



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00371**

(22) Data de depozit: **24/05/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/12/2016** BOPI nr. **12/2016**

(41) Data publicării cererii:
28/06/2013 BOPI nr. **6/2013**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",
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;**

• **NEAMȚU IORDANA,
STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO;**

• **NISTOR MANUELA TATIANA,
STR.CUZA VODĂ, BL.41, SC.B, ET.2, AP.6,
TÂRGU FRUMOS, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 2008033140 (A1); US 70707590 (B1)

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNEI STRUCTURI POLIMERE CU
SENSIBILITATE TERMICĂ**



Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unei structuri polimere cu sensibilitate termică, în vederea obținerii unor sisteme cu caracteristici de senzori termici, sau ca matrice pentru înglobarea de substanțe bioactive cu eliberare controlată a acestora.

Sinteza de structuri polimere sensibile la temperatură, cu caracteristici proiectate pentru anumite aplicabilități, ca matrice cu capacitatea de a îngloba substanțe active sau bioactive, a căpătat în ultimii ani o atenție deosebită în contextul cercetării sistemelor miniaturizate tip senzor, sau cu eliberare controlată a agenților terapeutici.

Polimerii sensibili la temperatură suferă o modificare a proprietăților fizice în prezența unor stimuli externi de natură termică. Abilitatea de a suferi astfel de modificări ale proprietăților sub acțiunea unor factori externi în general ușor de controlat pune această clasă de polimeri în categoria „materialelor inteligente”. Această schimbare a proprietăților fizice poate fi exploatată într-o serie de tehnici analitice, în special în separarea chimică. Polimerii termosensibili pot fi utilizați într-un număr variat de aplicații biomedicale: eliberare controlată a principiilor active, ingineria tisulară, tehnici moleculare biofuncționale etc. Aceste structuri polimere manifestă la o anumită temperatură un fenomen de separare din starea de soluție sau solidificare. Acest prag este numit temperatură critică inferioară a soluției LCST. Astfel, la o valoare a temperaturii sub valoarea temperaturii critice inferioare a soluției, polimerii sunt solubili, devenind hidrofobi și insolubili la creșterea temperaturii peste valoarea punctului critic, unde prezintă aspect de gel. Polimerii ce conțin un număr mare de grupări hidrofile sunt solubili în apă, în timp ce polimerii care conțin mai multe grupări hidrofobe sunt insolubili în apă. Sensibilitatea la temperatura negativă determină o bună solubilitate a polimerilor în apă la temperaturi scăzute datorită grupărilor hidrofile; la creșterea temperaturii peste valoarea temperaturii critice, datorită intensificării interacțiunilor hidrofobe, apare colapsarea, care va determina și o separare de fază în soluția de polimer. Temperatura critică inferioară a soluției LCST poate fi definită și ca temperatură critică la care soluțiile de polimeri prezintă separare de fază. Sub LCST, termenul entalpic, ce se datorează legăturilor de hidrogen care apar între polimeri și moleculele de apă, este responsabil pentru solvirea polimerului. Când temperatura crește peste LCST, termenul entropic (datorat interacțiunilor hidrofobe) domină, determinând precipitarea polimerilor. LCST a polimerilor în soluții apoase poate fi modulată prin încorporarea de grupe hidrofile sau hidrofobe. Spre exemplu, când N-isopropil acrilamida (NIPAAm) este copolimerizată cu monomeri hidrofilii, precum acrilamida (AAM), LCST crește la 45°C, când se încorporează 18% AAM, în vreme ce LCST scade la 10°C, când se adaugă 40% comonomer hidrofob N-terț-butilacrilamida. Cei mai reprezentativi polimeri ce prezintă LCST aparțin familiei poli(acrilamidelor N-substituite). Dintre aceștia, cel mai investigat este PNIPAAm, deoarece prezintă un LCST aproape de temperatura corpului uman.

