



(11) **RO 126849 B1**

(51) **Int.Cl.**

**C08B 15/00** (2006.01),

**C01F 1/00** (2006.01),

**C01F 5/00** (2006.01),

**C01F 7/00** (2006.01),

**A61K 47/38** (2006.01),

**A61K 47/02** (2006.01)

(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00461**

(22) Data de depozit: **28.05.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.08.2012** BOPI nr. **8/2012**

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

(73) Titular:  
• **UNIVERSITATEA TEHNICĂ  
"GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI,  
BD.PROF.D.MANGERON NR. 67, IAȘI, IS,  
RO**

(72) Inventatori:  
• **CIOBANU MARGARETA GABRIELA,  
STR. ANASTASIE PANU, NR. 32,  
BL. ANASTASIE PANU, TR. 5 ET. 5 AP. 16,  
IAȘI, IS, RO;**  
• **CARJA GABRIELA,  
STR. LT. IONESCU NR.11, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**S. YOSHITAKE, R. KUSUMI, Y. NISHIO,  
"NANOINCORPORATION OF LAYERED  
DOUBLE HYDROXIDES INTO MISCIBLE  
POLYMER BLENDS OF CELLULOSE  
ACETATE", THE 235-th ACS NATIONAL  
MEETING, NEW ORLEANS, LA, 6-10  
APRILIE, 2008; G. CARJA, Y. KAMESHIMA,  
G. CIOBANU, H. CHIRIAC, K. OKADA,  
"NEW HYBRID NANOSTRUCTURES  
BASED ON  
OXACILIN-HYDROTALCITE-LIKE-ANIONIC  
CLAYS AND THEIR TEXTURAL  
PROPERTIES", MICRON, 40, PP. 147-150,  
2009; WO 02/47729 A2; G. CARJA, H.  
CHIRIAC, N. LUPU, "NEW MAGNETIC  
ORGANIC-INORGANIC COMPOSITES  
BASED ON HYDROTALCITE-LIKE  
ANIONIC CLAYS FOR DRUG DELIVERY",  
JOURNAL OF MAGNETISM AND  
MAGNETIC MATERIALS, 311, PP. 26-30,  
2007; RO 121323 B1**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNOR BIOCOMPOZITE PE  
BAZĂ DE ACETAT DE CELULOZĂ ȘI ARGILE ANIONICE**



# RO 126849 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor biocompozite pe bază de acetat  
de celuloză și argile anionice, de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), sub formă de filme  
3           poroase, apte de a fi folosite ca sisteme de eliberare controlată de medicamente sau ca  
bureți medicamentoși, în tratamentele medicale.

5           În ultimele decenii, interesul pentru utilizarea formelor farmaceutice moderne și, în  
special, a preparatelor medicamentoase cu eliberare controlată, a crescut considerabil, ca  
7           urmare a înțelegerii potențialului lor terapeutic și a progreselor înregistrate în strategiile de  
formulare și în tehnologiile de fabricație, capabile să asigure un control mai bun al eliberării  
9           substanței medicamentoase.

11          Sistemele de eliberare controlată de medicamente și bureții farmaceutici sunt forme  
farmaceutice sub formă de filme cu structură poroasă, destinați administrării externe, pe  
13          pielea lezată sau pe mucoase, în principal, pentru acțiunea locală, hemostatică și pentru  
eliberarea controlată a substanțelor medicamentoase. Sistemele de eliberare controlată de  
15          medicamente și bureții farmaceutici pot fi utilizate pe diferite căi de administrare: pe piele,  
în tratamentul arsurilor și rănilor, introducerea în alveolele dentare, după extracția dinților,  
sau prin implantare, în timpul operațiilor chirurgicale.

