



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2018 00245**

(22) Data de depozit: **04/04/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**30/07/2019** BOPI nr. **7/2019**

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
TEHNOLOGII IZOTOPICE ȘI  
MOLECULARE, STR.DONAT NR.67-103,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:  
• GANEA IOLANDA-VERONICA,  
ȘOS.BUZĂULUI NR.3, BL.B2, SC.2, ET.5,  
AP.18, BRĂILA, BR, RO;  
• NAN ALEXANDRINA EMILIA,  
STR.SOMEȘULUI NR.5A, AP.21,  
FLOREȘTI, CJ, RO;  
• TURCU RODICA PAULA,  
STR.TITU MAIORESCU NR.7, AP.4,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **CHITOSAN MODIFICAT CU POLI (BENZOFURAN-CO-ACID ARILACETIC)**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui copolimer pe bază de chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic), cu aplicații în domeniul medical, farmaceutic și al protecției mediului. Procedeul conform invenției constă în reacția de deschidere a ciclului lactonic din structura poli(benzofuran-co-acid arilacetic) de către gruparea amino liberă din structura chitosanului, la reflux, fără

adăugarea catalizatorilor, timp de 48 h, rezultând un copolimer modificat sub formă de conglomerate, cu suprafață rugoasă, eterogenă, fiind biodegradabil, bioactiv, biocompatibil, adecvat pentru legarea covalentă a diverselor molecule.

Revendicări: 2

Figuri: 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările continute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



30

GRUJL DE STAT PENTRU INVENTII SI MARO
Cerere de brevet de inventie
Nr. a 2018 00 265
Data depozit 04.04.2018

## DESCRIEREA INVENTIEI

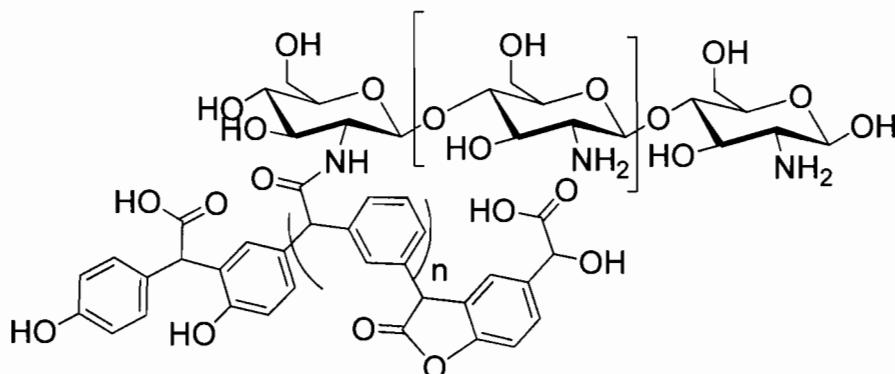
### **CHITOSAN MODIFICAT CU POLI(BENZOFURAN-CO-ACID ARILACETIC)**

Invenția se referă la un nou copolimer obținut prin modificarea chitosanului cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) și la un procedeu de sinteză al acestuia. Chitosanul modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) rezultat este insolubil în apă, conținând în structura sa grupări carboxil, grupări fenolice și legături amidice. Insolubilitatea acestuia în apă îl face atractiv pentru diverse aplicații, precum eliberarea controlată a proteinelor sau medicamentelor la locuri țintă din organismul uman dar și pentru eliminarea diverselor tipuri de poluanți (metale grele, compuși organici) prezenți în ape și soluri.

