



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00029**

(22) Data de depozit: **23/01/2020**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/01/2024** BOPI nr. 1/2024

(41) Data publicării cererii:
30/07/2021 BOPI nr. 7/2021

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU CHIMIE ȘI
PETROCHIMIE - ICECHIM BUCUREȘTI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI, NR.202,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **SORESCU ANA ALEXANDRA,
STR.DR.OBEDENARU, NR.25, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **NUȚĂ ALEXANDRINA, ALEEA PLEȘEȘTI
NR.3, BL.Z 12, SC.3, AP.32, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ION RODICA MARIANA, STR. VOILA
NR. 3, BL. 59, SC.3, ET.1, AP. 36,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ION NELU, STR. VOILA NR. 3, BL.59,
SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 122439 B1; RU 2656667;
US 10035714 (B1)**

(54) **MICROCAPSULE FOTOCATALITICE DE ALGINAT
CU MAGNETITĂ ÎNCORPORATĂ ȘI PROCEDEU
DE OBȚINERE A ACESTORA**



RO 135105 B1

1 Inventția se referă la microcapsule fotocatalitice de alginat cu magnetită biosintetizată
încorporată cu aplicabilitate în industria farmaceutică, medicină, gospodărirea apelor uzate
3 pentru protecția mediului, precum și pentru aplicații în industria farmaceutică, medicină.

5 Statisticile ultimilor 20 de ani evidențiază că, în paralel cu creșterea populației lumii,
a avut loc o creștere simțitoare a utilizării produselor farmaceutice și de îngrijire personală.
Această tendință a avut ca urmare pătrunderea în mediul acvatic a diferiți micropoluanți la
7 nivele de concentrație situate între $\mu\text{g/L}$ și ng/L . Surse tipice de astfel de micropoluanți sunt
efluenții casnici, deșeurile din spitale, efluenții din industria farmaceutică și eliminarea
9 improprie a medicamentelor utilizate acasă. Datorită eficacității lor, biodisponibilității și rezis-
tenței la degradare, acestea devin compuși persistenți în fluxul apos. Tehnologiile actuale
11 de purificare a apei sunt costisitoare și energofage, de aceea creșterea eficienței în tratarea
apei, concomitent cu reducerea costurilor, reprezintă provocarea majoră a viitorului pentru
13 a combaterii efectele epuizării resurselor de apă potabilă. Tehnologiile alternative, bazate pe
lumină, care induc procese, cum ar fi: AOP's fotochimică care presupune O_3/UV , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$,
15 foto-Fenton ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$) sau bazate pe procese catalitice precum cataliza electrochimică
și fotocataliza, reprezintă o alternativă viabilă în procesul de distrugere a poluanților diver-
17 selor medicamente deversate în cursurile apelor .

19 Este cunoscută din brevetul **RO 122439 (B1)** obținerea unui material nanocompozit
pe bază de magnetită și zaharidă pentru aplicațiilor biomedicale, sinteza magnetitei se
realizează prin coprecipitare, la $80\text{-}120^\circ\text{C}$ timp de 10-24 h, din soluțiile precursorilor oxalat
21 feros și azotat feric.

23 De asemenea, este cunoscut din brevetul **RU 2656667** un procedeu de obținere a
magnetitei prin încălzirea la 70°C a unui amestec format din octadecen, oleat de fier (III),
acetilacetat de fier (III), acid oleic și oleat de sodiu timp de 30 min, apoi reîncălzire și
25 menținere la 320°C în atmosferă inertă, răcire la temperatura camerei și separarea cristalelor
de magnetită în izopropanol.

27 Este cunoscut din brevetul **US 10035714** utilizarea nanoparticulelor de magnetită
pentru obținerea de nanocompozite fluorescente și puncte cuantice de Cd(Se, S) cu aplicații
29 în fotodegradarea colorantului albastru de metilen, magnetita se obține prin metoda copreci-
pitării la 100°C , precursorii fiind clorura ferică și clorura feroasă, iar stabilizatorul de aglo-
31 merare a nanoparticulelor este oleatul de sodiu, nanoparticulele de magnetită rezultate se
spală cu apa deionizată, etanol și acetona și se separă prin ultrasonicare în prezență de
33 toluen.

