



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00805

(22) Data de depozit: 04.11.2013

(41) Data publicării cererii:
29.05.2015 BOPI nr. 5/2015

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

(72) Inventatori:
• OLENIC LILIANA, STR.FĂNTÂNELE 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

(54) **MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE NANOPARTICULE DE
AUR ȘI ANTOCIANI OBȚIUȚI DIN EXTRACTELE
NATURALE ALE FRUCTELOR DIN FAMILIA ADOXACEAE ȘI
CORNACEAE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un material hibrid și la un procedeu pentru obținerea acestuia, cu utilizare în medicină, pentru obținerea de creme în terapia leziunilor psoriatice. Materialul conform invenției conține nanoparticule de aur complexate cu liganzi antociani, obținuți din extracte naturale din fructe din familia *Adoxaceae* și *Cornaceae*, având dimensiunea medie a particulelor de 21...32 nm la 88% dintre nanoparticule. Procedeu conform invenției constă în amestecarea, sub agitare continuă, a 8,3 ml soluție de antociani, de concentrație

25×10^{-3} mM, cu 3,3 ml soluție de acid tetracloroauric, de concentrație 1%, soluția coloidală obținută este centrifugată pentru îndepărtarea compușilor organici nelegați, solidul rezultat se dispersează cu apă distilată, în funcție de concentrația dorită, fiind stabil 30 zile păstrat la o temperatură de până la 4°C.

Revendicări: 2
Figuri: 3



MATERIALE HIBRIDE PE BAZA DE NANOPARTICULE DE AUR SI ANTOCIANI OBTINUTI DIN EXTRACTELE NATURALE ALE FRUCTELOR DIN FAMILIA ADOXACEAE SI CORNACEAE

Inventia se refera la materiale hibride pe baza de nanoparticule de aur si antociani din extracte naturale ale fructelor din familia *Adoxaceae* (calin si soc) respectiv din familia *Cornaceae* (coarne si sanger) preparate cu scopul de a fi utilizate pentru aplicatii topice la nivelul pielii in boli inflamatorii (psoriazis) si la metoda de obtinere a acestora.

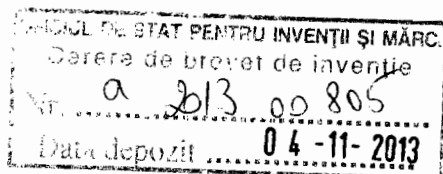
Materialele hibride nanostructurate organice-anorganice, numite si nanomateriale sau solutii coloidale cand se prezenta sub forma lichida, se folosesc din ce in ce mai mult in diferite domenii de activitate: electronica, cataliza, electrochimie (biosenzori), medicina, biochimie etc. Acestea prezinta proprietati optice, electronice, magnetice si chimice deosebite. Nanoparticulele de aur sunt printre cele mai utilizate datorita efectului de absorbtie plasmonica de suprafata, respectiv datorita faptului ca au o absorbtie puternica in regiunea vizibila a spectrului. Proprietatile optice si electronice ale acestor nanoparticule metalice depind de forma si marimea lor precum si de mediul in care se gasesc.

Nanoparticulele metalice nu se mentin in solutii apoase sau in solventi organici deoarece sunt putin sau deloc stabile. Din acest motiv ele trebuie sa fie preparate in prezenta unor molecule care sa actioneze ca liganzi si care prin incarcarea lor electrica sa permita stabilizarea solutiei coloidale. Moleculele organice cu grupari functionale ca: amine, tioli, izocianati sau silani se folosesc pentru modificarea suprafetei nanoparticulei si in acelasi timp au si rolul de a stabiliiza coloidul.

Atat **in tara** cat **si in strainatate** se cunosc cercetari (cu rezultate in domeniu si cu potential pentru dezvoltare) privind posibilitatea de a lega de particulele metalice molecule organice care a generat un vast domeniu pentru designul nanoparticulelor functionalizate¹⁻¹⁰.

Un factor important in obtinerea nanomaterialelor este sinteza acestora avand forma si marimea dorita, lucru care poate fi controlat usor din concentratiile si temperaturile solutiilor folosite in reactie.

