



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00151**

(22) Data de depozit: **08.03.2012**

(41) Data publicării cererii:
29.11.2013 BOPI nr. 11/2013

(71) Solicitant:
• **ACADEMIA ROMÂNĂ - INSTITUTUL DE
CHIMIE MACROMOLECULARĂ "PETRU
PONI" IAȘI,**
ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ NR.41 A,
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **CIOLACU DIANA ELENA,**
ALEEA TRANDAFIRILOR NR.11, IAȘI, IS,
RO;
• **CAZACU GEORGETA, ȘOS.ȚUȚORA**
NR.9 B, BL.G 2, ET.3, AP.24, IAȘI, IS, RO

(54) **COMPOZIȚIE ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR
MATERIALE SUPERABSORBANTE PE BAZĂ DE ALCOOL
POLIVINILIC/LIGNINĂ**

(57) Rezumat:

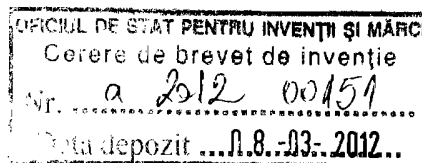
Invenția se referă la o compoziție și la un procedeu de obținere a unui hidrogel absorbant, pe bază de alcool polivinilic/lignină. Compoziția conform invenției este constituită din 50...90% lignină/rășină lignin epoxidică și 50...10% alcool polivinilic. Procedeu conform invenției constă din dizolvarea componentelor în părți egale, în 7 ml de soluție 9% NaOH, și adăugarea a 2 ml epiclorhidrină, după care amestecul rezultat se introduce într-un cristalizor acoperit, și se menține timp de 8 h, la

80°C, într-o etuvă, în final hidrogelul obținut se spală, pentru îndepărtarea componentelor nereacționate și a produșilor secundari, și se liofilizează, rezultând un produs adecvat pentru utilizare în domeniul farmaceutic, ca sistem de eliberare controlată a substanțelor farmacologic active.

Revendicări: 2



27



COMPOZIȚIE ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR MATERIALE SUPERABSORBANTE PE BAZĂ DE ALCOOL POLIVINILIC/ LIGNINA

Prezenta invenție se referă la un produs sub formă de hidrogel și la un procedeu de obținere a acestuia, cu utilizări în domeniul farmaceutic și medical. Sistemele polimerice reticulate chimic, pe bază de alcool polivinilic și lignină, se caracterizează printr-o capacitate mare de absorbție a apei sau a substanțelor farmacologic active.

Se știe că, în ultimii ani s-au realizat numeroase cercetări cu privire la obținerea de rețele polimerice realizate din polimeri sintetici și/sau naturali, cu scopul de a se obține hidrogeluri cu proprietăți asemănătoare celor ale țesuturilor umane (G.B. McGuinness, N.E. Vrana, Y. Liu, *Processing and fabrication technologies for biomedical hydrogels*, în *Biomedical hydrogels: Biochemistry, manufacture and medical applications*, Ed. S Rimmer, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK, 63-81, 2011).

Se cunoaște faptul că, în ultimii ani, alcoolul polivinilic (APV) simplu sau asociat cu alți polimeri, este tot mai mult utilizat în realizarea de biomateriale. Acesta este un polimer hidrofil cu caracteristici adecvate pentru aplicații biomedicale, cum ar fi un grad ridicat de

umflare, proprietăți de rehidratare, o bună permeabilitate a oxigenului, este un material elastic, biocompatibil, biodegradabil, cu caracteristici non-toxice, non-cancerigene și bioadesive. Printre aplicații se enumeră reconstrucția și/sau înlocuirea țesuturilor, înlocuirea cartilajelor articulare, proliferarea celulară, eliberarea controlată de medicamente, realizarea lentilelor de contact, bandaje în terapia arsurilor, etc. (B.V. Slaughter, S.S. Khurshid, O.Z. Fisher, A. Khademhosseini, N.A. Peppas, Hydrogels in Regenerative Medicine, *Adv. Mater.*, 21, 3307–3329, 2009; C.M. Hassan, N.A. Peppas, Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods, *Adv. Polym. Sci.*, 153, 37-65, 2000).