35 Metodele și tehnicile clasice de separare (sedimentarea, filtrarea, centrifugarea, disti-
larea, extracția, absorbția, adsorbția) și-au arătat limitele și, de aceea, au apărut o serie de
noi metode de separare recuperative bazate pe utilizarea membranelor, cum sunt: micro-,
37 ultra-, hiper- și nano-filtrarea, electro-dializa și electro-ultrafiltrarea, pervaporația și pertracția.
În acest context, utilizarea nanoparticulelor magnetice (MNP), și în special a magnetitei
39 (Fe_3O_4), reprezintă o alternativă tehnologică importantă și interesantă în domeniul
separărilor. Pentru sinteza nanoparticulelor magnetitei au fost raportate numeroase metode,
41 cum ar fi co-precipitarea, descompunerea termică a precursorilor organici cu fier, metoda sol-
gel, metoda cu polioli, precipitarea în prezența surfactanților sau a polimerilor, inclusiv micle
43 inverse, sinteza template asistată de copolimeri, sinteza solvotermală.

45 Metodele chimice pe cale umedă sunt mai simple, mai eficiente și permit un control
apreciabil asupra compoziției, dimensiunii și formei nanoparticulelor. În principiu, la baza
acestora este coprecipitarea cu un hidroxid din soluții apoase conținând amestecul de ioni
47 Fe^{3+} și Fe^{2+} .

RO 135105 B1

Există câteva rapoarte despre îndepărtarea antibioticelor din apă, folosind microcapsule magnetice de alginat. Aceste sisteme magnetice cu alginat pot servi ca o sondă simplă și rentabilă pentru adsorbția/separarea antibioticelor, cu avantaje suplimentare de a fi ușor de fabricat și de a avea o stabilitate termică ridicată și rezistență mecanică [Konwar et al., RSC Advances, 2015].

Există o mulțime de studii în care magnetita poate fi sintetizată folosind diferite rute biologice, cu toate că extractul de plante este cel mai utilizat în sinteza verde, deoarece poate fi obținut cu ușurință, producție la scară largă, eficientă și eficientă în mediu [Irvani S., Green Chemistry, 2011]. În plus, extractele din plante pot acționa ca agenți reducători și stabilizatori în sinteza nanoparticulelor care s-ar putea datora prezenței fitochimice. Fitochimicele sunt compuși produși de planta în sine și acționează ca agenți reducători și de stabilizare a nanoparticulelor (alcaloizi, flavonoide, taninuri, terpenoide și carbohidrați). Diferite părți ale plantelor în sinteza Fe_3O_4 -NPs, cum ar fi frunzele, fructele, cojile de fructe, rădăcinile, semințele și etc. participă la sinteza nanoparticulelor.

Microcapsule magnetice de alginat sunt utilizate în special pentru aplicații biotehnologice pentru imobilizarea celulelor sau enzimelor. Microcapsulele pot avea dimensiuni între 25-60 μm și depinde de metoda folosită pentru prepararea lor [(Safarikova et al., Journal of biotechnology, 2003)]. Capacitatea alginatilor de a forma microcapsule a fost de asemenea verificată la încapsularea extractelor organice și a metalelor [Mimura H., et al., Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry (2001)]. Alginatul este un polizaharid natural extras din diverse specii de alge brune. Este format din copolimeri liniari compus din b-D-Mannuronat (M) și a-L-Guluronat (G), legată de legături b-1,4- și a-1,4-glicozidice. Unitățile M și G sunt organizate în blocuri homopolimerice M - M și G - G și blocuri M - G heteropolimerice. Blocurile GG sunt responsabile de procesul de gelificare (N. Nestle, Biotechnol. Bioeng., 1996). Se cunosc mai multe procedee utilizate pentru degradarea poluanților farmaceutici din apele reziduale.

Brevetul US 69692685 (B) descrie un procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită, care constă în amestecarea unei sări de fier precum oxalatul de fier (II) cu un alcool, acid carboxilic și o amină organică într-un solvent organic, urmată de refluxarea la 200-360°C, răcirea și precipitarea acestuia, după care produsul este dispersat într-un solvent pentru a obține nanocristalele.

