratament cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** aceasta s-a redus la jumătate după 7,5 zile de tratament, suprafața plăgii era ¼ din cea inițială, iar după 17 zile de tratament, arsura s-a vindecat.

4.3.2. Escare

4.3.2.1. Date demografice subiecti cu escare

Numar subiecti selectati	7
Numar subiecti care au abandonat investigatia	1
Numar subiecti de la care datele au fost excluse	0
Numar subiecti pentru care au fost analizate datele	6
Unul dintre subiecti, fiind tratat in ambulatoriu, s-a prezentat doar la primele 3 controale, ulterior abandonand investigatia clinica din cauza lipsei unei persoane insotitoare [pacientul fiind incapabil sa se deplaseze singur]. La primele 3 controale, nu au fost semnalate evenimente grave sau efecte adverse cauzate de produsele BIOTITUS® Derma.	
SEX	
Masculin	1 [16,67%]
Feminin	5 [83,33%]
VARSTA MEDIE	
Ani	65,50
DOMICILIUL	
Urban	3 [50,00%]
Rural	3 [50,00%]
OCUPATIE	
Pensionar	5 [83,33%]
Fara ocupatie	1 [16,67%]

4.3.2.2. Antecedente medicale subiecti

ANTECEDENTE MEDICALE	
Cardiace	1 [16,67%]
Diabet	1 [16,67%]
Fumatori	0 [00,00%]
Anemie cronica	1 [16,67%]
Alte	3 [50,00%]
- scleroza multiplă	1 [16,67%]
- TBC vertebral	1 [16,67%]
- AVC hemoragic	1 [16,67%]

4.3.2.3. Grupa sanguina

GRUPA SANGUINA	
A	3 [50,00%]
B	1 [16,67%]
AB	2 [33,33%]
0	0 [0,00%]

4.3.2.4. Caracteristici escara

VECHIME MEDIE	
Zile	124,00
ETIOLOGIE	
Imobilizare	6 [100,00%]
LOCALIZARE	
Regiunea sacrala	6 [100,00%]

4.3.1.5. Evolutia suprafetei escarei in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma

Suprafata medie a tuturor escarelor, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerata ca fiind 100%; suprafetele medii ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei suprafetei escarei in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma, cu valorile din tabelul corespunzator, este redat mai jos:

Nr.subiect/ initialele	SUPRAFATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]														
	Zilele de tratament nr. 0-14														
	S0i	S1i	S2i	S3i	S4i	S5i	S6i	S7i	S8i	S9i	S10i	S11i	S12i	S13i	S14i
1. (C.C.)	155,98	155,98	129,91	122,11	114,31	106,50	99,40	83,07	75,44	71,00	65,93	60,86	55,79	50,72	45,65
2. (B.V.)	278,40	274,92	271,44	267,96	264,48	261,00	257,52	254,04	250,56	246,72	242,88	239,04	235,20	231,36	227,52
3. (N.I.)	79,91	79,91	74,58	69,26	63,93	54,34	44,75	44,75	44,75	42,62	40,49	38,36	38,36	38,36	38,36
5. (P.I.)	70,00	60,00	50,00	40,00	30,00	20,00	10,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)	6,00	5,87	5,74	5,61	5,48	5,35	5,22	5,09	4,96	4,83	4,70	4,57	4,44	4,31	4,18
7. (CS1)	20,00	18,50	17,00	17,00	17,00	17,00	15,50	14,00	12,50	11,00	9,50	8,00	7,00	6,00	5,00
Suprafata medie a escarei	S0m	S1m	S2m	S3m	S4m	S5m	S6m	S7m	S8m	S9m	S10m	S11m	S12m	S13m	S14m
Procent [%]	101,72	99,20	91,45	86,99	82,53	77,37	72,04	66,93	64,70	62,70	60,58	58,47	56,80	55,13	53,64
	100,00	97,52	89,90	85,52	81,13	76,06	70,82	65,80	63,61	61,64	59,56	57,48	55,84	54,20	52,74

Nr.subiect/ initialele	SUPRAFATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																												
	Zilele de tratament nr. 15-29																												
	S15i	S16i	S17i	S18i	S19i	S20i	S21i	S22i	S23i	S24i	S25i	S26i	S27i	S28i	S29i														
1. (C.C.)	40,58	35,50	33,80	32,10	30,40	28,70	27,00	25,30	23,60	21,90	20,18	18,46	18,21	17,96	17,71														
2. (B.V.)	225,51	223,49	221,58	219,67	217,76	215,85	213,94	212,03	210,12	208,21	206,30	204,39	202,48	200,57	198,66														
3. (N.I.)	36,20	34,10	32,00	29,90	27,80	25,70	23,60	21,50	19,40	17,30	15,20	13,10	11,00	8,90	6,80														
5. (P.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
6. (C.S.)	4,09	4,00	3,91	3,82	3,73	3,64	3,55	3,46	3,37	3,28	3,19	3,10	3,01	2,92	2,83														
7. (CS1)	4,00	3,00	2,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
Suprafata medie a escarei	S15m	S16m	S17m	S18m	S19m	S20m	S21m	S22m	S23m	S24m	S25m	S26m	S27m	S28m	S29m														
Procent [%]	51,73	50,02	48,88	47,58	46,62	45,65	44,68	44,22	42,75	41,78	40,81	39,87	39,12	38,39	37,67														
	50,86	49,17	48,05	46,78	45,83	44,88	43,92	43,47	42,03	41,07	40,12	39,20	38,46	37,74	37,03														

Nr.subiect/		SUPRAFATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
initialele		Zilele de tratament nr. 30-44																													
		S30i	S31i	S32i	S33i	S34i	S35i	S36i	S37i	S38i	S39i	S40i	S41i	S42i	S43i	S44i	S30m	S31m	S32m	S33m	S34m	S35m	S36m	S37m	S38m	S39m	S40m	S41m	S42m	S43m	S44m
1. (C.C.)	30	17,46	17,21	16,96	16,71	16,46	16,21	15,96	15,71	15,46	15,21	14,96	14,71	14,46	14,21	13,94	36,95	36,22	34,49	33,03	31,65	30,26	28,88	27,50	26,12	24,74	23,36	21,97	20,59	19,27	17,82
2. (B.V.)		196,77	194,88	186,93	178,98	171,03	163,08	155,13	147,18	139,23	131,28	123,33	115,38	107,43	99,48	91,50	36,33	35,61	33,91	32,47	31,11	29,75	28,39	27,03	25,68	24,32	22,97	21,60	20,34	18,94	17,52
3. (N.I.)		4,70	2,60	0,50	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (P.I.)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)		2,74	2,65	2,56	2,47	2,38	2,29	2,20	2,11	2,02	1,93	1,84	1,75	1,66	1,57	1,48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suprafata medie a escarei		S30m	S31m	S32m	S33m	S34m	S35m	S36m	S37m	S38m	S39m	S40m	S41m	S42m	S43m	S44m															
Procent [%]		36,95	36,22	34,49	33,03	31,65	30,26	28,88	27,50	26,12	24,74	23,36	21,97	20,59	19,27	17,82	36,33	35,61	33,91	32,47	31,11	29,75	28,39	27,03	25,68	24,32	22,97	21,60	20,34	18,94	17,52

Nr.subiect/		SUPRAFATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
initialele		Zilele de tratament nr. 45-59																													
		S45i	S46i	S47i	S48i	S49i	S50i	S51i	S52i	S53i	S54i	S55i	S56i	S57i	S58i	S59i	S45m	S46m	S47m	S48m	S49m	S50m	S51m	S52m	S53m	S54m	S55m	S56m	S57m	S58m	S59m
1. (C.C.)	45	13,67	13,41	13,15	12,89	12,63	12,37	12,11	11,85	11,59	11,33	11,07	10,81	10,55	10,29	10,03	16,43	15,99	15,54	15,10	14,61	14,21	13,76	13,32	12,87	12,43	11,98	11,54	11,09	10,65	10,20
2. (B.V.)		83,52	81,20	78,88	76,56	74,24	71,92	69,60	67,28	64,96	62,64	60,32	58,00	55,68	53,36	51,04	16,15	15,72	15,28	14,84	14,36	13,97	13,53	13,09	12,65	12,22	11,78	11,34	10,90	10,47	10,03
3. (N.I.)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (P.I.)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)		1,39	1,30	1,21	1,12	1,03	0,94	0,85	0,76	0,67	0,58	0,49	0,40	0,31	0,22	0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suprafata medie a escarei		S45m	S46m	S47m	S48m	S49m	S50m	S51m	S52m	S53m	S54m	S55m	S56m	S57m	S58m	S59m															
Procent [%]		16,43	15,99	15,54	15,10	14,61	14,21	13,76	13,32	12,87	12,43	11,98	11,54	11,09	10,65	10,20	16,15	15,72	15,28	14,84	14,36	13,97	13,53	13,09	12,65	12,22	11,78	11,34	10,90	10,47	10,03

Nr. subiect/ initialele	SUPRAFAATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
	Zilele de tratament nr. 60-74																													
	S60i	S61i	S62i	S63i	S64i	S65i	S66i	S67i	S68i	S69i	S70i	S71i	S72i	S73i	S74i	S60m	S61m	S62m	S63m	S64m	S65m	S66m	S67m	S68m	S69m	S70m	S71m	S72m	S73m	S74m
1. (C.C.)	9,77	9,51	9,25	8,99	8,76	8,52	8,31	8,10	7,89	7,68	7,47	7,26	7,05	6,84	6,63	48,72	46,40	44,08	41,76	39,44	37,12	34,80	32,48	30,16	27,84	25,52	23,20	20,88	18,56	16,24
2. (B.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (P.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)	0,04	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suprafata medie a escarei	9,76	9,32	8,89	8,46	8,03	7,57	7,19	6,76	6,33	5,92	5,50	5,08	4,66	4,23	3,81	9,76	9,32	8,89	8,46	8,03	7,57	7,19	6,76	6,33	5,92	5,50	5,08	4,66	4,23	3,81
Procent [%]	9,59	9,16	8,74	8,32	7,89	7,44	7,07	6,65	6,23	5,82	5,41	4,99	4,58	4,16	3,75	9,59	9,16	8,74	8,32	7,89	7,44	7,07	6,65	6,23	5,82	5,41	4,99	4,58	4,16	3,75

