



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00302**

(22) Data de depozit: **06/04/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2016** BOPI nr. **8/2016**

(41) Data publicării cererii:  
**30/10/2012** BOPI nr. **10/2012**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI" DIN  
IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ  
NR.41 A, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:  
• **CHIRIAC AURICA,  
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,  
IAȘI, IS, RO;**

• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU  
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,  
IS, RO;**  
• **NISTOR MANUELA TATIANA,  
STR.CUZA VODĂ, BL.41, SC.B, ET.2, AP.6,  
TÂRGU FRUMOS, IS, RO;**  
• **NEAMȚU IORDANA,  
STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,  
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 2009004747 (A1); US 2006/008500**

(54) **SISTEM POLIMERIC ÎN DISPERSIE APOASĂ SENSIBIL LA  
STIMULI DE pH ȘI/SAU TEMPERATURĂ**



# RO 127868 B1

1           Invenția se referă la un sistem polimeric în dispersie apoasă sensibil la stimulii pH și/sau  
temperatură, aplicat în dispozitivele tip senzor și la sistemele cu eliberarea controlată a  
3           medicamentelor.

5           Sinteza de copolimeri cu caracteristici proiectate pentru anumite aplicabilități, cum sunt  
sistemele polimerice active la stimuli cum sunt pH-ul și/sau temperatură, a căpătat în ultimii ani  
o atenție deosebită în contextul cercetării sistemelor tip senzor sau cu eliberare controlată a  
7           agenților terapeutici.

9           Sensibilitatea polimerilor la un număr mare de factori fizici ca: temperatură, pH, curent  
electric, concentrația de compuși organici și săruri în apă, îi face pe aceștia material promițător  
11          pentru diverse domenii de aplicații, ca microsenzori și componente de acționare în dispozitivele  
MEMS. Acești polimeri își schimbă volumul semnificativ ca răspuns la mici modificări ale  
13          parametrilor de mediu (temperatură, pH, lumină, curent electric, compoziție chimică și ioni  
specifici). Materialul polimeric folosit pentru a produce filmul senzor influențează proprietățile  
15          de detecție cum sunt selectivitatea, sensibilitatea și limita de detecție. El trebuie să fie capabil  
să ofere timpul de răspuns corespunzător, permeabilitatea și solubilitatea dorită, gradul de  
transparentă și duritatea corespunzătoare.

17          Proiectarea de matrice polimerice cu segmente hidrofile și hidrofobe, cu diferite  
funcționalități prezente de-a lungul lanțului macromolecular, constituie o premisă pentru  
19          cerințele impuse de sensibilitatea la factorii fizici, eliberarea controlată cu efect retard a  
principiilor active înglobate (prevenirea agregării, conservarea activității substanței înglobate,  
21          cinetica de eliberare), cât și pentru modelarea porozității și a dimensiunii porilor.

23          Poli(metacrilatul de 2-hidroxietyl) este un polimer neutru, biocompatibil, nebiodegradabil,  
ce intră în compoziția matricelor pentru încapsularea de substanțe active responsive la  
schimbări de parametri fizici sau cu caracter terapeutic.

25          Monomerul metacrilat de 2-hidroxietyl este utilizat în design-ul și sinteza de materiale  
biocompatibile. Includerea sa în diferite rapoarte în copolimer conduce la obținerea de materiale  
27          hemocompatibile, cu balanța hidrofilie/hidrofobie cerută de utilizare.

29          Polimerul conține grupe laterale polare hidroxietyl care se orientează pe suprafață, la  
imersarea în apă (sau în contact cu fluidele biologice) conferindu-i hidrofilie; ulterior polimerul  
se umflă și devine flexibil. Suprafața hidrofilă are o energie liberă interfacială joasă în contact  
31          cu fluidele din corp, ceea ce determină o tendință scăzută a proteinelor și celulelor din țesut să  
adere la aceste suprafețe. Poli(metacrilatul de 2-hidroxietyl) nu se degradează în condiții  
33          fiziologice, degradarea realizându-se prin reticulare cu agenți degradabili de către enzime, cum  
ar fi dextranul.

35          Poli(metacrilatul de 2-hidroxietyl) este reticulat prin copolimerizare cu reticulare  
concomitentă cu diferiți compuși polifuncționali ca: N,N'-metilenbisacrilamida, polietilen glicol  
37          diacrilat, tripropilen glicol diacrilat, și alți di- sau triacriilați sau metacriilați.