17          Sistemele de eliberare controlată de medicamente și bureții farmaceutici se prepară  
din substanțe polimerice, hidrofile, naturale sau sintetice precum: fibrina, gelatina, colagenul  
19          și hidrolizatele de colagen, alginatul de calciu, chitozanul, alcoolul polivinilic, poliuretanul etc.  
Substanțele medicamentoase, care previn inflamația sau infecția rănilor, pot mări acțiunea  
21          filmelor poroase, care vor forma matrița pentru dispersia acestora. Cinetica de dizolvare a  
substanței medicamentoase poate fi controlată prin schimbarea gradului de vâscozitate a  
23          polimerilor, a gradului de reticulare a polimerilor sau prin adăugarea, în matrița polimerică,  
a unui compus care îmbunătățește calitățile polimerului, respectiv, formarea de compozite.

25          Cercetările privind dezvoltarea unor noi biomateriale sunt prioritare în prezent, una  
dintre principalele direcții de cercetare din acest domeniu construindu-se în jurul argilelor  
27          naturale sau sintetice.

29          Argilele, unele dintre cele mai cunoscute și răspândite minerale de pe suprafața  
pământului, au fost folosite de oameni încă din primele zile ale civilizației, datorită abundenței  
31          acestora în natură și potențialelor aplicații nelimitate. Datorită faptului că sunt foarte versatile,  
argilele și-au găsit aplicații în domenii din cele mai diverse: farmaceutică, medicină,  
33          agricultură, în cataliză, drept catalizatori, sau suporturi pentru diverși catalizatori, adsorbantți,  
schimbători de ioni, agenți de decolorare etc.

35          Referitor la aplicațiile medicinale, argilele s-au dovedit a fi foarte eficiente în scopuri  
curative și protectoare, utilizându-se în peloterapie, în tratarea unor afecțiuni cum ar fi:  
37          reumatism, artrite, dureri ale oaselor, mușchilor etc. De altfel, administrarea corectă a  
argilelor poate purifica sângele, poate reduce sau chiar elimina infecțiile, vindecă ulcerul sau  
39          chiar curăță corpul de diferite alergii. Argilele stau chiar și la baza chemoterapiei cutanate,  
fiind utilizate în calitate de agenți antimicrobieni sau antifungici, în tratamentul pielii  
41          seboreice. Astăzi, datorită necesității eliberării controlate a diverselor medicamente sau  
molecule bioactive, cercetările avansate din domeniu au condus la o dezvoltare intensă a  
43          materialelor, în scopul obținerii unor structuri cât mai compatibile și mai eficiente. Astfel,  
studiile privind aplicațiile biologice s-au dezvoltat în jurul argilelor naturale, dar și a celor  
45          sintetice.

47          Argilele anionice sunt combinații naturale sau sintetice de hidroxizi cu structură  
lamelară, conținând anioni interschimbabili în spațiile interlamelare. Pentru aceste argile, se  
pot folosi mai multe denumiri, în funcție de compoziția și forma politipului (de exemplu,  
hidrotalcit, manaseit, piroaurit, siogrenit, takovit etc).

# RO 126849 B1

La scară largă, pentru referirea la aceste materiale, se folosesc, în general, termenii de compuși de tip hidrotalcit (HT) sau hidroxizi dublu lamelari (LDH), aceasta din cauza caracterizării extensive a hidrotalcitului față de alți compuși similari, precum și datorită faptului că sunt relativ simpli și ieftin de sintetizat.

Argilele anionice de tip hidroxizi dublu lamelari reprezintă o clasă de materiale caracterizată prin structura lamelară stratificată, în care lamelele sunt încărcate pozitiv, iar stabilitatea împachetării stratificate este asigurată de anioni care leagă electrostatic strâns lamelele adiacente. Nanoargilele anionice stratificate de tip hidroxizi dublu stratificați sunt rar întâlnite în natură. Acestea pot fi definite prin compoziția chimică, distanța interlamelară și secvențarea în stivuire. Compoziția chimică a argilelor anionice poate fi descrisă prin următoarea formulă generală:



unde:  $M^{II}$  = cationi divalenți ( $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  etc);

$M^{III}$  = cationi trivalenți ( $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Ga^{3+}$  etc);

$A^{n-}$  = anioni de compensare de sarcină ( $CO_3^{2-}$ ,  $NO_3^-$  etc.).

