



(11) **RO 129066 B1**

(51) **Int.Cl.**  
**A61K 47/36** (2006.01),  
**C08J 3/03** (2006.01),  
**C08L 97/00** (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2012 00454**

(22) Data de depozit: **20/06/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/04/2017** BOPI nr. **4/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**30/12/2013** BOPI nr. **12/2013**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI" DIN  
IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ  
NR.41 A, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:  
• **RĂSCHIP IRINA ELENA,  
STR. HAN TĂȚAR NR. 4, BL. 360, SC. A,  
ET. 5, AP. 14, IAȘI, IS, RO;**  
• **VASILE CORNELIA, STR. PANTELIMON  
NR. 29, BL. 308, SC. A, ET. 3, AP. 12, IAȘI,  
IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 123275 B1; I. E. RĂSCHIP, E. G.  
HITRUC, A. M. OPREA, M. -C. POPESCU,  
C. VASILE, "IN VITRO EVALUATION OF  
THE MIXED XANTHAN/LIGNIN  
HYDROGELS AS VANILLIN CARRIERS",  
J. MOLEC. STRUC., NR. 1003, PP. 67-74,  
2011; N. MITSUKUNI, U. YASUMITSU, S.  
YOSHIHIRO, "LIGNIN GEL WITH UNIQUE  
SWELLING PROPERTY", BIORESOURCE  
TECHNOLOGY, NR. 1, VOL. 88, PP. 81-3,  
2003; IPCOM000200157D, "STRUCTURED  
ACRYLATE COPOLYMER THICKENERS",  
<http://priorartdatabase.com/>  
IPCOM/000200157**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A NOI HIDROGELURI  
SUPERABSORBANTE PE BAZĂ DE XANTAN ȘI LIGNINĂ,  
DIN PLANTE ANUALE, CU APLICABILITATE ÎN MEDICINĂ ȘI  
INDUSTRIA ALIMENTARĂ**



# RO 129066 B1

1           Invenția de față se referă la un procedeu de obținere a unor hidrogeluri pe bază de  
amestecuri de materiale polimerice de tip polizaharide naturale, cum ar fi xantanul și lignina  
3           din plante anuale, cu proprietăți de materiale superabsorbante și care se pot folosi ca matrici  
transportoare pentru eliberarea controlată a principiilor active.

5           Cu toate că obținerea și caracterizarea hidrogelurilor pe bază de polimeri naturali au  
fost intens studiate în literatura de specialitate, există totuși puține studii cu referire la  
7           materiale superabsorbante pe bază de xantan/lignină, brevet **RO 123275 B1/2011**.

9           Invenția de față este complementară cu invenția conform brevetului  
**RO 123275 B1/2011**.

11          Un dezavantaj în obținerea hidrogelurilor pe bază de xantan și lignină, obținute în  
urma reticulării cu epichlorhidrină, este legat de gradul de toxicitate mare al acestui agent de  
reticulare, dar și de procedeu de purificare care necesită aplicarea mai avansată, cu consum  
13          mare de energie și manoperă.

15          Problema tehnică pe care o rezolvă invenția de față constă în stabilirea unui  
procedeu de obținere a unor hidrogeluri cu capacitate mare de umflare, pe bază de xantan  
și lignină din plante anuale, reticulate cu poli (propilen glicol) diglicidil eter (PPDGE) - agent  
17          de reticulare netoxic, fără impact asupra mediului, evitându-se astfel procedeu de purificare,  
în același timp realizându-se îmbunătățirea proprietăților de eliberare a principiilor active  
19          înglobate în aceste matrici de hidrogel superabsorbant. Se obține un biomaterial cu  
proprietăți superabsorbante, prietenos omului și mediului înconjurător, cu o gamă largă de  
21          aplicații în domeniul farmaceutic, medical și alimentar, în compoziția căruia se regăsește  
lignina, ca resursă naturală, regenerabilă și biodegradabilă, cu proprietăți antioxidante.  
23          Astfel, se rezolvă atât problema unui consum mare de energie și manoperă, cât și cea a  
toxicității metodei și reactivilor utilizați în cazul procedeelor cunoscute de reticulare chimică,  
25          obținându-se un nou tip de hidrogel bicomponent, format numai din polimeri naturali,  
nestudiat până în prezent, care prezintă un grad mare de biocompatibilitate,  
27          biodegradabilitate și reciclabilitate.

