



(11) **RO 130210 B1**

(51) Int.Cl.

**A61P 17/06** (2006.01);  
**A61K 36/18** (2006.01);  
**A61K 36/40** (2006.01);  
**C07F 1/12** (2006.01)

(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00805**

(22) Data de depozit: **04/11/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/07/2018** BOPI nr. 7/2018

(41) Data publicării cererii:  
**29/05/2015** BOPI nr. 5/2015

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
TEHNOLOGII IZOTOPICE ȘI  
MOLECULARE, STR.DONATH NR.65-103,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:  
• **OLENIC LILIANA, STR. FÂNTÂNELE  
NR.7, BL.A, SC.2, AP.42, CLUJ-NAPOCA,  
CJ, RO;**  
• **VULCU ADRIANA-ELENA,  
STR. ION POPOVICI BĂNĂȚEANU NR. 6,  
SIBIU, SB, RO;**

• **GROSAN ANA- CAMELIA, ALEEA PADIN  
NR. 9-13, AP. 5, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**  
• **DREVE SIMINA, STR. FAGULUI NR. 74,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**CN 102218542 (B); US 20020194958 (A1);  
JOLANTA PULIT, MARCIN BANACH,  
"ENVIRONMENT-FRIENDLY METHOD FOR  
OBTAINING GOLD NANOPARTICLES  
BASED ON PLANT EXTRACT", DIGEST  
JOURNAL OF NANOMATERIALS AND  
BIOSTRUCTURES, NR. 3, VOL. 8,  
PP. 1295-1300, 2013**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A MATERIALELOR HIBRIDE  
PE BAZĂ DE NANOPARTICULE DE AUR ȘI ANTOCIANI**



# RO 130210 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor materiale hibride pe bază de  
nanoparticule de aur și antociani din extracte naturale ale fructelor din familia *Adoxaceae*  
3 (călin și soc), respectiv, din familia *Cornaceae* (coarne și sânger), preparate cu scopul de a  
fi utilizate pentru aplicații topice la nivelul pielii, în boli inflamatorii (psoriazis).

5           Materialele hibride nanostructurate organice-anorganice, numite și nanomateriale sau  
soluții coloidale, când se prezintă sub formă lichidă, se folosesc din ce în ce mai mult în  
7 diferite domenii de activitate: electronică, cataliză, electrochimie (biosenzori), medicină,  
biochimie etc. Acestea prezintă proprietăți optice, electronice, magnetice și chimice  
9 deosebite. Nanoparticulele de aur sunt printre cele mai utilizate datorită efectului de  
absorbție plasmonică de suprafață, respectiv, datorită faptului că au o absorbție puternică în  
11 regiunea vizibilă a spectrului. Proprietățile optice și electronice ale acestor nanoparticule  
metalice depind de forma și mărimea lor, precum și de mediul în care se găsesc.

13           Nanoparticulele metalice nu se mențin în soluții apoase sau în solvenți organici  
deoarece sunt puțin sau deloc stabile. Din acest motiv ele trebuie să fie preparate în  
15 prezența unor molecule care să acționeze ca liganzi, și care, prin încărcarea lor electrică, să  
permită stabilizarea soluției coloidale. Moleculele organice cu grupări funcționale ca: amine,  
17 tioli, izocianați sau silani se folosesc pentru modificarea suprafeței nanoparticulei și, în  
același timp, au și rolul de a stabiliza coloidul.