Nr. subiect/ initialele	SUPRAFAATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
	Zilele de tratament nr. 75-89																													
	S75i	S76i	S77i	S78i	S79i	S80i	S81i	S82i	S83i	S84i	S85i	S86i	S87i	S88i	S89i	S75m	S76m	S77m	S78m	S79m	S80m	S81m	S82m	S83m	S84m	S85m	S86m	S87m	S88m	S89m
1. (C.C.)	6,42	6,21	6,00	5,79	5,58	5,37	5,16	4,95	4,74	4,53	4,32	4,11	3,90	3,73	3,55	13,92	11,60	9,28	6,96	4,64	2,32	0,00	-	-	-	-	-	-	-	
2. (B.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (P.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suprafata medie a escarei	3,39	2,97	2,55	2,13	1,70	1,28	0,86	0,83	0,79	0,76	0,72	0,69	0,65	0,62	0,59	3,39	2,97	2,55	2,13	1,70	1,28	0,86	0,83	0,79	0,76	0,72	0,69	0,65	0,62	0,59
Procent [%]	3,34	2,92	2,51	2,09	1,67	1,26	0,85	0,82	0,78	0,74	0,71	0,68	0,64	0,61	0,58	3,34	2,92	2,51	2,09	1,67	1,26	0,85	0,82	0,78	0,74	0,71	0,68	0,64	0,61	0,58

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
 Investigator Clinic Principal si Coordonator: **Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU**
 SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
 Investigator Clinic Principal: **Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU**

Nr.subiect/ initialele	SUPRAFATA ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]										
	Zilele de tratament nr. 90-100										
	S90i	S91i	S92i	S93i	S94i	S95i	S96i	S97i	S98i	S99i	S100i
1. (C.C.)	3,19	2,83	2,48	2,13	1,78	1,43	1,08	0,73	0,38	0,03	0,00
2. (B.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (P.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suprafata medie a escarei	S90m 0,53	S91m 0,47	S92m 0,41	S93m 0,36	S94m 0,30	S95m 0,24	S96m 0,18	S97m 0,12	S98m 0,06	S99m 0,005	S100m 0,00
Procent [%]	0,52	0,46	0,40	0,36	0,29	0,24	0,18	0,12	0,06	0,004	0,00

BT-CIR-01 (rev.00)

Investigatie Clinica: BT-01

Pag. 41/74

Reproducerea sau utilizarea integrala sau partiala a prezentului document in orice publicatii, in orice scop si prin orice procedeu este interzisa daca nu exista acordul scris al S.C. BIOTIFARM S.R.L.

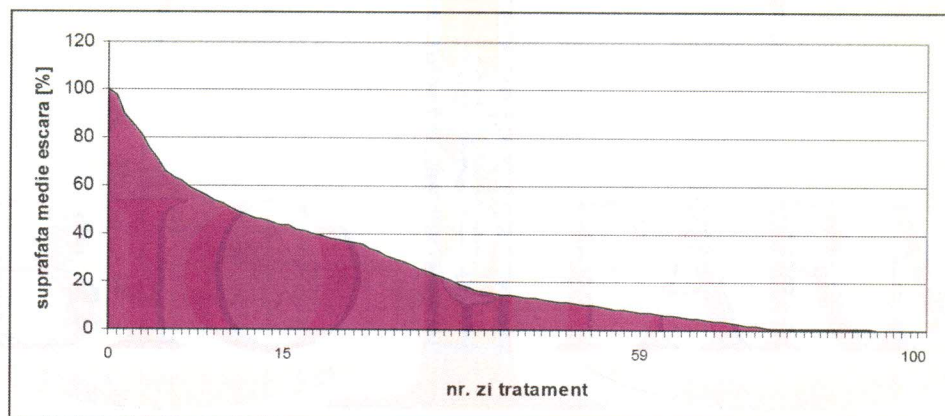


Fig. 4. Evolutia suprafetei escarei in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma
Se constata ca, dupa 15 zile de tratament, suprafata escarei s-a redus cu 50%; dupa, 59 zile de tratament, suprafata s-a redus cu 90%; practic, dupa 100 zile de tratament, toate escarele s-au vindecat, demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma

a) Escare de stadiu II

Escarele de stadiu II s-au vindecat în maxim 7 zile de tratament cu produsele BIOTITUS® Derma

b) Escare de stadiu III

In toate cazurile de escare de stadiu III, produsele BIOTITUS® Derma au avut un efect deosebit de pozitiv, 60% dintre acestea vindecându-se complet într-un interval cuprins între 18 și 81 de zile.

In situatia in care escara evolueaza spre vindecare, si starea acesteia nu se agraveaza, ritmul mediu de variatie a suprafetei trebuie sa ia valori negative.

Ritmul mediu de variatie a suprafetei escarei, calculat in raport cu suprafetele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,01) si (-0,22), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor BIOTITUS® Derma, apreciata in functie de suprafata plagii.

4.3.2.6. Evolutia volumului escarei in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma

Volumul mediu al tuturor escarelor, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerat 100%; volumele medii ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei volumului escarelor in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS® Derma, trasat cu valorile din tabel este redat mai jos:

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
Investigator Clinic Principal si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

Nr-subiect/ Initalele	VOLUMUL ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																													
	Zilele de tratament nr. 0-14																													
	V0i	V1i	V2i	V3i	V4i	V5i	V6i	V7i	V8i	V9i	V10i	V11i	V12i	V13i	V14i	V0m	V1m	V2m	V3m	V4m	V5m	V6m	V7m	V8m	V9m	V10m	V11m	V12m	V13m	V14m
1. (C.C.)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	127,51	127,51	106,20	94,12	81,89	69,65	65,00	48,90	37,00	34,83	31,51	28,19	24,87	21,55	18,23
2. (B.V.)	455,18	442,32	429,46	416,60	403,74	390,88	378,02	365,17	352,31	342,98	333,65	324,32	314,99	305,66	296,33	18,25	13,03	11,72	10,42	9,11	4,56	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
3. (N.I.)	3,92	3,84	3,76	3,68	3,60	3,52	3,44	3,36	3,28	3,20	3,12	3,04	2,96	2,88	2,80	19,62	17,60	15,57	15,57	15,57	15,57	13,60	11,66	9,72	7,78	5,85	3,92	3,16	2,40	1,64
7. (CS1)	124,90	120,86	113,34	108,08	102,78	96,84	92,01	85,82	80,46	77,76	74,83	71,89	69,20	66,50	63,80	100,00	96,77	90,74	86,53	82,29	77,53	73,67	68,71	64,42	62,26	59,91	57,56	55,40	53,24	51,08

Nr-subiect/ Initalele	VOLUMUL ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																													
	Zilele de tratament nr. 15-29																													
	V15i	V16i	V17i	V18i	V19i	V20i	V21i	V22i	V23i	V24i	V25i	V26i	V27i	V28i	V29i	V15m	V16m	V17m	V18m	V19m	V20m	V21m	V22m	V23m	V24m	V25m	V26m	V27m	V28m	V29m
1. (C.C.)	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	14,92	11,61	10,87	10,13	9,39	8,65	7,91	7,17	6,43	5,69	4,96	4,23	4,13	4,03	3,93
2. (B.V.)	287,02	277,71	274,07	270,43	266,79	263,15	259,51	255,87	252,23	248,59	244,95	241,31	237,67	234,03	230,39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. (N.I.)	2,71	2,62	2,62	2,53	2,44	2,35	2,26	2,17	2,08	1,99	1,90	1,81	1,72	1,63	1,54	0,88	0,12	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. (CS1)	61,11	58,41	57,51	56,62	55,72	54,83	53,94	53,04	52,15	51,25	50,36	49,47	48,70	47,94	47,17	48,93	46,77	46,04	45,33	44,61	43,90	43,19	42,47	41,75	41,03	40,32	39,61	38,99	38,38	37,77

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
 Investigator Clinic si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
 SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
 Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

Nr-subiect/inițialele	VOLUMUL ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																													
	Zilele de tratament nr. 30-44																													
V30i	V31i	V32i	V33i	V34i	V35i	V36i	V37i	V38i	V39i	V40i	V41i	V42i	V43i	V44i	V30m	V31m	V32m	V33m	V34m	V35m	V36m	V37m	V38m	V39m	V40m	V41m	V42m	V43m	V44m	
30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	46,40	45,63	42,99	40,35	37,71	35,07	32,44	29,80	27,16	24,52	21,88	19,25	16,63	13,97	11,32	
1. (C.C.)	3,83	3,73	3,63	3,53	3,43	3,33	3,23	3,13	3,03	2,93	2,83	2,73	2,63	2,53	2,39	226,72	223,04	210,04	197,04	184,04	171,04	158,04	145,04	132,04	119,04	106,04	93,04	80,04	67,04	54,00
2. (B.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6. (C.S.)	1,45	1,36	1,27	1,18	1,09	1,00	0,91	0,82	0,73	0,64	0,55	0,46	0,37	0,28	0,19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7. (CS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Procent [%]	37,15	36,53	34,42	32,31	30,19	28,08	25,98	23,86	21,75	19,63	17,52	15,41	13,31	11,18	9,06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Nr-subiect/inițialele	VOLUMUL ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																													
	Zilele de tratament nr. 45-59																													
V45i	V46i	V47i	V48i	V49i	V50i	V51i	V52i	V53i	V54i	V55i	V56i	V57i	V58i	V59i	V45m	V46m	V47m	V48m	V49m	V50m	V51m	V52m	V53m	V54m	V55m	V56m	V57m	V58m	V59m	
45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8,66	8,28	7,91	7,55	7,19	6,82	6,46	6,09	5,73	5,37	5,00	4,64	4,27	3,91	3,55	
1. (C.C.)	2,24	2,13	2,02	1,91	1,80	1,69	1,58	1,47	1,36	1,25	1,14	1,03	0,92	0,81	0,70	40,97	39,26	37,55	35,84	34,13	32,42	30,71	29,00	27,29	25,58	23,87	22,16	20,45	18,74	17,03
2. (B.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5. (P.I.)	0,10	0,01	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7. (CS1)	V45m	V46m	V47m	V48m	V49m	V50m	V51m	V52m	V53m	V54m	V55m	V56m	V57m	V58m	V59m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Procent [%]	6,93	6,63	6,33	6,04	5,76	5,46	5,17	4,88	4,59	4,30	4,00	3,71	3,42	3,13	2,84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BT-CIR-01 (rev.00)

Investigatie Clinica: BT-01

Pag. 45/74

Reproducerea sau utilizarea integrala sau partiala a prezentului document in orice publicatii, in orice scop si prin orice procedeu este interzisa daca nu exista acordul scris al S.C. BIOTIFARM S.R.L.