29          Valorificarea proprietăților speciale ale xantanului au ca rezultat o multitudine de  
direcții de utilizare, cum ar fi în domeniul biomedical [**J. Fan, K. Wang, M. Liu, Z. He, “In  
31          vitro evaluations of konjac glucomannan and xanthan gum mixture as the sustained  
release material of matrix tablet”, Carbohydrate Polymers, 73(2), 241-247, 2008**], în  
industria farmaceutică [**E. Chornet, S. Dumitriu, US 6964772, 2005; R. C. Rowe,  
33          P. J. Sheskey, P. J. Weller, “Xanthan gum”, în “Handbook of Pharmaceutical  
Excipients”, 4<sup>th</sup> ed. The Pharmaceutical Press, London, pp. 691-693, 2003**], cosmetică  
35          [**T. W. Son, Y. H. Kim, H. O. Yoo, US 6551606, 2005**] și alimentară [**E. J. Roos,  
M. E. Schiller, US 5840338, 1998; S. Simsek, “Application of xanthan gum for reducing  
37          syruping in refrigerated doughs”, Food Hydrocolloids, 23 (8), 2354-2358, 2009;  
I. E. Răschip, E. G. Hitruc, A. M. Oprea, M.-C. Popescu, C. Vasile, “In vitro evaluation  
39          of the mixed xanthan/lignin hydrogels as vanillin carriers”, Journal of Molecular  
Structure, Vol. 1003(1-3), 67-74, 2011**].

41          Procedeu de obținere a unui hidrogel bicomponent superabsorbant pe bază de  
xantan și lignină constă în aceea că se amestecă sub agitare continuă cantitățile necesare  
43          pentru obținerea unui hidrogel cu compoziția 70% xantan și 30% lignină din plante anuale,  
la care se adaugă mediul de reacție cu compoziția 5% NaOH, 53,84% H<sub>2</sub>O, și 41,16% poli  
45          (propilen glicol) diglicidil eter; astfel, conținutul de polimeri naturali în amestecul de reacție  
menționat, care conține reticulant, este de 4%. Reticularea amestecului rezultat are loc timp  
47          de 8 h, la 80°C, obținându-se un hidrogel care se spală apoi repetat cu apă caldă și apă  
rece, și se usucă prin liofilizare la - 53°C și 15 Pa, rezultând un produs cu capacitate de  
49          umflare de 2302%.

# RO 129066 B1

Procedeul de obținere a unui sistem pentru eliberarea controlată a vanilinei constă în obținerea unui hidrogel care conține xantan, lignină și poli (propilen glicol) diglicidil eter, conform procedurii mai sus detaliat, urmată de încărcarea acestui hidrogel cu vanilină, prin amestecarea lui sub formă de pudră cu 5 mg/g vanilină și adăugarea de 0,4 ml apă bidistilată, urmată de umflarea hidrogelului în soluția de vanilină timp de 1 h, la temperatura camerei.	1 3 5
Aplicarea invenției de față prezintă următoarele avantaje:	7
- utilizarea polizaharidei xantan, ce prezintă o bună biocompatibilitate, biodegradabilitate, nu este toxică, prezintă capacitatea de a forma rețele tridimensionale, fiind în același timp și un material ușor de obținut la costuri relativ scăzute;	9
- utilizarea ligninei alături de alți polimeri naturali poate fi o alternativă pentru crearea de materiale cu proprietăți antimicrobiene. Lignina prezintă structură polifenolică și proprietăți de antioxidant, stabilizator și antimicrobiene, și este un material ieftin, care se găsește în cantități uriașe în natură;	11
- obținerea hidrogelurilor se realizează prin procedee simple, care nu implică utilizarea unor substanțe chimice toxice și scumpe;	15
- reticularea xantanului cu lignină, în prezență de polipropilen diglicidil eter, conduce la hidrogeluri sub formă de filme care prezintă grade foarte mari de umflare și se comportă ca transportori pentru eliberarea controlată a principiilor active înglobate în acestea;	17
- produsul finit este netoxic, ușor de manipulat, și se pretează la aplicații în domeniul medical și alimentar.	19
Hidrogelurile sunt structuri polimerice reticulate, care se umflă în prezența apei, realizate prin reticularea covalentă a unuia sau a mai multor polimeri, sau prin intermediul unor forțe de coeziune între lanțuri, cum ar fi cele electrostatice, legături de hidrogen sau interacțiuni de tip Van der Waals. În general, cantitatea de apă reprezintă mai mult de 20% din greutatea totală a hidrogelului. În cazul în care conținutul de apă depășește 95% din greutatea totală, hidrogelul se numește superabsorbant.	21 23 25
Individualizarea hidrogelurilor de alte biomateriale se face pe baza următoarelor aspecte:	27
- au volum și formă proprie;	29
- sunt, în general, medii transparente (incolore sau colorate);	31
- sub acțiunea căldurii (uscarea) are loc o pierdere accentuată de masă, însoțită de o puternică contracție a volumului;	33
- la solicitările mecanice reduse au un comportament elastic pronunțat;	35
- la eforturi de comprimare de volum are loc contracția volumului și creșterea densității.	37
Guma xantan este o polizaharidă cu masă moleculară mare, obținută prin fermentația unui carbohidrat cu surse naturale de <i>Xanthomonas campestris</i> în cultură pură, purificare prin extracție cu etanol sau 2-propanol, uscare și măcinare. Conține D-glucoză și D-manoză ca unități principale de hexoză, alături de acid D-glucuronic și acid piruvic, și se prepară sub formă de săruri de sodiu, potasiu sau calciu.	39 41
Caracterul biocompatibil al xantanului face posibilă utilizarea acestuia în medicină și farmacie, ca excipient pentru tablete sau ca înlocuitor de plasmă sanguină. Datorită vitezei mici de dizolvare și degradare, este un suport bun pentru eliberare controlată de principii active [M. Renaud, M. N. Belgacem, M. Rinaudo, "Rheological behaviour of polysaccharide aqueous solutions", Polymer, 46 (26), 12348-12358, 2005].	43 45

