



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 00397

(22) Data de depozit: 07.05.2010

(41) Data publicării cererii:
30.11.2011 BOPI nr. 11/2011

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

(72) Inventatori:
• CIOLACU DIANA,
ALEEA TRANDAFIRILOR NR.11, IAȘI, IS,
RO;

• OPREA ANA MARIA,
STR. ȘTEFAN CEL MARE NR.94, BL.B2,
SC.D, ET.2, AP.8, VASLUI, VASLUI, RO;
• VASILE CORNELIA, STR. PANTELIMON
NR.29, BL.308, SC.A, ET.3, AP.12, IAȘI, IS,
RO

(54) **PROCEDEU ȘI COMPOZIȚIE PENTRU OBTINEREA DE NOI
HIDROGELURI PE BAZĂ DE CELULOZĂ ȘI CONDROITIN
SULFAT**

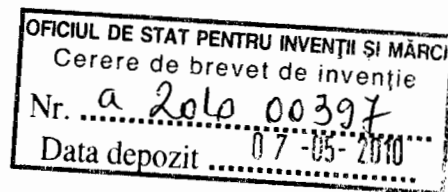
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui hidrogel utilizat în industria de medicamente. Procedeu conform invenției constă din reticularea cu până la 3% epiclorhidrină a unui amestec exprimat în procente masice din 90...50% celuloză cu 10...50% sulfat de condroitin, la o temperatură de 80°C, timp de 8 h, la pH >

7, hidrogelul rezultat prezentând un grad de umflare de peste 300%.

Revendicări: 4
Figuri: 2





PROCEDEU ȘI COMPOZIȚIE PENTRU OBTINEREA DE NOI HIDROGELURI PE BAZĂ DE CELULOZĂ ȘI CONDROITIN SULFAT

Invenția de față se referă la un procedeu de obținere și la compoziția unor hidrogeluri pe bază de amestecuri de materiale polimerice de tip polizaharide naturale, cum ar fi celuloza și condroitin sulfatul.

Hidrogelurile pe bază de polizaharide au o largă utilizare în domeniul biomedical datorită biocompatibilității cu organismul uman. Mai mult, acestea prezintă caracteristici asemănătoare țesuturilor vii, în comparație cu alte biomateriale de origine sintetică, datorită conținutului lor crescut de apă [1, 2].

Scopul invenției de față este obținerea de noi hidrogeluri ce conțin celuloză și condroitin sulfat, în ideea de a combina caracteristicile unice ale celor doi polimeri naturali și de a obține materiale cu proprietăți biomedicale.

Celuloza este polimerul natural cel mai răspândit având capacități de regenerare și biodegradabilitate. Este un polizaharid cu o structură liniară, alcătuit din unități de D-glucoză asamblate prin legături de tip $\beta(1\rightarrow4)$ glicozidice, în care resturile de glucoză se pot roti cu aproximativ 180°C [3, 4]; celobioza reprezintă unitatea structurală a lanțurilor de glucan în structura celulozei [4]. Lanțurile de glucan sunt paralele unele față de altele, formându-se microfibrile, care stabilizează structura și îi reduc flexibilitatea [5].

Celuloza poate fi ușor de manipulat fiind utilizată în diferite forme și mărimi de tipul membranelor, microsferelor, hidrogelurilor sau ca textile. Utilizarea sa în domeniul biomedical se face sub formă de membrane pentru dializă, biosenzori [6], geluri celulozice bioadezive în dispozitivele vasochirurgicale [7], în tehnicile de investigare ale țesutului osos [8, 9], ingineria și protezarea țesutului cartilagos [10, 11], inginerie tisulară cerebrală post-operatorie [12], în sistemele de eliberare controlată a medicamentelor [13].

