



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/04/2022** BOPI nr. **4/2022**

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

(73) Titular:
• **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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**ABDEL LATIF N. Ș.A.,
"CHITOSAN-BENZOFURAN ADDUCT FOR
POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS:
IMPROVED ANTIBACTERIAL AND
ANTIFUNGAL PROPERTIES", DER
PHARMACIA LETTRE, VOL. 7 (10),
PP. 107-117, 2015**

(54) **COPOLIMER PE BAZĂ DE CHITOSAN ȘI PROCEDEU
DE OBȚINERE AL ACESTUIA**



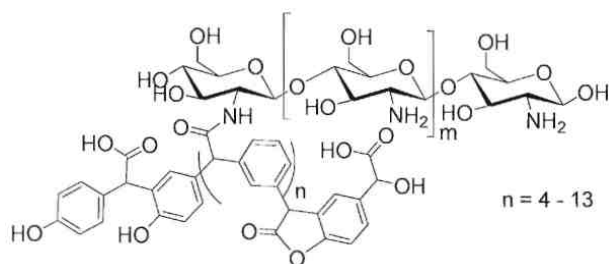
1 Inventția se referă la un nou copolimer obținut prin modificarea chitosanului cu
2 poli(benzofuran-co-acid arilacetic) și la un procedeu de sinteză al acestuia. Modificarea
3 chitosanului s-a făcut cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic), polimerul având o structură
4 formată dintr-un număr de 4 până la 13 unități monomerice. Copolimerul format conform
5 invenției este insolubil în apă, are temperatura de începere a descompunerii termice la
6 230°C, structura înglobează grupări carboxil, amino, grupări fenolice și legături amidice,
7 raportul dintre carbon și azot fiind de 20,042. Biocompatibilitatea acestuia în apă îl face
8 interesant pentru diverse aplicații, precum eliberarea controlată a medicamentelor la locuri
9 țintă din organismul uman iar insolubilitatea acestuia îl face atractiv în aplicații de reținere a
10 diverselor tipuri de poluanți (metale grele, compuși organici) prezenți în ape și soluri. Proce-
11 deul, conform invenției are loc prin deschiderea inelelor lactonice prezente în structura
12 poli(benzofuran-co-acid arilacetic) de către grupările amino libere din chitosan, reacția având
13 loc la reflux timp de 48 h, fără adăugare de catalizator.