# RO 129066 B1

1 Compus polifenolic cu structură macromoleculară, lignina se constituie într-una dintre  
cele mai importante componente ale biomasei. După celuloză, lignina este, din punct de  
3 vedere al abundenței, al doilea biopolimer existent în natură, reprezentând aproximativ  
2 x 10<sup>10</sup> t din producția anuală de biomasă terestră, de aproximativ 10<sup>11</sup> t. Compoziția ligninei  
5 variază considerabil în funcție de specia de plantă din care provine.

În funcție de tipurile de subunități din structură, ligninele se clasifică astfel:

7 - lignina din gimnosperme sau guaiacil lignina (G - lignina) conține predominant unități  
de tipul G (molid - G:S:H = 94:1:5);

9 - lignina din angiosperme sau guaiacil-siringil lignina (GS - lignina) conține  
predominant unități de tipul G și S (fag - G:S:H = 56:40:4);

11 - lignina din plante anuale sau guaiacil-siringil-p-hidroxifenil lignina (GSH - lignina)  
conține unități de tipul G, S și H. [M. E. Ignat, L. Ignat, E. Stoica, V. Popa, C. Ciobanu,  
13 **“Structuri compozite pe bază de polimeri și lignină, în Compozite și nanocompozite  
polimere”**, Ed. C. Ciobanu, C. Koncsag, PIM, 100-154, 2007].

15 Utilizarea ligninei ca materie primă pentru obținerea altor produse constituie o soluție  
viabilă de utilizare a acesteia, lignina participând la obținerea de sisteme multicomponente.

17 Lignina din plante anuale utilizată în acest studiu prezintă compoziția elementară și,  
respectiv, a grupelor funcționale, după cum urmează: C = 50,15%, H = 5,97%, O = 43,88%,  
19 OCH<sub>3</sub> = 14,8%, OH<sub>T</sub> = 11,7%, OH<sub>ph</sub> = 2,43 mmol/g lignină.

Scopul invenției de față este obținerea de noi hidrogeluri ce conțin xantan și lignină,  
21 în ideea de a combina caracteristicile unice ale celor doi polimeri naturali și de a obține  
materiale cu proprietăți îmbunătățite.

23 Proprietățile hidrogelurilor pe bază de xantan/lignină au fost evidențiate prin testarea  
lor ca matrici pentru eliberarea controlată a unui principiu activ ingredient aromă,  
25 reprezentativă fiind vanilina.

Vanilina, eterul monometilic al aldehidei protocatehice, substanță albă sau gălbuie,  
27 cristalină, se obține prin extracție din arborele de vanilie *Vanilla planifolia* și alte specii  
înrudite.

29 Vanilina are o largă utilizare ca aromatizant, în special în industria dulciurilor.  
Industriile înghețatei și ciocolatei folosesc aproximativ 75% din cantitatea de vanilină  
31 existentă pe piață ca aromatizant, mici cantități fiind utilizate în industria dulciurilor și a  
aluaturilor coapte [M. Ávila, M. Zougagh, A. Escarpa, A. Rios, **“Supported liquid  
33 membrane-modified piezoelectric flow sensor with molecularly imprinted polymer for  
the determination of vanillin in food samples”**, Talanta, 72 (4), 1362-1369, 2007].