Cea mai folosita metoda de preparare a nanoparticulelor de aur este metoda reducerii sarurilor metalice in diferiti solventi. Raveendran et al⁸ a dezvoltat conceptul de *eco-friendly green synthesis* in anul 2003, concept care permite obtinerea unor nanomateriale netoxice pentru organismul uman si pentru mediul inconjurator. Se cunosc metode de obtinere a nanomaterialelor utilizand extracte din diferite plante¹¹⁻¹⁴. Factorii importanti care se urmaresc



la obtinerea de nanomateriale sunt pH-ul optim, temperatura, si influenta raportului reactantilor asupra dimensiunii nanoparticulelor obtinute.

Antocianii sunt substante organice (polifenoli) care se gasesc in frunzele si fructele diferitelor plante si care dau culoarea acestora. Ei se utilizeaza pe scara larga in medicina populara datorita proprietatilor lor antiinflamatorii deosebite. Prin extractia lor si reactia cu o sare de aur se pot obtine, prin reducerea aurului, nanoparticule de aur complexate cu antociani.

Se da in continuare un exemplu de realizare a inventiei in legatura si cu figurile 1, 2 si 3 in care se reprezinta caracterizarea materialelor obtinute prin spectroscopie UV-Vis, microscopie electronica de transmisie (TEM) si culorile solutiilor nanomaterialelor.

Metoda de obtinere a materialelor hibride consta in urmatoarele etape:

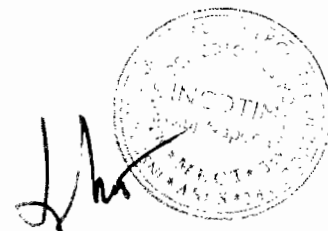
Se prepara 100 ml solutie care contine 1g HAuCl_4 pur dizolvat si adus la semn intr-un balon cotat de 100 ml. Se prepara extractul natural conform procedului descris in literatura de specialitate¹⁵. Concentratia extractului se determina prin metoda diferentiala de pH¹⁶. Cu extractul obtinut astfel se prepara o solutie de concentratie 25×10^{-3} mM.

In scopul realizarii materialelor hibride pe baza de nanoparticule de aur 100 ml apa bidistilata s-a adus la fierbere intr-un Erlenmayer si s-au adaugat 8,3 ml extract cu concentratia de 25×10^{-3} mM adus inainte la pH-ul optim (7,3 pentru calin si coarne, 9,5 pentru soc si sanger). Solutia se agita si se adauga foarte repede 3,3 ml solutie de HAuCl_4 1% sub agitare continua. Dupa aditia extractului la sarea de metal nobil (la fierbere) reactia de sinteza incepe in cateva minute si are loc schimbarea de culoare de la roz la rosu inchis, respectiv albastru-mov inchis in functie de extractul folosit. Se lasa solutia sa fiarba 3 minute dupa care se raceste amestecul sub agitare continua. Solutia coloidala obtinuta se pastreaza la temperatura de $0-4^{\circ}\text{C}$. In vederea utilizarii solutiile de nanomateriale se centrifugheaza pentru indepartarea moleculelor organice nelegate si se redisperseaza in apa bidistilata in functie de concentratia dorita. Materialul hibrid se poate folosi timp de 30 de zile de la preparare.

Materialul hibrid astfel obtinut a fost caracterizat prin microscopie electronica de transmisie (TEM), raze X (RX), EDX, metode optice (spectroscopie UV-Vis si de fluorescenta, FT-IR), DSC, TGA.

Obtinerea materialelor hibride **este dovedita in mod evident** prin spectrele de absorbtie UV-Vis (se observa picuri distinctiv la aproximativ 528 nm) si prin microscopie electronica de transmisie (TEM) conform Fig. 1 si 2.

Materialele hibride obtinute de noi combina **avantajele** oferite de moleculele de polifenoli si anume **proprietatile lor antioxidante, antiinflamatorii si imunomodulatoare**



cu cele oferite de nanoparticulele de aur care potenteaza aceste proprietati. Dupa cunostinta noastra nu exista astfel de materiale utilizate pana in prezent in medicina (dermatologie).

Aceste materiale prezinta si **avantajul** ca desi au o dispersie mai larga a dimensiunilor nanoparticulelor (intre 15-56 nm), avand o dimensiune medie de 21-32 nm aprox 80%, **nu prezinta citotoxicitate (cu exemplificare pentru calin si soc)**¹⁷.

Dezavantajele nanomaterialelor pe baza de nanoparticule de aur folosite pana in prezent in medicina consta in faptul ca au o dispersie foarte ingusta a dimensiunilor nanoparticulelor (obtinerea lor fiind mai dificila si complexa) in special in studiile din punct de vedere al citotoxicitatii.