Prin sinteză, poate fi obținută o gamă diversă de argile anionice, ca aglomerări de modele ordonate de nanoparticule, caracterizate prin interesante proprietăți mesoporoase și suprafețe specifice mari, de ordinul sutelor de metri pătrați per gram. Anionii care fac legătura între straturile argilei pot crea în aceste structuri proprietăți microporoase.

Structura stratificată a argilei face, de asemenea, posibilă introducerea între straturi a unor anioni organici sau anorganici de dimensiuni mari, de tip polimer, enzime, medicamente, pesticide etc. În acest fel, straturile de argilă pot fi distanțate și dau naștere la nanostructuri hibride anorganice - organice, de tip bionanocompozite multifuncționale. Studii privind designul și sinteza acestor noi structuri sunt astăzi la început de drum, în laboratoare de cercetare de prestigiu din întreaga lume. Astfel, cercetări recente au arătat că este posibilă realizarea de compozite și nanocompozite pe bază de diverși polimeri, în care s-au dispersat argile anionice de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), apelând la metode specifice precum precipitarea, polimerizare *in situ*, extrudarea din topitură, turnarea din soluție, laminarea etc. Drept matrice polimerice în care s-au dispersat diverse tipuri de argile anionice, s-au utilizat polimeri precum: poli( $\epsilon$ -caprolactonă) [A. Sorrentino, G. Gorrasi, M. Tortora, V. Vittoria, U. Costantino, F. Marmottini, F. Padella, *Incorporation of Mg/Al hydrotalcite into a biodegradable Poly( $\epsilon$ -caprolactone) by high energy ball milling*, *Polymer*, 46 (2005) 1601-1608], policlorură de vinil [X.D. Wang, Q. Zhang, *Effect of hydrotalcite on the thermal stability, mechanical properties, rheology and flame retardance of poly(vinylchloride)*, *Polym. Int.*, 53 (2004) 698-707], polietilenoxid [C.S. Liao, W.B. Ye, *Structure and conductive properties of poly(ethyleneoxide)/layered double hydroxide nanocomposite polymer electrolytes*, *Electrochim. Acta*, 49 (2004) 4993-4998], piroli [J. Tronto, F. Leroux, E.L. Crepaldi, Z. Naal, S.I. Klein, J.B. Valim, *New layered double hydroxides intercalated with substituted pyrroles. 1. In situ polymerization of 4-(1H-pyrrol-1-yl)benzoate*, *J. Phys. Chem. Solids*, 67 (2006) 968-972], poli(etilen tereftalat) [S. Martinez-Gallegos, M. Herrero, C. Barriga, F.M. Labajos, V. Rives, *Dispersion of layered double hydroxides in poly(ethylene terephthalate) by in situ polymerization and mechanical grinding*, *Appl. Clay Sci.*, 45 (2009) 44-49], nylon-6 [L. Du, B. Qu, M. Zhang, *Thermal properties and combustion characterization of nylon 6/MgAl-LDH nanocomposites via organic modification and melt intercalation*, *Polym. Degrad. Stab.*, 92 (2007) 497-503], polistiren [L.Z. Qiu, W. Chen, B.J. Qu, *Structural characterisation and thermal properties of exfoliated polystyrene/ZnAl layered double*

1 *hydroxide nanocomposites prepared via solution intercalation, Polym. Degrad. Stab.*, 87  
(2005) 433-440], polianilină [T. Challier, R.C.T. Slade, *Nanocomposite materials: Polyaniline-*  
3 *intercalated layered double hydroxides, J. Mater. Chem.*, 4 (1994) 367-371], poliimide [H.B.  
Hsueh, C.Y. Chen, *Preparation and properties of LDHs/polyimide nanocomposites, Polymer*,  
5 44 (2003) 1151-1161], polietilenă [F.R. Costa, B.K. Satapathy, U. Wagenknecht, R.  
Weidisch, G. Heinrich, *Morphology and fracture behaviour of polyethylene/MgAl layered*  
7 *double hydroxide (LDH) nanocomposites, Eur. Polym. J.*, 42 (2006) 2140-2152], amestec de  
poli(acriloil morfolină)/acetat de celuloză [S. Yoshitake, R. Kusumi, Y. Nishio,  
9 *Nanoincorporation of layered double hydroxides into miscible polymer blends of cellulose*  
*acetate*, CELL 22, The 235<sup>th</sup> ACS National Meeting, New Orleans, LA, April 6-10, 2008] etc.