Dezavantajele procedeele descrise în brevetele enumerate constau în aceea că: metoda de sinteză este laborioasă, are loc la temperaturi ridicate, utilizează materii prime corozive și solvenți organici toxici și se obțin nanoparticule cu dimensiuni neuniforme.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în degradarea medicamentelor folosite ca citostatice a căror reziduuri prezintă un pericol pentru mediu și om. Soluția problemei, o constituie realizarea unui material sub formă de microcapsule de alginat cu magnetită încorporată care sub influența radiației UV-Vis conduce la degradarea medicamentelor antitumorale.

Nanoparticulele de magnetită, conform invenției au fost sintetizate folosind o metodă coprecipitării modificată și apoi încorporate în matricea de alginat. Metoda coprecipitării constă în extracte apoase din plante cum ar fi fructe: cătină, acrișe, jujube, dovleac; legume: gulie verde, gulie roșie sau flori: albastrele, bujor alb, bujor roșu, salcâm, soc, siminoc, conținând fitocomponente cu caracter reducător, la temperatura de 60°C timp de 12 h, după operația de spălare cu apă distilată pentru îndepărtarea prafului, uscare, mărunțire și uscare la 40°C, urmată de măcinare pentru obținerea unei pudre care se transferă într-un vas ce conține apă distilată, pentru extragere la 4°C timp de 12 h, după care se filtrează. Filtratul cu fitocomponentele este stabil timp de 3 săptămâni la stocare la 4°C.

RO 135105 B1

1 Procedeul de coprecipitare modificat, are loc în mediu apos și constă în tratarea unui
2 amestec de precursori de Fe^{3+} și Fe^{2+} , în raport molar Fe^{3+}/Fe^{2+} de 1:2, astfel: se introduc
3 într-un vas 10-50 ml apă distilată, $1 - 10 \times 10^{-3}$ moli cristale de sulfat feros și $1 - 5 \times 10^{-4}$ moli
4 cristale de alaun feriamoniacal, se adaugă 10-50 ml extract apos, obținut prin metoda
5 coprecipitării prezentate mai sus, cu un conținut de 3-10% fitocomponente cu caracter
6 reducător, se încălzește la $60^\circ C$ timp de 15 min și se ajustează pH-ul pentru a se obține pH
7 10 cu soluție de amoniac 25%, pentru definitivarea reacției se menține masa de reacție la
8 o temperatură de $60^\circ C$ timp de 12 h, precipitatul rezultat se filtrează la temperatura camerei,
9 iar produsul obținut se spală pe filtru cu apă distilată și se usucă la vid timp de 6 h rezultând
10 o pulbere de culoare neagră de nanoparticule de magnetită. Nanoparticulele de magnetită
11 rezultate se folosesc pentru realizarea microcapsulelor de alginat cu fotocatalizator mag-
12 netită încorporat astfel: se amestecă 4-20 g de alginat de sodiu pulbere, 1-5 g de nano-
13 particule de magnetită pulbere în 25,0-160 ml în apă distilată și agitare puternică cu un
14 agitator mecanic timp de 0,5-3,5 h. Suspensia rezultată se introduce într-o soluție de clorură
15 de calciu, 200-1200 ml, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ prin picurare, rezultând microcapsule de alginat cu mag-
16 netită încorporată. Microcapsulele sunt lăsate în soluția de clorură de calciu timp de 24 h
17 pentru definitivarea reacției. Reticularea instantanee a lanțurilor de alginat prin ionii de calciu
18 împiedică nanoparticulele magnetice să iasă din microcapsule. Microcapsulele sunt spălate
19 de 3 ori cu apă distilată și păstrate într-o baie cu apă distilată, pentru a evita distrugerea
20 structurii lor interne.