Condroitin sulfatul (CS) este un glicozaminoglican secretat de celulele cartilajinoase numite condrocite, fiind esențial în mecanismele de creștere, nutriție și refacere a cartilajelor. Este alcătuit din unități dizaharidice, una dintre monozaharide fiind întotdeauna fie N-acetilglucozamina sau N-acetilgalactozamina, iar cealaltă este, în cele mai multe cazuri, acidul uronic. Una dintre grupările hidroxil, ale segmentului amino, este esterificată cu sulfat ceea ce determină apariția unei densități crescute de sarcini negative, acest comportament favorizând o atracție electrostatică cu apa, ceea ce conferă cartilajelor elasticitate și fluiditate.

Condroitin sulfatul poate fi extras din trahei și omoplați de origine bovină, cartilaje de rechini, etc. Tipul de țesut cartilajinos folosit, vârsta animalului și condițiile de prelucrare pot afecta cantitatea de condroitin sulfat obținută [14]. Joacă un rol important în procesul de vindecare a rănilor. Hidrogelurile pe bază de condroitin sulfat accelerează vindecarea mucoasei sinonazale până la sfârșitul celei de a patra zile a experimentului [15]. Studii recente utilizează CS ca biomaterial pentru refacerea cartilajelor [16], inginerie tisulară [17] și eliberarea factorilor de creștere [18]. Condroitin sulfatul poate fi utilizat în diferite forme de tipul matrici tridimensionale [19] și geluri [20, 21]. Poate fi degradat de bacterii anaerobe de tip *Bacterioides thetaiotaomicron* și *B. ovatus*, localizate în intestinul gros [22]. Această caracteristică sugerează posibilitatea utilizării condroitin sulfatului în aplicațiile de eliberare țintă a medicamentelor la nivelul colonului, condroitin sulfatul putând fi, astfel, considerat medicament cu acțiune anti-osteoartritică.

Proprietățile biomedicale ale hidrogelurilor pe bază de celuloză/condroitin sulfat au fost evidențiate prin testarea lor ca matrici pentru eliberarea controlată a unor medicamente antipiretice și analgezice de tipul paracetamolului și bronhodilatatoare de tipul teofilinei.

Încărcarea cu medicament a hidrogelurilor a fost realizată prin amestecarea medicamentelor utilizate cu hidrogelul sub formă de pudră, utilizând ca mediu de eliberare o soluție tampon fosfat cu pH 7.4 cu scopul de a mima condițiile fiziologice existente în intestinul subțire. Peste amestecul hidrogel-medicament se adaugă o anumită cantitate de soluție tampon fosfat (pH 7.4), fiind lăsat la umflat la temperatura camerei timp în care medicamentul pătrunde în structura hidrogelului. Probele încărcate cu medicament 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 paracetamolului în mediul de eliberare fiind determinată la o lungime de undă de 242 nm iar pentru teofilină la o lungime de undă de 271 nm.

În cazul eliberării paracetamolului din hidrogelurile pe bază de celuloză/condroitin sulfat, din curbele obținute (figura 1), se evidențiază faptul că procentul eliberat depinde de

cantitatea de condroitin sulfat din compoziția hidrogelurilor. Astfel, creșterea conținutului de condroitin sulfat determină o scădere a procentului de paracetamol eliberat de la 98% pentru compoziția ce conține 0,45/0,05g C/CS (raport de amestecare de 90/10 C/CS) la aproximativ 40% pentru hidrogelul de compoziție 0,3/0,2g C/CS (raport de amestecare 60/40 C/CS).

Profilele de eliberare indică faptul că în cazul compozițiilor 0,25/0,25g C/CS (raport de amestecare 50/50 C/CS) și 0,3/0,2g C/CS (raport de amestecare 60/40 C/CS) principiul activ este eliberat cu o viteză mai mică în comparație cu celelalte amestecuri, acest comportament putând fi atribuit creșterii conținutului de condroitin sulfat în compoziția hidrogelurilor, care determină o scădere a dimensiunilor porilor și formarea unor hidrogeluri mult mai compacte.

