



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00766**

(22) Data de depozit: **28/09/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/05/2023** BOPI nr. **5/2023**

(41) Data publicării cererii:
29/03/2019 BOPI nr. **3/2019**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI,**
ȘOS.PANDURI NR.90, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **BIOLUMIMEDICA S.R.L.,**
STR.MITROPOLIT NIFON NR. 40,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• **NICHITA CORNELIA, STR.ȘTIRBEI VODĂ,**
NR.107, BL.C24, SC.1, ET.8, AP.29,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

• **STAMATIN IOAN, STR.LACUL PLOPULUI**
NR.2, BL.P65, SC.1, ET.4, AP.13,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
• **TAMAIAN RADU, STR.CALEA LUI TRAIAN**
NR.60, BL.S31, SC.A, AP.7,
RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
CN 103127553 (B); CN 104998298 (A);
CN 102580167 (A)

(54) **BIOSUPPORT PE BAZĂ DE NANOPARTICULE DE CHITOSAN,
PENTRU TRANSPORTUL PRINCIPILOR ACTIVE,
ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTUIA**



RO 133134 B1

1 Invenția se referă la obținerea unui nou produs de tip biosuport pe bază de nano-
particule de chitosan pentru transportul principiilor active medicamentoase și procedeul de
3 obținere al acestuia. Produsul prezintă stabilitate fizico-chimică și dimensiune nanometrică
standardizată.

5 Produsul biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan pentru transportul
substanțelor active prezintă proprietăți terapeutice și antioxidante, poate fi utilizat ca atare
7 sau ca suport pentru o multitudine de principii active medicamentoase, agenți farmacoterapeu-
tici de sinteză sau de origine naturală.

9 Este cunoscut că bionanostructurile polimerice pe bază de chitosan, sunt utilizate în
industria farmaceutică ca sisteme de livrare controlată, care asigură transportul și eliberarea
11 substanței active și prelungesc acțiunea farmacologică pe o durată de timp bine determinată.

13 Este cunoscută din brevetul **CN 103127553 (B)** o metodă de preparare a unei
structuri nanomicrometrice de coexistență a suportului dublu strat de chitosan utilizat în
domeniul medical, iar metoda de preparare constă în separarea a fazelor pentru a pregăti
15 un suport de chitosan micrometric tridimensional ca strat bazal, o tehnologie de filare statică
de înalta tensiune pentru filarea fibrei nano chitosan pe suprafața micrometrică de chitosan,
17 iar suportul dublu strat de chitosan de coexistență a structurii nanomicrometrice poate fi
utilizat pentru restabilirea poziției articulațiilor umane. cartilajul corpului.

19 De asemenea, sunt cunoscute din cererea de brevet **CN 104998298 (A)** un suport
de chitosan și o metodă de preparare a suportului de chitosan și cuprinde următoarele etape:
21 se prepară o soluție de chitosan se realizează reticulare cu glutaraldehidă ca agent de
reticulare, iar soluția de chitosan obținută este turnată rapid într-o matriță și este gelificată,
23 gelul de chitosan este imersat complet în azot lichid și apoi uscat obținându-se suportul de
chitosan.

25 Este cunoscută din cererea de brevet **CN 102580167 (A)** o metodă de preparare a
unui suport poros de chitosan tridimensional și cuprinde o etapă de preparare de acid
27 chitosan dizolvă cu o anumită cantitate de acetat de amoniu, prepararea soluției de
glutaraldehidă, prepararea emulsiei de chitosan și prepararea soluției de borohidrua de
29 sodiu; urmează etapa de liofilizare, o etapă de uscare la temperatură înaltă, o etapă de
spălare a suportului cu apă deionizată, îndepărtarea glutaraldehidei libere cu borohidrua de
31 sodiu pentru a obține suport poros tridimensional de chitosan.

33 Este cunoscut că biopolimerul chitosan este o polizaharidă liniară compusă din unități
 β -(1-4)-D-glucozamină și N-acetil-D glucozamină și reprezintă candidatul ideal pentru
transportul principiilor active și pentru sistemele de eliberare controlată. Având în vedere
35 faptului că biopolimerul chitosan este non-toxic, stabil, biodegradabil, biocompatibil și poate
fi sterilizat, acesta poate fi folosit la sinteza de nanoparticule polimerice. Chitosanul prezintă
37 multiple proprietăți terapeutice, cum ar fi: capacitatea de dezintoxicare, este anticancerigen,
scade nivelul lipidelor din sânge, și implicit al colesterolului, până la limita normală, crește
39 nivelul imunitar pe calea reglării pH-ului țesuturilor organismului și menținerea lui în stare
semialcalină, îmbunătățește microcirculația în țesuturi, în primul rând pe calea înlăturării
41 aterosclerozei, în al doilea rând, prin oprirea spasmelor arterelor, în special a capilarelor mici,
se utilizează în tratarea psoriazisului, a cancerului pielii, restabilește suprafețele de piele arse,
43 rănilor și alte traume la nivelul pielii, fiind întrebuițat în industria farmaceutică și în medicină,
ca medicament, supliment alimentar sau biomaterial.