11 În ceea ce privește obținerea de bionanocompozite pe bază de acetat de celuloză  
și argile anionice, de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), sub formă de filme poroase, ce pot  
13 absorbi fluide sau care pot fi sisteme de transport al unor substanțe medicamentoase,  
literatura de specialitate nu prezintă indicații bibliografice.

15 Prin aplicațiile potențiale în fizică, biochimie și mai ales în medicină, structurile  
nanocompozite hibride, de tip nanoargilă anionică - anion anorganic, nanoargilă anionică -  
17 polimer, nanoargilă anionică - medicament sau nanoargilă anionică - enzimă sunt  
considerate deja ca având un viitor deosebit de promițător, datorită potențialelor lor aplicații  
19 practice.

21 Atât argilele anionice de tip LDH, cât și nanocompozitele pe bază de argile anionice  
sunt formate din ansambluri de nanoparticule ale căror dimensiune și aranjament geometric  
pot fi modelate prin sinteză.

23 Cele mai importante proprietăți ale acestor materiale sunt:

- suprafața specifică mare;

25 - proprietăți acido - bazice;

- formarea oxizilor micști, omogeni, cu dimensiuni foarte mici ale cristalelor, stabili la  
27 tratamente termice;

- „efect de memorie” care, atunci când produsul obținut în urma tratamentelor termice  
29 este adus în contact cu o soluție ce conține diferiți anioni, permite refacerea, în condiții  
blânde, a structurii originale.

31 Argilele anionice, datorită proprietăților excelente pe care le posedă (toxicitate redusă  
sau nulă, biocompatibilitate bună, posibilitatea eliberării controlate de medicament),  
33 manifestă un interes continuu pentru descoperirea de noi aplicații biologice, în diferite  
domenii: farmacie, cosmetică, medicină.

35 Problema tehnică pe care își propune să o rezolve invenția este de a realiza un  
procedeu simplu, prin care se pot obține biocompozite pe bază de acetat de celuloză și  
37 argile anionice, de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), sub formă de filme poroase, în condiții  
bine determinate.

39 Procedeu de obținere a biocompozitelor pe bază de acetat de celuloză și argile  
anionice, de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), sub formă de filme poroase, conform invenției,  
41 cuprinde următoarele etape: acetatul de celuloză se dispersează în acetonă, într-un raport  
de greutate acetat de celuloză : acetonă = 1:4, iar amestecul rezultat se agită mecanic, timp  
43 de 4 h, rezultând o soluție în care se adaugă o argilă anionică de tip hidroxid dublu lamelar  
(LDH), sub formă de pulbere, raportul, în greutate, între acetatul de celuloză și argilă, fiind  
45 de 10 : 0,75...1,5, apoi amestecul rezultat se agită mecanic, timp de 24 h, rezultând o soluție,  
care se toarnă pe o suprafață plană, sub forma unui film cu o grosime de ordinul micronilor,  
47 care apoi se usucă la 60°C, într-o etuvă, timp de o oră, în final, obținându-se un film poros.