Nr-subiect/ Initaliale	VOLUMUL ESCAREI IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]												
	Zilele de tratament nr. 60-69												
	V60i	V61i	V62i	V63i	V64i	V65i	V66i	V67i	V68i	V69i			
60													
1. (C.C.)	0,59	0,48	0,37	0,26	0,13	0,00	-	-	-	-			
2. (B.V.)	15,32	13,61	11,90	10,19	8,48	6,77	5,06	3,35	1,68	0,00			
3. (N.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5. (P.I.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
6. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
7. (CS1)	V60m	V61m	V62m	V63m	V64m	V65m	V66m	V67m	V68m	V69m			
Volum mediu escara	3,18	2,82	2,46	2,09	1,72	1,35	1,01	0,67	0,34	0,00			
Procent [%]	2,55	2,26	1,97	1,67	1,38	1,09	0,81	0,54	0,27	0,00			

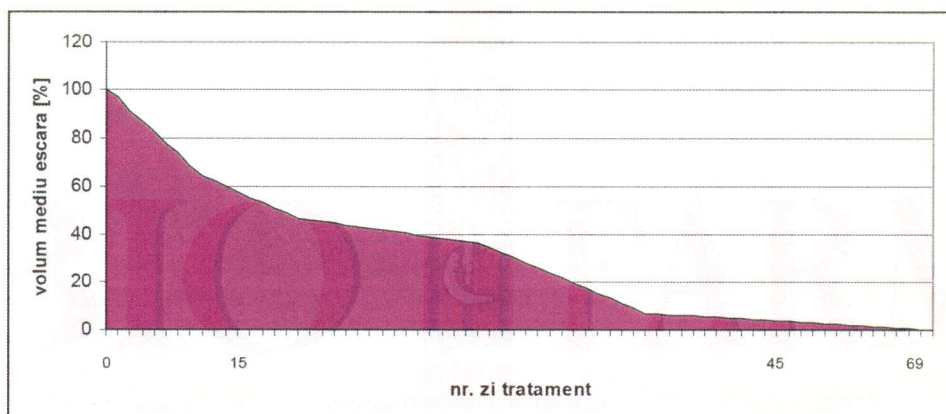


Fig. 5. Evolutia volumului escarei in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS® Derma**.
Se constata ca, dupa 15 zile de tratament, volumul escarei s-a redus cu 50%; dupa 45 zile de tratament, s-a redus cu 90%, iar, dupa 69 zile de tratament, escarele au devenit superficiale [fara profunzime, deci cu volum nul],
demonstrand eficacitatea deosebita a produselor **BIOTITUS® Derma**, vindecarea evoluand din profunzime spre suprafata plagii.

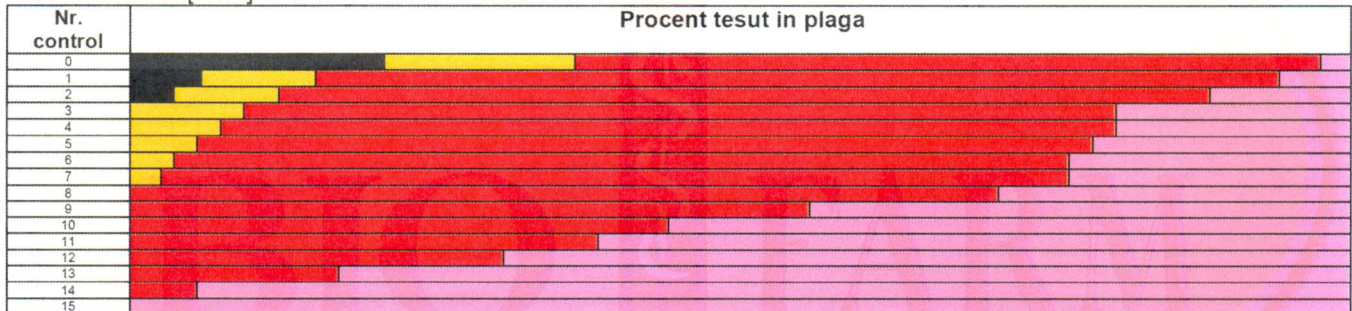
Ritmul mediu de variatie a volumului escarei, calculat in raport cu volumele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,02) si (-1,00), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor **BIOTITUS® Derma**, apreciata in functie de volumul plagii.

4.3.2.7. Evaluarea colorimetrica a tipurilor de tesut aferente escarei in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS® Derma**

La toti subiectii cu escare la care au fost examinate evolutia tipurilor de tesut din plaga [necrozat, fibrinos, tesut de granulatatie sau de epitelizare], s-a constatat o diminuare [pana la disparitie] a tesutului necrozat, o diminuare [pana la disparitie] a tesutului fibrinos, si o crestere a proportiei tesutului de epitelizare, comparativ cu proportia celui de granulatatie, ceea ce semnifica o evolutie favorabila a vindecarii escarelor, pe de o parte, pe de alta parte, datorita disparitiei tesutului necrozat si a celui fibrinos, o actiune de debridare autolitica, deosebit de eficienta.

Spre exemplificare, redam mai jos evolutia procentuala a tipurilor de tesut din escara, in functie de numărul controlului, in cazul unuia dintre subiecti:

Subiect nr. 1 [C.C.]



4.3.2.8. Infectia locala a escarei in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

In urma controalelor efectuate de catre membrii echipei de investigatie clinica, la niciun subiect nu s-a semnalat infectarea escarei, in urma aplicarii pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma**, demonstrand capacitatea acestor produse de a elimina riscul suprainfectarii escarei, prin actiunile antimicrobiana si antifungica.

4.3.2.9. Toleranta si acceptabilitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**

⇒ Intensitatea durerii resimtita de subiecti la indepartarea pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau unguent **BIOTITUS[®] Derma**

Pentru evaluarea intensitatii durerii resimtite de subiect la schimbarea pansamentului, s-a utilizat scala Wong-Baker, combinatie intre scala numerica, vizuala si faciala; inainte ca subiectul sa noteze intensitatea durerii pe care a considerat ca a resimtit-o, membrul echipei de investigatie, i-a explicat semnificatia simbolurilor si cifrelor continute de scala.

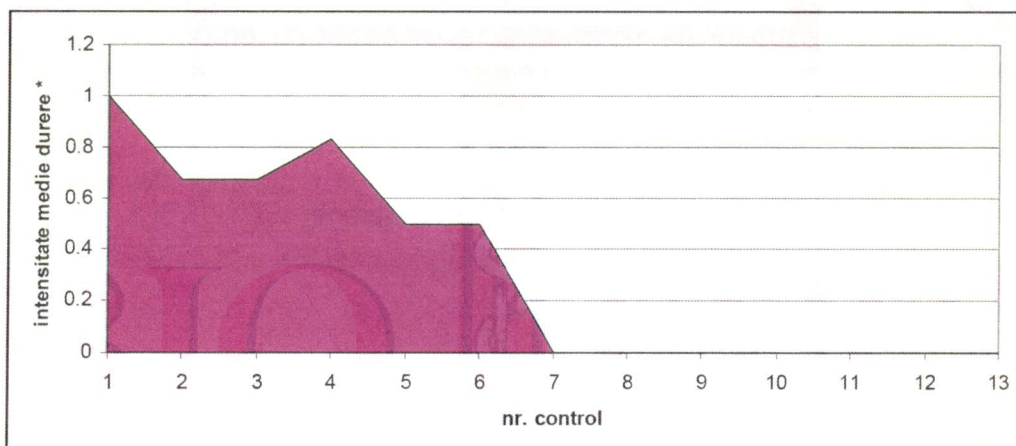


Fig. 6. Durerea resimțita se subiecți la îndepărtarea de pe escara a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Subiecții au raportat durere sub 3,3 doar la primele 7 controale [durere neglijabilă], de la controlul 7, inclusiv, până la ultimul, subiecții nu au mai raportat durere [nivel 0]

Datele de mai sus demonstrează toleranța deosebită a produselor **BIOTITUS[®] Derma**, pansamentele alcatuite cu aceste produse fiind atraumatice

⇒ Fenomene indezirabile locale, durată medie de aplicare, ușurința în utilizare a pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Vindecarea escarelor tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a decurs fără evenimente grave sau efecte adverse. În cazul unui singur subiect, în primele patru zile de tratament, s-a observat un discret prurit perilezional, remis ulterior.

Considerăm că fenomenul descris mai sus este normal, ținând cont de faptul că a apărut doar la unul dintre pacienți; unguentul **BIOTITUS[®] Derma** conține extracte naturale din plante, care pot genera alergii. Acest fenomen nu a impus întreruperea tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** și nici administrarea unui tratament complementar (medicamentos sau nu).

Durată medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu compresa impregnată **BIOTITUS[®] Derma** și/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma** efectuând o medie, pe parcursul investigației clinice, este de **1,41 zile** în cazul escarelor, fiind acceptabilă, atât din punctul de vedere al pacientului, cât și al utilizatorului (în cazul de față medicul investigator).

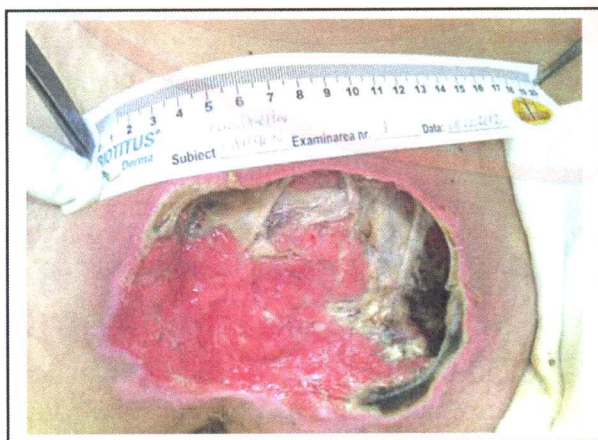
Aplicarea, respectiv îndepărtarea de pe escara a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-au efectuat cu o deosebită ușurință; îndepărtarea pansamentului nu a traumatizat plaga, neafectând tesuturile nou-formate [de granulație și de epitelizare].

4.3.2.10. Corectitudinea datelor culese în urma investigației clinice

Atât în ceea ce privește suprafața escarei, cât și volumul, calculul dispersiilor [suprafeței și volumului], și al coeficientului de asimetrie Pearson, demonstrează faptul că ne aflăm în situația unei asimetrii de stangă, pozitive, fapt ce demonstrează corectitudinea determinărilor.

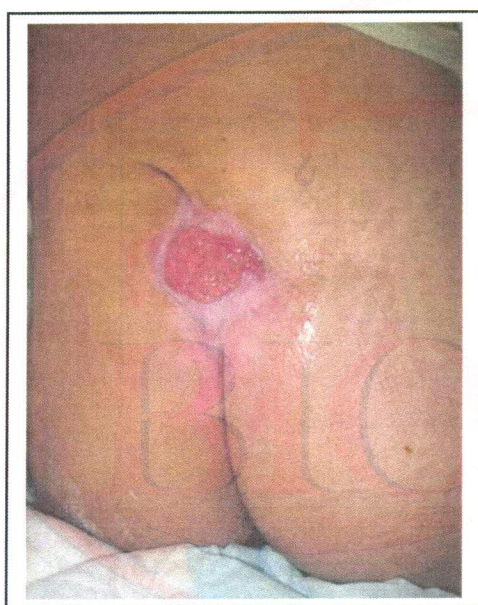
4.3.2.11. Caz clinic

Subiect nr. 1 (C.C.), 45 ani, de sex feminin, cu domiciliul urban, pensionară, diagnosticată cu scleroză multiplă, fiind paraplegică, a fost adusă în unitatea spitalicească, prezentând o escară veche de 60 de zile, cauzată de imobilizare, situată în zona sacrală, cu eritem și țesut necrozat.