14 Polimerii naturali, în special polizaharidele, au atras atenția a numeroși cercetători
15 în ultimele decenii, datorită diversității substanțelor produse de organismele vii [A. J. Varma,
16 S. V. Deshpande, J. F. Kennedy, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 55, 77-93, 2004]. Chitosanul
17 este singurul biopolimer cationic pseudonatural, sintetizat prin hidroliza bazică a grupărilor
18 acetil din chitină, fiind destinat aplicațiilor din domeniul medical, farmaceutic și al protecției
19 mediului sub formă de material folosit în eliberarea controlată a proteinelor sau medicamen-
20 telor, precum și ca absorbant pentru diverse categorii de poluanți prezenți în ape și soluri [M.
21 Y. Abdelaal, E. A. Abdel-Razik, E. M. Abdel-Bary, I. M. El-Sherbiny, *J. Appl. Polym. Sci.*,
22 Vol. 103, 2864-2874, 2007; A. Muxika, A. Etxabide, J. Uranga, P. Guerrero, K. de la
23 Caba, *Int. J. Biol. Macromol.*, Vol. 105, 1358-1368, 2017; C. Choi, J.-P. Nam, J.-W. Nah,
24 *J. Ind. Eng. Chem.*, Vol. 33, 1-10, 2016]. Se cunoaște faptul că acesta este hidrofil, versatil,
25 cu o structură flexibilă și prezintă o bună capacitate de complexare, datorită interacțiunilor
26 specifice dintre grupările amino și metalele grele [J. Synowiecki, N.A. Al-Khateeb, *Crit.
27 Rev. Food Sci. Nutr.*, Vol. 43, 145-171, 2003]. Chitosanul deține de asemenea excelente
28 proprietăți biologice, precum biodegradabilitate în organismul uman, proprietăți imunologice,
29 antibacteriene și regenerative [R. Jayakumar, M. Prabakaran, R. L. Reis, J. F. Mano,
30 *Carbohydr. Polym.*, Vol. 62, 142-158, 2005]. Cercetările la nivel internațional s-au
31 concentrat pe dezvoltarea unor metode [M. Vakili, M. Rafatuilah, B. Salamatinia, A.Z.
32 Abduilah, M.H. Ibrahim, K.B. Tan, Z. Gholami, P. Amouzgar, *Carbohydr. Polym.*, Vol.
33 113, 115-130, 2014; D. H. K. Reddy, S. M. Lee, *Adv. Colloid Interf. Sci.*, Vol. 201-202, 68-
34 93, 2013] de îmbunătățire a capacității de adsorbție prin modelarea chitosanului sub formă
35 de membrane, microsfele, geluri, filme sau modificarea lui prin reacții de copolimerizare cu
36 alți polimeri, precum poliacrilonitril [R. Ramya, A. Shanmugapriyal, S. Ramasubramaniam,
37 P.N. Sudha, *Schol. Res. Libr.*, Vol. 3, 424-435, 2011], xantat [Y. Zhu, J. Hu, J. Wang, J.
38 Hazard. Mater, Vol. 221, 155-161, 2012], polianilină [R. Karthik, S. Meenakshi, *Int. J. Biol.
39 Macromol.*, Vol. 67, 210-219, 2014], poli(vinilalcool) [Y. Zhou, S. Fu, L. Zhang, H. Zhan,
40 M. V. Levit, *Carbohydr. Polym.*, Vol. 101, 75-82, 2014], poli(vinilamină) [E. S. Dragan, Al.
41 Cocarta, M. V. Dinu, *Chem. Eng. J.*, Vol. 255, 659-669, 2014], poli(acrilamidă) [S. Saha, P.
42 Sarkar, *J. Hazard. Mater*, Vol. 227-228, 68-78, 2012], prin reticulare cu glutaraldehidă [W.
43 S. Wan Ngah, C.S. Endud, R. Mayanar, *React. Funct. Polym.*, Vol. 50, 181-190, 2002],
44 substituție cu grupări amino- sau hidroxil-, legare covalentă a etilenglicol diglicidil eter [W.
45 S. Wan Ngah, S. Ab Ghani, A. Kamari, *Bioresour. Technol.*, Vol. 96, 443-450, 2005],
46 impregnare pe suprafață etc. Sinteza chitosanului funcționalizat cu molecule simple de
47 benzofuran apare menționată doar de către Abdel Latif și colaboratorii [N. A. Abdel Latif,

H. M. Awad, S. M. Mouneir, M. M. Elnashar, *Der Pharmacia Lettre*, **7(10)**, 107-117, 2015], dar atât metoda de legare covalentă a benzofuranului, cât și structura chitosanului funcționalizat rezultă în urma reacției chimice este foarte diferită față de metoda și structura care fac subiectul prezentei invenții.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, constă în obținerea unui copolimer insolubil în apă utilizat pentru eliberarea controlată a proteinelor sau medicamentelor la locuri țintă din organismul uman.

Copolimerul pe bază de chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic), conform invenției, prezintă structura corespunzătoare formulei:



și este constituit din chitosan cu greutate medie, iar polimerul este format dintr-un număr de unități monomerice cuprins între $n = 4-13$, copolimerul rezultat este insolubil în apă, având temperatura de declanșare a descompunerii termice de 230°C și raportul masic dintre atomii carbon: azot de 20,042.

Procedeul de obținere a copolimerului conform invenției, constă în faptul că se dizolvă într-o soluție metanolică poli(benzofuran-co-acid arilacetic) și chitosan în raport de 2:1, soluția se ultrasonează timp de 60 min, se lasă la reflux sub agitare magnetică timp de 48 h, după care se evaporă solvenții și peste solidul rămas se adaugă un amestec de metanol și apă, se mai ultrasonează timp de 30 min, iar precipitatul format este filtrat și spălat.

Avantajele acestei invenții derivă atât din simpla metodă de preparare a copolimerului cât și din faptul că copolimerul rezultat este biocompatibil. Aceste noi materiale polimerice rezultate își pot găsi utilitatea în medicină, dar și pentru eliminarea diversilor tipuri de poluanți (metale grele, compuși organici) din mediul înconjurător. Copolimerul fiind obținut din doi polimeri biocompatibili este de asemenea biocompatibil și netoxic, prezentând diferite proprietăți precum biodegradabilitate, bioactivitate, biocompatibilitate și permite legarea covalentă a diverselor molecule cu interes aplicativ de lanțul copolimeric.

Scopul prezentei invenții constă în 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”.