Alt polimer utilizat în aplicații biomedicale este poli(N, N'-dietil acrilamida), ce prezintă un LCST în domeniul de temperatură 26...35°C. Polimerii ce prezintă LCST au fost testați ca matrice pentru eliberarea controlată a medicamentelor, precum și ca sisteme cu regim pulsatil de eliberare a medicamentelor, datorat schimbărilor de temperatură. Pentru obținerea unor astfel de sisteme, sunt necesare materiale polimere (cu porozitate internă minimă care să asigure o distribuție uniformă a medicamentului în matrice, cu contact particulă-particulă minim) și metode de sinteză care să producă dispozitive cu profil de eliberare corespunzător, tip liniar, fără descompunerea principiului bioactiv.

Astfel, în cererea de brevet **US 6103865 (A)** - 2000-08-15 se descriu metodele de obținere a unui polimer pH sensibil, ce conține grupe sulfonamide, care produc modificări de proprietăți fizice, cum ar fi umflarea și solubilitatea, depinzând de pH-ul la care va fi utilizat pentru eliberare controlată, biomaterial, senzor etc. Polimerii sensibili la pH au fost obținuți prin introducerea de grupe sulfonamide în diferiți polimeri cu grupe hidrofile ca acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, acidul acrilic, N-isopropilacrilamida, sau copolimeri ai acestor monomeri. Acești polimeri sensibili la pH pot avea structură liniară, pot fi copolimeri grefați, hidrogeluri sau rețele polimere interpenetrante.

În cererea de brevet **US 5057560 (A)** - 1991-10-15 se descriu metodele de obținere a unui copolimer termotrop pe bază de N,N-dimetilacrilamidă și metoxi-etil (met)acrilat. Polimerii liniari prezintă în apă o temperatură critică de solubilitate inferioară (LCST) în intervalul 0...70°C. Umflarea în apă a polimerilor reticulați este puternic dependentă de temperatură, și gelul prezintă o tranziție clară de la structura transparentă la structura opacă. Noii polimeri sunt utili în obținerea de sisteme de eliberare a medicamentelor, în procesele de adsorbție și extracție, și ca și termometrii calitativi, senzori termici.

Multe soluții de polimeri prezintă punct de turbiditate care apare la o anumită temperatură, peste/sub care polimerii sunt solubili și soluțiile sunt clare, sau sub/peste care polimerii devin insolubili și soluțiile devin opace. În majoritatea sistemelor polimer-solvent solubilitatea descrește cu diminuarea temperaturii, dar în anumite cazuri în care sunt implicați polimeri polari, apare efectul contrar, și polimerii precipită brusc la creșterea temperaturii punctului de turbiditate sau LCST. Dacă această tranziție de la clar la opac, datorită contracției, apare la o temperatură suficient de joasă și este reversibilă, soluțiile sau gelurile respective se aplică la obținerea de sisteme termosensibile, pentru eliberarea medicamentelor.

Astfel de soluții polimerice care prezintă tranziții de fază ce au loc la temperatură joasă au fost prezentate și în brevetele **JP85-190444**, **85-208336** și **86-66707**. Acestea constau în soluții apoase sau geluri de poli(N-isopropil acrilamidă) și copolimeri pe bază de N-isopropil acrilamidă/N-metilolacrilamidă sau copolimeri pe bază de pirolidil sau piperidil acrilamidă. În afară de aceste acrilamide, se descriu și alți polimeri pe bază de N-iso, N-n-, N-ciclopropilacrilamidă și metacrilamidele corespunzătoare, ca și N,N-dimetilacrilamidă ca acrilamidă disubstituită.

În brevetul **US 343979** se descrie obținerea de copolimeri liniari sau sub formă de hidrogeluri pe bază de N, N-dimetilacrilamidă (DMA) cu alchil- sau alcoxi-alchil acilați cu o tranziție puternică de la clar la opac, dependentă de temperatură, și LCST în apă scăzut. Astfel, copolimerii pe bază de DMA (care este foarte hidrofil, dar al cărui homopolimer nu formează el singur soluții apoase termoreversibile), în combinații cu metoxietil acrilat sau metacrilat, formează copolimeri care, în soluții apoase sau geluri, prezintă LCST și punct de turbiditate dependent de temperatură.