A - Controlul inițial, la înrolare

B - După 43 zile de tratament



C – după 51 zile de tratament

D – Plaga la finalul tratamentului

Pe durata tratamentului cu **BIOTITUS[®] Derma** se constată dezvoltarea noilor țesuturi, de granulație și de epitelizare, favorabile cicatrizării prin stimularea celulelor epiteliale, a keratinocitelor și a celulelor endoteliale, accelerând vascularizarea de neoformare concomitent cu reducerea ponderii țesutului necrozat din plagă, până la dispariție.

Suprafața inițială a escarei a fost de 153,98 cm², după 13 zile de tratament, aceasta s-a redus la jumătate, după 22 zile de tratament, suprafața reprezenta ¼ din cea inițială. După 100 de zile de tratament, escara s-a vindecat.

4.3.3. Ulcer de gamba si picior diabetic

4.3.3.1. Date demografice subiecti

Numar subiecti selectati	18
Numar subiecti care au abandonat investigatia	1 Subiectul cu nr. 4 (C.M.) cu ulcer de gamba, a abandonat investigatia din lipsa personalului insotitor, aceasta neputandu-se deplasa nesupravegheata.
Numar subiecti de la care datele au fost excluse	4
Urmatorii subiecti au fost exclusi din analiza matematica:	
<ul style="list-style-type: none"> - subiectul cu nr. 7 (M.S.), cu o ulceratie diabetica, perioada de urmarire nu a fost suficient de mare, pentru a putea aprecia evolutia plagii; - subiectul cu nr. 10 (P.G.), cu o ulceratie de gamba grefata anterior folosirii produselor BIOTITUS[®] Derma; - subiectul cu nr. 14 (C.E.) prezentand o ulceratie infectata, nerespectand criteriile de includere in investigatie, si; - subiectul cu nr. 18 (B.I.) cu o ulceratie la care, anterior folosirii produselor BIOTITUS[®] Derma, s-a folosit clorhexidina, astfel neputandu-se aprecia in mod pertinent actiunea produselor BIOTITUS[®] Derma asupra procesului de vindecare a plagii. 	
Numar subiecti pentru care au fost analizate datele	13
SEX	
Masculin	7 [53,85%]
Feminin	6 [46,15%]
VARSTA MEDIE	
Ani	56,54
DOMICILIUL	
Urban	8 [61,54%]
Rural	5 [38,46%]
OCUPATIE	
Pensionar	9 [69,24%]
Fara ocupatie	3 [23,07%]
Farmacist	1 [7,69%]

4.3.3.2. Antecedente medicale subiecti

ANTECEDENTE MEDICALE	
Cardiace	1 [7,69%]
Diabet	2 [15,38%]
Fumatori	0 [0,00%]
Alte:	17 [23,08%]
- Insuficienta venoasa	6 [46,17%]
- Hipertensiune arteriala	3 [23,07%]

- Insuficienta renala cronica	1 [7,69%]
- Accident vascular ischemic	1 [7,69%]
- Agenezie vena cava inferioara	1 [7,69%]
- Tromboflebita	1 [7,69%]
- Obezitate morbida	1 [7,69%]
- Varice hidrostactice	1 [7,69%]
- Poliartrita	1 [7,69%]
- Ciroză hepatică	1 [7,69%]

4.3.3.3. Grupa sanguina

GRUPA SANGUINA	
A	6 [46,17%]
B	3 [23,07%]
AB	3 [23,07%]
0	1 [7,69%]

4.3.3.4. Caracteristici plaga

TIP	
Ulcer	12 [92,31%]
Picior diabetic	1 [7,69%]
VECHIME MEDIE	
Zile	781,38 [2,17 ani]
ETIOLOGIE	
Insuficienta venoasa cronica	11 [84,62%]
Diabet	1 [7,69%]
Deficit post-trauma	1 [7,69%]
LOCALIZARE	
Regiunea plantara	1 [7,69%]
Gamba	12 [92,31%]

4.3.3.5. Evolutia suprafetei plagii in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma

Suprafata initiala a plagii, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerata ca fiind 100%; suprafetele ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei suprafetei plagii in timpul tratamentului cu produsele BIOTITUS[®] Derma, trasat cu valorile din tabel, este redat mai jos:

Nr. subiect/ Initalele	SUPRAFAȚA PLĂGII ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]														
	S0i	S1i	S2i	S3i	S4i	S5i	S6i	S7i	S8i	S9i	S10i	S11i	S12i	S13i	S14i
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1. (T.R.)	42.00	42.00	41.00	40.00	39.00	33.00	30.00	29.79	29.58	29.37	29.16	28.95	28.74	28.53	
2. (X.S.)	3.00	3.00	3.00	2.53	2.06	1.96	1.91	1.86	1.80	1.79	1.78	1.77	1.76	1.75	
3. (A.E.)	75.00	67.50	60.00	57.33	54.67	50.67	49.34	48.00	44.00	40.00	36.00	30.67	22.53	20.00	
5. (R.S.)	170.00	170.00	167.50	165.00	165.00	165.00	165.00	162.50	160.00	160.00	160.00	159.50	159.00	158.50	
6. (B.M.)	1.600.00	1.600.00	1.440.00	1.440.00	1.400.00	1.320.00	1.280.00	1.200.00	1.120.00	1.120.00	1.120.00	1.120.00	1.120.00	1.120.00	
8. (J.E.)	40.00	40.00	40.00	40.00	36.63	33.25	32.62	31.99	31.36	30.73	30.10	29.47	28.84	28.21	
9. (P.I.V.)	80.00	80.00	80.00	79.27	77.81	77.08	76.35	75.62	74.89	74.16	73.43	72.72	72.00	72.00	
11. (P.M.)	6.00	6.00	6.00	5.56	5.12	4.24	3.80	3.36	2.93	2.50	2.07	1.64	1.21	0.78	
12. (L.E.)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
13. (F.E.T.)	140.00	140.00	140.00	140.00	140.00	140.00	137.00	134.00	132.67	131.34	130.00	128.66	127.32	125.98	
15. (B.V.)	30.00	29.50	29.00	28.50	28.00	27.00	26.85	26.70	26.55	26.40	26.25	26.10	25.95	25.80	
16. (S.M.)	130.00	130.00	130.00	127.50	125.00	120.00	117.50	115.00	112.50	110.00	107.50	105.00	102.50	100.00	
17. (C.S.)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	
Suprafata medie a plagii	S0m	S1m	S2m	S3m	S4m	S5m	S6m	S7m	S8m	S9m	S10m	S11m	S12m	S13m	S14m
	179.69	179.08	165.88	165.05	161.34	153.06	149.26	142.22	135.10	134.33	133.56	132.65	131.50	130.88	
Procent [%]	100.00	99.66	92.31	91.85	89.79	87.51	85.18	83.07	79.15	75.19	74.76	74.33	73.82	73.18	72.84

Nr. subiect/ initialele	SUPRAFAȚA PLĂGII ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																												
	Zilele de tratament nr. 15 - 29																												
S15i	S16i	S17i	S18i	S19i	S20i	S21i	S22i	S23i	S24i	S25i	S26i	S27i	S28i	S29i															
1. (T.R.)	28.32	28.11	27.90	27.70	27.50	25.00	22.50	20.00	17.50	15.00	12.50	10.00	7.50	5.00															
2. (X.S.)	1.74	1.73	1.72	1.71	1.70	1.68	1.67	1.66	1.65	1.64	1.63	1.62	1.61	1.60															
3. (A.E.)	17.47	14.94	12.41	9.88	7.35	4.82	2.29	0.00	-	-	-	-	-	-															
5. (R.S.)	158.00	157.33	156.67	156.00	155.14	153.42	152.56	151.70	150.85	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00															
6. (B.M.)	1.120.00	1.094.40	1.068.80	1.043.20	1.017.60	966.40	940.80	915.20	889.60	864.00	838.40	812.80	787.20	761.60															
8. (J.E.)	27.61	27.00	26.39	25.78	25.17	23.95	23.34	22.73	22.12	21.51	20.90	20.29	19.68	19.07															
9. (P.I.V.)	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00	72.00															
11. (P.M.)	0.35	0.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-															
12. (L.E.)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00															
13. (F.E.T.)	124.64	123.30	121.96	120.62	119.28	117.94	116.60	115.26	113.92	112.58	111.24	109.90	108.56	107.22	105.88														

BT-CIR-01 (rev.00)

Investigatie Clinica: BT-01

Pag. 54/74

Reproducerea sau utilizarea integrala sau partiala a prezentului document in orice publicatii, in orice scop si prin orice procedeu este interzisa daca nu exista acordul scris al S.C. BIOTIFARM S.R.L.

SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚA CONSTANTA
 Investigator Clinic Principal și Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚA CRAIOVA
 Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

SUPRAFAȚA PLĂGII ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
Zilele de tratament nr. 15 - 29																													
Nr.subiect/ inițialele	S151	S161	S171	S181	S191	S201	S211	S221	S231	S241	S251	S261	S271	S281	S291														
15. (B.V.)	25,65	25,50	20,75	16,00	11,00	6,00	5,00	4,00	4,00	4,00	3,69	3,38	3,07	2,76	2,45														
16. (S.M.)	97,50	95,00	92,50	90,00	87,50	85,00	82,50	80,00	77,50	75,00	72,50	70,00	67,50	65,00	62,50														
17. (C.S.)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00														
Suprafața medie a plăgii	S15m	S16m	S17m	S18m	S19m	S20m	S21m	S22m	S23m	S24m	S25m	S26m	S27m	S28m	S29m														
Procent [%]	130,25	127,64	124,69	121,76	118,79	115,83	112,96	110,16	107,59	105,02	102,43	99,90	97,37	94,84	92,13														
	72,49	71,03	69,39	67,76	66,11	64,46	62,86	61,31	59,88	58,45	57,00	55,60	54,19	52,78	51,27														

SUPRAFAȚA PLĂGII ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
Zilele de tratament nr. 30 - 44																													
Nr.subiect/ inițialele	S301	S311	S321	S331	S341	S351	S361	S371	S381	S391	S401	S411	S421	S431	S441														
1. (T.R.)	2,50	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
2. (X.S.)	1,59	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,53	1,52	1,51	1,50	1,49	1,48	1,47	1,46	1,45														
3. (A.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
5. (R.S.)	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00														
6. (B.M.)	736,00	710,40	684,80	659,20	633,60	608,00	582,40	556,80	531,20	505,60	480,00	454,40	428,80	403,20	377,60														
8. (J.E.)	18,46	17,85	17,24	16,63	16,02	15,41	14,80	14,19	13,58	12,97	12,36	11,75	11,14	10,53	9,92														
9. (P.I.V.)	72,00	67,50	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00														
11. (P.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
12. (L.E.)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00														
13. (F.E.T.)	104,54	103,20	101,86	100,52	99,18	97,84	96,50	95,16	93,82	92,48	91,14	89,80	88,46	87,12	85,78														
15. (B.V.)	2,14	1,82	1,50	1,46	1,42	1,38	1,34	1,30	1,26	1,22	1,18	1,14	1,10	1,06	1,03														
16. (S.M.)	60,00	57,50	55,00	52,50	50,00	47,50	45,00	42,50	40,00	37,50	35,00	32,50	30,00	27,50	25,00														
17. (C.S.)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00														
Suprafața medie a plăgii	S30m	S31m	S32m	S33m	S34m	S35m	S36m	S37m	S38m	S39m	S40m	S41m	S42m	S43m	S44m														
Procent [%]	89,79	86,91	84,23	81,91	79,60	77,28	74,97	72,65	70,34	68,02	65,71	63,39	61,07	58,76	56,44														
	49,97	48,37	46,88	45,58	44,30	43,00	41,72	40,43	39,15	37,85	36,57	35,28	33,99	32,70	31,41														

SUPRAFAȚA PLĂGII ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm²]

Nr-subiect/ Inițialele	Zilele de tratament nr. 45 - 57																
	S45i	S46i	S47i	S48i	S49i	S50i	S51i	S52i	S53i	S54i	S55i	S56i	S57i				
1. (T.R.)	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57				
2. (X.S.)	1,44	1,43	1,42	1,41	1,40	1,39	1,38	1,37	1,36	1,35	1,34	1,33	1,32				
3. (A.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5. (R.S.)	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00				
6. (B.M.)	352,00	326,40	300,80	275,20	249,60	224,00	198,40	172,80	147,20	121,60	96,00	70,40	44,80				
8. (J.E.)	9,31	8,70	8,09	7,48	6,87	6,26	5,65	5,04	4,43	3,82	3,21	2,60	1,99				
9. (P.I.V.)	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00				
11. (P.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
12. (L.E.)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00				
13. (F.E.T.)	84,44	83,10	81,76	80,42	79,08	77,74	76,40	75,06	73,72	72,38	71,04	69,70	68,36				
15. (B.V.)	1,00	0,97	0,94	0,91	0,88	0,85	0,82	0,79	0,76	0,73	0,70	0,67	0,64				
16. (S.M.)	22,50	20,00	17,50	15,00	12,50	10,00	7,50	5,00	2,50	0,00							
17. (C.S.)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00				
Suprafata medie a plagii	S45m 54,13	S46m 51,82	S47m 49,50	S48m 47,19	S49m 44,87	S50m 42,56	S51m 40,24	S52m 37,93	S53m 35,61	S54m 33,30	S55m 31,18	S56m 29,05	S57m 26,93				
Procent [%]	30,12	28,84	27,55	26,26	24,97	23,69	22,39	21,11	19,82	18,53	17,35	16,17	14,99				

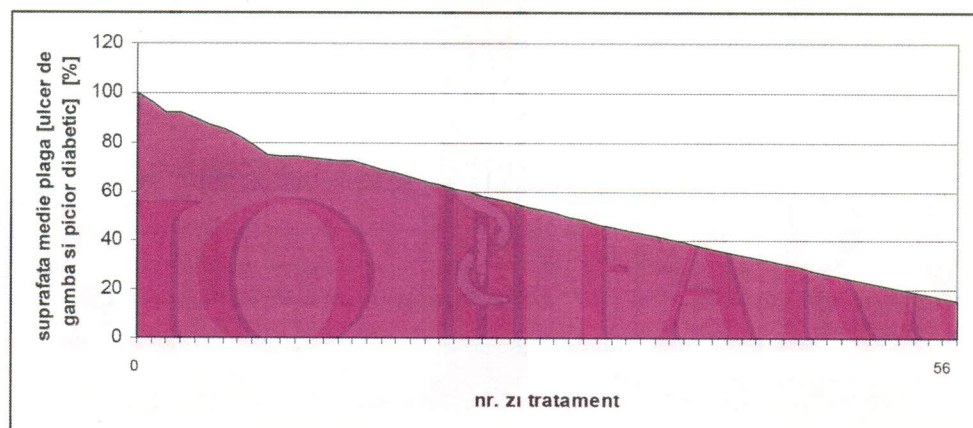


Fig. 7. Evolutia suprafetei plagii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS® Derma**
Se constata ca, dupa 30 zile de tratament, suprafata plagilor s-a redus cu 50%,
iar dupa 56 zile de tratament, suprafata s-a redus cu 85%
demonstrand eficacitatea deosebita a produselor BIOTITUS® Derma, fiind recunoscut
faptul ca ulceratiile, sunt plagi cu vindecare intarziata, sau
plagi care nu se vindeca, impunand amputarea piciorului [in cazul piciorului diabetic].

In situatia in care plaga evolueaza spre vindecare, si starea acesteia nu se agraveaza, ritmul mediu de variatie a suprafetei trebuie sa ia valori negative.

Ritmul mediu de variatie a suprafetei plagilor, calculat in raport cu suprafetele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,003) si (-0,07), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor **BIOTITUS® Derma**, apreciata in functie de suprafata plagii.

4.3.3.6. Evolutia volumului plagii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS® Derma**

Volumul mediu al plagilor, la inrolarea in prezenta investigatie clinica, a fost considerat 100%; volumele medii ulterioare, in functie de numarul zilei de tratament, au fost calculate procentual, raportate la valoarea medie initiala de 100%.

Graficul evolutiei volumului plagilor in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS® Derma**, cu valorile din tabel, este redat mai jos:

Nr.subiect/ Initalele	volumul PLĂGIÎ IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]													
	Zilele de tratament nr. 0 - 14													
V0i	V1i	V2i	V3i	V4i	V5i	V6i	V7i	V8i	V9i	V10i	V11i	V12i	V13i	V14i
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.(T.R.)	6,87	6,87	5,86	4,85	3,83	3,39	2,94	2,92	2,90	2,88	2,86	2,84	2,82	2,80
2.(X.S.)	0,29	0,25	0,20	0,10	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.(A.E.)	49,05	39,24	29,43	25,29	21,15	15,00	13,00	10,99	9,29	7,59	5,89	5,02	4,15	3,27
5.(R.S.)	55,59	55,59	54,76	53,96	43,17	43,17	43,17	37,28	31,39	31,39	31,39	31,38	31,37	31,19
6.(B.M.)	1.046,40	1.046,40	941,76	627,84	562,40	431,64	366,24	366,24	366,24	366,24	366,24	274,68	183,12	179,25
8.(J.E.)	2,62	2,62	2,62	2,62	2,40	2,17	2,13	2,09	2,05	2,01	1,97	1,93	1,89	1,85
9.(P.I.V.)	26,16	26,16	26,16	25,89	25,66	25,20	24,97	24,74	24,51	24,28	24,05	23,80	23,55	23,55
11.(P.M.)	0,60	0,60	0,60	0,54	0,48	0,36	0,30	0,24	0,20	0,16	0,12	0,08	0,04	0,00
12.(L.E.)	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,46	0,43	0,40	0,37	0,35	0,33	0,33	0,33
13.(F.E.T.)	9,16	9,16	9,16	9,16	9,16	9,16	8,96	8,76	8,67	8,59	8,50	8,41	8,32	8,23
15.(B.V.)	2,94	2,89	2,84	2,79	2,74	2,65	2,55	2,45	2,35	2,25	2,15	2,05	1,95	1,85
16.(S.M.)	21,26	21,26	21,26	20,85	20,44	19,62	19,21	18,80	18,39	17,98	17,57	17,16	16,75	16,34
17.(C.S.)	0,98	0,98	0,98	0,98	0,88	0,68	0,59	0,49	0,39	0,29	0,19	0,09	0,00	-
Volumul mediu al plagii	94,03	93,50	84,32	59,64	53,31	42,58	37,27	36,57	35,91	35,69	35,48	28,29	21,10	20,67
Procent [%]	100,00	99,44	89,67	63,43	56,69	45,28	39,64	38,89	38,19	37,96	37,73	30,09	22,44	21,98

Nr.subiect/ initialele	volumul PLĂGIÎ IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																												
	Zilele de tratament nr. 15 - 29																												
V15i	V16i	V17i	V18i	V19i	V20i	V21i	V22i	V23i	V24i	V25i	V26i	V27i	V28i	V29i															
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29															
1.(T.R.)	2,78	2,76	2,74	2,72	2,70	1,63	1,46	1,29	1,12	0,95	0,78	0,61	0,44	0,27															
2.(X.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-															
3.(A.E.)	2,39	1,51	0,63	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-															
5.(R.S.)	31,00	29,17	27,34	25,51	25,23	25,09	24,95	24,81	24,67	24,53	23,83	23,13	22,43	21,73															
6.(B.M.)	175,38	171,51	167,64	163,77	159,90	152,16	148,29	144,42	140,55	136,68	132,81	128,94	125,07	121,20															
8.(J.E.)	1,81	1,77	1,73	1,69	1,65	1,57	1,53	1,49	1,45	1,41	1,37	1,33	1,29	1,25															
9.(P.I.V.)	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	22,37	21,19	20,01	18,83	17,65	16,47	15,30	14,13	14,13															
11.(P.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-															
12.(L.E.)	0,27	0,22	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16															
13.(F.E.T.)	8,14	8,05	7,96	7,87	7,78	7,60	7,51	7,42	7,33	7,24	7,15	7,06	6,97	6,88															

SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CONSTANTA
 Investigator Clinic Principal si Coordonator: Prof. Univ. Dr. ION BORDEIANU
 SPITALUL CLINIC JUDETEAN DE URGENTA CRAIOVA
 Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. HORIA PĂRVĂNESCU