19           Atât în țară, cât și în străinătate se cunosc cercetări (cu rezultate în domeniu și cu  
potențial pentru dezvoltare) privind posibilitatea de a lega de particulele metalice molecule  
21 organice, care au generat un vast domeniu pentru designul nanoparticulelor funcționalizate:  
**US 20120134873 (A1), US 7524354 (B2), US20020174743 (A1), US 20020194958 (A1),**  
23 **US 20040261574 (A1), US 7867316 (B2), US 8333994 (B2), P. S Vankar și D. Bajpai -**  
**“Preparation of gold nanoparticles from *Mirabilis jalapa* flowers”, Indian Journal of**  
25 **Biochemistry&Biophysics, 2019, 47, 157-160, F. Toderaș, M. Baia, D. Maniu, S. Astilean**  
**- “Tuning the plasmon resonances of gold nanoparticles by controlling their size and**  
27 **shape”, J. Optoelectron Adv Mater 2008, 10, 2282-2284.**

29           Un factor important în obținerea nanomaterialelor este sinteza acestora având forma  
și mărimea dorită, lucru care poate fi controlat ușor din concentrațiile și temperaturile  
soluțiilor folosite în reacție.

31           Cea mai folosită metodă de preparare a nanoparticulelor de aur este metoda  
reducerii sărurilor metalice în diferiți solvenți: **P. Raveendran, J. Fu, S. L.Wallen, J. Am.**  
33 **Chem. Soc. 2003,125, 13940**, care prezintă conceptul de eco-friendly green synthesis, cu  
obținerea unor nanomateriale netoxice pentru organismul uman și pentru mediul  
35 înconjurător.

37           Se cunosc metode de obținere a nanomaterialelor utilizând extracte din diferite  
plante: **K. Badri Narayanan și N. Sakthivel - “Coriander leaf mediated biosynthesis of**  
**gold nanoparticles”, Materials Letters 2008, 62, 4588-4590; S. S. Shankar, A. Ahmad,**  
39 **R. Pasricha și M. Sastry - “Bioreduction of chloroaurate ions by geranium leaves and**  
**its endophytic fungus yields gold nanoparticles of different shapes”, J. Mater. Chem.**  
41 **2003, 13, 1822-1826; S. P. Dubey, M. Lahtinen și M. Sillanpaa - “Tansy fruit mediated**  
**greener synthesis of silver and gold nanoparticles”, Process Biochemistry 2010, 45,**  
43 **1065-1071; V. Kumar și S. Kumar Yadav - “Plant-mediated synthesis of silver and gold**  
**nanoparticles and their applications”, J Chem Technol Biotechnol 2009, 84, 151-157.**

45           **“Environment-friendly method for obtaining gold nanoparticles based on plant**  
**extract” - JOLANTA PULIT\*, MARCIN BANACH - Digest Journal of Nanomaterials and**  
47 **Biostructures (Vol. 8, No. 3, July - September 2013, pp. 1295-1300)** se referă la o metodă

# RO 130210 B1

de sinteză a nanoparticulelor de aur prin reducerea chimică a unei soluții de acid clorauric cu extract de antociani obținut din plante de troscot. Metoda nu necesită echipament de laborator specializat, și prezintă avantajul obținerii într-un timp scurt a ionilor de aur cu grad de oxidare zero. Factorul de stabilizare al nanoparticulelor de aur, reprezentat de antociani, împiedică tendința de legare a atomilor de aur unul de celălalt, asigurând astfel dimensiunea lor la nivel nano.

**CN 102218542 (B)** se referă la o metodă de obținere a nanoparticulelor de aur, care folosește ca solvent apa, ca materie primă - acidul clorauric, ca aditiv - ureea și ca agent de dispersare - polietilen glicolul. Comparativ cu alte tehnologii de preparare, această metodă nu necesită introducerea unui agent de floclurare, echipamentul necesar și tehnica folosită sunt mai simple, cristalele de aur sunt omogene și au dimensiuni ale diametrului cuprinse în intervalul 20...30 nm, reziduurile generate în timpul procesului de preparare putând fi folosite ca fertilizanți la irigarea fermelor. Metoda poate fi folosită și pentru obținerea nanoparticulelor de argint, platină și cupru.