21 Degradarea medicamentelor antitumorale se realizează astfel: într-un fotoreactor de
22 100 cm^3 cu manta dublă pentru răcire, se amestecă 50 cm^3 de soluție de epirubicină
23 $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ cu 0,1 g capsulele de fotocatalizator magnetic se agită și aerază înainte și în timpul
24 procesului fotocatalitic. Soluția se iradiază folosind o lampă de Xenon, care emite lumină UV-
25 vis. Temperatura soluției în timpul iradierii a fost menținută la $20^\circ C$. Se prelevează probe de
26 $1,0 \text{ cm}^3$ din suspensia apoasă la intervale de timp regulate în timpul iradierii și filtrate prin
27 filtre de seringă ($\varnothing = 0,2 \mu\text{m}$) pentru a îndepărta particulele de fotocatalizator sau izolate prin
28 separare magnetică. Soluția astfel separată se analizează cu spectrofotometru UV-Vis
29 pentru a urmări concentrația de medicament, în urma analizelor s-a constatat o degradare
30 în proporție de 70% a epirubicinei.

31 Invenția prezintă următoarele avantaje:

32 - precursorul de Fe^{3+} , sulfatul dublu de amoniu și fier, cristalizat cu 12 molecule de
33 apă, nu este toxic, fiind utilizat pentru tratarea apelor uzate;

34 - agentul reducător este furnizat de polifenoli din resurse vegetale, regenerabile,
35 netoxice;

36 - procedeul în ansamblul său asigură economii de timp și energie, comparativ cu
37 procedeele descrise în literatură, obținerea nanoparticulelor de magnetită realizându-se în
38 condiții blânde;

39 - utilizarea microcapsulelor de alginat cu magnetită încorporată oferă avantajele
40 biocompatibilității, simplitate și cost redus.

41 **Exemple**

42 *Obținerea extractului din fructe de cătină*

43 5 g fructe de cătină se spală cu apă și apoi cu apă distilată pentru îndepărtarea
44 prafului, se usucă, se taie în bucăți mici, se usucă la $40^\circ C$ și se macină. Din pudra astfel
45 obținută se iau 2,5 g care se transferă într-un pahar Erlenmayer ce conține 10 ml apă
46 distilată. Se lasă la extras la $4^\circ C$ timp de 12 h, după care se filtrează. Filtratul obținut este
47 stabil la stocare la $4^\circ C$ timp de 3 săptămâni.

 În maniera similară se obțin extracte din fructe de agrișe, jujube sau dovleac.