Nr.subiect/ Initalele	volumul PLĂGII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																													
	Zilele de tratament nr. 15 - 29																													
	V15i	V16i	V17i	V18i	V19i	V20i	V21i	V22i	V23i	V24i	V25i	V26i	V27i	V28i	V29i	V15i	V16i	V17i	V18i	V19i	V20i	V21i	V22i	V23i	V24i	V25i	V26i	V27i	V28i	V29i
15. (B.V.)	1,76	1,67	1,36	1,05	0,72	0,39	0,33	0,26	0,26	0,26	0,24	0,22	0,20	0,18	0,16	1,76	1,67	1,36	1,05	0,72	0,39	0,33	0,26	0,26	0,24	0,22	0,20	0,18	0,16	
16. (S.M.)	15,93	15,52	15,11	14,70	14,29	13,88	13,47	13,06	12,65	12,24	11,83	11,42	11,01	10,60	10,19	15,93	15,52	15,11	14,70	14,29	13,88	13,47	13,06	12,65	12,24	11,83	11,42	11,01	10,60	10,19
17. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Volumul mediu al plagii	15,5m	15,6m	15,7m	15,8m	15,9m	16,0m	16,1m	16,2m	16,3m	16,4m	16,5m	16,6m	16,7m	16,8m	16,9m	16,5m	16,6m	16,7m	16,8m	16,9m	17,0m	17,1m	17,2m	17,3m	17,4m	17,5m	17,6m	17,7m	17,8m	17,9m
Procent [%]	21,51	20,92	20,30	19,72	19,31	18,86	18,36	17,87	17,39	16,90	16,42	15,89	15,36	14,83	14,40	21,51	20,92	20,30	19,72	19,31	18,86	18,36	17,87	17,39	16,90	16,42	15,89	15,36	14,83	14,40

Nr.subiect/ Initalele	volumul PLĂGII IN FUNCTIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ²]																																											
	Zilele de tratament nr. 30 - 44																																											
	V30i	V31i	V32i	V33i	V34i	V35i	V36i	V37i	V38i	V39i	V40i	V41i	V42i	V43i	V44i	V30i	V31i	V32i	V33i	V34i	V35i	V36i	V37i	V38i	V39i	V40i	V41i	V42i	V43i	V44i														
1. (T.R.)	0,10	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,10	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
2. (X.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
3. (A.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
5. (R.S.)	21,03	20,33	19,62	19,62	19,62	19,62	19,62	19,62	19,62	19,62	19,21	18,80	18,39	17,98	17,57	21,03	20,33	19,62	19,62	19,62	19,62	19,62	19,21	18,80	18,39	17,98	17,57																	
6. (B.M.)	117,33	113,46	109,59	105,72	101,85	97,98	94,11	90,24	86,37	82,43	78,48	75,25	71,66	68,07	64,48	117,33	113,46	109,59	105,72	101,85	97,98	94,11	90,24	86,37	82,43	78,48	75,25	71,66	68,07	64,48														
8. (J.E.)	1,21	1,17	1,13	1,09	1,05	1,01	0,97	0,93	0,89	0,85	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	1,21	1,17	1,13	1,09	1,05	1,01	0,97	0,93	0,89	0,85	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65														
9. (P.I.V.)	12,22	10,30	10,30	10,30	9,27	8,24	7,21	6,18	5,15	4,12	3,09	2,06	1,03	0,00	-	12,22	10,30	10,30	10,30	9,27	8,24	7,21	6,18	5,15	4,12	3,09	2,06	1,03	0,00	-														
11. (P.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
12. (L.E.)	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16															
13. (F.E.T.)	6,79	6,70	6,61	6,52	6,43	6,34	6,25	6,16	6,07	5,98	5,89	5,80	5,71	5,62	5,53	6,79	6,70	6,61	6,52	6,43	6,34	6,25	6,16	6,07	5,98	5,89	5,80	5,71	5,62	5,53														
15. (B.V.)	0,14	0,10	0,05	0,0485	0,047	0,0455	0,044	0,0425	0,041	0,0395	0,038	0,0365	0,035	0,0335	0,0317	0,14	0,10	0,05	0,0485	0,047	0,0455	0,044	0,0425	0,041	0,0395	0,038	0,0365	0,035	0,0335	0,0317														
16. (S.M.)	9,78	9,37	8,96	8,55	8,14	7,73	7,32	6,91	6,50	6,09	5,68	5,27	4,86	4,45	4,04	9,78	9,37	8,96	8,55	8,14	7,73	7,32	6,91	6,50	6,09	5,68	5,27	4,86	4,45	4,04														
17. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-														
Volumul mediu al plagii	12,98	12,43	12,03	11,69	11,27	10,86	10,44	10,02	9,60	9,18	8,72	8,32	7,89	7,46	7,11	12,98	12,43	12,03	11,69	11,27	10,86	10,44	10,02	9,60	9,18	8,72	8,32	7,89	7,46	7,11														
Procent [%]	13,80	13,22	12,79	12,43	11,99	11,55	11,10	10,66	10,21	9,76	9,27	8,85	8,39	7,93	7,56	13,80	13,22	12,79	12,43	11,99	11,55	11,10	10,66	10,21	9,76	9,27	8,85	8,39	7,93	7,56														

Nr.subiect/ inițiale	volumul PLĂGIILOR ÎN FUNCȚIE DE TIMP [zile de tratament] [cm ³]																
	V45i	V46i	V47i	V48i	V49i	V50i	V51i	V52i	V53i	V54i	V55i	V56i	V57i				
1. (T.R.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. (X.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. (A.E.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. (R.S.)	17,16	16,75	16,34	15,93	15,52	15,12	14,72	14,32	13,92	13,52	13,12	12,72	12,32				
6. (B.M.)	60,89	57,30	53,71	50,12	46,53	42,94	39,35	35,76	32,17	28,58	24,99	21,40	17,81				
8. (J.E.)	0,61	0,59	0,55	0,51	0,49	0,45	0,41	0,39	0,35	0,31	0,29	0,25	0,21				
9. (P.I.V.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
11. (P.M.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
12. (L.E.)	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16				
13. (F.E.T.)	5,44	5,35	5,26	5,17	5,08	4,99	4,90	4,81	4,72	4,63	4,54	4,45	4,36				
15. (B.V.)	0,03	0,028	0,026	0,024	0,023	0,021	0,019	0,018	0,016	0,014	0,013	0,011	0,009				
16. (S.M.)	3,63	3,22	2,81	2,40	1,99	1,58	1,17	0,76	0,35	0,00							
17. (C.S.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Volumul mediu al plagiilor	V45m 6,76	V46m 6,42	V47m 6,07	V48m 5,72	V49m 5,37	V50m 5,02	V51m 4,67	V52m 4,32	V53m 3,98	V54m 3,63	V55m 3,32	V56m 3,00	V57m 2,68				
Procent [%]	7,19	6,83	6,46	6,08	5,71	5,34	4,97	4,59	4,23	3,86	3,53	3,19	2,85				

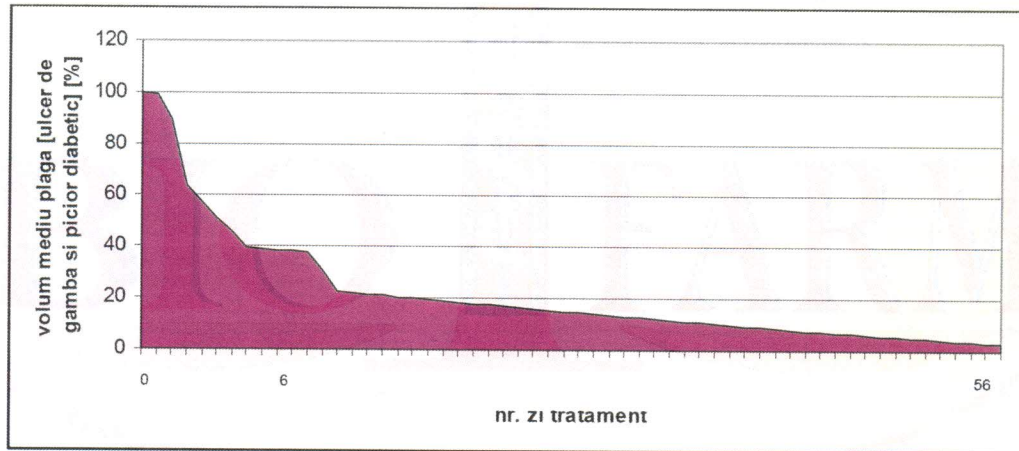


Fig. 8. Evolutia volumului plagii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**.
Se constata ca, dupa 6 zile de tratament, volumul plagii s-a redus cu 50%; dupa 56 zile de tratament, s-a redus cu 98%
demonstrand eficacitatea deosebita a produselor **BIOTITUS[®] Derma**, vindecarea evoluand din profunzime spre suprafata plagii.

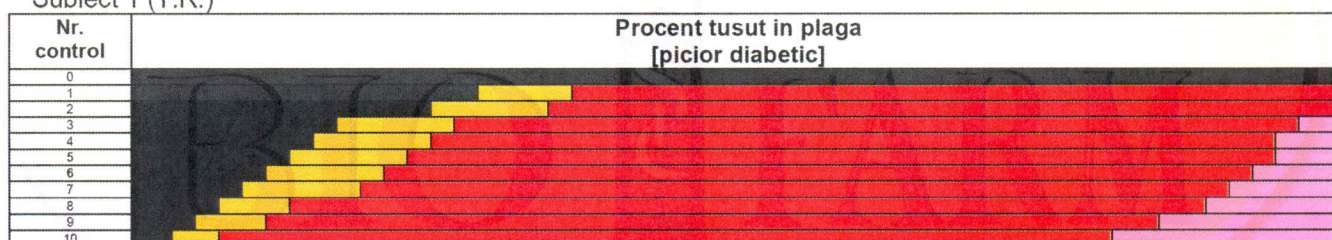
Ritmul mediu de variatie a volumului plagii, calculat in raport cu volumele corespunzatoare zilelor de tratament, are valori negative cuprinse intre (-0,02) si (-0,17), ceea ce demonstreaza, in plus, eficacitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**, apreciata in functie de volumul plagii.

4.3.3.7. Evaluarea colorimetrica a tipurilor de tesut aferente plagilor in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

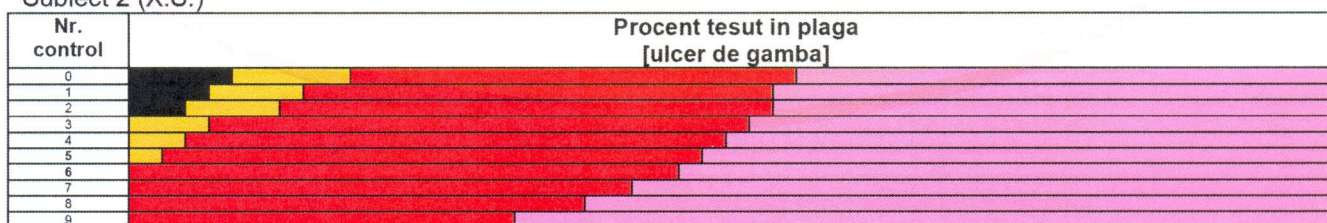
La toti subiectii cu ulceratuu la care au fost examinate evolutia tipurilor de tesut din plaga [necrozat, fibrinos, tesut de granulatatie sau de epitelizare, s-a constatat o diminuare [pana la disparitie] a tesutului necrozat, o diminuare [pana la disparitie] a tesutului fibrinos, si o crestere a proportiei tesutului de epitelizare, comparativ cu proportia celui de granulatatie, ceea ce semnifica o evolutie favorabila a vindecarii escarelor, pe de o parte, pe de alta parte, datorita disparitiei tesutului necrozat si a celui fibrinos, o actiune de debridare autolitica, deosebit de eficienta.