Poli(ortoesterii) sunt o altă clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu catenă 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 poate avea loc atât prin erodare, cât și prin difuzie. Hidrofobia ridicată și impermeabilitatea la apă a matricei reduc penetrarea apei în masă, permițând degradarea hidrolitică doar la suprafață. Reglarea vitezei de degradare se poate controla prin folosirea de dioli cu diferite lungimi ale lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de excipienți acizi sau bazici. Astfel, în funcție de viteza de erodare, structurile polimeri încărcate cu compus bioactiv pot elibera medicamentul cu viteză constantă, fără întreruperi semnificative. Totodată, selectarea unui derivat spiro-ortoester, cu o anumită configurație a diolului inițial, conduce la capacitatea de a regla proprietățile termice și mecanice. Un diol rigid va genera un material cu temperatura de tranziție sticloasă T_g mare, în timp ce diolii flexibili produc materiale cu T_g scăzut, ușor prelucrabili la temperatura camerei. În acest sens, poli(ortoesterii) pot fi dispozitive solide sau semisolide. Avantajul este că, utilizând ca agent de reticulare un derivat spiro-ortoesteric, se pot obține geluri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată, și cu sensibilitate la pH.

În literatura de specialitate sunt prezentate aplicații ale derivaților care includ spiro-ortoesteri ca și comonomeri în procese de polimerizare, pentru: compoziții fără contractare, rășini de turnare, emailuri, lianți, pentru carburanți solizi, materiale de amprentare, și cu expansiune pozitivă în 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 studii de analiză a biocompatibilității și toxicității *in vitro* și *in vivo* a unor sisteme pe bază de rășini epoxidice și monomeri derivați spiro-ortoesteri, expandabili în reacțiile de polimerizare cu fotoinițiere, și utilizarea lor potențială pentru compozite dentare. Poli(ortoesterii) sunt prezentați în literatura de specialitate pentru aplicații biomedicale (dispozitive de eliberare controlată a substanțelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile). Aceștia încorporează diferite tipuri de dioli în catena principală, care conferă în mod predictibil bioerodabilitate. De asemenea, poli(ortoesterii) sunt utilizați ca și coparticipanți în procese de polimerizare, pentru diminuarea împachetărilor lanțurilor polimerice și generarea de rețele „afânate” pentru compuși macromoleculari.

În brevetele **US 3621034** (1971), **US 3161619** (1964) și **US 3968084** (1976) se prezintă sinteza de derivați de tetraoxaspiro [5,5]undecan și utilizarea lor ca agenți de stabilizare la degradarea oxidativă și termică, sau de tratare în scopul obținerii de rășini epoxidice reticulate. Procedeele prezentate au dezavantajul că, din cauza caracterului exoterm al reacției de tratare, durata de depozitare (păstrare) este redusă, iar amestecarea nu este posibilă decât la scurt timp, și ulterior este dificilă prelucrarea în stare omogenă.

Brevetul **WO/1995/003310** se referă la o compoziție pe bază de spiro-ortoester ca material de formare, etanșare, adeziv și acoperire, dar și ca material pentru filme de protecție sau de formare a imaginilor (cerneluri sau spacer pentru ecrane sensibile la atingere), cu rezistență termică și raport de expansiune volumetrică mare în urma reacției de tratare, cu contractare redusă, aplicabilă în domenii în care acuratețea dimensională este strictă.

Utilizarea spiro-ortoesterilor în compoziții reticulabile, ca auxiliar de tratare, este descrisă în brevetele **US 6231978** (1999), **6191230** (1999) și **6127482** (1999). În **US 2009/0312466** se prezintă utilizarea unui derivat spiro-ortoesteric (2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)-dietanol ca stabilizator pentru compoziții pe bază de rășini poliacetalice.

Interesul în sinteza de polimeri sintetici biodegradabili pentru eliberarea controlată a agenților terapeutici este evidențiat de numeroase brevete; aceștia includ și poli(ortoesteri) biodegradabili sau bioerodabili, hidrofobi, care asigură matricea în compoziții bioactive, pentru administrarea cu viteză controlată a medicamentului. Astfel de compuși sunt prezentați în brevetele **US 4093709** (1978), **4131648** (1978), **4138344** (1979) și **4180646** (1979).