Polimerii naturali, în special polizaharidele, au atras atenția a numeroși cercetători în ultimele decenii, datorită diversității substanțelor produse de organismele vii [1]. Chitosanul este singurul biopolimer cationic pseudonatural, sintetizat prin hidroliza bazică a grupărilor acetil din chitină, fiind destinat aplicațiilor din domeniul medical, farmaceutic și al protecției mediului sub formă de material folosit în eliberarea controlată a proteinelor sau medicamentelor, precum și ca absorbant pentru diverse categorii de poluanți prezenți în ape și soluri [2-4]. Se cunoaște faptul că acesta este hidrofil, versatil, cu o structură flexibilă și prezintă o bună capacitate de complexare, datorită interacțiunilor specifice dintre grupările amino și metalele grele [5]. Chitosanul deține de asemenea excelente proprietăți biologice, precum biodegradabilitate în organismul uman, proprietăți imunologice, antibacteriene și regenerative [6]. Cercetările la nivel internațional s-au concentrat pe dezvoltarea unor metode [7,8] de îmbunătățire a capacității de adsorbție prin modelarea chitosanului sub formă de membrane, microsfere, geluri, filme sau modificarea lui prin reacții de copolimerizare cu alți polimeri, precum poliacrilonitril [9], xantat [10], polianilină [11], poli(vinilalcool) [12], poli(vinilamină) [13], poliacrilamidă [14], prin reticulare cu glutaraldehidă [15], substituție grupări amino- sau hidroxil-, legare covalentă a etilenglicol diglicidil eter [16], impregnare pe suprafață, etc.

Scopul principal al invenției este reprezentat de obținerea unui copolimer pe bază de chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) printr-o metodă simplă, economică și ecologică, aplicând principiile „chimiei verzi”. Sinteza acestuia,

a cărui formulă chimică este descrisă mai jos, are loc într-o singură etapă fără a utiliza catalizatori.



Chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic)

Datorită grupărilor carboxil libere aflate în structura poli(benzofuran-co-acid arilacetic), acesta poate fi ușor atașat de diverse suprafete, devenind astfel înveliș polimeric. De asemenea grupările lactonice din structura polimerului permit funcționalizarea prin simpla deschidere a ciclului în urma utilizării unor compuși ce conțin în structură grupări amino, realizându-se astfel noi materiale polimerice cu proprietăți de adsorbție, ce pot fi utilizate pentru eliberarea controlată a proteinelor sau medicamentelor la locuri țintă din organismul uman dar și pentru eliminarea diverselor tipuri de poluanți (metale grele, compuși organici) din mediul înconjurător. Pentru aceasta, copolimerul nou sintetizat trebuie să nu fie toxic, să prezinte diferite proprietăți precum biodegradabilitate, bioactivitate, biocompatibilitate și să permită legarea covalentă a diverselor molecule.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor:

Schema 1: Sinteza copolimerului **3** prin modificarea chitosanului **1** cu poli(benzofuran-co- acid arilacetic) **2**.

Figura 1: Spectrele FTIR ale chitosanului **1**, respectiv ale poli(benzofuran-co- acid arilacetic) **2** și ale chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **3**. Pentru a demonstra atașarea lanțul polimeric **2** pe structura chitosanului am utilizat spectroscopia FTIR; în această figură sunt reprezentate comparativ spectrele chitosanului **1**, ale poli(benzofuran-co- acid arilacetic) **2** și ale copolimerului **3** rezultat în urma modificării chitosanului cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic). În spectrul

