



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 01026**

(22) Data de depozit: **18.12.2012**

(41) Data publicării cererii:
30.09.2013 BOPI nr. **9/2013**

(71) Solicitant:

• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "VICTOR BABEŞ" TIMIŞOARA,
STR. PIAȚA EFTIMIE MURGU NR.2,
TIMIŞOARA, TM, RO

(72) Inventatori:

• BORCAN FLORIN,
STR. INTRAREA CUCULUI NR. 3, SC. A,
AP. 6, TIMIŞOARA, TM, RO;

• ȘOICA CODRUȚA,
STR. GENERAL STAVRESCU NR. 34,
TIMIŞOARA, TM, RO;
• ȘERBAN FLORIȚA, STR. LEONARD
NR. 10A, AP. 11, TIMIŞOARA, TM, RO;
• GĂLUȘCAN ATENA,
STR. GHEORGHE DOJA NR. 3,
TIMIŞOARA, TM, RO;
• JUMANCA DANIELA, STR. CAREI
NR. 1E-1F, TIMIŞOARA, TM, RO

(54) VEHICUL POLIETER-URETANIC PENTRU TRANSPORTUL TRANSDERMIC AL UNOR COMPUŞI FARMACEUTICI UTILIZAȚI ÎN STOMATOLOGIE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un vehicul polieter-uretanic utilizat pentru transportul prin piele al unor compuși farmaceutici folosiți în medicină și stomatologie, cu activitate antibacteriană și anticancerigenă cunoscută, de tip betulină, acid betulinic și acid oleanoic. Vehiculul conform invenției constă din aceea că sinteza se realizează printr-un proces de poliaditie între o componentă izocianică de tip alifatic și o componentă hidroxilică, formată dintr-un amestec de polieter și dioli, cu rol de extenderi de lanț, reacția chimică de interfață bifazică

fiind perfectată în prezența unei substanțe tensioactive, într-un reactor discontinuu, echipat cu un agitator mecanic și un sistem de încălzire, la un raport molar de 1,2 la 1, între componența hidroxilică și cea izocianică, în intervalul de temperatură 35...45°C, vehiculul polieter-uretanic rezultat având o toxicitate redusă, conținut scăzut de substanțe tensioactive și indice de eterogenitate scăzut.

Revendicări: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



VEHICUL POLIETER-URETANIC PENTRU TRANSPORTUL TRANSDERMIC AL UNOR COMPOZIȚII FARMACEUTICI UTILIZAȚI ÎN STOMATOLOGIE

SUPORTUL FINANCIAR

Cercetarea care se afla la baza acestei inventii a avut ca suport finantier grantul de cercetare CNCS-UEFISCDI-PNII-PD-586/2010 (contractul nr. 110 / 12.08.2010).

DESCRIEREA INVENTIEI

Inventia se refera la un produs de tip polieter-uretan utilizat ca vehicul de transport prin piele pentru compoziti farmaceutici folositi in medicina si stomatologie, cu activitate antibacteriana si anticancerigena cunoscuta. Aceste substante sunt caracterizate de o solubilitate scaduta in apa ceea ce afecteaza activitatea lor biologica.

Materiile prime ale sintezei particulelor polieter-uretanice includ doua componente majore: A. componenta hidroxilica, care este un amestec de polietilenglicol, dioli cu molecule mica (mono-etylenglicol si 1,4-butandiol) cu rol de extenderi de lant, si o substanta tensioactiva; B. componenta izocianica, care este un prepolimer pe baza de hexametilendiizocianat sau izoforondiizocianat.

Sintza s-a realizat intr-un microreactor confectionat din sticla de tip borosilicat, cu capacitatea de 100 ml, echipat cu un agitator magnetic cu turatie variabila, un sistem de reglare automata a temperaturii de incalzire si un dispozitiv de condensare a vaporilor.

Cele doua componente se amesteca in raport molar de 1... 1.2 la 1, cu o viteza de agitare de 400... 600 rpm, la o temperatura de 35... 45 grd.C, timp de 4 ore. Pentru caracterizarea produsilor rezultati s-au utilizat: un microscop electronic de baleaj, un calorimetru cu scanare diferențială, un analizor pentru studiul marimii si al stabilitatii particulelor, iar toxicitatea acestora a fost evaluata folosind celule stem mezenchimale si un sistem de investigatie dermato-cosmetica pentru evaluarea modificarilor parametrilor pielii de soarece de laborator fara par (rasa CD1Nu/Nu).