45 Este cunoscută în literatura de specialitate importanța utilizării nanoparticulelor pe
bază de biopolimeri, cum ar fi chitosanul, ca sisteme de livrare controlată și rolul acestora
47 în modul de administrare a medicamentelor cu diferite acțiuni terapeutice: cum ar fi terapia

RO 133134 B1

oncologică, terapia antibacteriană, antifungică și antiinflamatoare. Există numeroase lucrări cu privire la procedeele de obținere a nanoparticulelor pe bază de biopolimeri cu aplicații în industria farmaceutică. 1
3

De asemenea sunt cunoscute procedee de obținere a nanoparticulelor pe bază de biopolimeri de uz farmaceutic (inclusiv chitosanul), cum ar fi: procesele de sinteză sol-gel, reticularea cu diferiți agenți de reticulare, gelarea ioniăa, evaporarea solventului, nanoprecipitarea, emulsificarea și difuzia solventului, dializa, tehnologia fluidului supercritic. 5
7

Produsele cunoscute și procedeele de obținere a acestora prezintă o serie de dezavantaje cum ar fi: stabilitatea redusă a nanoparticulelor obținute ceea ce determină o aplicabilitate redusă și selectivă, dimensiuni nestandardizate în cazul produselor și existența unor aspecte legate de timpul îndelungat necesar atât pentru solubilizarea chitosanului cât și pentru sinteza nanoparticulelor, toxicitatea solventilor utilizați și costuri ridicate, în cazul procedeeleor. 9
11
13

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în aceea că se obțin produse de tip biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan de uz farmaceutic care prezintă stabilitate fizico-chimică și dimensiune nanometrică standardizată, cu posibilitatea utilizării acestora ca produs de sine stătător și de asemenea cu rol de suport pentru substanțele active medicamentoase, printr-un procedeu special conceput care să permită aplicarea metodei de gelarea ionică în câmp de microunde. 15
17
19

Procedeeul conform invenției înlătură dezavantajele produselor cunoscute prin aceea că, biosuportul pe bază de nanoparticule de chitosan, prezintă stabilitate în timp, aplicabilitate extinsă în domeniul farmaceutic și în domeniul medical conferită prin proprietățile fizico-chimice standardizate, demonstrate prin investigarea prin tehnica DLS (Dynamic Light Scattering) și anume: dimensiuni de particule cuprinse între 101...143 nm, cu indice de polidispersie cuprins între 0,412...0,421 și potențial zeta cuprins între 26...28 mV. De asemenea este demonstrată și activitatea antioxidantă, determinată prin tehnica de chemiluminescență, având valori cuprinse între 81...84%. 21
23
25
27

Procedeeul conform invenției înlătură dezavantajele procedeeleor cunoscute prin aceea că, se realizează o sinteză de nanoparticule, care constă în procesul de gelare ionică în câmp de microunde și înainte de această etapă soluția de chitosan este supusă operației de ultrasonare timp de 15...30 min și omogenizare prin ultra-mixare cu un echipament de tip Ultra-Turrax Digital High-Speed, timp de 2...8 min la viteza de 500...1000 rot/min, la o temperatură cuprinsă între de 30...40°C, urmată de operația de ajustare a pH-ului prin adaos de soluție de NaOH 0,5 M, apoi soluția de chitosan este introdusă în procesorul de microunde Milestone's MicroSYNTH urmată de adăugarea de soluție de agent de reticulare ionică tripolifosfat de sodiu, proces realizat în mod constant și uniform cu un debit de 30 μl/s cu ajutorul unei instalații de tip Syringe Pump Systems, cu un raport de combinare între soluția de chitosan și agentul de reticulare cuprins între 4:1...8:1 (v/v), după care procesul de gelare ionică în câmp de microunde se realizează timp de 30...40 min, la o putere de 40...100 W după care amestecul se menține în procesorul de sinteză pentru ventilare timp de 3...5 min, rezultând produse de tip biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan cu proprietăți fizico-chimice standardizate. 29
31
33
35
37
39
41

Avantajele biosuportului pe bază de nanoparticule de chitosan cu rol de produs de sine stătător și de asemenea cu rol de suport și transport pentru substanțele active de sinteză și naturale, conform invenției constau în aceea că: 43
45

- prezintă activitate antioxidantă ridicată, putând fi folosit ca antioxidant și ingredient activ în combinație cu diferite substanțe active cum ar fi compuși de sinteză cu rol de medicament sau compuși de origine naturală; 47

RO 133134 B1

1 - prezintă dimensiuni nanometrice standardizate, stabilitate fizico-chimică a nanoparticulelor și aplicabilitatea largă în domeniul farmaceutic și medical;

3 - este practic netoxic fiind obținut prin sinteza nepoluantă și solvenți lipsiți de toxicitate.