Profilele de eliberare ale teofilinei din hidrogelurile pe bază de celuloză/condroitin sulfat (figura 2) prezintă faptul că o creștere a cantității de condroitin sulfat în compoziția hidrogelurilor determină o creștere a procentului de teofilină eliberată, astfel în cazul compozițiilor cu 0,25/0,25 g C/CS (raport de amestecare 50/50 C/CS) și 0,3/0,2 g C/CS (raport de amestecare 60/40 C/CS) se eliberează un procent de 83% și respectiv, 75% din cantitatea totală.

Procedeele de obținere a hidrogelurilor pe bază de celuloză și condroitin sulfat, conform invenției, *constă în aceea că* celuloza și condroitin sulfatul se reticulează cu epiclорhidrină, adăugată sub agitare energetică, continuă, timp de 5-10 min. și menținută apoi la o temperatură de 80°C, timp de 8 h. Hidrogelurile astfel obținute, au fost spălate repetat cu apă distilată fierbinte și cu apă distilată rece, în scopul îndepărtării totale a epiclорhidrinei din sistem. După spălare, hidrogelurile au fost înghețate timp de 2 ore, după care au fost uscate timp de 10 ore, prin liofilizare cu ajutorul unui sistem LABCONCO FreeZone.

Invenția prezintă avantajul că se obțin hidrogeluri, pe bază de celuloză/condroitin sulfat, ce se pot utiliza în diferite ramuri ale industriei farmaceutice și în domeniul biomedical.

În continuare se dau 5 exemple de realizare a invenției, cu referire și la datele prezentate în Tabelul 1, unde sunt date caracteristicile de umflare ale hidrogelurilor pe bază de celuloză și condroitin sulfat.

Exemplul 1

Într-un pahar Berzelius se amestecă 0,45g celuloză și 0,05g condroitin sulfat cu 6,725 ml apă distilată și 0,625 g NaOH, care se omogenizează, compoziția obținută fiind înghețată, ulterior, 24 de ore la -20°C. A doua zi, amestecul obținut este lăsat să se dezghețe la temperatura camerei încă 24 de ore. În cea de-a treia zi, conținutul dezghețat se omogenizează și se amestecă cu 2,1431 ml epiclорhidrină (EPCI). Acesta se toarnă într-un creuzet și se

supune reacției de reticulare prin încălzire timp de 8 ore, la o temperatură de 80°C. Se obține un hidrogel de culoare alb-gălbui având un grad maxim de umflare de 258,17%.

Exemplul 2

Se procedează ca în exemplul 1, dar folosind un amestec cu următoarea compoziție: 0,40 g celuloză și 0,1 g condroitin sulfat. Se obține un hidrogel alb-gălbui cu un grad maxim de umflare mai mare decât cel obținut în exemplul 1, de 297,84%.

Exemplul 3

Se procedează ca în exemplul 1, dar folosind un amestec cu următoarea compoziție: 0,35 g celuloză și 0,15 g condroitin sulfat. Hidrogelul obținut este mai deschis la culoare și are o capacitate de umflare de 317,91%.

Exemplul 4

Se procedează ca în exemplul 1, dar se variază raportul dintre componenți, utilizându-se 0,30 g celuloză și 0,2 g condroitin sulfat. Hidrogelurile se prezintă compacte și sub formă de filme având o capacitate de umflare de 366,39%.

Exemplul 5

Se procedează ca în exemplul 1, dar se variază raportul dintre componenți, utilizându-se 0,25 g celuloză și 0,25 g condroitin sulfat cu o capacitate de umflare de 366,66 %, valorile gradului maxim de umflare crescând o dată cu creșterea conținutului de condroitin sulfat.