Sunt cunoscute, de asemenea, mai multe procedee de obtinere a hidrogelurilor pe bază de alcool polivinilic, acestea fiind reticularea fizică, prin ciclurile repetate de îngheț-dezghet, reticularea prin tehnica de iradiere cu radiații γ și reticularea chimică în prezența glutaralhidei, etilaldehidei, formaldehidei, acidului boric sau maleic, etc.

Brevetele **US 4472542**, **US 5288503** și **US 5981826** se referă la un proces de obținere a unui criogel din alcool polivinilic, prin cicluri succesive îngheț-dezghet.

Brevetul **US 0010712** relatează diverse metode de realizare a unor criogeluri pe bază de alcool polivinilic, cu rol de implanturi flexibile ce pot înlocui sau reconstrui discurile intervertebrale, însă pot fi utilizate și ca valve ale inimii, țesut esofagian, piele, corne, cartilaj, menisc sau tendoane.

Publicația **US 7235592** descrie o metodă de obținere a unor hidrogeluri din APV printr-un procedeu în două trepte, constând în cicluri termice repetate, urmate de o iradiere în stare umedă, cu un fascicul de electroni. Metoda conferă hidrogelurilor proprietăți fizice deosebite, care pot fi controlate prin modificarea concentrației de polimer, a ponderii de asociații fizice sau a cantității de radiație aplicată.

Brevetul **US 7731988** raportează diferite procedee de obținere ale unor hidrogeluri multi-polimer organizate din trei regiuni successive, cât și a compozițiilor acestora ce conțin polimeri hidrofilii (unul dintre aceștia fiind APV), copolimeri și/sau biopolimeri (chitosan, gelatină, acid hialuronic), care prezintă caracteristici diferite în funcție de locul de implantare ales.

Brevetul **US 0252800** prezintă un material sub formă de hidrogel realizat din alcool polivinilic și celuloză bacteriană, prin metoda ciclurilor repetate de temperatură joasă, cu

posibile utilizări pentru reconstrucția vaselor de sânge, arterelor coronariene, a valvelor cardiace, cartilajelor, pielii și a ligamentelor. Cererea de brevet **RO 126644** descrie un procedeu de obținere a unor geluri compozit pentru fabricarea filmelor antimicrobiene, pe bază de biocompozit bioceluloză - argint și alcool polivinilic, cât și un procedeu de obținere a unui placat sandwich din bioceluloză și APV în care suportul din bioceluloză este format din folii de bioceluloză a căror lipire/compactare se realizează ca urmare a imersării lor în soluție de APV, urmată presarea și uscarea pachetului.

Brevetul **RO 111541** se referă la o compoziție de gel pe bază de collagen și alcool polivinilic, care prezintă o capacitate mare de absorbție a apei, utilizat în cosmetică și farmacie.

Brevetul **US 5346935** descrie un hidrogel în a cărei compoziție intră alcool polivinilic, cât și unul sau mai mulți componenți capabili să rețină o cantitate însemnată de apă, cum ar fi acid hialuronic sau sarea sodică a acestuia, curdlan, etc. Brevetul **US 6139963** relatează procedeul de obținere a unor hidrogeluri din APV și polimeri sintetici (polietilen glicol și derivații acestuia) sau polizaharide (acid alginic, caragean, manan și chitosan), ce prezintă o capacitate excelentă de purificare prin aderarea microorganismelor pe suprafața lor.

Se cunoaște de asemenea că lignina este cel mai răspândit polimer aromatic natural, care prezintă o structură tridimensională complexă, constituită din unități fenilpropanice polimerizate.

Datorită capacității sale de a acționa ca material de umplere, ca agent de dispersie, liant, emulgator și chelator, lignina a fost investigată sub mai multe aspecte, în diferite domenii de aplicabilitate. Cu toate acestea, la scară industrială, este utilizată numai în scopul producerii de energie. Luând în considerare faptul că unele proprietăți ale materialelor polimerice pot fi îmbunătățite prin adăugarea de lignină sau derivați ai acesteia, cercetătorii au evidențiat potențialele beneficii în sănătate a ligninei, cum ar fi a capacității sale ridicate de a lega sarea de sodiu a acidului colic, a acțiunii ei antioxidante, antitumorale, antivirală, antibacteriană și antiparazitară (V. Ugartondo, M. Mitjans, M.P. Vinardell, Applicability of lignins from different sources as antioxidants based on the protective effects on lipid peroxidation induced by oxygen radicals, *Ind. Crop. Prod.*, 30, 184–187, 2009; V.