39          În documentul de brevet **US 7807473**, se prezintă o compoziție pentru un senzor în care  
filmul polimeric hidrofil poate fi o rețea de poli(metacrilat de 2-hidroxietyl). Documentul propune  
o metodă cantitativă de măsurare a concentrației speciilor chimice în soluția unei probe cu  
41          ajutorul unui film de hidrogel senzor. Filmul este preparat având o compoziție chimică ce  
cuprinde un indicator care își schimbă proprietățile optice în domeniul spectral ultraviolet, vizibil  
43          sau infraroșu apropiat, prin expunere la speciile chimice din soluția probei. Filmul este expus  
la o cantitate stabilită de probă în soluție. Concentrația speciilor chimice în soluția de probă este  
45          cuantificată folosind absorbanta medie măsurată în filmul senzor.

47          În **US 2009-0004747** se prezintă un senzor sub formă de film, pentru detectarea  
calitativă și cantitativă a clorului liber din apă, în care filmul este un polimer reticulat ce formează  
o matrice în care este încapsulat un indicator.

Un exemplu în literatura din domeniu o prezintă un senzor pentru apă/umiditate și amoniac, ce este format dintr-un hidrogel polimeric ca matrice reticulată pe bază de poli(metacrilat de 2-hidroxietyl) care încapsulează compuși de tipul 7,4'-dihidroxi flavilium și 7-(N,N-dietilamino)-4-hidroxi flavilium. Spectrele de absorbție și emisie ale compușilor de flavilium încapsulați sunt foarte dependenți de pH și astfel pot detecta foarte rapid amoniacul sau HCl. De asemenea, intensitatea emisiei prin fluorescență a cationului flavilium este deosebit de dependentă de conținutul de apă. Combinarea sensibilității de emisie a flavilium-ului cu abilitatea polimerului de a concentra apa din atmosfera înconjurătoare conferă acestui material utilitatea potențială de senzor de umiditate cu înaltă sensibilitate.

Poli(ortoesterii) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu catena macromoleculară cu legături chimice labile hidrolitic, în care degradarea polimerului poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța activă în matrice. În catena polimerului există legături esterice în poziție orto-, relativ stabile la pH neutru, dar care hidrolizează progresiv, mai rapid cu descreșterea pH-ului mediului înconjurător. Eliberarea unui principiu activ dintr-o astfel de matrice polimerică are loc prin erodare, nu prin difuzie. Hidrofobia ridicată și impermeabilitatea la apă a matricei reduc penetrarea apei în masă, permițând degradarea hidrolitică la suprafață.

Pentru anumite domenii de aplicații (materiale dentare, de precizie, etanșare, turnare), în procesul de sinteză sunt necesari monomeri care nu prezintă contracție volumetrică în polimerizare. În literatura științifică de specialitate sunt prezentate aplicațiile derivaților de ortoesteri ca monomeri în polimerizări cu contractare aproape nulă, pentru compoziții fără contractare, rășini de turnare, emailuri, lianți pentru carburanți solizi, materiale de amprentare, și cu expansiune pozitivă la polimerizare pentru: compozite dentare pentru umplutură, turnări de precizie, adezivi cu rezistență ridicată, materiale plastice pretensionate, elastomeri de etanșare. În structura chimică a spiro ortoesterilor se identifică patru atomi de oxigen legați la un atom de carbon, cu atomul de carbon comun la două cicluri. Expansiunea spiro ortoesterilor în polimerizare este atribuită deschiderii ciclului spiro, cu ruperea a două legături covalente și formarea unei noi legături.

Există referințe bibliografice în literatura de brevete, care se referă la aplicarea poli(ortoesterilor) în compoziții destinate matricelor polimerice care intră în structura senzorilor.

Astfel, **US 20080131909** se referă la senzori ionici selectivi, ce cuprind puncte cuantice capabile să măsoare selectiv ioni, de exemplu,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , în citosolul unei celule vii singulare. Senzorul cuprinde unul sau mai multe puncte cuantice, un colorant pH-responsiv, opțional o componentă selectivă ionic, cum ar fi un ionofor, elemente care sunt dispuse într-o matrice polimerică ce poate fi pe bază de poli(ortoesteri).

**US 20060008500** exemplifică un senzor implantabil pentru controlul sau inhibarea creșterii unui țesut. Senzorul este prevăzut cu o acoperire biocompatibilă care controlează sau inhibă creșterea de țesut pe/în jurul senzorului. Senzorul poate fi de presiune, poziție, chimic, temperatură sau curgere, introdus subcutanat, percutanat sau chirurgical într-un organ, țesut, lumen, temporar sau permanent, pentru profilaxie sau terapie, destinat monitorizării activității fiziologice a organismului. Acoperirea biocompatibilă este o matrice polimerică ce poate fi un poli(ortoester). Această matrice poate îngloba un medicament (sirolimus, steroid) sau o altă componentă activă. Poli(ortoesterii) cu tipuri specifice de dioli în catena principală, biodegradabili sau bioerodabili în mod predictibil, hidrofobi, cu aplicații biomedicale (dispozitive de eliberare controlată a substanțelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile), sunt prezentați, de asemenea, în literatura de brevete.

