



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **20.06.2012**

(41) Data publicării cererii:  
**30.12.2013** BOPI nr. **12/2013**

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

(72) Inventatori:  
• **RĂȘCHIP 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

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

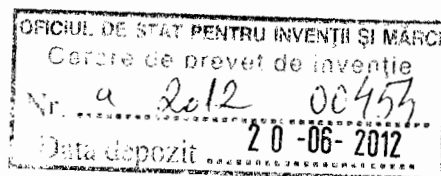
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea unor hidrogeluri utilizate în medicină și industria alimentară. Procedeu conform invenției constă din amestecarea, sub agitare continuă, a 70% xantan cu 20% lignină, după care se adaugă hidroxid de sodiu, apă și polipropilen diglicidil eter, amestecul rezultat este supus reticulării timp de 8 h, la o temperatură de 80°C, după

care urmează spălări repetate cu apă caldă și apă rece, și uscare prin liofilizare, din care rezultă un gel transparent, având un grad maxim de gonflare de 2302%.

Revendicări: 1





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

**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 din plante anuale, cu proprietăți de materiale superabsorbante și care se pot folosi ca matrici transportoare pentru eliberarea controlată a principiilor active.

Cu toate că, obținerea și caracterizarea hidrogelurilor pe bază de polimeri naturali au fost intens studiate în literatura de specialitate, totuși există puține studii cu referire la materiale superabsorbante pe bază de xantan/lignine, brevet RO123275 B1/2011.

Invenția de față este complementară cu invenția conform brevet RO123275 B1/2011.

Un dezavantaj în obținerea hidrogelurilor pe bază de xantan și lignină obținute în urma reticulării cu epiclorhidrina, 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 mare de energie și manoperă.

Problema pe care o rezolvă invenția de față constă în stabilirea unui procedeu de obținere a unor hidrogeluri superabsorbante, pe bază de xantan și lignină din plante anuale, reticulate cu polipropilen diglicidil eter (PPDGE), evitându-se astfel procedeu de purificare și îmbunătățirea proprietăților de eliberare a principiilor active. Se obține un material cu proprietăți

superabsorbante, cu proprietăți de biomaterial prietenos omului și mediului înconjurător, cu o gamă largă de aplicații în domeniul farmaceutic, medical și alimentar, în compoziția cărora se regăsește lignina, ca resursă naturală, regenerabilă, și biodegradabilă, cu proprietăți antioxidante.

Valorificarea proprietăților speciale ale xantanului au ca rezultat o multitudine de direcții de utilizare, cum ar fi, în domeniul biomedical, [1] în industria farmaceutică, [2, 3] cosmetică [4] și alimentară. [5, 6]

Procedeul de obținere a unor hidrogeluri superabsorbante, pe bază de amestec xantan - lignină, conform invenției, constă în aceea că se amestecă 0,175 g xantan, 0,075 g lignină, 0,3125 g NaOH, 3,3625 ml H<sub>2</sub>O, 2,255 ml PPDGE, în condiții de agitare continuă, rezultând o compoziție care a fost reticulată timp de 8h, la 80 °C, se spală de două ori cu apă caldă, de două ori cu apă rece, după care se usucă, obținându-se un hidrogel, având în final, o capacitate de umflare de 2302%, procentele fiind exprimate în greutate.

Aplicarea invenției de față prezintă următoarele avantaje:

- 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;
- 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, este un material ieftin care se găsește în cantități uriașe în natură;
- Obținerea hidrogelurilor se realizează prin procedee simple, care nu implică utilizarea unor substanțe chimice toxice și scumpe;
- Reticularea xantanului cu lignine 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;
- Produsul finit este netoxic, ușor de manipulat și se pretează la aplicații în domeniul medical și alimentar.

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.

Individualizarea hidrogelurilor de alte biomateriale se face pe baza următoarelor aspecte:

- au volum și formă proprie;
- sunt, în general, medii transparente (incolore sau colorate);
- sub acțiunea căldurii (uscarea) are loc o pierdere accentuată de masă însoțită de o puternică contracție a volumului;
- la solicitările mecanice reduse au un comportament elastic pronunțat;
- la eforturi de comprimare de volum are loc contracția volumului și creșterea densității.

Guma xantan este o polizaharidă cu masă moleculară mare obținută prin fermentația unui carbohidrat cu surse naturale de *Xanthomonas campestris* 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.

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. [7]

Compus polifenolic cu structură macromoleculară, lignina se constituie într-una dintre cele mai importante componente ale biomasei. După celuloză, lignina este din punct de vedere al abundenței al doilea biopolimer existent în natură, reprezentând aproximativ  $2 \times 10^{10}$  tone din producția anuală de biomasă terestră de aproximativ  $10^{11}$  tone. Compoziția ligninei variază considerabil în funcție de specia de plantă din care provine. În funcție de tipurile de subunități din structură, ligninele se clasifică astfel:

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

- lignina din angiosperme sau guaiacil-siringil lignina (GS – lignina) conține predominant unități de tipul G și S (fag – G:S:H = 56:40:4);
- lignina din plante anuale sau guaiacil-siringil-p-hidroxifenil lignina (GSH – lignina) conține unități de tipul G, S și H. [8]

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

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%.: 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, în ideea de a combina caracteristicile unice ale celor doi polimeri naturali și de a obține materiale cu proprietăți îmbunătățite.

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

Vanilina, eterul monometilic al aldehydei protocatehice, substanță albă sau gălbuie, cristalină se obține prin extracție din arborele de vanilie *Vanilia planifolia* și ale altor specii înrudite.