Procedeul de obținere a acestui copolimer are loc prin simpla deschidere a ciclului lactonic prezent în structura poli(benzofuran-co-acid arilacetic) de către grupările amino libere existente în structura chitosanului. Sinteza acestuia, a cărui formulă chimică este descrisă mai jos și are loc prin dizolvarea poli(benzofuran-co acid arilacetic) și a chitosanului într-o soluție metanolică. Soluția obținută este ultrasوناتă 60 min iar reacția este lăsată apoi la reflux timp de 48 h. După evaporarea solvenților solidul rămas este redizolvat într-un amestec de apă și metanol și se ultrasonează 30 min, precipitatul rezultat fiind filtrat și spălat succesiv cu metanol și apă în vederea îndepărtării materiilor prime nereacționate.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor.

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

RO 133503 B1

1 Fig. 1, spectrele FTIR ale chitosanului **1**, respectiv ale poli(benzofuran-co-acid
2 arilacetic) **2** și ale chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **3**. Pentru a
3 demonstra atașarea lanțului polimeric **2** pe structura chitosanului am utilizat spectroscopia
4 FTIR; în această figură sunt reprezentate comparativ spectrele chitosanului **1**, ale
5 poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **2** și ale copolimerului **3** rezultat în urma modificării chito-
6 sanului cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic). În spectrul FTIR al chitosanului **1** se observă
7 prezența benzilor caracteristice: la 3435 cm^{-1} banda extrem de largă specifică grupărilor -OH
8 și -NH₂, la 2872 cm^{-1} și 2921 cm^{-1} cele corespunzătoare grupărilor -CH și -CH₂, între $1602-$
9 1645 cm^{-1} cele atribuite vibrației legăturii N-H din gruparea amino, iar între $1156-1323\text{ cm}^{-1}$
10 cele ale legăturii -C-N-. Între $1381-1457\text{ cm}^{-1}$ regăsim benzile specifice vibrației legăturii -C-H
11 din -CHOH-, iar între $991-1078\text{ cm}^{-1}$ cele ale legăturii -C-O- din gruparea -COH. În ceea ce
12 privește spectrul polimerului **2** de remarcat sunt cele două benzi de absorbție corespunză-
13 toare legăturii C=O situate la 1730 cm^{-1} pentru gruparea carboxil, respectiv la 1800 cm^{-1} pen-
14 tru ciclul lactonic. În spectrul **3** se constată câteva modificări majore și anume: o diminuare
15 a intensității benzilor corespunzătoare legăturii C=O din gruparea carboxil situată la lungimea
16 de undă de 1724 cm^{-1} și a legăturii C=O atribuită benzofuranonei situată la 1792 cm^{-1} în
17 spectrul FTIR al poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **2**, ceea ce indică formarea grupării ami-
18 dice prin deschiderea ciclului lactonic și atașarea moleculei de chitosan de lanțul polimeric.
19 Gruparea amidică este totodată confirmată prin apariția unei benzi intense la lungimea de
20 undă de 1612 cm^{-1} în spectrul FTIR al **3**, evidențiind vibrația de formare a legăturii -CO-NH.

21 Fig. 2, curba termogravimetrică a chitosanului **1**, a poli(benzofuran-co-acid arilacetic)
22 **2**, respectiv a chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **3** de la tempe-
23 ratura camerei până la 800°C . În condiții de stres termic, chitosanul **1** prezintă 3 etape de
24 degradare: o pierdere masică de 9,9% între $39-151^{\circ}\text{C}$, corespunzătoare eliminării mole-
25 culor de apă absorbite în structura polizaharidică și o a doua de 39% începând de la 230°C
26 și continuând până la 360°C , asociată cu descompunerea legăturii glicozidice a chitosanului,
27 ultima etapă având loc după 360°C fiind cea de degradare totală a chitosanului. Se observă
28 o tendință de accelerare a descompunerii materiei organice în cazul curbei de pierdere
29 masică a chitosanului modificat **3** față de polimerul **2**, fapt care se datorează numărului mai
30 mare de grupări hidroxil prezente în urma legării covalente a polimerului de chitosan. Astfel,
31 pentru polimerul **2** se înregistrează o pierdere masică inițială de 6,9% la temperatura de
32 284°C (asociată decarboxilării), urmată de o continuă descompunere, atingând 100% la
33 temperatura de 500°C . În ceea ce privește noul material **3**, se observă o pierdere masică de
34 61%, caracterizată prin 2 etape: prima între $45-105^{\circ}\text{C}$ (13% pierdere masică) și cea de-a
35 doua între $200-480^{\circ}\text{C}$ (48% pierdere masică), putând fi atribuită degradării structurii
36 polizaharidice a moleculei de chitosan. După prima etapă se constată un echilibru la 108°C ,
37 ca urmare a descompunerii moleculelor de apă, formându-se noi structuri care sunt stabile
38 până la atingerea unei temperaturi suficient de ridicate. Noul material este descompus
39 complet la temperatura de 570°C .