FTIR al chitosanului 1 se observă prezența benzilor caracteristice: la  $3435\text{ cm}^{-1}$  banda extrem de largă specifică grupărilor -OH și -NH<sub>2</sub>, la  $2872\text{ cm}^{-1}$  și  $2921\text{ cm}^{-1}$  cele corespunzătoare grupărilor -CH și -CH<sub>2</sub>, între  $1602$ - $1645\text{ cm}^{-1}$  cele atribuite vibrației legăturii N-H din gruparea amino, iar între  $1156$ - $1323\text{ cm}^{-1}$  cele ale legăturii -C-N-. Între  $1381$ - $1457\text{ cm}^{-1}$  regăsim benzile specifice vibrației legăturii -C-H din -CHOH-, iar între  $991$ - $1078\text{ cm}^{-1}$  cele ale legăturii -C-O- din gruparea -COH. În ceea ce privește spectrul polimerului 2 de remarcat sunt cele două benzi de absorbție corespunzătoare legăturii C=O situate la  $1730\text{ cm}^{-1}$  pentru gruparea carboxil, respectiv la  $1800\text{ cm}^{-1}$  pentru ciclul lactonic. În spectrul 3 se constată câteva modificări majore și anume: o diminuare a intensității benzilor corespunzătoare legăturii C=O din gruparea carboxil situată la lungimea de undă de  $1724\text{ cm}^{-1}$  și a legăturii C=O atribuită benzofuranonei situată la  $1792\text{ cm}^{-1}$  în spectrul FTIR al poli(benzofuran-co- acid arilacetic) 2, ceea ce indică formarea grupării amidice prin deschiderea ciclului lactonic și atașarea moleculei de chitosan de lanțul polimeric. Gruparea amidică este totodată confirmată prin apariția unei benzi intense la lungimea de undă de  $1612\text{ cm}^{-1}$  în spectrul FTIR al 3, evidențiind vibrația de formare a legăturii -CO-NH.

Figura 2: Curba termogravimetrică a chitosanului 1, a poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 2, respectiv a chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 3 de la temperatura camerei până la  $800\text{ }^{\circ}\text{C}$ . În condiții de stres termic, chitosanul 1 prezintă 3 etape de degradare: o pierdere masică de 9,9% între  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$  –  $151\text{ }^{\circ}\text{C}$ , corespunzătoare eliminării moleculelor de apă吸orbite în structura polizaharidică și o a două de 39% începând de la  $230\text{ }^{\circ}\text{C}$  și continuând până la  $360\text{ }^{\circ}\text{C}$ , asociată cu descompunerea legăturii glicozidice a chitosanului, ultima etapă având loc după  $360\text{ }^{\circ}\text{C}$  fiind cea de degradare totală a chitosanului. Se observă o tendință de accelerare a descompunerii materiei organice în cazul curbei de pierdere masică a chitosanului modificat 3 față de polimerul 2, fapt care se datorează numărului mai mare de grupări hidroxil prezente în urma legării covalente a polimerului de chitosan. Astfel, pentru polimerul 2 se înregistrează o pierdere masică inițială de 6,9% la temperatura de  $284\text{ }^{\circ}\text{C}$  (asociată decarboxilării), urmată de o continuă descompunere, atingând 100% la temperatura de  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ . În ceea ce privește noul material 3, se observă o pierdere masică de 61%, caracterizată prin 2 etape: prima între  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (13% pierdere masică) și cea de-a doua între  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $480\text{ }^{\circ}\text{C}$  (48%)

pierdere masică), putând fi atribuită degradării structurii polizaharidice a moleculei de chitosan. După prima etapă se constată un echilibru la 108°C, ca urmare a descompunerii moleculelor de apă, formându-se noi structuri care sunt stabile până la atingerea unei temperaturi suficient de ridicate. Noul material este descompus complet la temperatura de 570°C.

Figura 3: Imagini de microscopie electronică cu scanare (SEM) a: (a) chitosanului 1, (b) poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 2, respectiv (c) chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 3. Din punct de vedere morfologic sunt evidențiate modificări importante, astfel că, chitosanul 1 are o suprafață netedă, omogenă, pliată, pe când polimerul 2 are o structură morfologică de tip arbore, iar chitosanul modificat 3 se prezintă sub formă de conglomerate cu aspect de conopidă. Suprafață rugoasă, eterogenă a copolimerului 3, cu o abundență de pori, îl face prețios pentru diverse aplicații sub formă de adsorbant.

Tabel 1: Compoziția chimică atomică procentuală a chitosanului 1 respectiv a chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 3 determinată din spectrele EDX. În urma investigației chimice a 1 și 3, s-au remarcat schimbări în ceea ce privește procentele atomice ale C și N. Astfel, după modificarea 1, apare o diminuare a procentelor atomice ale azotului, de la 11,07% la 3,34% în cazul copolimerului rezultat 3. De asemenea se observă o creștere a procentului de C la 3 în comparație cu 1, de la 49,76% la 64,83%. Modificările apărute în concentrațiile procentuale atomice ale carbonului și azotului denotă legarea polimerului 2 de lanțul chitosanic 1.

