



MD 4106 B1 2011.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4106** <sup>(13)</sup> **B1**

(51) Int. Cl.: *A61K 33/38* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 47/44* (2006.01)  
*A61P 17/14* (2006.01)  
*A61P 21/00* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*B82B 1/00* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2010 0134 (22) Data depozit: 2010.12.03	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.04.30, BOPI nr. 4/2011
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: HAGIU Bogdan Alexandru, RO; SANDU Ion, RO; LUPAȘCU Tudor, MD; VASILACHE Violeta, RO; TURA Vasile, RO; MANGALAGIU Ionel, RO; SANDU Andrei Victor, RO; GONCIAR Veaceslav, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Procedeu de obținere a unei nanodispersii uleioase de argint injectabile**

(57) **Rezumat:**

1 Invenția se referă la medicină, și anume la un procedeu de obținere a unei nanodispersii uleioase de argint injectabile.

Procedeu include amestecarea în raport volumetric de 5:1 a uleiului de floarea-soarelui pentru uz injectabil cu o nanodispersie apoasă de argint coloidal cu dimensiunea particulelor de 5...10 nm, obținute din azotat de argint prin precipitare cu citrat de sodiu și stabilizate cu polivinilpirolidonă, totodată amestecarea se efectuează la agitare cu viteza de 300 rot./min

2  
5 timp de 15...20 min, după care se separă fracția apoasă, iar nanodispersia uleioasă cu concentrația de argint coloidal de 2,5...5,0 ppm se vacuumează la o presiune de 0,085 atm, temperatură de 75...80°C, timp de 20...30 min și se ambalează în fiole de sticlă.

10 Rezultatul constă în posibilitatea administrării pe cale injectabilă a nanodispersiei uleioase de argint.

15 Revendicări: 2

MD 4106 B1 2011.04.30

#### **(54) Process for the obtaining of an injection oil silver nanodispersion**

##### **(57) Abstract:**

1  
The invention relates to medicine, namely to a process for the obtaining of an injection oil silver nanodispersion.

The process provides for the mixing in a volume ratio of 5:1 of sunflower oil for injection with an aqueous colloidal silver nanodispersion with the size of particles of 5...10 nm, obtained from silver nitrate by precipitation with sodium citrate and stabilized with polyvinylpyrrolidone, at the same time the mixing is carried out under stirring at a speed of 300 vol./min within 15...20 min, then

2  
5 it is separated the aqueous fraction, and the oil nanodispersion with the concentration of colloidal silver of 2.5...5.0 ppm is vacuum-treated at a pressure of 0.085 atm, a temperature of 75...80°C, during 20...30 min and packed in glass vials.

10 The result consists in the possibility of administration of the oil silver nanodispersion by injection.

15 Claims: 2

#### **(54) Способ получения инъекционной масляной нанодисперсии серебра**

##### **(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к медицине, а именно к способу получения инъекционной масляной нанодисперсии серебра.

Способ предусматривает смешивание в объемном соотношении 5:1 подсолнечного масла для инъекции с водной нанодисперсией коллоидного серебра с размером частиц 5...10 нм, полученных из нитрата серебра при осаждении цитратом натрия и стабилизированных поливинилпирролидоном, причем смешивание осуществляется при перемешивании со скоростью 300

2  
5 об./мин в течение 15...20 мин, затем отделяется водная часть, а масляная нанодисперсия с концентрацией коллоидного серебра 2,5...5,0 ppm вакуумируется при давлении 0,085 атм, температуре 75...80°C, в течение 20...30 мин и упаковывается в стеклянные ампулы.

10 Результат состоит в возможности введения масляной нанодисперсии серебра путем инъекций.

15 П. формулы: 2

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină, și anume la un procedeu de obținere a unei nanodispersii uleioase de argint injectabile.

5 Este cunoscut că în tratamentele cicatrizante și regenerative ale tegumentelor piloase se utilizează o serie de sisteme pe bază de pansamente cu nanofibre pe diverse materiale polimerice naturale sau artificiale, cu comportare specifică a sistemelor microporoase, aero-difuzive, care conțin argint sub diferite forme biologice active (metal, cation sau oxid), precum și alte substanțe cu efect hemostatic și cicatrizant. Dintre materialele polimerice naturale utilizate ca suport matriceal pentru nanoparticulele de argint, fibrina – o proteină fibroasă, obținută din fibrinogen (produs de ficat), care favorizează vindecarea plăgilor, este des indicată în hemoragii capilare de suprafață, plăgi atone, arsuri întinse etc. [1].