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

RO 133503 B1

1 Tabelul 1, compoziția chimică atomică procentuală a chitosanului **1** respectiv a
chitosanului modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic) **3** determinată din spectrele EDX.
3 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
5 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
7 apărute în concentrațiile procentuale atomice ale carbonului și azotului denotă legarea
polimerului **2** de lanțul chitosanic **1**.

9 *Tabelul 1*

Proba	%C	%N	C:N
Procent atomic			
1	49754	11069	4608
3	64838	3383	20042

15 Fiind cunoscut faptul că gruparea lactonică oferă multe oportunități de funcționalizare,
17 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
19 considerare principiile „chimiei verzi”. Reacția are loc la reflux fără catalizator.

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

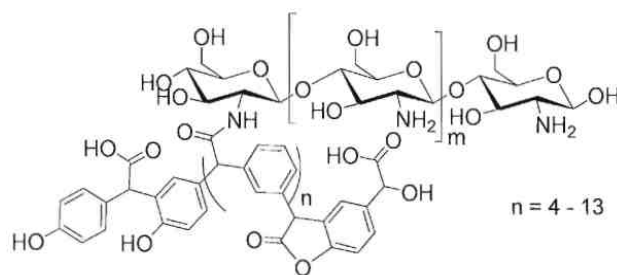
21 **Exemplu**

23 Într-un balon cotate de 250 ml se cântăresc 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
25 introdusă în baie ultrasonică pentru 60 min. Reacția este lăsată apoi la reflux timp de 48 h,
după care solvenții sunt evaporați. Peste solidul rămas în balon se adaugă un amestec de
27 apă și metanol și se ultrasonează 30 min. Precipitatul rezultat (copolimerul **3**) este filtrat și
spălat succesiv cu metanol și apă în vederea îndepărtării materiilor prime nereacționate.
După spălare, produsul copolimeric **3** este analizat.

RO 133503 B1

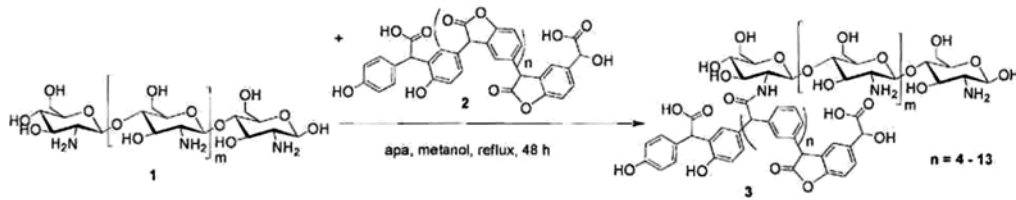
Revendicări

1. Copolimer pe bază de chitosan modificat cu poli(benzofuran-co-acid arilacetic), caracterizat prin aceea că, prezintă structura corespunzătoare formulei:



și este constituit din chitosan cu greutate medie, iar polimerul este format dintr-un număr de unități monomerice cuprins între $n = 4-13$, copolimerul rezultat este insolubil în apă, având temperatura de declanșare a descompunerii termice de 230°C și raportul masic dintre atomii carbon: azot de 20,042.

2. Procedeu de obținere a copolimerului definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că, se dizolvă într-o soluție metanolică poli(benzofuran-co-acid arilacetic) și chitosan în raport de 2:1, soluția se ultrasonază timp de 60 min, se lasă la reflux sub agitare magnetică timp de 48 h, după care se evaporă solvenții și peste solidul rămas se adaugă un amestec de metanol și apă, se mai ultrasonază timp de 30 min, iar precipitatul format este filtrat și spălat.