Fiind cunoscut faptul că gruparea lactonică oferă multe oportunități de funcționalizare, am recurs în scopul preparării acestui nou material 3, la reacția non-catalitică de deschidere a ciclului lactonic a polimerului 2 de către grupările amino ale chitosanului 1, fiind luate în considerare principiile „chimiei verzi”. Reacția are loc la reflux fără catalizator.

Se prezintă în continuare un exemplu concret nelimitativ, de realizare a invenției:

**Exemplul 1:** Într-un balon cotat de 250 ml se căntăresc 2 g poli(benzofuran-co-acid arilacetic) 2, 1 g chitosan 1 și se diluează cu 150 ml apă distilată și 20 ml



metanol. Soluția obținută este introdusă în baie ultrasonică pentru 60 minute. Reacția este lăsată apoi la reflux timp de 48 ore, după care solvenții sunt evaporați. Peste solidul rămas în balon se adaugă un amestec de apă și metanol și se ultrasonează 30 minute. Precipitatul rezultat (copolimerul 3) este filtrat și spălat succesiv cu metanol și apă în vederea îndepărțării materiilor prime nereacționate. După spălare, produsul copolimeric 3 este analizat.

#### Referinte bibliografice:

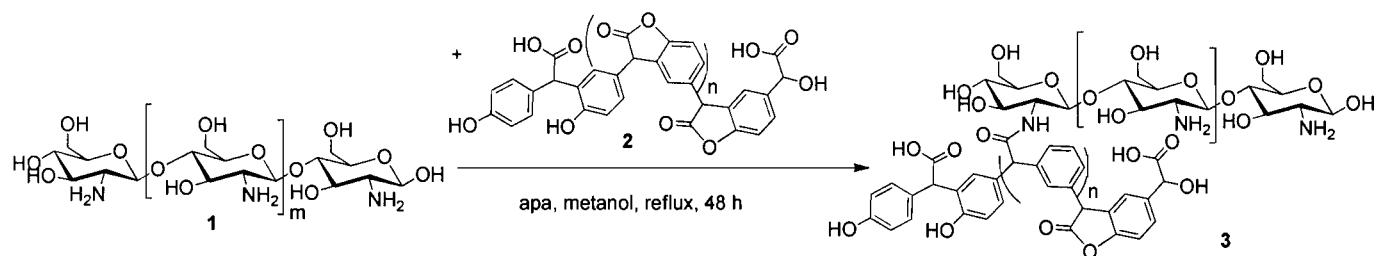
- [1] A.J. Varma, S.V. Deshpande, J.F. Kennedy, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 55, 77-93, 2004.
- [2] M.Y. Abdelaal, E.A. Abdel-Razik, E.M. Abdel-Bary, I.M. El-Sherbiny, *J. Appl. Polym. Sci.*, Vol. 103, 2864–2874, 2007.
- [3] A. Muxika, A. Etxabide, J. Uranga, P. Guerrero, K. de la Caba, *Int. J.Biol. Macromol.*, Vol. 105, 1358–1368, 2017.
- [4] C. Choi, J.-P. Nam, J.-W. Nah, *J. Ind. Eng. Chem.*, Vol. 33, 1–10, 2016.
- [5] J. Synowiecki, N.A. Al-Khateeb, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, Vol. 43, 145–171, 2003.
- [6] R. Jayakumar, M. Prabaharan, R.L. Reis, J.F. Mano, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 62, 142–158, 2005.
- [7] M. Vakili, M. Rafatullah, B. Salamatinia, A.Z. Abdullah, M.H. Ibrahim, K.B. Tan, Z. Gholami, P. Amouzgar, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 113, 115–130, 2014.
- [8] D.H.K. Reddy, S.M. Lee, *Adv. Colloid Interf. Sci.*, Vol. 201-202, 68–93, 2013.
- [9] R. Ramya, A. Shanmugapriyal, S. Ramasubramaniam, P.N. Sudha, *Schol. Res. Libr.*, Vol. 3, 424–435, 2011.
- [10] Y. Zhu, J. Hu, J. Wang, *J. Hazard. Mater.*, Vol. 221, 155–161, 2012.
- [11] R. Karthik, S. Meenakshi, *Int. J.Biol. Macromol.*, Vol. 67, 210–219, 2014.
- [12] Y. Zhou, S. Fu, L. Zhang, H. Zhan, M.V. Levit, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 101, 75–82, 2014.
- [13] E.S. Dragan, A.I. Cocarta, M.V. Dinu, *Chem. Eng. J.*, Vol. 255, 659–669, 2014.
- [14] S. Saha, P. Sarkar, *J. Hazard. Mater.*, Vol. 227-228, 68–78, 2012.
- [15] W.S. Wan Ngah, C.S. Endud, R. Mayanar, *React. Funct. Polym.*, Vol. 50, 181–190, 2002.
- [16] W.S. Wan Ngah, S. Ab Ghani, A. Kamari, *Bioresour. Technol.*, Vol. 96, 443–450, 2005.