35 Mai mult, vanilina prezintă proprietăți de antioxidant [A. Tai, T. Sawano, F. Yazama,  
H. Ito, **“Evaluation of antioxidant activity of vanillin by using multiple antioxidant  
37 assays”**, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1810 (2), 170-177,  
2011], antimutagenice [C. Keshava, N. Keshava, W.-Z. Whong, J. Nath, T.-M. Ong,  
39 **Inhibition of methotrexate-induced chromosomal damage by vanillin and chlorophyllin  
in V79 cells. Teratog., Carcinog., Mutagen., 17, 313-326, 1998**], și activitate antifungică  
41 [P. Cerrutti, S. M. Alzamora, **Inhibitory effects of vanillin on some food spoilage yeasts  
in laboratory media and fruit purees**, Int. J. Food Microbiol., 29, 379-386, 1996; D. J.  
43 **Fitzgerald, M. Stratford, M. J. Gasson, A. Narbad, The potential application of vanillin  
in preventing yeast spoilage of ready-to-drink beverages**, J. Food Prot., 67, 391-395,  
45 **2004**]. De asemenea, ea inhibă creșterea în mediul de cultură și în piureul de mere, timp de  
40 de zile, atunci când este folosită într-o concentrație de aproximativ 13 mM, a  
47 microorganismelor *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Debaryomyces  
hansenii*, și *Zygosaccharomyces rouxii*.

# RO 129066 B1

Se poate spune că vanilina este utilizată în diferite ramuri ale industriei în procente de: 55% în industria alimentară, 30% în industria farmaceutică, 5% în industria cosmetică și altele. 1  
3

Gradele de umflare ale hidrogelurilor au fost calculate cu ecuația din tabel, unde  $m_0$  - greutatea hidrogelului uscat (g), iar  $m$  - greutatea hidrogelului umflat (g). 5

Tabelul prezintă compoziția și gradele de umflare a celor două hidrogeluri obținute prin reticularea cu diferiți agenți de reticulare. Se observă că hidrogelul obținut prin reticularea cu PPDGE prezintă un grad mai mare de umflare decât cel obținut cu agentul de reticulare EPCI. 7  
9

Încărcarea cu principiul activ a hidrogelurilor a fost realizată prin amestecarea acestora sub formă de pudră, utilizând ca mediu de eliberare apa bidistilată. Peste amestecul hidrogel-ingredient aromă se adaugă o anumită cantitate de apă, fiind lăsat la umflare pentru 1 h la temperatura camerei, timp în care principiul activ pătrunde în structura hidrogelului. Probele încărcate cu vanilină sunt uscate prin liofilizare, folosind un dispozitiv de tip Labconco Freezone. Studiul de eliberare a fost realizat folosind un spectrofotometru de tip UV-VIS HP 8450A, concentrația vanilinei în mediul de eliberare fiind determinată la o lungime de undă de 230 nm, folosind o curbă de etalonare trasată în prealabil. 11  
13  
15  
17

*Gradele de umflare ale hidrogelurilor obținute prin reticulare cu polipropilen diglicidileter (PPDGE) și epiclorhidrină (EPCI)* 19

Proba	$Q_{\max} = (m - m_0)/m_0 \times 100$ (%)	
70/30 X/GL PPDGE	2302,66	21
70/30 X/GL EPCI	1452,52	23

Curbele de eliberare ale vanilinei în apă bidistilată din filmele de xantan/lignină obținute cu agenții de reticulare PPDGE și EPCI sunt prezentate în figură. 25

Din curbele de eliberare obținute, se evidențiază faptul că procentul de vanilină eliberată scade la hidrogelul obținut, prin reticularea cu polipropilen diglicidil eter. Astfel, la hidrogelul de compoziție 70/30 X/GL reticulat cu epiclorhidrină, se observă un procent de vanilină eliberată de aproximativ 35%, iar pentru compoziția 70/30 X/GL reticulat cu polipropilen diglicidil eter, un procent de aproximativ 28%, într-un interval de 24 h; restul de până la 100% se va elibera odată cu degradarea suportului. 27  
29  
31

Figura - Curbele de eliberare ale vanilinei în apă bidistilată din filmele de xantan/lignină obținute cu agenții de reticulare PPDGE și EPCI. 33

În continuare, se prezintă exemplul de realizare a invenției, cu referire și la datele prezentate în tabel, unde sunt date caracteristicile de umflare ale hidrogelurilor pe bază de xantan și lignină cu cei doi agenți de reticulare, și figura, pentru comportarea la eliberare. 35  
37