Astfel, morfologia si forma particulelor a fost examinata cu un microscop electronic de baleaj Hitachi 2400S la 10 kV, folosind un aparat de acoperire in strat subtire Bio-Rad SC502 si o presiune a aerului intre 1.3-13 mPa. Analizele termice s-au efectuat cu un calorimetru cu scanare diferențială Mettler-Toledo 821e, intre 30-300 grd.C, intervalul de stabilitate al grupei uretanice. Marimea particulelor, potentialul zeta si indicele de eterogenitate s-au studiat pe un analizor Zetasizer Nano la dilutii de 1:5000 (v/v) realizate in dupicat. Testele pe celule stem mezenchimale s-au facut dupa prelevarea de maduva osoasa si realizarea unor pasi specifici, din care enumeram doar: centrifugare, tratare cu mediu de proliferare, incubare, reinsamantare si stocare. Pentru estimarea viabilitatii celulelor in prezenta particulelor a fost folosita metoda CellTiter-Blue care consta in masurarea unui semnal fluorescent, rezultat al abilitatii celulelor vii de a reduce resazurinul la resorufin.

Pentru testele pe piele de soarece, au fost utilizate 9 femele de 8 saptamani din rasa CD1Nu/Nu. Pe spatele acestora s-a aplicat timp de patru saptamani, de trei ori pe saptamana catre 50 µl solutie 2... 3% suspensie de particule polieter-uretanice. Dupa 30 minute de la

fz. Dr. Octav Popescu

fiecare aplicare au fost masurate: pierderea de apa transdermica, pH-ul pielii, nivelul de melanina si eritem utilizând un sistem MPA5 Courage-Khazaka, dotat cu sonda Tewameter®TM300, Skin-pH-meter®PH905, respectiv Mexameter®MX18.

Se cunoaste ca prin poliaditie interfacială se pot obtine nano- si micro-structuri utilizate in transportul unor substante active. Pentru aceasta s-au utilizat diversi monomeri (acid acrilic, alchil-cianoacrilati, clorura acidului tereftalic, toluilendiizocianat, dietilentriamina, dimetilendiamina, hexametilendiamina) si substante tensioactive (sodiu-lauril-sulfat, fosfogliceride, fosfatidilcoline, sorbitan-trioleat, sorbitan-monolaurat) cu scopul de a imbunatati stabilitatea termica, foto-oxidativa si solubilitatea unor substante medicamentoase. Procesul preferat de ancorare a substantei active de nano- sau micro-structura de transport este inglobarea fizica sau incapsularea in interiorul gol al particulei, deoarece prin legaturi chimice intre acestia, ar fi afectate grupele functionale ale substantei active si astfel i-ar fi diminuata activitatea biologica.

Pielea indeplineste prin stratul cornos o functie de bariera pentru protejarea organelor interne fata de substantele din mediul inconjurator. Astfel, marimea si lipofilicitatea particulelor sunt factorii cei mai importanți care determina capacitatea de a penetra stratul cornos al pielii. Pe de alta parte s-a descoperit ca nanoparticulele (dimensiuni mai mici de 100 nm) prezinta efecte toxice neobisnuite si neobservate in cazul particulelor cu dimensiuni superioare. In cazul tuturor structurilor, s-a observat ca: cu cat sunt mai mici, cu atat au mai mare raportul suprafata / volum, ceea ce determina o reactivitate chimica, respectiv o activitate biologica mult crescute. Nanostructurile cu reactivitate chimica crescuta conduce la cresterea concentratiei radicalilor liberi.

Dezavantajele produselor cunoscute de tip particule utilizate ca vehicul transdermic pentru substante active consta in:

1. Posibilitati limitate de reglare a dimensiunii si stabilitatii particulelor;
2. Cantitate mare de substante tensioactive folosite, in general fiind raportata utilizarea unor amestecuri de substante tensioactive (in tandem hidrofil-hidrosob);
3. Obtinere de nano- si micro-structuri anorganice greu biodegradabile, cu posibilitate scazuta de eliminare, respectiv tendinta crescuta de acumulare in organism ceea ce conduce la toxicitate;
4. Degradarea la compusi cancerigeni sau/si mutageni a unor particule poliuretanice bazate pe diizocianati aromatici care confera in general proprietati mecanice superioare, dar sunt susceptibile la degradari *in vivo* pana la amine aromatice cu caracter cancerigen demonstrat.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

1. Polieter-uretanii sintetizati se caracterizeaza printr-un continut scazut de substante tensioactive si sunt lipsiti de alti aditivi sau promotori de sinteza (initiatori de polimerizare), ceea ce micsoreaza costurile de fabricatie si impactul asupra organismului;
2. Produsii de sinteza din domeniul polieter-uretanilor sunt biocompatibili cu organismul uman si biodegradabili, prezentand o degradare la compusi netoxici;
3. Dimensiunea particulelor polieter-uretanice sintetizate se placeaza intre domeniul nano si micro.