**US 20020194958 (A1)** se referă la un proces de obținere a nanoparticulelor de metale, care presupune utilizarea în reacție a anumitor săruri de metale, un surfactant anionic ce conține o grupare anionică de grupare carboxilică ( $\text{COO}^-$ ), sulfat ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) sau sulfonat ( $\text{SO}_3^{2-}$ ), iar ca agent de reducere se folosește apa sub reflux la o temperatură de 50...140°C. Sub acțiunea puternică de reducere a surfactantului anionic, sărurile metalelor sunt reduse efectiv la nanoparticule având o dimensiune uniformă, putând fi dispersate stabil în solvenți polari sau nepolari. În acest procedeu s-a folosit și sarea acidului clorauric.

Dezavantajele nanomaterialelor pe bază de nanoparticule de aur folosite până în prezent în medicină constau în faptul că au o dispersie foarte îngustă a dimensiunilor nanoparticulelor (obținerea lor fiind mai dificilă și complexă), în special în studiile din punct de vedere al citotoxicității.

Problema tehnică pe care își propune să o rezolve invenția este găsirea unei metode de reducere și stabilizare a nanoparticulelor de aur, lipsite de toxicitate.

Procedeu de obținere a materialelor hibride pe bază de nanoparticule de aur și antociani constă în următoarele etape: 100 ml apă bidistilată se aduce la fierbere într-un pahar Erlenmayer, se adaugă 8,3 ml soluție de antociani de concentrație  $25 \times 10^{-3}$  mM, obținuți din extracte naturale ale fructelor din familia *Adoxaceae* și *Cornaceae*, soluția se aduce anterior la  $\text{pH} = 7,3$  pentru călin și coarne, respectiv,  $\text{pH} = 9,5$  pentru soc și sânger; se adaugă 3,3 ml soluție  $\text{HAuCl}_4$  1% sub agitare continuă rapidă; agitarea continuă timp de 3 min; se răcește produsul sub agitare continuă, apoi se centrifughează pentru îndepărtarea moleculelor organice nelegate, se redispersează în apă bidistilată, în funcție de concentrația dorită; materialul hibrid astfel obținut se păstrează timp de 30 de zile la temperatura de 0...4°C, și se utilizează la obținerea de creme în terapia leziunilor psoriazice.

## Avantaje

Materialele hibride obținute astfel combină avantajele oferite de moleculele de polifenoli, prin proprietățile lor antioxidante, antiinflamatorii și imunomodulatoare, cu cele oferite de nanoparticulele de aur, care potențează aceste proprietăți. După cunoștința noastră, nu există astfel de materiale utilizate până în prezent în medicină (dermatologie).

Aceste materiale prezintă și avantajul că, deși au o dispersie mai largă a dimensiunilor nanoparticulelor (în intervalul 15...56 nm), având o dimensiune medie de 21...32 nm aproximativ 80%, nu prezintă citotoxicitate (cu exemplificare pentru călin și soc): M. Crișan, L. David, B. Moldovan, A. Vulcu, S. Dreve, M. Perde-Schrepler, C. Tatomir, A. G. Filip, P. Bolfa, M. Achim, I. Chiorean, I. Kacso, L. Olenic - "*New nanomaterials for the improvement of psoriatic lesions*" J. Mater. Chem. B, 2013, 1, 3152-3158.

1 Un alt avantaj al materialelor hibride obținute prin procedeul descris de prezenta  
2 invenție îl reprezintă utilizarea acestora în alte domenii diferite de medicină, de exemplu, în  
3 energie, la obținerea senzorilor pentru celule fotovoltaice: H. E. Cramer, M. H. Griep, D. S.  
4 Choi și S. P. Karna - "**Green Nanochemistry Approach to Titanium Dioxide  
5 Nanoparticle**", *Dye-Sensitized Solar Cells* ARL-TR-6033, June 2012.

6 Problema economică pe care o rezolvă invenția este realizarea în țară a materialelor  
7 hibride pe bază de nanoparticule de aur și molecule organice din compuși naturali  
8 (antociani), la prețuri de cost mici. Aceste materiale se pot folosi la obținerea unor creme  
9 utilizate în medicină, în terapia leziunilor cutanate provocate de boli inflamatorii, ca, de  
10 exemplu, psoriazisul.