10 Sistemele pe bază de materiale polimerice naturale au o serie de dezavantaje legate de compatibilitatea chimică, uniformitatea microstructurală și dispunerea componentelor în suportul de fibrină ca sistem material. Mai mult, sistemele compozite, obținute prin liofilizare, gelifiere sau amestecare în stare solidă, semifluidă sau pastă, au dezavantajele neuniformității distribuției principiilor active, utilizării unor principii biologice active incompatibile chimic, hidroscopicității ridicate și altele, reducând astfel efectul sinergic al unor componente.

15 Este de asemenea cunoscut sistemul nanodispers pe bază de argint sub formă de gel, obținut prin reducerea cationului de  $Ag^+_{(aq)}$  din soluții apoase de azotat de argint în prezența aminoalcoolor (dietanolamină sau trietanolamină) [2].

20 Cea mai apropiată soluție este sistemul nanodispers pe bază de argint sub formă de gel semisolid pe bază de argint coloidal (precipitat în soluții apoase) în concentrație de 0,001...1% și diverși adjuvanți ce măresc efectul terapeutic în aplicații topice [3].

25 Aceste sisteme au dezavantajul că se bazează doar pe acțiunea argintului coloidal în aplicații topice pentru tratarea leziunilor tegumentelor și mucoaselor, fiind exclusă administrarea injectabilă cu efect antimicrobian pentru pregătirea preoperatorie a țesuturilor sau pentru regenerarea profilactică a leziunilor musculare.

30 Problema pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unei nanodispersii biocompatibile de argint în ulei cu acțiune antibacteriană și regenerativă, care să permită administrarea injectabilă pentru pregătirea preoperatorie a țesuturilor sau pentru regenerarea leziunilor musculare și tratarea alopeciilor.

35 Problema se soluționează prin aceea că procedeul de obținere a unei nanodispersii uleioase de argint injectabile include amestecarea în raport volumetric de 5:1 a uleiului de floarea-soarelui pentru uz injectabil cu o nanodispersie apoasă de argint coloidal cu dimensiunea particulelor de 5...10 nm, obținute din azotat de argint prin precipitare cu citrat de sodiu și stabilizate cu polivinilpirolidonă, totodată amestecarea se efectuează la agitare cu viteza de 300 rot./min timp de 15...20 min, după care se separă fracția apoasă, iar nanodispersia uleioasă cu concentrația de argint coloidal de 2,5...5,0 ppm se vacuumează la o presiune de 0,085 atm, temperatură de 75...80°C, timp de 20...30 min și se ambalează în fiole de sticlă.

40 La realizarea procedurii conform invenției, se utilizează ca suport matriceal ulei de floarea-soarelui injectabil, respectiv de uz farmaceutic (ulei rafinat în prealabil neutralizat și sterilizat), în care se dispersează nanoparticule de argint, obținute din azotat de argint prin precipitare cu citrat de sodiu și stabilizat în sistem apos în prezența polivinilpirolidonei cu obținerea unei emulsii de apă în ulei. Din aceasta se obține nanodispersii uleioase de argint cu dimensiunea particulelor de maxim 10 nm.

45 Rezultatul constă în posibilitatea administrării pe cale injectabilă a nanodispersiei uleioase de argint.

Nanodispersia obținută conform invenției are o serie de avantaje, cum ar fi:

- 50 - administrarea pe cale injectabilă, care permite o remanență în țesuturi timp îndelungat, în comparație cu nanodispersiile apoase;
- are o înaltă biocompatibilitate cu țesuturile lezate;
- absorbția predominant locală permite utilizarea în scop profilactic sau terapeutic a unei cantități mici de nanodispersie, în comparație cu tratamentele pe cale orală;
- 55 - permite o regenerare rapidă a țesuturilor, lipsită de reacții adverse, întrucât prin stimularea celulelor stem mezenchimale se poate reface orice țesut;
- permite formarea precoce a țesutului de granulație, efect ce îl face util și în ingineria tisulară pentru pregătirea țesuturilor pentru grefare;

- în cazul tegumentelor piloase, administrarea subcutanată realizează un efect terapeutic scontat pentru toate formele de alopecie;

- are un efect sinergic cu alți componenți regenerativi cu mod de administrare topică;

5 - posedă fiabilitate sporită și eliberare graduală a argintului într-o doză optimă procesului regenerativ;

- are un preț de cost scăzut.