**REVENDICĂRI****CHITOSAN MODIFICAT CU POLI(BENZOFURAN-CO-ACID ARILACETIC)**

1. Copolimer pe bază de chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic), **caracterizat prin aceea că** este insolubil în apă și conține în structură mai multe grupări funcționale: amino, carboxil, fenol și inele lactonice.
2. Un procedeu de modificare cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) a chitosanului, **caracterizat prin aceea că** se efectuează printr-o reacție de deschidere a ciclului lactonic din structura poli(benzofuran-co-acid arilacetic) de către gruparea amino liberă aflată în structura chitosanului, reacție care are loc la reflux fără adăugarea catalizatorilor, timp de 48 ore.

## DESENE

## CHITOSAN MODIFICAT CU POLI(BENZOFURAN-CO-ACID ARILACETIC)



Schema 1

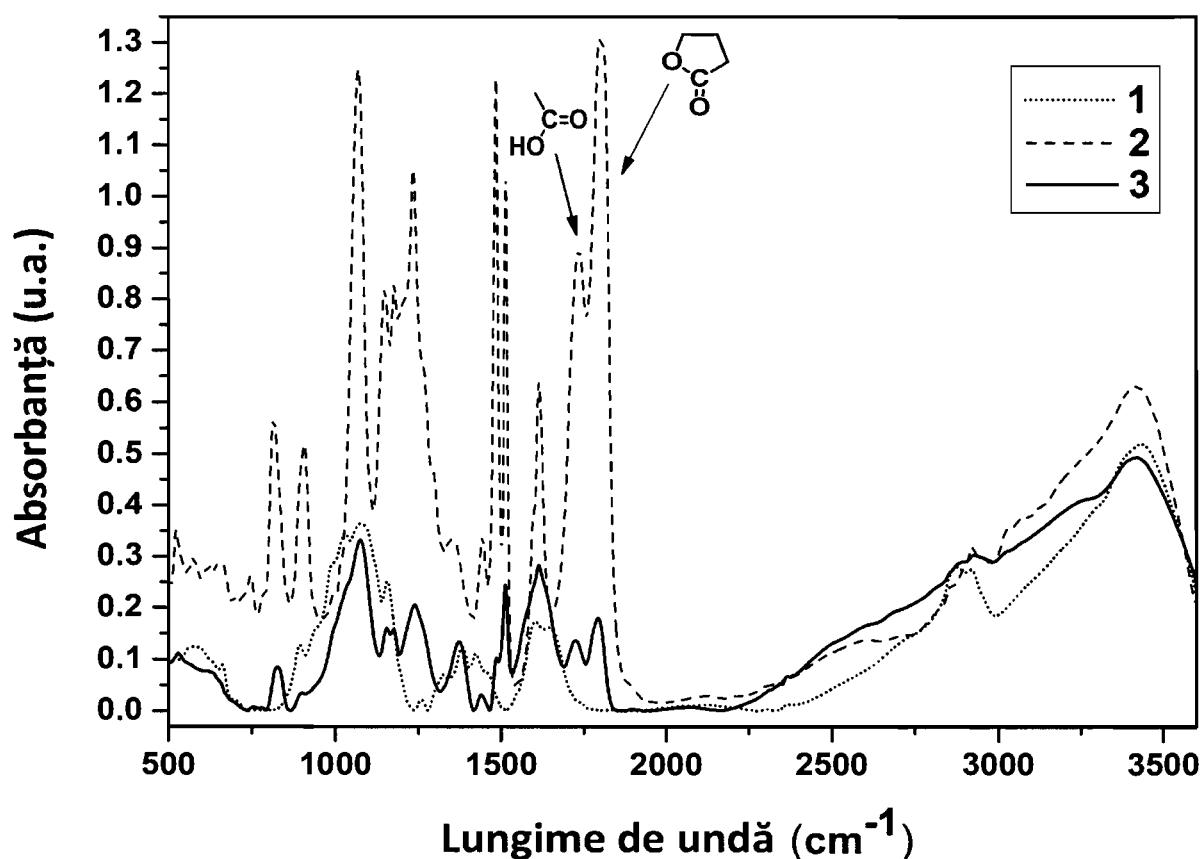


Figura 1

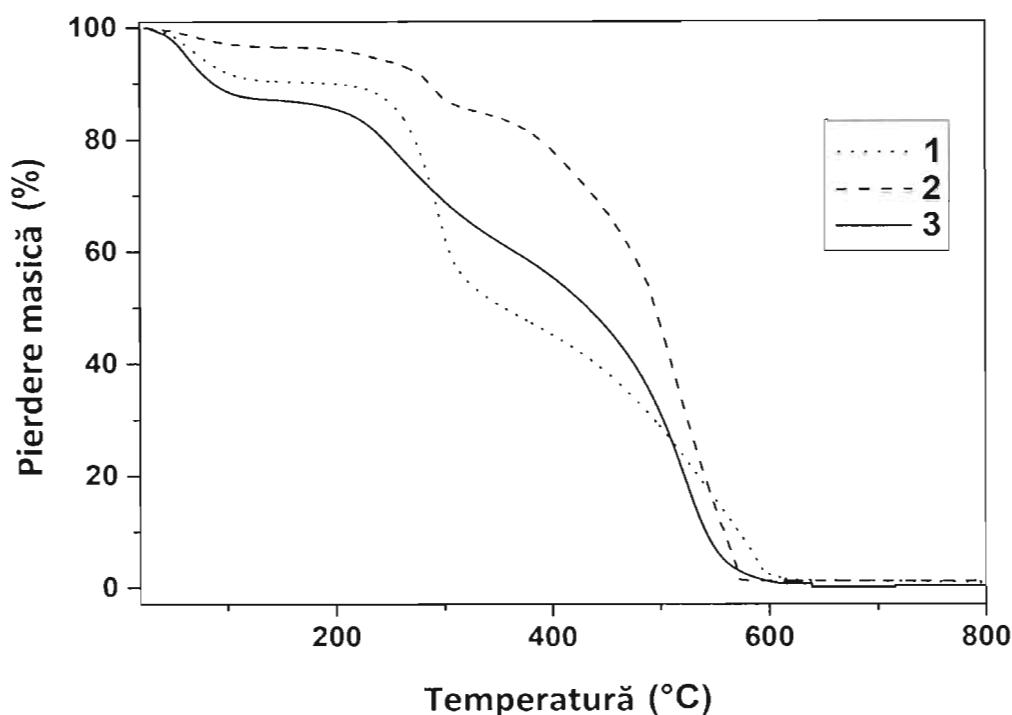


Figura 2

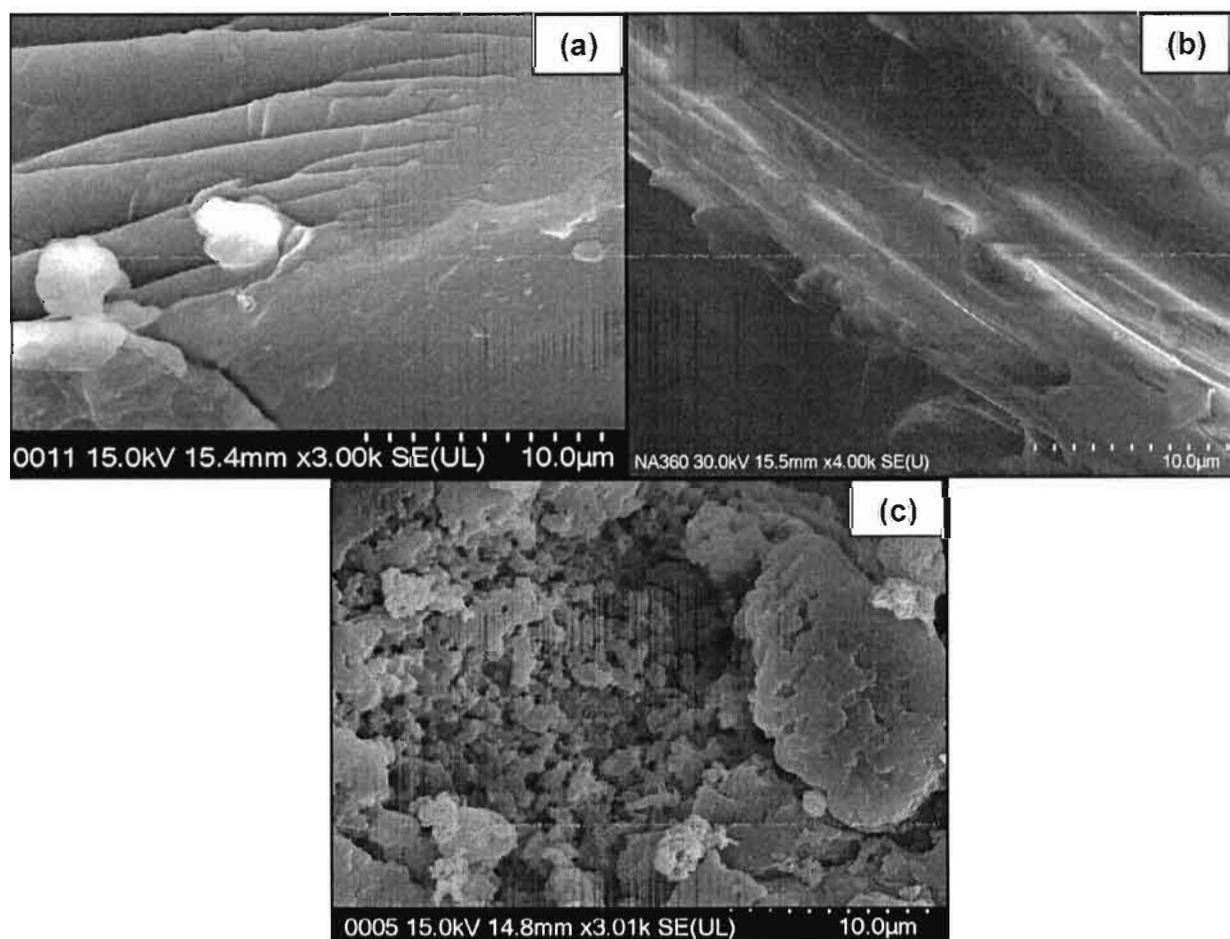


Figura 3

d/w

Tabel 1

Proba Procent atomic	%C	%N	C:N
1	49,754	11,069	4,608
3	64,838	3,383	20,042