În **US 2008/0033140** (2008) poli(ortoesterii), ca și compuși biodegradabili, și compozițiile ce includ acești polimeri sunt recomandați pentru compoziții farmaceutice, cu viteză apreciabilă de hidroliză (utilă în aplicații care necesită biodegradare și/sau bioerodare), fără a fi necesară doparea cu substanțe bazice sau acide (de exemplu, lactide și/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza.

US 7070590 (2006) prezintă compoziții de eliberare controlată de medicamente, care includ un microcip, formate dintr-un substrat cu cel puțin două rezervoare, și un sistem de eliberare bioerodabil, care poate fi un poli(ortoester) prezent în rezervoare. Moleculele bioactive sunt eliberate din rezervoare în mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervorului.

Există referințe bibliografice în literatura de brevete, care se referă și la aplicarea poli(ortoesterilor) în compoziții destinate matricelor polimerice, și care intră în structura senzorilor. US 2008/0131909 se referă la senzori selectivi ionici care permit măsurarea selectivă a ionilor de Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ . Senzorul cuprinde elemente care sunt dispuse într-o matrice polimerică ce poate fi pe bază de poli(ortoesteri).	1
US 2009/0155183 descrie o structură senzitivă pentru detecția de dioli și carbohidrați, de exemplu, glucoza; matricea polimerică include poli(ortoesteri), o componentă chelatoare care leagă analitul, și o componentă care emite sau absoarbe fotoni de o anumită lungime de undă, în prezența sau absența analitului.	3
Problema pe care o rezolvă invenția este de realizare a unui procedeu de sinteză a unei structuri polimere cu sensibilitate termică, printr-o reacție de copolimerizare radicalică, cu parametri prestabiliți, și care extinde gama de matrice polimerice pentru senzori și biomateriale.	5
Procedeu de sinteză a structurii polimere cu sensibilitate termică, conform invenției, se realizează printr-o reacție de copolimerizare radicalică a 14,43 g, corespunzătoare la 0,1456 moli de N,N-dimetilacrilamidă, și 6 g corespunzătoare la 0,0282 moli de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecani (U), sau aflate la un raport gravimetric între N, N-dimetilacrilamidă și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan de 2/1 + 4/1, în prezență de 0,06 g corespunzătoare la 0,248 mmoli de peroxid de benzoil, ca inițiator, și dimetilacetamidă, ca mediu de reacție, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 40%, în regim dinamic, cu agitare magnetică de 240 rot/min, la o temperatură de 75°C, un timp de 8...12 h, urmată la final de purificarea prin liofilizare a structurii polimerice rezultate.	7
Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:	9
- este un procedeu ecologic, fără emanații toxice;	11
- este simplu de realizat și aplicat pe instalații existente, sigur în exploatare;	13
- necesită un număr redus de faze tehnologice;	15
- prin selectarea spiro-ortoesterului cu o anumită configurație a diolului, se pot obține structuri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată și cu sensibilitate la pH;	17
- prin utilizarea N,N-dimetilacrilamidei se pot obține structuri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu LCST proiectat și cu sensibilitate la temperatură;	19
- prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura copolimerului asigură condiții mai bune pentru: retenția compusului bioactiv, activitatea și cinetica de eliberare a principiilor active înglobate, cât și pentru prevenirea agregării acestora;	21
- selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii porilor și a porozității, respectiv, o capacitate de adsorbție reglabilă a solventului (apă, etilen-glicol etc.).	23
Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.	25
Exemplu	27
N,N-dimetilacrilamida (14,43 g, corespunzătoare 0,1456 moli) și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (U) (6 g corespunzătoare 0,0282 moli) se dizolvă în 40 ml etilen-glicol, ca mediu de reacție. Soluția se agită până la omogenizarea completă a componentelor, apoi se ridică temperatura la 75°C. Când regimul termic a fost stabilit, se adaugă peroxidul de benzoil ca inițiator (0,06 g corespunzătoare la 0,248 mmoli dizolvate în 10 ml dimetilacetamidă). Soluția se menține sub agitare magnetică (240 rpm) timp de 8...12 h, până la definitivarea completă a reacției de copolimerizare.	29
În final, copolimerul astfel obținut se scoate din vasul de testare. Urmează evaporarea în vid de 40 mbar și la temperatură scăzută, de -50°C, prin liofilizare, timp de 24 h. Copolimerul se păstrează în exicator de vid, în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori, ferită).	31