Vanilina are o largă utilizare ca aromatizant, în special în industria dulciurilor. Industriile înghețatei și ciocolatei folosesc aproximativ 75% din cantitatea de vanilină existentă pe piață ca aromatizant, mici cantități fiind utilizate în industria dulciurilor și a aluaturilor coapte. [9]

Mai mult, vanilina prezintă proprietăți de antioxidant, [10] antimutagenice [11] și activitate antifungică. [12, 13] 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 13mM, a microorganismelor *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Debaryomyces hansenii*, și *Zygosaccharomyces rouxii*.

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

Gradele de umflare ale hidrogelurilor au fost calculate cu ecuația (1), unde  $m_0$  – greutatea hidrogelului uscat (g), iar  $m$  – greutatea hidrogelului umflat (g).

**Tabelul 1** 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.

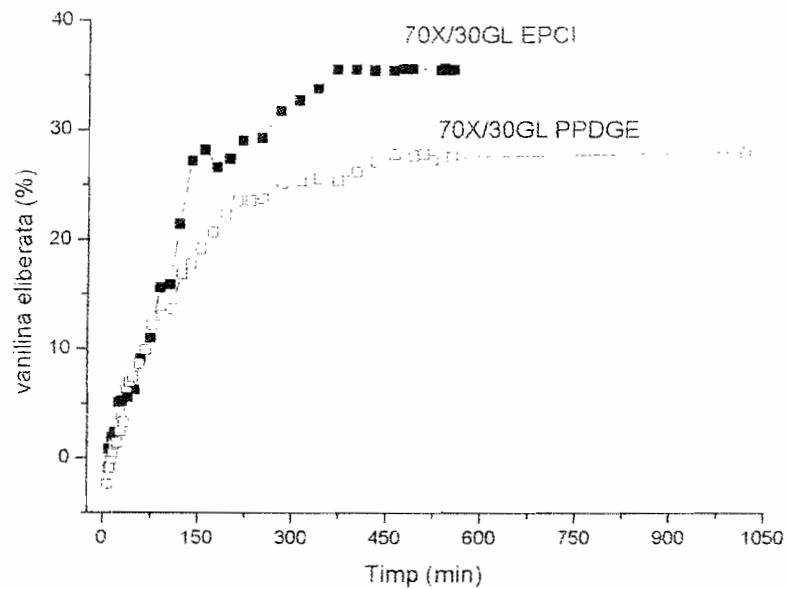
Încărcarea cu principiul activ a hidrogelurilor a fost realizată prin amestecarea acestora sub formă de pudră, utilizând ca mediu de eliberare apa bidistilată. Peste amestecul hidrogel-ingredient aromă se adaugă o anumită cantitate de apă, fiind lăsat la umflare pentru 1h la temperatura camerei timp 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.

**Tabel 1.** Gradele de umflare ale hidrogelurilor obținute prin reticulare cu polipropilen diglicidileter (PPDGE) și epiclorhidrină (EPCI)

| Proba            | $Q_{max} = \frac{(m-m_0)}{m_0} \times 100$<br>(%) (ec. 1) |
|------------------|---|
| 70/30 X/GL PPDGE | 2302,66   |
| 70/30 X/GL EPCI  | 1452,52   |

Curbele de eliberare ale vanilinei în apă bidistilată din filmele de xantan/lignină obținute cu agenții de reticulare PPDGE și EPCI sunt prezentate în Figura 1.

Din curbele de eliberare obținute (**Figura 1**), 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 de ore, restul de până la 100% se va elibera odată cu degradarea suportului.



**Figura 1.** Curbele de eliberare ale vanilinei în apă bidistilată din filmele de xantan/lignină obținute cu agenții de reticulare PPDGE și EPCI

În continuare se prezintă exemplul de realizare a invenției, cu referire și la datele prezentate în **Tabelul 1**, unde sunt date caracteristicile de umflare ale hidrogelurilor pe bază de xantan și lignină cu cei doi agenți de reticulare și **Figura 1** pentru comportarea la eliberare.

### Exemplul 1

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), urmată de omogenizarea amestecului. Acesta se întinde între două plăci de sticlă și se supune reacției de reticulare prin încălzire timp de 8 ore, la o temperatură de 80°C. Se obține un gel transparent de culoare ușor maronie având un grad maxim de umflare de 2302 %, fiind un gel supraabsorbant.

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 0,4 ml apă bidistilată, fiind lăsat la umflare pentru 1h la temperatura

camerei timp în care principiul activ pătrunde în structura hidrogelului. Probele încărcate cu vanilină sunt uscate prin liofilizare timp de 2h 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.



## REVENDICĂRI

1. Se revendică procedeu de obținere a unor hidrogeluri bicomponente supraabsorbante, ca matrici pentru eliberarea controlată a unor principii active **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din raport 70% xantan și 30% lignină din plante anuale, la care se adaugă 0,3125 g NaOH, 3,3625 ml H<sub>2</sub>O, 2,255 ml PPDGE, în condiții de agitare continuă, rezultând un amestec care a fost reticulat timp de 8h, la 80 °C, se spală apoi de două ori cu apă caldă, de două ori cu apă rece, după care se usucă prin liofilizare, obținându-se un hidrogel, având în final, o capacitate de umflare de 2302%, procentele fiind exprimate în greutate. Studiul de eliberare a vanilinei a evidențiat faptul că hidrogelul de compoziție 70/30 X/GL reticulat cu polipropilen diglicidil eter prezintă un procent de eliberare de aproximativ 28% într-un interval de 24h, restul de până la 100% se va elibera odată cu degradarea suportului.