Alte **avantaje** ale materialelor hibride obtinute de noi sunt: utilizarea acestora in alte domenii diferite de medicina, de ex. **in energie** la obtinerea senzorilor pentru celule fotovoltaice¹⁸.

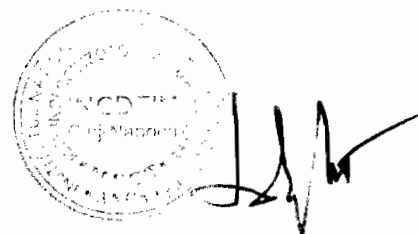
Problema economica pe care o rezolva inventia este realizarea in tara a materialelor hibride pe baza de nanoparticule de aur si molecule organice din compusi naturali (antociani) la preturi de cost mici. Aceste materiale se pot folosi la obtinerea unor creme utilizate in medicina in terapia leziunilor cutanate provocate de boli inflamatoare, ca de exemplu psoriazisul.

Materialele hibride obtinute conform inventiei contribuie esential la obtinerea unor noi metode de terapie noninvaziva, prin formularea unor medicamente noi (creme) cu efecte deosebite la imbunatatirea calitatii vietii.

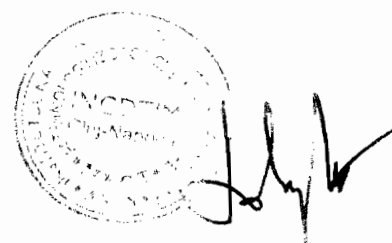


FISA BIBLIOGRAFICA

1. Brendan Patrick Orner, Rongli Fan, Shu Wen Chew, Vee Vee Cheong, Method for fabricating a gold nanoparticle, US 20120134873 A1, Publication date May 31, 2012.
2. Chuan-Jian Zhong, Peter N. Njoki, Jin Luo, Controlled synthesis of highly monodispersed gold nanoparticles, US 7524354 B2, Publication date Apr 28, 2009.
3. Council Of Scientific & Industrial Research, Process for the preparation of a nanosized colloidal metal particle, US 20020174743, Nov 28, 2002.
4. Chien-Liang Lee, Process for preparing noble metal nanoparticles, US 20020194958 Dec 26, 2002.
5. Lin Hsing Kuang, Method of producing gold nanoparticle, US 20040261574, Dec 30, 2004.
6. Samsung Electro-Mechanics Co., Ltd Method of manufacturing metal nanoparticles, US 7867316, Jan 11, 2011
7. Kattesh V. Katti, Raghuraman Kannan, Kavita K. Katti, Satish Kumar, Stabilized, biocompatible gold nanoparticles and enviro-friendly method for making same, Patent number: 8333994 December 18, 2012.
8. P. Raveendran, J. Fu, S. L. Wallen, J. Am. Chem. Soc. 2003,125, 13940.
9. P. S Vankar si D. Bajpai, Preparation of gold nanoparticles from Mirabilis jalapa flowers, Indian Journal of Biochemistry&Biophysics, 2019, 47, 157-160.
10. F. Toderas, M. Baia, D. Maniu, S. Astilean, Tuning the plasmon resonances of gold nanoparticles by controlling their size and shape, J Optoelectron Adv Mater 2008, 10, 2282-2284.
11. K. Badri Narayanan si N. Sakthivel, Coriander leaf mediated biosynthesis of gold nanoparticles, Materials Letters 2008, 62, 4588-4590.
12. S. S. Shankar, A. Ahmad, R. Pasricha si M. Sastry, Bioreduction of chloroaurate ions by geranium leaves and its endophytic fungus yields gold nanoparticles of different shapes, J. Mater. Chem. 2003, 13, 1822-1826.
13. S. P. Dubey, M. Lahtinen si M. Sillanpaa, Tansy fruit mediated greener synthesis of silver and gold nanoparticles, Process Biochemistry 2010, 45, 1065-1071.
14. V. Kumar si S. Kumar Yadav, Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications, J Chem Technol Biotechnol 2009, 84, 151-157.