Spre exemplificare, redam mai jos evolutia procentuala a tipurilor de tesut din plaga, in functie de numărul controlului, in cazul a doi dintre subiecti:

Subiect 1 (T.R.)



Subiect 2 (X.S.)



4.3.3.8. Infectia locala a plagii in timpul tratamentului cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

In urma controalelor efectuate de catre membrii echipei de investigatie clinica, la niciun subiect nu s-a semnalat infectarea plagii, in urma aplicarii pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma**, demonstrand capacitatea acestor produse de a elimina riscul suprainfectarii acestor tipuri de plagi cronice, prin actiunile antimicrobiana si antifungica.

4.3.3.9. Toleranta si acceptabilitatea produselor **BIOTITUS[®] Derma**

⇒ **Intensitatea durerii resimtita de subiecti la indepartarea pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau unguent **BIOTITUS[®] Derma****

Pentru evaluarea intensitatii durerii resimtite de subiect la schimbarea pansamentului, s-a utilizat scala Wong-Baker, combinatie intre scala numerica, vizuala si faciala; inainte ca subiectul sa noteze intensitatea durerii pe care a considerat ca a resimtit-o, membrul echipei de investigatie, i-a explicat semnificatia simbolurilor si cifrelor continute de scala.

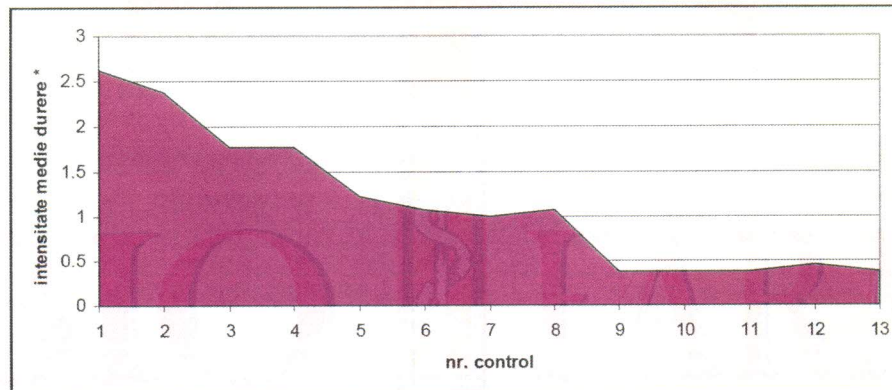


Fig. 9. Durerea resimtita se subiecti la indepartarea de pe plaga a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Subiectii au raportat durere medie de 2,32 [durere neglijabila]

Datele de mai sus demonstreaza toleranta deosebita a produselor Biotitus[®] Derma, pansamentele alcatuite cu aceste produse fiind atraumatice.

⇒ Fenomene indezirabile locale, durata medie de aplicare, usurinta in utilizare a pansamentelor alcatuite cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**

Vindecarea ulceratiilor de gamba si diabetice tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** a decurs fara evenimente grave sau efecte adverse, starea pielii peri-lezionale fiind foarte buna. In cazul unui subiect, la prima schimbare a pansamentului, s-a observat un discret eritem perilezional; ulterior acesta nemaifiind prezent.

Durata medie de aplicare a pansamentului alcatuit cu compresa impregnata **BIOTITUS[®] Derma** si/sau cu unguent **BIOTITUS[®] Derma** efectuand o medie, pe parcursul investigatiei clinice, este de **1,35 zile**, fiind acceptabila, atat din punctul de vedere al pacientului, cat si al utilizatorului (in cazul de fata medicul investigator).

Aplicarea, respectiv indepartarea de pe ulceratie a pansamentului alcatuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** s-au efectuat cu o deosebita usurinta; indepartarea pansamentului nu a traumatizat plaga, neafectand tesaturile nou-formate [de granulat si de epitelizare].

4.3.3.10. Corectitudinea datelor culese in urma investigatiei clinice

Atat in ceea ce priveste suprafata escarei, cat si volumul, calculul dispersiilor [suprafetei si volumului], si al coeficientului de asimetrie Pearson, demonstreaza faptul ca ne aflam in situatia unei tendinte spre asimetrie de stanga, pozitiva, fapt ce demonstreaza corectitudinea determinarilor.

4.3.3.11. Caz clinic

Subiect nr. 5 (R.S.), 32 ani, de sex feminin, cu domiciliul urban, pensionară, diagnosticata cu agenezie vena cava inferioara și ciroză hepatică, s-a prezentat în unitatea spitalicească, prezentând o ulcerație veche de cca 5 ani, situată în zona gambei stângi.



Controlul inițial, la înrolare



După 21 zile de tratament

Pe durata tratamentului cu **BIOTITUS[®] Derma** se constată dezvoltarea noului țesut de granulație.

Suprafața inițială a ulcerației a fost de 170,00 cm², după 21 zile de tratament, aceasta s-a redus cu 12 %.

4.4. Rezumat al evenimentelor adverse si al efectelor adverse

Eveniment advers	Efecte nedorite	Nr. subiecti la care s-a raportat evenimentul advers	Consecinte asupra pacientului
Alergie la una din constituintele unguentului BIOTITUS® Derma	Prurit remis la cca 60 min. de la prima aplicare pe arsura a unguentului	1	Fara consecinte
Afectare piele peri-lezionala	Discret eritem in primele 4 zile de tratament [o arsura si o escara], ulterior remis	2	Fara consecinte
	Discret eritem la prima schimbare a pansamentului in cazul arsurii, ulterior remis	1	Fara consecinte
	Eritem peri-lezional aparut in ziua a 12-a de tratament a arsurii, ulterior remis	1	Fara consecinte
	Eritem perilezional, prezent la prima schimbare a pansamentului, ulterior, absent	1	Fara consecinte

4.5. Deficiențele produselor BIOTITUS® Derma

Pe parcursul prezentei investigatii clinice, nu s-au raportat deficiente ale produselor BIOTITUS® Derma, care sa impiedice personalul medical sa le foloseasca, dar nici deficiente care sa afecteze eficacitatea si siguranta acestora.

4.6. Modul de tratare a datelor pierdute, al abaterilor, inclusiv in ceea ce priveste subiectii

4.6.1. Subiectii pierduti

In timpul investigatiei clinice, urmatoarele date nu au fost luate in considerare la analiza statistica:

Datele culese pentru 8 subiecti cu arsura au fost excluse din urmatoarele motive:

- Subiectii cu nr. 3 (Z.F.) și 11 (I.M.) au colaborat insuficient cu membrii echipei de investigație clinica, existând suspiciuni că aceștia nu au utilizat în mod corespunzător produsele BIOTITUS® Derma;
- in cazul subiectului cu numarul 12 (C.A.) au fost folosite anterior solutii antiseptice [iod-povidona si clorhexidina];

- in cazul subiectului cu nr. 13 (M.C.), .), anterior utilizarii produselor **BIOTITUS[®] Derma**, s-a intervenit chirurgical asupra plagii, indepartandu-se tesuturile devitalizate (arsura avand o vechime de 30 de zile);
- in cazul subiectului cu nr. 14 Z(T.C.), anterior utilizarii produselor **BIOTITUS[®] Derma**, a fost folosit spray Oximed, iar concomitent, pacientului i s-au administrat antibiotice;
- in cazul subiectului cu nr. 21 (M.E.), anterior aplicarii produselor **BIOTITUS[®] Derma**, s-a efectuat decaparea plagii arse;
- in cazul subiectului cu nr. 28 (S.M.), arsura a fost cauzata de substante chimice [neprecizate];
- in cazul subiectului cu nr. 35 (N.R.) datele au fost excluse din cauza faptului ca prezenta mai multe plagi arse, localizate in regiuni diferite ale corpului (antebracte si plante bilateral), masuratorile nefiind elocvente.

4.6.2. Subiecti care s-au retras, cu justificare

Subiectul 4 (B.I.) cu escara, localizata pe fesa dreapta, s-a prezentat la trei controale, timp de patru zile de tratament, ulterior, retragandu-se. A fost informat medicul de familie al acestuia, in vederea monitorizarii ulterioare; de asemenea, s-a contactat telefonic subiectul pentru a-l intreba despre motivul retragerii. Acesta a declarat ca, din cauza slabelor posibilitati financiare, nu-si permite costul transportului de la domiciliu, pana la Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Craiova, avand o varsta inaintata [79 ani], suferind un atac vascular cerebral, care a condus la imobilizare, avand nevoie de insotitor.

Subiectul cu nr. 4 (C.M.) cu ulcer de gamba, a abandonat investigatia din lipsa personalului insotitor, aceasta neputandu-se deplasa nesupravegheata.

Subiectii au continuat tratamentul escarei, respectiv, ulceratiei cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** achizitionate de la distribuitorul zonal, in prezent, plagile avand o evolutie promitatoare spre vindecare, conform clor declarate telefonic, de pacient.

5. DISCUTII SI CONCLUZII

5.1. Rezultate in ceea ce priveste siguranta si performanta

5.1.1. Siguranta produselor BIOTITUS[®] Derma

Analizand datele obtinute in investigatia clinica de fata, se constata faptul ca, produsele din gama BIOTITUS[®] Derma [compresa impregnata si unguent], sunt sigure in utilizare, atat din punct de vedere pentru pacient, cat si pentru utilizator. Nu au fost semnalate evenimente adverse grave, care sa aiba efecte nedorite, astfel incat sa fie necesara intreruperea tratamentului plagilor [acute si cronice] cu produsele BIOTITUS[®] Derma, sau sa impuna adoptarea altei metode de terapie [tratament medicamentos sau chirurgical].

Apreciem ca produsele BIOTITUS[®] Derma [compresa impregnata si unguent] sunt sigure in utilizare, putand fi folosite cu succes in tratamentul plagilor acute si cronice.