Brevetul **US 6258895** prezintă sinteza de polimeri cu grupări repetabile spiro ortoesterice, cu aplicabilitate la compozitele dentare de umplutură.

# RO 127868 B1

1 În **US 20080033140** polimerii poli(ortoesterici), ca și compuși biodegradabili, și com-  
pozițiile ce îi includ sunt utili pentru aplicații ca dispozitive medicale și compoziții farmaceutice,  
3 cu viteză apreciabilă de hidroliză (utilă în aplicațiile care necesită biodegradare și/sau bio-  
erodare), fără a fi necesară doparea cu substanțe bazice sau acide (de exemplu, lactide și/sau  
5 glicolide), pentru a stimula hidroliză.

7 **US 7070590** descrie dispozitive pentru eliberarea controlată de medicamente cu  
microcip, formate dintr-un substrat care include cel puțin două rezervoare și un sistem de  
9 eliberare bioerodabil, care poate fi un poli(ortoester) dispus în rezervoare. Moleculele sunt  
eliberate din rezervoare în mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervorului.

11 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este realizarea unui sistem polimeric  
sintetizat dintr-un amestec pe bază de spiro ortoester și un monomer metacrilic, sensibil la  
13 stimuli de pH și/sau temperatură, care oferă o mai bună retenție/eliberare a principiilor active  
înglobate, cât și prevenirea agregării acestora.

15 Sistemul polimeric sensibil la stimuli de pH și/sau temperatură, conform invenției,  
înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este sintetizat prin copolimerizarea în dispersie  
17 apoasă cu 0,377...1,9 mmoli 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan, 0,92 mmoli  
reprezentând 6,6 % față de monomeri agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu, și 0,267 g  
19 reprezentând 6,6 % față de monomeri, coloid de protecție poli(alcoolvinilic) în 30 ml apă; în faza  
a doua se adaugă 0,178 mmoli, reprezentând 1,25 față de monomeri inițiator radicalic acid 4,4-  
21 azo-bis-cianovaleric dispersat în 0,030...0,027 moli metacrilat de 2-hidroxietyl și 20 ml apă,  
pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 8%.

23 Sistemul polimeric sensibil la stimuli de pH și/sau temperatură, conform invenției,  
prezintă următoarele avantaje:

25 - prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura copolimerului conduce la  
matrice responsive față de stimulii pH și/sau temperatură pentru senzori, și o mai bună  
retenție/eliberare a principiilor active înglobate, cât și prevenirea agregării acestora;

27 - selectarea derivatului ortoester cu configurația 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]  
conduce la proiectarea de proprietăți termice și mecanice în legătură cu aplicabilitatea;

29 - selectarea amestecului de monomeri cu anumite funcționalități permite modelarea  
dimensiunii porilor și a porozității, respectiv, o capacitate de adsorbție a apei reglabilă, în  
31 legătură cu aplicabilitatea;

33 - se obține printr-un proces ecologic, fără emanații toxice, sigur în exploatare și aplicat  
pe instalații existente;

35 - se obține printr-un proces care necesită un număr redus de faze tehnologice.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

## Exemplu

37 Într-o instalație de laborator în sine cunoscută, compusă dintr-un vas de reacție de  
100 ml, cu fund rotund și trei găuri, echipat cu agitator, condensator de reflux și termometru,  
39 plasat în baia de apă pentru încălzire, în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-  
oxaspiro[5.5]undecan (U) în proporție de 0,08...0,4 g (corespunzător 0,377...1,9 mmoli), 0,267  
41 g agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu (0,92 mmoli, coresponzător 6,6% față de monomeri)  
și 0,267 g poli(alcool vinilic) ( $M_w = 120000$  Da, grad de hidroliză = 88) (coresponzător 6,6% față  
43 de monomeri), drept coloid de protecție, dispersați în 30 ml apă, sub agitare la 180 rot/min. Se  
încălzește sistemul la 80°C, menținând sub agitare. Când temperatura de reacție atinge  
45 valoarea de 80°C, în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic acid 4,4'-azo-  
bis-cianovaleric (0,178 mmoli, 1,25% față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietyl  
47 (HEMA) adăugat în proporție de 3,92...3,60 g (corespunzător 0,030...0,027 moli) și 20 ml apă.  
Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 8%. Se continuă reacția  
49 pentru durată totală de 6 h, sub agitare la 180 rot/min, la 80°C; în final se răcește amestecul de  
reacție, menținând agitare.