15. Bianca Moldovan, Luminita David, Cristian Chisbora and Claudia Cimpoi, Degradation Kinetics of Anthocyanins, from European Cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) Fruit Extracts. Effects of Temperature, pH and Storage Solvent, *Molecules* 2012, 17, 11655-11666.
16. J. Lee, R. W. Durst si R. E. Wrolstad, Determination of total monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, natural colorants, and Wines by the pH Differential Method : Collaborative Study, *J. of AOAC International*, 2005, 88, (5), 1269-1278.
17. M. Crisan, 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.
18. H. E. Cramer, M. H. Griep, D. S. Choi si S. P. Karna, Green Nanochemistry Approach to Titanium Dioxide Nanoparticle, Dye-Sensitized Solar Cells ARL-TR-6033, June 2012.



REVEDICARI

1. Materiale hibride pe baza de nanoparticule de aur si antociani obtinuti din extracte naturale ale fructelor din familia *Adoxaceae* si *Cornaceae* **caracterizate prin aceea ca** au o compozitie formata din nanoparticule de aur si molecule organice (antociani) avand dimensiunile medii intre 21-32 nm in procent de aprox 88% dintre nanoparticule si care se prezinta sub forma de solutii coloidale avand culori diverse de la rosu inchis la mov si se utilizeaza la obtinerea de creme in terapia leziunilor psoriatice.
2. Metoda de obtinere a materialelor hibride conform revendicarii 1 **caracterizata prin aceea ca** in 100 ml apa bidistilata adusa la fierbere se adauga 8,3 ml solutie de antociani de concentratie 25×10^{-3} mM, extrasi din fructe de calin, soc, coarne sau sanger si sub agitare puternica se adauga 3,3 ml solutie de HAuCl_4 de concentratie 1%, se agita 3 minute dupa care se raceste amestecul sub agitare continua iar produsul se centrifugheaza si redisperseaza in apa bidistilata in functie de concentratia dorita si sunt stabile 30 zile pastrate la $0-4^{\circ}\text{C}$.



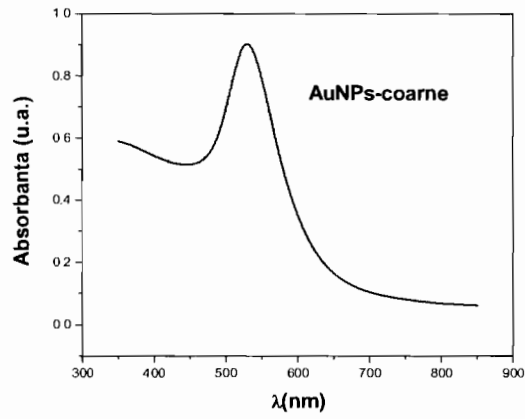


Figura 1. Spectrul UV-Vis al nanoparticulelor de aur cu extract de coarne.



Figura 2. Imagini TEM ale: AuNPs-coarne; AuNPs-sanger (scara 200 nm)
(dimensiunea nanoparticulelor: dimensiunea medie 81% 29-32 nm; 88%-21-26 nm).

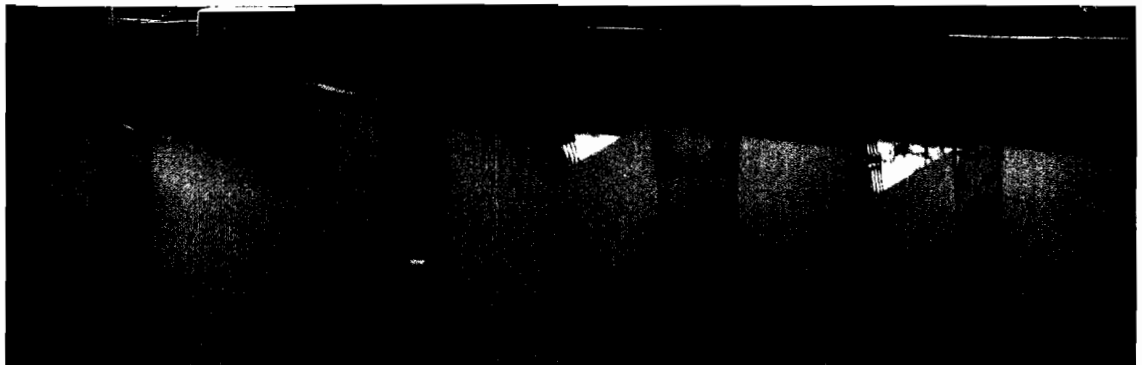


Figura 3. Materiale hibride pe baza de nanoparticule de aur si extracte naturale (calin, soc, coarne si sanger).