Inventia este ilustrata de urmatoarele exemple de realizare:

Exemplul 1

Se prepara faza organica prin obtinerea unei solutii formata din 1,5 grame hexametilendiizocianat si 20 grame acetona, mentinuta sub agitare si termostatata la 40 grd.C. Se prepara faza apoasa prin amestecarea urmatoarelor componente: 0,5 grame mono-etylenglicol, 0,5 grame 1,4-butandiol, 1 gram polietilenglicol, 40 grame apa si 1,5 grame substanta tensioactiva, Poligliceril-4-Izostearat (Isolan GI34), mentinuta sub agitare si termostatata la 40 grd.C. Faza organica este injectata in faza apoasa intr-un raport molar de 1 / 1,2, sub agitare magnetica cu o viteza de 600 rpm, la o temperatura de 40 grd.C. Are loc o emulsionare spontana insotita de coprecipitarea structurilor, iar agitarea se menține pentru definitivarea structurii polimerice pentru 4 ore. Solventii se indeparteaza prin evaporare mentinand probele in strat subire (3 mm grosime), la 60 grd.C pentru 12 ore. Produsii de sinteza sunt spalati si centrifugati de trei ori cu un amestec apa : acetona in raport volumetric de 1 : 1.

Prin microscopie electronica de baleaj s-a observat o usoara tendinta de aglomerare a particulelor, care la analizele termice s-au caracterizat printr-o degradare la o temperatura mult superioara celei de topire. Tot din analiza termica s-a observat prezenta tranzitiei vitroase care sugereaza caracterul predominant cristalin al probelor. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor structuri de 520... 580 nm, cu un potential de 29... 32 mV si un indice de eterogenitate de 0.2. Evaluarea toxicitatii pe celule stem mezenchimale, respectiv prin teste pe piele de soarece nu au indicat variatii de valoare specifice unor compusi nocivi.

Exemplul 2

Se prepara particule polieter-uretanice in conditiile din exemplul 1 de realizare a inventiei cu deosebirea ca, componenta izocianica este un prepolimer pe baza de izoforondiizocianat, iar substanta tensioactiva este Gliceril-polietilenglicol-ester (Labrasol).

Microscopia electronica, degradarea termica si teste de toxicitate au furnizat rezultate similare exemplului 1 de realizare a inventiei. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor particule de 260... 320 nm, cu un potential de 31... 36 mV si un indice de eterogenitate de 0,2.

Exemplul 3

Se prepara particule polieter-uretanice in conditiile din exemplul 1 de realizare a inventiei cu deosebirea ca substanta tensioactiva este Macrogolglicerol-ricinoleat (Cremophor EL).

Microscopia electronica, degradarea termica si teste de toxicitate au furnizat rezultate similare exemplului 1 de realizare a inventiei. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor particule de 215... 265 nm, cu un potential de 32... 38 mV si un indice de eterogenitate de 0,3.

Ing. R.R. opt. Hus. Iun. - Efeler.

REVENDICARI

1. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, avand dimensiunea de 520... 580 nm, realizate prin reactii chimice de interfata intre o componenta izocianica si una hidroxilica, in prezenta unui surfactant, perfectate intr-un microreactor discontinuu cu agitare magnetica, la o temperatura de 40 grd.C, la un raport molar de 1,2 la 1.

2. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarea 1, caracterizate prin aceea ca, componenta izocianica este un prepolimer pe baza de hexametilendiizocianat, iar raportul molar componenta hidroxilica : izocianica este de 1,2 la 1.

3. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarile 1 si 2, caracterizate prin aceea ca substanta tensioactiva este Poligliceril-4-Izostearat (Isolan GI34), respectiv Macrogolglicerol-ricinoleat (Cremophor EL) si este in proportie de 2... 3% din volumul total.

4. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarea 1, caracterizate prin aceea ca, componenta izocianica este un prepolimer pe baza de izoforondiizocianat, iar substanta tensioactiva este Gliceril-polietilenglicol-ester (Labrasol).

 A handwritten signature consisting of stylized, cursive letters, likely belonging to the inventor or a witness.