# RO 126849 B1

Avantajele aplicării procedurii conform invenției constau în faptul că nu necesită 1  
aparatură și ustensile complicate, folosește energie electrică în cantități mici (doar pentru 3  
procesul de agitare și uscare), materiile prime din care se obțin aceste compozite sunt ușor  
accesibile, metodologia de obținere a compozitelor este simplă și necesită un timp scurt, 5  
materialele din compozitul format sunt biocompatibile cu organismul uman, iar filmele  
poroase compozite sunt apte pentru a fi folosite ca sisteme de eliberare controlată de 7  
medicamente sau ca bureți medicamentoși în tratamentele medicale. Structura poroasă a  
acestor filme are avantajul că favorizează formarea țesuturilor de legătură și cicatrizarea. Pe 9  
lângă imensa lor capacitate de a absorbi fluidele, bureții din acetat de celuloză - argile  
anionice de tip LDH produc vindecarea rănilor și pot fi utilizați ca sisteme de transport al  
substanțelor medicamentoase. 11

Se dă, în continuare, un exemplu de aplicare a invenției.

## Exemplul de aplicare 13

### a) Obținerea argilei anionice LDH 15

Argila anionică LDH de tip Mg/AlLDH se prepară prin metoda coprecipitării, în condiții 15  
de supersaturare scăzută și agitare, după cum urmează: 250 ml soluție apoasă ce conține  
Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O și Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9H<sub>2</sub>O în raport molar 1 : 3 se amestecă cu 250 ml soluție 17  
apoasă de NaOH și Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>/Al<sup>3+</sup> + Mg<sup>2+</sup> = 0,67 și HO<sup>-</sup>/Al<sup>3+</sup> + Mg<sup>2+</sup> = 2,25 în rapoarte  
molare), se menține constant pH-ul la valoarea de 9,5, precipitatul rezultat este îmbătrânit 19  
la 45°C, timp de 24 h, apoi precipitatul se separă prin centrifugare și se usucă sub vacuum  
la 50°C. Rezultă o pulbere albă, formată din ansambluri de nanoparticule de argilă și cu o 21  
granulație de ordinul micronilor.

### b) Obținerea biocompozitului 23

Acetatul de celuloză se dispersează în acetonă, în raport de greutate acetat de 25  
celuloză : acetonă = 1:4, agitare mecanică a amestecului, timp de 4 h, adăugarea în soluția  
obținută a argilei anionice sub formă de pulbere, în raport de greutate acetat de celuloză : 27  
argilă = 10 : 0,75...1,5, agitare mecanică a amestecului, timp de 24 h, turnarea soluției pe  
o suprafață plană, sub forma unui film cu grosime de ordinul micronilor, uscarea filmului la 29  
60°C, într-o etuvă, timp de o oră și obținerea filmului poros.

Rezultă, în final, conform exemplului de preparare, un compozit sub forma unui film 31  
poros, cu următoarele caracteristici obținute conform invenției:

- grosimea: 500...550 μm;
- porozitatea: 70...75%; 33
- dimensiunea porilor: 0,02...0,14 μm;
- rezistența în medii cu pH = 6...13; 35
- rezistența la o mare categorie de solvenți: butanol, benzen, toluen etc.

## Revendicări

1

3

1. Procedeu de obținere a unor biocompozite sub formă de filme poroase, pe bază de acetat de celuloză și argile anionice, de tip hidroxizi dublu lamelari (LDH), **caracterizat prin aceea că** acetatul de celuloză se dispersează în acetonă, într-un raport de greutate acetat de celuloză : acetonă = 1 : 4, iar amestecul rezultat se agită mecanic, timp de 4 h, rezultând o soluție în care se adaugă o argilă anionică, de tip hidroxid dublu lamelar (LDH), sub formă de pulbere, raportul, în greutate, între acetatul de celuloză și argilă, fiind de 10 : 0,75...1,5, apoi amestecul rezultat se agită mecanic, timp de 24 h, rezultând o soluție care se toarnă pe o suprafață plană, sub forma unui film cu o grosime de ordinul micronilor, care apoi se usucă la 60°C, într-o etuvă, timp de o oră, în final, obținându-se un film poros.

11

13

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** argila anionică de tip hidroxid dublu lamelar (LDH) este sub formă de pulbere albă, formată din ansambluri de nanoparticule și având o granulație de ordinul micronilor.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 448/2012