# RO 127868 B1

Rezultă un copolimer solid, dispersat în mediul de reacție, care se separă prin decantare și se spală repetat cu apă distilată în exces, pentru îndepărtarea reactanților nereacționați. Spălarea se realizează până când analiza prin spectroscopie UV a apelor reziduale nu indică prezența monomerilor sau a auxiliarelor din reacție. Urmează evaporarea în vid de 40 mbar și la temperatură scăzută, de -50°C, prin liofilizare, timp de 24 h. Copolimerul se păstrează în excicator de vid, în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare (structuri responsive pentru senzori, încapsulare de substanțe bioactive).

În legătură cu aplicabilitatea ca matrice pentru obținerea de senzori sau biomateriale, copolimerul sintetizat este testat din punct de vedere al stabilității termice, al capacității de adsorbție/incapsulare de substanțe active, dimensiuni medii și caracteristici electrice ale particulelor de copolimer în dispersie apoasă. În tabelul 1 sunt înregistrate datele de analiza termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate), gradul de umflare la echilibru, diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta și conductivitatea electrică, pentru copolimerul sintetizat P(HEMA-co-U) cu U = 1,9 mmoli în compoziție.

Analizând rezultatele, se observă că, în intervalul de descompunere termică de 30...580°C, copolimerul sintetizat P(HEMA-co-U) prezintă două trepte de descompunere: prima etapă are pierderi în greutate mai mici, în timp ce a doua etapă decurge cu pierderi în greutate mai mari, respectiv, reziduu mai mic.

Tabelul 1

*Unele proprietăți fizice ale copolimerului sintetizat P(HEMA-co-U) cu 1,9 mmoli U în compoziție*

Analiza termogravimetrică a)	Treaptă de descompunere	Temperaturi caracteristice <sup>x)</sup>			Δ W, %
		T <sub>i</sub> (°C)	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	
	I	260	309,4	327	22,18
	II	327	423,7	472	62,10
Grad umflare la echilibru, % <sup>b</sup>	41				
Diametru hidrodinamic mediu, nm	394				
Indice de polidispersitate PDI <sup>c)</sup>	0,204				
Potențial zeta, mV <sup>d)</sup>	- 25				
Conductivitate electrică, mS/cm	0,676				

a) Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30...580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/min X) T<sub>i</sub>, T<sub>m</sub>, T<sub>f</sub> - temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică; ΔW - pierderi în greutate pe intervalul T<sub>i</sub> - T<sub>f</sub>.

b) Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric, prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH = 7,2; 25°C; 48 h.

c) Reflectă caracterul monodispers, ca dimensiune, al probei.

d) Determinat la pH 5,5 și 25°C.

În tabelul 2 se prezintă analizele ce reflectă caracterul senzitiv la stimuli de pH și/sau temperatură al copolimerului poli(HEMA-co-U) pentru valorile limită maximă și minimă de U adăugat în sinteză (U = 0,377 mmoli și U = 1,9 mmoli), și anume: variația razei hidrodinamice a particulelor de copolimer sintetizat poli(HEMA-co-U) cu pH-ul mediului, și a dimensiunii particulelor, cu creșterea temperaturii de la 22 la 40°C.

Caracter sensibil la stimuli de pH și/sau temperatură  
al copolimerului poli(HEMA-co-U)

Proprietate	U = 0,377mmoli	U = 1,9 mmoli
pH sensibil	Raza hidrodinamică maximă <sup>x)</sup> , nm	
	1052 la pH = 7,1	1440 la pH = 8,4
T°C sensibil, domeniul de temperatura analizat = 24 → 40	Dimensiune particule <sup>x)</sup> , nm	
	205 → 185	285 → 302

x) - metoda de determinare bazată de difuzia luminii laser

# RO 127868 B1

## Revendicare

1

Sistem polimeric în dispersie apoasă pe bază de poli(ortoester) și metacrilat de 2-hidroxietyl, sensibil la stimulii pH și/sau temperatură, **caracterizat prin aceea că** este sintetizat prin copolimerizarea în dispersie apoasă cu 0,377... 1,9 mmoli 3,9-divinil- 2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan, 0,92 mmoli reprezentând 6,6% față de monomeri agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu, și 0,267 g reprezentând 6,6% față de monomeri coloid de protecție poli(alcoolvinilic) în 30 ml apă; în faza a doua se adaugă 0,178 mmoli, reprezentând 1,25 față de monomeri inițiator radicalic acid 4,4-azo-bis-cianovaleric dispersat în 0,030...0,027 moli metacrilat de 2-hidroxietyl și 20 ml apă, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 8%.

3

5

7

9

11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 377/2016