5.1.2. Performanta produselor BIOTITUS[®] Derma

In ceea ce priveste performanta produselor BIOTITUS[®] Derma, un avantaj important al acestor produse, in cazul arsurilor, il constituie epitelizarea rapidă, cu epiteliu de bună calitate și reducerea duratei medii de vindecare, inclusiv pentru leziunile intermediare și profunde. Totodată, se constată diminuarea durerii resimtite de pacient, precum și eliminarea riscului de suprainfectare a plagii.

In cazul arsurilor de gradul III, unguentul BIOTITUS[®] Derma stimulează granulara și epitelizarea.

BIOTITUS[®] Derma este un unguent cu rezultate bune si foarte bune in tratamentul arsurilor de gradul IIa si IIb unde produce epitelizare. Este de folos si in arsurile de gradul III, unde ajuta la obtinerea unei granulatii de calitate intr-un timp mai scurt in vederea grefarii cu piele.

In cazul plagilor cronice: escara, ulcer de gamba si plaga diabetica, se constata, de asemenea, stimularea granularii și a epitelizării, prin stimularea rezervelor de celule epiteliale. Acest lucru este demonstrat de faptul ca, plagile cronice acoperite cu pansament alcatuit cu produsele BIOTITUS[®] Derma [compresa impregnata si/sau unguent], initial, isi reduc profunzimea [implicit, volumul], devenind plagi superficiale, apoi, vindecarea concretizandu-se printr-o reducere accentuata a suprafete [epitelizare], de la marginile plagii, spre interior.

Totodata, este remarcabila actiunea de debridare autolitica a unguentului BIOTITUS[®] Derma, proportia tesuturilor necrozate si fibrinoase din plagile cronice, reducandu-se de la o schimbare a pansamentului la alta. De mentionat faptul ca debridarea este nedureroasa si durabilă [odata indepartate aceste tesuturi, nu mai reapar].

5.2. Relevanta clinica a datelor si a rezultatelor

5.2.1. Arsurile

Produsele **BIOTITUS[®] Derma** reduc cu cca 30% timpul de vindecare a arsurilor, prin stimularea granularii și a epitelizării, favorizând formarea unui epiteliu de bună calitate, stabil. De asemenea, durerea resimțită de subiecți la schimbarea pansamentului alcătuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** este diminuată semnificativ

5.2.2. Escarele, ulcerul de gamba si piciorul diabetic

Este cunoscut faptul ca plagile cronice necesita un timp indelungat pentru vindecare; unele dintre acestea nu se vindeca [mai ales daca luam in calcul si existenta patologiilor asociate], fiind necesara interventia chirurgicala, pana la amputare [in cazul piciorului diabetic].

Faptul ca, sub pansamentul alcătuit cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** [compresa impregnata si/sau unguent], toate cele 6 escare monitorizate, au avut o evolutie deosebit de pozitivă, spre vindecare, 4 dintre acestea vindecându-se complet [o escara s-a vindecat in 7 zile de tratament, a doua in 18 zile, a treia in 33 zile, a patra in 61 zile], releva performantele deosebite ale produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul escarelor.

Deosebit de important este modul de actiune a unguentului **BIOTITUS[®] Derma**, care stimuleaza rezervele de celule epiteliale, fapt dovedit prin reducerea accelerata a profunzimii escarelor [implicit, a volumului]. In medie, cu 20 de zile inainte de vindecare, escarele au devenit superficiale, nemaiprezentand profunzile.

In cazul ulceratiilor de gamba si diabetice tratate cu **BIOTITUS[®] Derma**, faptul ca dupa 6 zile de tratament cu **BIOTITUS[®] Derma**, volumul mediu al acestor plagi s-a redus la jumatate din cel initial, iar dupa 56 zile, s-a redus cu 98%, iar suprafata medie s-a redus la jumatate din cea initiala, dupa 30 de zile de tratament, iar dupa 56 zile, aceasta reprezenta 15% din cea initiala, demonstrează performantele produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul acestor tipuri de plăgi cronice.

De asemenea, o ulceratie s-a vindecat dupa 17 zile de tratament, alta dupa 22 zile, a treia dupa 31 de zile, a patra ulceratie, dupa 64 zile de tratament.

Raportindu-ne la perioada de tratament in care au fost monitorizate datele, conform prezentei investigatii clinice, faptul ca toate escarele au evoluat spre vindecare, dar si faptul ca 4 ulceratii din cele 13 monitorizate s-au vindecat, demonstrează, raportat la datele din literatura actuală, relevanta deosebita a datelor culese din prezenta investigatie clinica.

5.3. Beneficii specifice sau precautii speciale necesare subiectilor sau unor subgrupuri

In ceea ce priveste beneficiile subiectilor tratati cu produsele **BIOTITUS[®] Derma**, putem afirma cu certitudine urmatoarele:

- ⇒ La plăgile arse tratate cu produsele **BIOTITUS[®] Derma** se constată scurtarea relevanta a duratei de vindecare, precum și vizibila stimulare si influenta asupra granulării și a epitelizării, obținându-se un epiteliu de bună calitate, stabil, ceea ce are implicatii deosebite asupra calitatii vietii, mai ales luindu-se in calcul aspectele de ordin estetic in cazul arsurilor faciale sau toracice.

In cazul plagilor cronice, beneficiile aduse pacientilor de produsele **BIOTITUS[®] Derma** consta in scurtarea timpului necesar vindecarii, dar si in calitatea epitelizarii care este stabilă si de buna calitate, aspect ce are o deosebită importanță ca și în cazul plăgilor acute. Asigura un microclimat favorabil cicatrizarii prin stimularea celulelor epiteliale, a keratinocitelor si a celulelor endoteliale, accelereaza vascularizatia de neformatie si mecanismele de vindecare normale, fiziologice (proliferarea celulara in mediu umed), prevenind aparitia necrozelor. Managementul eficient al exudatului din timpul tratamentelor a determinat indepartarea secretiilor in exces prin combinarea secretiilor cu unguentul, prin absorbtie si prin mentinerea unui echilibru hidric optim.

⇒

Nu sunt necesare precautii speciale in ceea ce priveste produsele **BIOTITUS[®] Derma**, cu exceptia situatiei in care pacientul este alergic la una din componentele unguentului. Eventualele efecte adverse s-ar concretiza in manifestari cutanate, care se remit la intreruperea tratamentului cu **BIOTITUS[®] Derma**.

De asemenea, nu se poate afirma nici faptul ca anumite subgrupuri [legate de sex, grupa sanguina, ocupatie, etc.] ar avea beneficii suplimentare fata de alte subgrupuri de subiecti, dar nici riscuri suplimentare.

5.4. Implicatii asupra viitoarelor investigatii clinice

Rezultatele prezentei investigatii clinice sunt utile in eventuala evaluare a modului de actiune a produselor **BIOTITUS[®] Derma**, in special a unguentului, in debridarea autolitica in general si in debridarea autolitica a plagilor cronice in special, mai ales luindu-se in calcul faptul ca, in cazul debridarii plagilor, datele disponibile in literatura sunt mai putin concludente. De asemenea, rezultatele sunt utile in proiectarea unei eventuale investigatii clinice avand ca obiect evaluarea eficacitatii produselor **BIOTITUS[®] Derma** in tratamentul zonei donatoare de grefa, dar si al plagilor grefate [in special al arsurilor].

5.5. Limitari ale investigatiei clinice

Prezenta investigatie clinica nu si-a propus drept scop, analizarea performantelor produselor **BIOTITUS[®] Derma** comparativ pe anumite subgrupuri de subiecti. In cazul plagilor cronice, ar fi utila compararea performantelor in cazul, spre exemplu, tratarii escarei cauzate de imobilizarea unui subiect tanar, fata de un subiect in varsta.

De asemenea, o alta limitare o constituie nediferentierea intre etiologia arsurii; investigatia nu prevede analiza separata a arsurilor chimice, spre exemplu, fata de cele termice.

6. ABREVIERI; TERMENI SI DEFINITII

In analiza riscurilor aferente produselor **BIOTITUS[®] Derma** – compresa impregnata si tub/aplicator cu unguent, s-au folosit urmatoarele abrevieri:

- P – probabilitate;
- S – severitate;
- A – risc acceptabil;
- NA – risc inacceptabil;
- DCD – Director Cercetare-Dezvoltare;
- DS – Director Stiintific;
- DC – Director Calitate;
- DCM – Director Comercial;
- DM – Director Medical.

Termenii si definitiile folosite in documentatia investigatiei clinice [Manualul Investigatorului, Planul de Investigatie Clinica] sunt in conformitate cu SR EN ISO 14155, SR EN ISO 13485 si SR EN ISO 14971.

7. ETICA

Planul de investigatie clinica a fost analizat de Comitetul de Etica al Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Constanta in ianuarie 2012 si de de Comisia de Etica al Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Craiova, in noiembrie 2011.

Pe parcursul investigatiei clinice au fost respectate toate aspectele etice mentionate in documentatia investigatiei, BT-01 si in Planul de Investigatie Clinica, BT-CIP-01.

8. INVESTIGATORI SI STRUCTURA ADMINISTRATIVA A INVESTIGATIEI CLINICE

8.1. Scurta descriere a organizarii investigatiei clinice

Investigatia clinica se desfasoara, simultan, la Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta si la Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Craiova, pana la inrolarea numarului de subiecti/tip de plaga, prevazut in Planul de Investigatie Clinica BT-CIP-01.

Nu au fost prevazute restrictii in ceea ce priveste recrutarea subiectilor in functie de tipul plagii.

8.2. Lista investigatorilor

Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta:

- Investigator Clinic Principal: Prof. Univ. Dr. Ion Bordeianu
- Medic Investigator: Dr. Raluca Stefanescu

Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Craiova:

- Investigator Clinic Principal: Conf. Dr. Horia Parvanescu
- Medic Investigator: Dr. Florin Augustin Popa

8.2. Monitor

Dr. Elena Madalina Dumitrescu
Sef lucrari disciplina: Medicina de Familie
Universitatea de Medicina si Farmacie Craiova
Domiciliul:
Str. Dezrobirii, nr. 7, Bl. G3, Ap. 16, Craiova

8.3. Numele si adresa sponsorului

Numele sponsorului: **S.C. BIOTIFARM S.R.L.**

Adresa sponsorului: **Timisoara, 300700**
Str. Grigore Antipa, Nr.3
Tel.: 0356/415.702
Fax: 0356/419.957
e-mail: info@biotifarm.com
web: www.biotifarm.com

9. PAGINA CU SEMNATURI

1. Dr. Raluca Stefanescu
2. Dr. Florin Augustin Popa
3. Dr. Elena Madalina Dumitrescu

Dr. ȘTEFĂNESCU RALUCA
CHIRURG PLASTIC
cod 064603

Sol. lucrări dr. MADALINA DUMITRESCU
Medicină de familie
Medicină Homeopatie
Doctor în științe medicale
451329