5 Avantajele procedurii de obținere a biosuportului pe bază de nanoparticule de chitosan cu activitate antioxidantă, dimensiuni nanometrice standardizate, stabilitate fizico-chimică conform invenției, constau în aceea că produsul este obținut prin procesul de gelare ionică în câmp de microunde din soluția de chitosan și soluție de agent de reticulare ionică 7 tripolifosfat de sodiu, printr-o tehnologie nepoluantă, economică, rapidă și eficientă care 9 conduce la obținerea unui nou produs biosuport de tip nanostructuri polimerice de chitosan 11 cu înalt potențial antioxidant și terapeutic.

Rezultatele testării caracteristicilor antioxidante ale produsului biosuport pe bază de 13 nanoparticule de chitosan realizat în urma elaborării procedurii de gelare ionică în câmp de microunde, permit utilizarea concomitentă ca produs de sine stătător cu rol terapeutic, 15 antioxidant și de asemenea cu rol de suport și transport pentru substanțele active de sinteză sau de origine naturală.

17 Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu

19 *Obținerea biosuportului pe baza de nanoparticule de chitosan*

21 *Metoda de sinteză a nanoparticulelor NPs: metoda gelării ionice în câmp de microunde*

23 Biopolimerul chitosan de diferite concentrații, cuprize între 1...2,25 mg/mL, s-a dizolvat în soluții de acid acetic de concentrație cuprinsă între 1,5...3,5%(v/v). Soluția de chitosan astfel obținută a fost supusă operației de ultrasonare timp de 15...30 min și 25 omogenizare prin ultra-mixare cu un echipament de tip Ultra-Turrax Digital High-Speed, timp de 2...8 min la viteza de 500...1000 rot/min, la o temperatură cuprinsă între de 30...40°C, 27 urmată de operația de ajustare a pH-ului la o valoare cuprinsă între 4,5...5,2 prin adăugare de soluție de NaOH 0,5 M.

29 Ulterior s-a realizat procesul de gelare ionică în câmp de microunde prin introducerea soluției de chitosan în procesorul de microunde Milestone's MicroSYNTH, urmată de adău- 31 garea de soluție de agent de reticulare ionică tripolifosfat de sodiu de concentrație cuprinsă între 0,21...1,25 mg/mL, proces realizat în mod constant și uniform cu un debit de 30 μl/s cu 33 ajutorul unei instalații de tip Syringe Pump Systems, cu un raport de combinare între soluția de chitosan și agentul de reticulare cuprins între 4:1...8:1 (v/v). Procesul de gelare ionică în 35 câmp de microunde s-a realizat timp de 30...40 min, la o putere de 40...100 W după care amestecul se menține în procesorul de sinteză pentru ventilare timp de 3...5 min.

37 În soluție s-a observat apariția unei opalescențe, fapt care semnalează formarea spontană de nanoparticule de chitosan, confirmată ulterior prin evaluarea distribuției 39 dimensiunii particulelor pe baza tehnicii de împrăștiere dinamică a luminii DLS (Dynamic Light Scattering).

41 Astfel, s-au obținut produse de tip biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan cu dimensiuni de particule cuprinse între 101...143 nm, indice de polidispersie cuprins între 0,412...0,421 și potențial zeta cuprins între 26...28 mV. De asemenea este demonstrată și 43 activitatea antioxidantă determinată prin tehnica de chemiluminescență, având valori cuprinse între 81...84%. 45

RO 133134 B1

Revendicări

1. Biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan, **caracterizat prin aceea că**, are dimensiunea particulelor cuprinsă între 101...143 nm, un indice de polidispersie cuprins între 0,412...0,421 și un potențial zeta cuprins între 26...28 mV. 3 5
2. Biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, prezintă o activitate antioxidantă cuprinsă între 81...84%. 7
3. Procedeu de obținere a biosuportului pe bază de nanoparticule de chitosan, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, soluția de chitosan este supusă unei operații de ultrasonare timp de 15...30 min și omogenizare prin ultra-mixare, timp de 2...8 min la o viteză de 500...1000 rot/min și o temperatură cuprinsă între de 30...40°C, urmată de ajustarea pH-ului prin adăugare de soluție de NaOH 0,5 M, după care se adaugă agent de reticulare ionică sub formă de tripolifosfat de sodiu cu un debit de 30 μl/s, la un raport de combinare între soluția de chitosan și agentul de reticulare cuprins între 4:1...8:1 (v/v), urmată de gelifiere ionică în câmp de microunde care se realizează timp de 30...40 min, la o putere de 40...100 W după care amestecul obținut se menține în procesorul de sinteză pentru ventilare timp de 3...5 min, rezultând un produs de tip biosuport pe bază de nanoparticule de chitosan. 9 11 13 15 17



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 183/2023