Ugartondo, M. Mitjans, M.P. Vinardell, Comparative antioxidant and cytotoxic effects of lignins from different sources, *Bioresour. Technol.*, 99(14), 6683–6687, 2008).

Brevetele **US 3929453** și **US 3813236** prezintă utilizarea ligninei în sisteme de eliberare controlată a diferitor substanțe farmacologic active.

Brevetul **US 4244728** prezintă o compoziție de gel pe bază de lignină alcalină, realizată prin reticulare chimică cu dialdehidă glutarică, formaldehidă, sau o combinație între epiclorhidrină și aldehide difuncționale, cu posibila utilizare ca purtător de pesticide.

În literatură nu sunt menționate studii care să se refere la obținerea hidrogelurilor din alcool polivinilic și lignină.

Problema tehnică propusă spre rezolvare de prezenta cerere constă în obținerea unui material absorbant pe baza de alcool polivinilic-lignină cu caracteristici de biomaterial, cu o gamă largă de aplicații în domeniul farmaceutic și medical.

Constituenții hidrogelului sunt alcool polivinilic (S.C. ROMACRIL S.A., Râșnov, Romania), lignina din lemn de plop (LL - ENEA, Italy) și din plante anuale (LP - GRANIT SA, Lausanne, Elveția), cât și o rășină lignin-epoxidică obținută din lignina din plante anuale (LE) prin reacția lignosulfonatului de amoniu cu epiclorhidrină, în prezența unei soluții de 35 - 40% NaOH, la 75°C, timp de 5 ore.

Hidrogelul absorbant pe bază de alcool polivinilic-lignină, conform invenției, constă în aceea că este constituit din 50...10% în greutate alcool polivinilic (APV) și 50...90% în greutate lignină/rășină lignin-epoxidică, iar procedeul de obținere, conform invenției, constă în aceea că se dizolvă părțile compoziției în 7 ml soluție de 9% NaOH, peste care se adaugă 2 ml epiclorhidrină, după care compozițiile rezultate se depun într-un cristalizator acoperit și se introduc în etuvă, la o temperatură de 80°C, timp de 8 h, iar la final hidrogelurile astfel obținute se spală o dată cu apă distilată fierbinte și de două ori cu apă distilată rece, pentru îndepărtarea componentelor nereacționate și a celor rezultate în urma reacției și se usucă prin liofilizare.

Materialul superabsorbant, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- este biodegradabil și biocompatibil,
- este ieftin, datorită prezenței ligninei ce se găsește în cantități uriașe în natură,
- este stabil în timp și prezintă proprietăți de rehidratare,
- are acțiune antioxidantă, antibacteriană și antiparazitară, datorită incorporării ligninei.

În continuare sunt redate exemple de realizare a invenției, cu referire și la datele prezentate în tabelele 1-3.

Exemplu 1. Se amestecă diverse porții de 50...10% în greutate alcool polivinilic (APV) și de 50...90% în greutate lignină din lemn de plop (LL), care se dizolvă în 7 ml soluție de 9% NaOH, peste care se adaugă 2 ml epichlorhidrină, sub agitare continuă. Se obțin diverse compoziții care sunt depuse într-un cristalizator acoperit care apoi sunt introduse în etuvă la 80°C, timp de 8 h. După reticulare, hidrogelurile obținute se spală o dată cu apă distilată fierbinte și de două ori cu apă distilată rece, pentru îndepărtarea componentelor nereacționate și a celor rezultate în urma reacției și se usucă prin liofilizare.

Exemplu 2.

Diverse compoziții sunt obținute prin amestecarea a unor proporții de 50...10% în greutate alcool polivinilic (APV) și de 50...90% în greutate lignină din lemn din plante anuale (LP). Peste amestec se adaugă 7 ml soluție de 9% NaOH și 2 ml epichlorhidrină, sub agitare continuă. Compozițiile obținute sunt reticulate în etuvă, la o temperatură de 80°C, timp de 8 h, după care sunt spălate cu apă distilată fierbinte și cu apă distilată rece și apoi usucate prin liofilizare.

Exemplu 3.