În legătură cu cerințele impuse de aplicabilitatea ca matrice pentru obținerea de senzori sau biomateriale, structura polimerică sintetizată este testată din punct de vedere al stabilității termice și al capacității de adsorbție/incapsulare de substanțe active, prin evaluarea gradului de umflare în funcție de temperatură. În tabelul 1 sunt prezentate datele de analiză termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, masa reziduală). În tabelul 2 sunt prezentate datele privind diametrul hidrodinamic mediu și gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori de temperatură.

Tabelul 1

Proprietățile termice ale structurii polimere sintetizate

Proba	Analiza termică ^{a)}			
	Ti°C	Tm°C	Tf°C	Masa reziduală %
Poli(N, N-dimetilacrilamida-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro [5.5] undecan)	390	438	485	6,72
a) - Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30...580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°C/min, Ti , Tm, Tf indică temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și, respectiv, temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică.				

Analizând rezultatele, se observă că, în intervalul de descompunere termică, copolimerul sintetizat poli(N,N-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) prezintă o singură etapă de descompunere. Se observă stabilitatea termică bună a copolimerului sintetizat, acesta degradându-se într-o singură etapă de descompunere, cu începerea procesului de descompunere la o temperatură înaltă, de 390°C. Temperatura finală de 485°C, alături de masa reziduală de 6,72%, confirmă obținerea unui copolimer cu caracteristici termice bune.

În tabelul 2 se prezintă analizele ce reflectă caracterul senzitiv la temperatură al copolimerului poli(N,N-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan): variația diametrului hidrodinamic, a indicelui de polidispersitate și a gradului de umflare la echilibru al particulelor de copolimer sintetizat, cu temperatura în domeniul 25...40°C.

Tabelul 2

Date privind diametrul hidrodinamic mediu și gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori de temperatură

Temperatura, °C	Poli(N, N-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan)		
	Grad de umflare % ^{a)}	Diametrul hidrodinamic, nm ^{b)}	Indice de polidispersitate ^{c)}
25	2176	422,9	0,504
28	2195	431,5	0,373
32	2202	455,6	0,337

Tabelul 2 (continuare)

Temperatura, °C	Poli(N, N-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,7,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan)		
	Grad de umflare % ^{a)}	Diametrul hidrodinamic, nm ^{b)}	Indice de polidispersitate ^{c)}
35	1796	396,1	0,551
37	1797	317	0,224
40	1810	240,4	0,782
a) Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric, prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH = 7,4, pentru 48 h. b) Metodă de determinare bazată pe difuzia luminii laser. c) Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune a probei.			

Gradul de umflare la echilibru, ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active (senzor responsiv și bioactiv), manifestă o scădere cu aproximativ 20%, cu creșterea temperaturii peste 32°C, arătând, alături de variația diametrului hidrodinamic și a indicelui de polidispersitate cu temperatura, caracterul sensibil la temperatură (cu apariția LCST în jurul temperaturii de 32°C) al structurii polimere sintetizate.

1

Revendicare

3

Procedeu de sinteză a unei structuri polimere cu sensibilitate termică, printr-o reacție de copolimerizare radicalică a unor monomeri acrilamidici, **caracterizat prin aceea că se** realizează prin reacție de copolimerizare radicalică a 14,43 g, corespunzătoare la 0,1456 moli de N,N-dimetilacrilamidă, și 6 g corespunzătoare la 0,0282 moli de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecani (U), sau aflate la un raport gravimetric între N,N-dimetilacrilamidă și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan de $2/1 \div 4/1$, în prezență de 0,06 g corespunzătoare la 0,248 mmoli de peroxid de benzoil, ca inițiator, și dimetilacetamidă, ca mediu de reacție, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 40%, în regim dinamic, cu agitare magnetică de 240 rot/min, la o temperatură de 75°C, un timp de 8...12 h, urmată la final de purificare prin liofilizare a structurii polimerice rezultate.

5

7

9

11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 577/2016