Schema 1

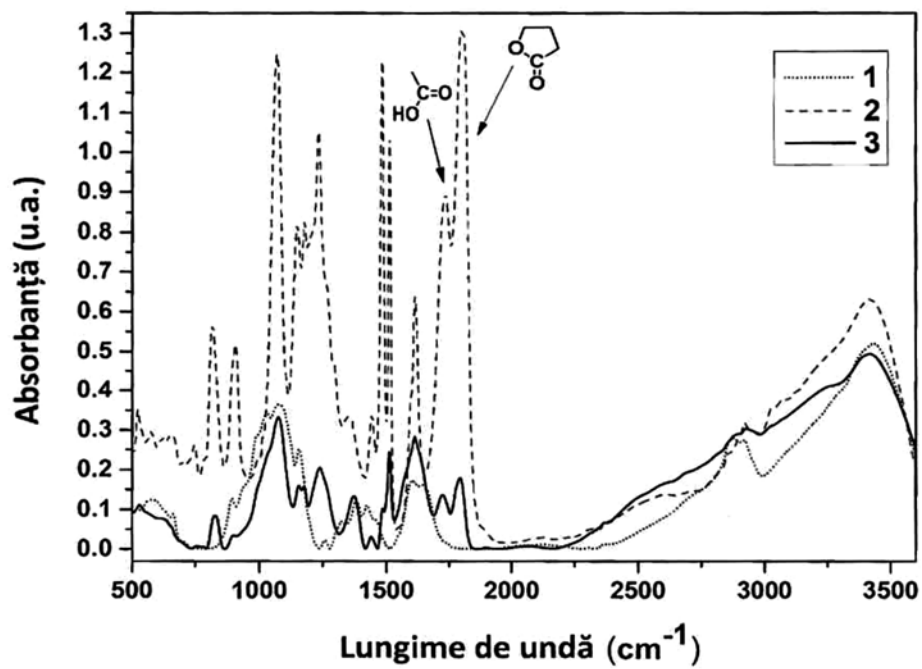


Fig. 1

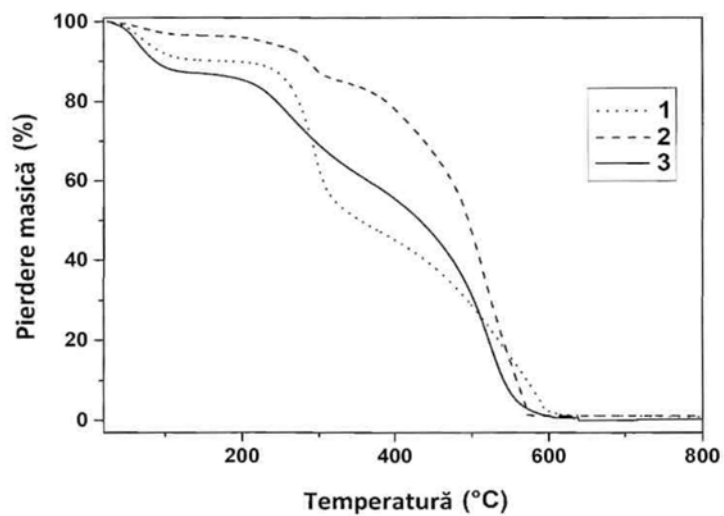


Fig. 2

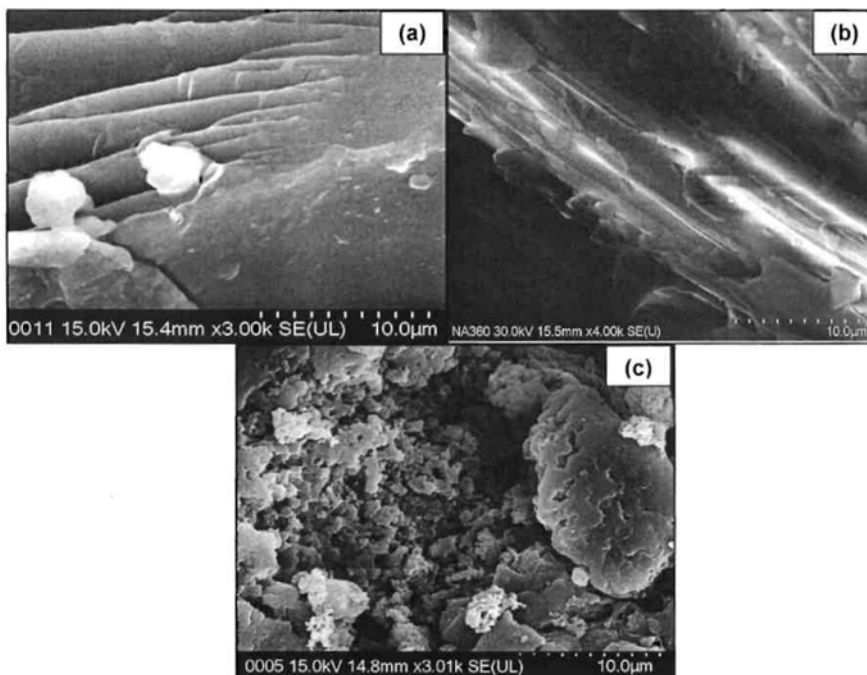


Fig. 3