## Exemplu

Într-un pahar Berzelius se amestecă 0,175 g xantan și 0,075 g lignină din lemn de plante anuale cu 3,3625 ml apă distilată. Se omogenizează amestecul și se adaugă 0,3125 g NaOH, după care se amestecă din nou și se adaugă 2,255 ml polipropilen diglicidil eter (PPDGE), urmate de omogenizarea amestecului. Acesta se întinde între două plăci de sticlă și se supune reacției de reticulare prin încălzire timp de 8 h, la o temperatură de 80°C. Se obține un gel transparent, de culoare ușor maronie, cu compoziția 70% xantan și 30% lignină din plante anuale, având un grad maxim de umflare de 2302%, fiind un gel superabsorbant. 39  
41  
43  
45

## RO 129066 B1

1 Încărcarea cu principiul activ a hidrogelurilor a fost realizată prin amestecarea acestora sub  
formă de pudră, utilizând ca mediu de eliberare apa bidistilată. Peste amestecul hidrogel-  
3 ingredient aromă se adaugă 0,4 ml apă bidistilată, fiind lăsat la umflare pentru 1 h la  
temperatura camerei, timp în care principiul activ pătrunde în structura hidrogelului. Rezultă  
5 un hidrogel reticulat cu poli (propilen glicol) diglicidil eter, încărcat cu vanilină, care prezintă  
o eliberare prelungită a principiului activ, procentul de eliberare fiind de aproximativ 28%  
7 într-un interval de 24 h, restul de până la 100% fiind eliberat odată cu degradarea  
hidrogelului care conține doi componenți biodegradabili.

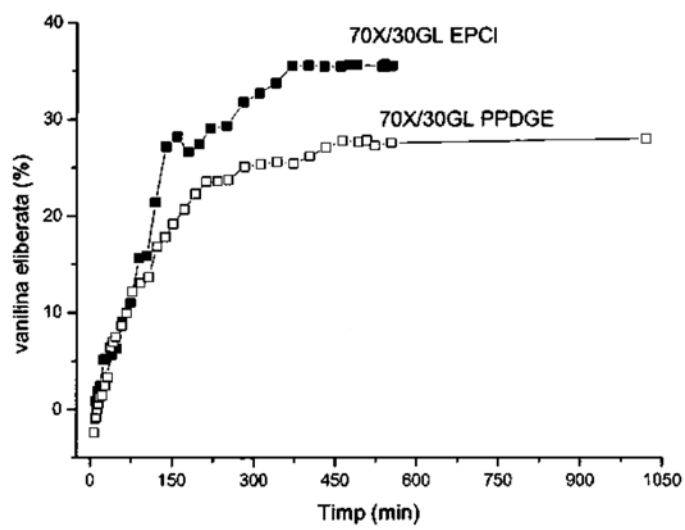
9 Probele încărcate cu vanilină sunt uscate prin liofilizare timp de 2 h, folosind un  
dispozitiv de tip Labconco Freezone. Studiul de eliberare a fost realizat folosind un  
11 spectrofotometru de tip UV-VIS HP 8450A, concentrația vanilinei în mediul de eliberare fiind  
determinată la o lungime de undă de 230 nm, folosind o curbă de etalonare trasată în  
13 prealabil.

# RO 129066 B1

## Revendicări

1. Procedeu de obținere a unui hidrogel bicomponent superabsorbant pe bază de xantan și lignină, **caracterizat prin aceea că** va cuprinde amestecarea sub agitare continuă a 70% xantan și 30% lignină din plante anuale, la care se adaugă 5% NaOH, 53,84% H<sub>2</sub>O, și 41,16% poli (propilen glicol) diglicidil eter, procentul total de polimeri naturali în amestecul de reactivi care conține reticulant fiind de 4%, iar procentele fiind exprimate în greutate, urmată de reticularea amestecului rezultat timp de 8 h, la 80°C, obținându-se un hidrogel care se spală apoi repetat cu apă caldă și apă rece, și se usucă prin liofilizare, rezultând un produs cu capacitate de umflare de 2302%. 3  
5  
7  
9
2. Procedeu de obținere a unui sistem de eliberare controlată a vanilinei, **caracterizat prin aceea că** va cuprinde obținerea unui hidrogel care conține xantan și lignină și poli (propilen glicol) diglicidil eter conform revendicării 1, urmată de amestecarea acestui hidrogel cu 5 mg/g vanilină sub formă de pudră, adăugarea de 0,4 ml apă bidistilată, și umflarea hidrogelului timp de 1 h, la temperatura camerei. 11  
13  
15

(51) Int.Cl.  
**A61K 47/36** (2006.01);  
**C08J 3/03** (2006.01);  
**C08L 97/00** (2006.01)



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 190/2017