RO 135105 B1

<i>Obținerea extractului din rădăcina de gulie verde</i>	1
6 g rădăcină de gulie verde se spală cu apă și apoi cu apă distilată pentru îndepărtarea prafului, se usucă, se taie în bucăți mici, se usucă la 40°C și se macină. Din pudra astfel obținută se iau 2,5 g care se transferă într-un pahar Erlenmayer ce conține 25 ml apă distilată. Se lasă la extras la 4°C timp de 12 h, după care se filtrează. Filtratul obținut este stabil la stocare la 4°C timp de 3 săptămâni.	3 5
În maniera similară se obține extractul din gulie mov.	7
<i>Obținerea extractului din flori de albastrele</i>	
5 g flori de albastrele se spală cu apă și apoi cu apă distilată pentru îndepărtarea prafului, se usucă, se taie în bucăți mici, se usucă la 40°C și se macină. Din pudra astfel obținută se iau 2,5 g care se transferă într-un pahar Erlenmayer ce conține 25 ml apă distilată. Se lasă la extras la 4°C timp de 12 h, după care se filtrează. Filtratul obținut este stabil la stocare la 4°C timp de 3 săptămâni.	9 11 13
În maniera similară se obțin extracte din flori de salcâm, soc, plămânărică sau siminoc.	15
<i>Exemplu sinteza nanoparticulelor de magnetită</i>	
Într-un pahar Erlenmeyer se introduc 10 ml apă distilată și, sub agitare, 10 ⁻³ moli cristale de sulfat feros și 5 x 10 ⁻⁴ moli cristale de alaun feriamoniacal, se adaugă 10 ml extract apos de plante cu un conținut de 5% fitocomponente cu caracter reducător, se încălzește la 60°C timp de 15 min și se ajustează pH-ul la 10 cu soluție de amoniac 25%. Pentru definitivarea reacției se menține masa de reacție la 60°C timp de 12 h se obține o suspensie de culoare neagră, care se filtrează la temperatura camerei, iar produsul obținut se spală pe filtru cu apă distilată și se usucă la vid timp de 6 h. Într-un vas de 200 ml, se introduc 100 ml apă distilată, 8,0 g de pulbere de alginat de sodiu și 3 g nanoparticule de magnetită, cu agitare puternică cu un agitator mecanic timp de 1 h. Suspensia rezultată a fost adăugată prin picurare într-o soluție de clorură de calciu (400 ml, 0,5 mol L ⁻¹). Microcapsulele formate sunt lăsate în soluția de clorură de calciu peste noapte, pentru definitivarea reacției. Reticularea instantanee a lanțurilor de alginat prin ioni de calciu împiedică nanoparticulele magnetice să iasă din microcapsule, care se păstrează într-o baie cu apă distilată, pentru a evita distrugerea structurii interne.	17 19 21 23 25 27 29
Degradarea fotocatalitică a medicamentelor antitumorale se realizează astfel: într-un fotoreactor de 100 cm ³ cu manta dublă pentru răcire, se amestecă 50 cm ³ de soluție de deșeu de medicament antitumoral de tip epirubicină 1 · 10 ⁻⁴ M cu 0,1 g microcapsulele de fotocatalizator magnetic se agită și aerează înainte și în timpul procesului fotocatalitic. Soluția se iradiază folosind o lampă de Xenon, care emite lumină UV-vis. Temperatura soluției în timpul iradierii a fost menținută la 20°C. Se prelevează probe de 1,0 cm ³ din suspensia apoasă în perioade de timp regulate în timpul iradierii și filtrate prin filtre de seringă (0 = 0,2 μm) pentru a îndepărta particulele de fotocatalizator sau izolate prin separare magnetică. Soluția astfel separată se analizează cu spectrofotometru UV-vis pentru a urmări concentrația de medicament, în urma analizelor s-a constatat o degradarea în proporție de 70% a epirubicinei.	31 33 35 37 39 41

RO 135105 B1

Revendicări

1

3

1. Microcapsule de alginat cu fotocatalizator magnetită încorporat pentru degradarea fotocatalitică a medicamentelor antitumorale, **caracterizate prin aceea că**, conțin 4-20 părți de alginat de sodiu, 1-5 părți de nanoparticule de magnetită pulbere cu un conținut de 5% fitocomponente cu caracter reducător.

7

2. Procedeu de obținere a microcapsulelor de alginat cu fotocatalizator magnetită încorporat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, constă în tratarea unui amestec de precursori de Fe^{3+} și Fe^{2+} , în raport molar Fe^{3+}/Fe^{2+} de 1:2, cu extracte apoase obținute din resurse vegetal selectate dintre fructe: cățina, agrișe, jujube, dovleac, cum ar fi legume: gulie verde, gulie roșie sau cum ar fi flori: albăstrele, bujor alb, bujor roșu, salcâm, soc, siminoc, conținând fitocomponente cu caracter reducător, la o temperatură de $60^{\circ}C$, timp de 12 h, separarea nanoparticulele de magnetită prin filtrare, spălare și uscarea lor, urmată de amestecarea a 4...20 părți de alginat de sodiu pulbere cu 1...5 părți de nanoparticule de magnetită pulbere în 25...160 ml apă distilată și agitare puternică cu timp de 0,5...3,5 h, și introducerea într-o soluție de clorură de calciu, 200...1200 ml, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ prin picurare, rezultând microcapsule de alginat cu magnetită încorporată.

9

11

13

15

17

19

3. Procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că**, precursorul de Fe^{3+} este sulfatul dublu de fier și amoniu, cristalizat cu 12 molecule de apă.

21

23

4. Procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că**, agentul reducător este furnizat de polifenolii din resurse vegetale, regenerabile, netoxice, obținut prin uscarea resurselor vegetale la $40^{\circ}C$, măcinare pentru obținerea unei pudre și extragere în apă distilată la $4^{\circ}C$ timp de 12 h și filtrare.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 20/2024