Se amestecă diverse porții de 50...10% în greutate alcool polivinilic (APV) și de 50...90% în greutate rășină lignin-epoxidică (LE), peste care se adaugă 7 ml soluție de 9% NaOH și 2 ml epichlorhidrină, și se introduce în etuvă la 80°C, timp de 8 h. După reticulare, hidrogelurile obținute se spală cu apă distilată fierbinte și cu apă distilată rece, și se usucă prin liofilizare.

Gradele de umflare ale hidrogelurilor au fost calculate cu formula: $Q_{max} = [(m - m_0)/m_0] \cdot 100$ (%), unde: m_0 - greutatea hidrogelului uscat (g), iar m - greutatea hidrogelului umflat (g).

Rezultatele obținute au demonstrat că o creștere a conținutului de alcool polivinilic din compoziția hidrogelurilor APV-LL determină o creștere a gradului de umflare a acestora (Tabel 1). De menționat, faptul că la prezența unor cantități mici de lignină în compoziția amestecurilor se înregistrează valori ale gradului de umflare al hidrogelurilor bicomponente comparabile cu cel al hidrogelului de APV. Materialele suprabsorbante astfel obținute sunt moi, elastice și prezintă o colorație maronie care se accentuează cu creșterea procentului de

lignină din amestec. În cazul hidrogelurilor ce conțin LP se înregistrează de asemenea, o creștere a gradului de umflare cu creșterea procentului de alcool polivinilic, însă și o scădere a valorilor acestui parametru, față de cele obținute în exemplul 1 (Tabel 2). Hidrogelurile obținute din APV-LE prezintă valori ale gradului de umflare cu atât mai mici cu cât cantitatea de rășină lignin-epoxidică din sistem crește (Tabel 3). În ceea ce privește randamentul de obținere a hidrogelurilor, acesta depinde de structura ligninelor modificate, înregistrându-se un maxim al acestuia pentru cazul compoziției ce conține lignină din lemn de plop (LL). În cazul ligninei nemodificate (LE) s-a înregistrat o scădere a randamentului de obținere a hidrogelurilor APV-LE cu creșterea conținutului de LE din probă.

Tabel 1. Caracteristicile hidrogelurilor pe baza APV - LL

Proba	APV	LL-APV-1	LL-APV-2	LL-APV-3	LL-APV-4	LL-APV-5	LL
APV, %	100	50	40	30	20	10	-
LL, %	-	50	60	70	80	90	100
Qmax, %	2526	2334	2286	2137	1651	1582	1285
η , %	75	78	82	85	90	94	98

Tabel 2. Caracteristicile hidrogelurilor pe baza de APV - LP

Proba	APV	LP-APV-1	LP-APV-2	LP-APV-3	LP-APV-4	LP-APV-5	LP
APV, %	100	50	40	30	20	10	-
LP, %	-	50	60	70	80	90	100
Qmax, %	2526	1937	1666	1499	1252	1144	1040
η , %	75	76	78	85	89	90	92

Tabel 3. Caracteristicile hidrogelurilor pe baza de APV – LE

Proba	APV	LE-APV-1	LE-APV-2	LE-APV-3	LE-APV-4	LE-APV-5	LE
APV, %	100	50	40	30	20	10	-
LE, %	-	50	60	70	80	90	100
Qmax, %	2526	1505	1437	1333	1135	909	-
η , %	75	62	68	54	46	39	-

Revendicări

1. Hidrogelul absorbant pe bază de alcool polivinilic-lignină, **caracterizat prin aceea că**, este constituit din 50...10% în greutate alcool polivinilic (APV) și 50...90% în greutate lignină/rășină lignin-epoxidică, părțile fiind exprimate în procente de greutate.
2. Procedeul de obținere a unui hidrogel absorbant pe bază de alcool polivinilic-lignină, **caracterizat prin aceea că**, se dizolvă părțile compoziției în 7 ml soluție de 9% NaOH, peste care se adaugă 2 ml epiclorhidrină, după care compozițiile rezultate se depun într-un cristalizator acoperit și se introduc în etuvă, la o temperatură de 80°C, timp de 8 h, iar la final hidrogelurile astfel obținute se spală o dată cu apă distilată fierbinte și de două ori cu apă distilată rece, pentru îndepărtarea componentelor nereacționate și a celor rezultate în urma reacției și se usucă prin liofilizare.