### *Exemplu de realizare*

10 Pentru obținerea unui kilogram de nanodispersie uleioasă pe bază de argint coloidal, se procedează în felul următor: în 1000 cm<sup>3</sup> ulei de floarea-soarelui injectabil (ulei rafinat în prealabil neutralizat și sterilizat), se dispersează prin agitare mecanică (300 rot./min) 200 cm<sup>3</sup> nanodispersie apoasă pe bază de argint, care conține circa 5 mg argint coloidal, obținut prin precipitarea cu o soluție alcoolică de citrat de sodiu a argintului din soluție apoasă de azotat de argint, aditivată cu 1 g de polivinilpirolidonă ca agent de suprafață. Pentru aceasta, în 200 cm<sup>3</sup> apă bidistilată se dizolvă 15 10 mg azotat de argint. În această soluție, după încălzirea ei până la 60...65°C, se adaugă sub agitare puternică 2 cm<sup>3</sup> soluție alcoolică de citrat de sodiu 1% și 1 g polivinilpirolidonă, după care sistemul microeterogen se agită cu 600 rot./min, timp de 10 min. Nanodispersia obținută se redispersează în 1000 cm<sup>3</sup> ulei de floarea-soarelui injectabil prin agitare mecanică (300 rot./min), timp de 15...20 min, după care se separă nanodispersia uleioasă de sistemul apos cu ajutorul unei palnii de separare. Emulsia astfel obținută se vacuumează, sub agitare ușoară, la 0,85 atm și 20 temperatura de 75...80°C, timp de 20...30 min.

Nanodispersia uleioasă se înfiolează în fiole de sticlă de 1,0, 2,0 și 3,0 g și se păstrează la temperaturi sub 10°C în cutii originale, ferite de lumină. Se agită înainte de injectare.

25 Argintul coloidal peliculizat cu polivinilpirolidonă, distribuit omogen în nanodispersie, permite o eliberare constantă în timp a principiului bioactiv, care stimulează o perioadă îndelungată celulele stem, argintul și ionii de argint asigurând o acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare și antialergică, care reduce riscul de infectare a plăgilor, îmbunătățind toleranța firelor de sutură.

30

### **(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. Fries D. Innerhofer P. Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. Current Opinion in Anaesthesiology 22 (2), 2009, p. 267- 274

2. JP 2009102716 A 2009.05.14

3. US 2010203088 A1 2010.08.12

### **(57) Revendicări:**

1. Procedeu de obținere a unei nanodispersii uleioase de argint injectabile care include amestecarea în raport volumetric de 5:1 a uleiului de floarea-soarelui pentru uz injectabil cu o nanodispersie apoasă de argint coloidal cu dimensiunea particulelor de 5...10 nm, obținute din azotat de argint prin precipitare cu citrat de sodiu și stabilizate cu polivinilpirolidonă, totodată amestecarea se efectuează la agitare cu viteza de 300 rot./min timp de 15...20 min, după care se separă fracția apoasă, iar nanodispersia uleioasă cu concentrația de argint coloidal de 2,5...5,0 ppm se vacuumează la o presiune de 0,085 atm, temperatură de 75...80°C, timp de 20...30 min și se ambalează în fiole de sticlă.

2. Procedeu, conform revendicării 1, în care nanodispersia apoasă de argint coloidal se obține prin precipitarea stoechiometrică la temperatura de 60...65°C cu soluție alcoolică de citrat de sodiu 1% a argintului din soluție apoasă de azotat de argint 0,005% aditivată cu polivinilpirolidonă 0,1, % în raport volumetric de 1:100 la agitare cu 600 rot./min, timp de 10 min.

**Șef Secție:**

COLESNIC Inesa

**Examinator:**

DUBĂSARU Nina

**Redactor:**

LOZOVANU Maria