## 11 Exemplet de realizare

12 Factorii importanți care se urmăresc la obținerea de nanomateriale sunt pH-ul optim,  
13 temperatura și influența raportului reactanților asupra dimensiunii nanoparticulelor obținute.

14 Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției în legătură și cu fig. 1, 2 și  
15 3, în care se reprezintă caracterizarea materialelor obținute prin spectroscopie UV-Vis,  
16 microscopie electronică de transmisie (TEM), și culorile soluțiilor nanomaterialelor.

17 Procedeul de obținere a materialelor hibride constă în următoarele etape:

18 Se prepară 100 ml soluție care conține 1 g HAuCl<sub>4</sub> pur dizolvat și adus la semn  
19 într-un balon cotat de 100 ml.

20 Se prepară extractul natural conform procedurii descris în literatura de specialitate:  
21 Bianca Moldovan, Luminița David, Cristian Chisbora and Claudia Cimpoiu -  
22 "**Degradation Kinetics of Anthocyanins, from European Cranberrybush (*Viburnum  
23 opulus* L.) Fruit Extracts. Effects of Temperature, pH and Storage Solvent**", *Molecules*,  
24 2012, 17, 11655-11666.

25 Concentrația extractului se determină prin metoda diferențială de pH: J. Lee, R. W.  
26 Durst și R. E. Wrolstad - "**Determination of total monomeric Anthocyanin Pigment  
27 Content of Fruit Juices, Beverages, natural colorants, and Wines by the pH Differential  
28 Method**", *Collaborative Study, J. of AOAC International*, 2005, 88, (5), 1269-1278.

29 Cu extractul obținut astfel se prepară o soluție de concentrație  $25 \times 10^{-3}$  mM.

30 În scopul realizării materialelor hibride pe bază de nanoparticule de aur, 100 ml apă  
31 bidistilată s-a adus la fierbere într-un Erlenmayer și s-au adăugat 8,3 ml extract cu  
32 concentrația de  $25 \times 10^{-3}$  mM, adus înainte la pH-ul optim (7,3 pentru călin și coarne, 9,5  
33 pentru soc și sânger). Soluția se agită și se adaugă foarte repede 3,3 ml soluție de HAuCl<sub>4</sub>  
34 1% sub agitare continuă. După adăugarea extractului la sarea de metal nobile (la fierbere), reacția  
35 de sinteză începe în câteva minute, și are loc schimbarea de culoare de la roz la roșu închis,  
36 respectiv, albastru-mov închis, în funcție de extractul folosit. Se lasă soluția să fiarbă 3 min,  
37 după care se răcește amestecul sub agitare continuă. Soluția coloidală obținută se păstrează  
38 la temperatura de 0...4°C. În vederea utilizării, soluțiile de nanomateriale se centrifughează  
39 pentru îndepărtarea moleculelor organice nelegate, și se redispersează în apă bidistilată, în  
40 funcție de concentrația dorită. Materialul hibrid se poate folosi timp de 30 de zile de la  
41 preparare.

42 Materialul hibrid astfel obținut a fost caracterizat prin microscopie electronică de  
43 transmisie (TEM), raze X (RX), EDX, metode optice (spectroscopie UV-Vis și de  
44 fluorescență, FT-IR), DSC, TGA.

45 Obținerea materialelor hibride este dovedită în mod evident prin spectrele de  
46 absorbție UV-Vis (se observă picuri distincte la aproximativ 528 nm) și prin microscopie  
47 electronică de transmisie (TEM), conform fig. 1 și 2.

48 Materialele hibride obținute conform invenției contribuie esențial la obținerea unor noi  
49 metode de terapie noninvazivă, prin formularea unor medicamente noi (creme), cu efecte  
deosebite la îmbunătățirea calității vieții.