Tabel 1. Cantitățile de condroitin sulfat și gradele de umflare ale hidrogelurilor

Celuloză (g)	CS (g)	$Q_{\max}=(m-m_0)/m_0$ x 100 (%)
0,45	0,05	258,17
0,4	0,1	297,84
0,35	0,15	317,91
0,3	0,2	366,39
0,25	0,25	366,66

REVEDICĂRI

1. Procedeu de obținere și compoziție pentru obținerea unor hidrogeluri bicomponente **caracterizat prin aceea că** sunt constituite din celuloză și condroitin sulfat, reticulate cu 2.1431 ml epiclорhidrină, la o temperatură de 80°C, timp de 8 h.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogelurile sunt constituite din celuloză și condroitin sulfat cu un grad maxim de umflare de peste 300%, fiind suprabsorbante.

3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogelurile sunt constituite din celuloză și condroitin sulfat utilizate în diferite rapoarte gravimetrice 90...50% celuloză și 10...50% condroitn sulfat.

4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogelurile constituite din celuloză și condroitin sulfat sunt suporturi/transportori convenabili pentru eliberarea controlată a paracetamolului și teofilinei.

2010
A.M. Ojita
1 V. 14

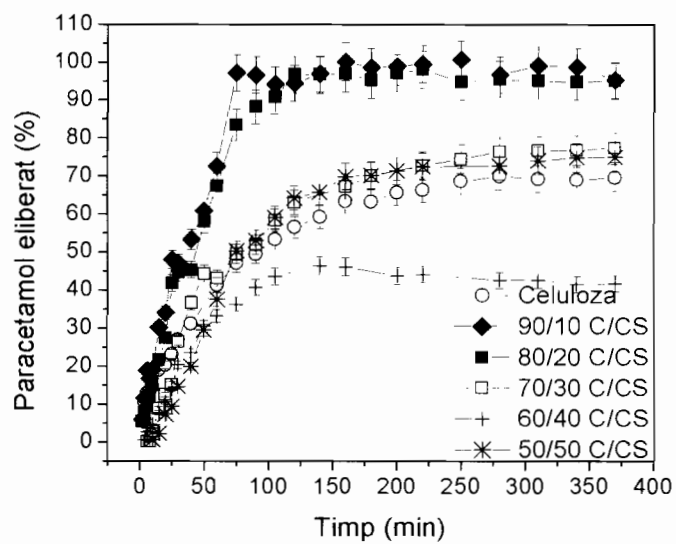
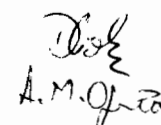


Figura 1. Curbele de eliberare ale paracetamolului din hidrogelurile pe bază de C/CS, în diferite rapoarte de amestecare, la 37 °C, în ser fiziologic (pH=7.4)


 A.M. Olteanu
 1 Plm.

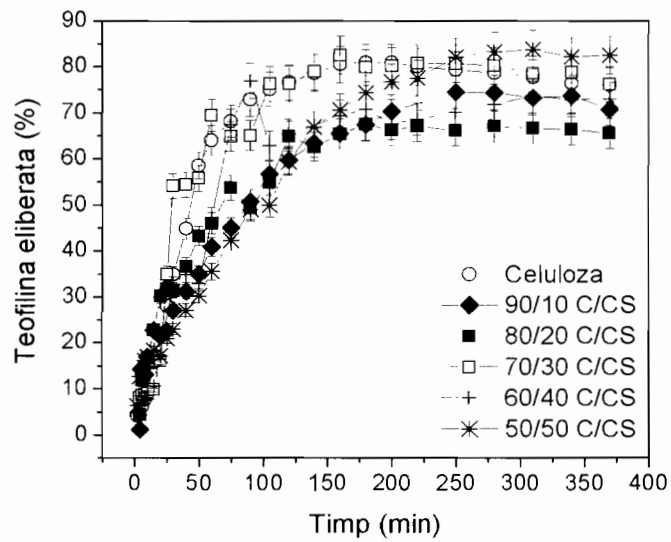


Figura 2. Curbele de eliberare ale teofilinei din hidrogelurile pe bază de C/CS, în diferite rapoarte de amestecare, la 37 °C, în ser fiziologic (pH-7.4)