# RO 130210 B1

## Revendicare

1

Procedeu de obținere a materialelor hibride pe bază de nanoparticule de aur și antociani, **caracterizat prin aceea că** se desfășoară astfel: 100 ml apă bidistilată se aduce la fierbere într-un pahar Erlenmayer, se adaugă 8,3 ml soluție de antociani de concentrație  $25 \times 10^{-3}$  mM, obținuți din extracte naturale ale fructelor din familia *Adoxaceae* și *Cornaceae*, soluția se aduce anterior la  $pH = 7,3$  pentru călin și coarne, respectiv,  $pH = 9,5$  pentru soc și sânger; se adaugă 3,3 ml soluție  $H AuCl_4$  1% sub agitare continuă rapidă; agitare continuă timp de 3 min; se răcește produsul sub agitare continuă, apoi se centrifughează, pentru îndepărtarea moleculelor organice nelegate, se redispersează în apă bidistilată, în funcție de concentrația dorită; materialul hibrid astfel obținut se păstrează timp de 30 de zile la temperatura de  $0...4^{\circ}C$ , și se utilizează la obținerea de creme în terapia leziunilor psoriazice.

(51) Int.Cl.  
**A61P 17/06** (2006.01);  
**A61K 36/18** (2006.01);  
**A61K 36/40** (2006.01);  
**C07F 1/12** (2006.01)

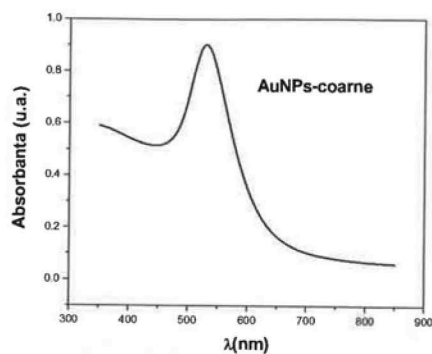


Fig. 1

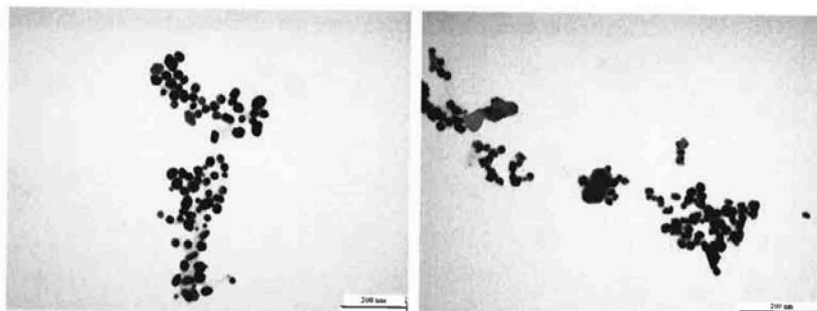


Fig. 2

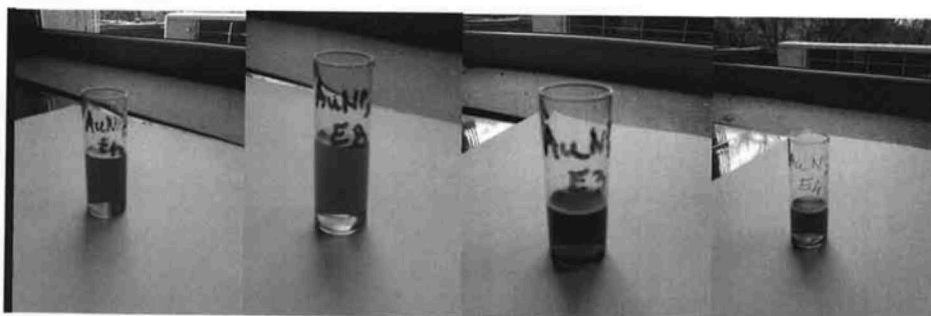


Fig. 3



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 330/2018