



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **06.04.2011**

(41) Data publicării cererii:  
**30.10.2012** BOPI nr. **10/2012**

(71) Solicitant:  
• **INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONII" 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**

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

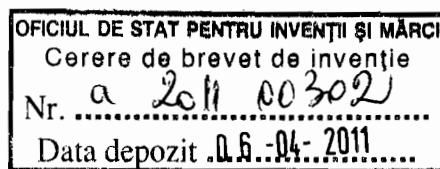
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un sistem utilizat ca matrice pentru obținerea unor senzori sau biomateriale. Sistemul conform invenției este obținut prin reacția de copolimerizare a unui spiro ortoester cu metacrilat de 2-hidroxietyl, în prezența unui inițiator radicalic, un agent tensioactiv de tip lauril sulfat de sodiu, și a unui coloid

de protecție de tip polialcool vinilic, din care rezultă un copolimer în dispersie apoasă, sensibil la temperatură și pH.

Revendicări: 1





## SISTEM POLIMERIC ÎN DISPERSIE APOASĂ SENSIBIL LA STIMULI DE pH ȘI / SAU TEMPERATURA

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 medicamentelor .

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

Sensibilitatea polimerilor la un număr mare de factori fizici ca: temperatura, pH, curent electric, concentrația de compuși organici și săruri în apă îi face materiale promițătoare 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 parametrilor de mediu (temperatură, pH, lumină, curent electric, compoziție chimică și ioni specifici). Materialul polimeric folosit pentru a produce filmul senzor influențează proprietățile 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.

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

Poli(metacrilatul de 2-hidroxietil) 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.

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

Polimerul conține grupe laterale polare hidroxietil 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 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-hidroxiethyl) nu se degradează în condiții fiziologice, degradarea realizându-se prin reticulare cu agenți degradabili de către enzime, cum ar fi dextranul.

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

În US Pat 7807473 se prezintă o compoziție pentru un senzor în care filmul polimeric hidrofil poate fi o rețea de poli(metacrilat de 2-hidroxiethyl). Brevetul propune o metodă cantitativă de măsurare a concentrației speciilor chimice în soluția unei probe cu 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 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 cuantificată folosind absorbanta medie măsurată în filmul senzor.

În US Pat Application 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 care formează o matrice în care este încapsulat un indicator.

Un exemplu în literatura din domeniu prezintă un senzor pentru apă/umiditate și amoniac care este format dintr-un hidrogel polimeric ca matrice reticulată pe bază de poli(metacrilat de 2-hidroxiethyl) 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 patente care se referă la aplicarea poli(ortoesterilor) în compoziții destinate matricelor polimerice care intră în structura senzorilor.

Astfel, US Pat Application 2008 / 0131909 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 - responsabil, opțional o componentă selectivă ionic cum ar fi un ionofor, elemente care sunt dispuse într-o matrice polimerică care poate fi pe bază de poli(ortoesteri).

US Pat Application 2009 / 0155183 descrie senzori sub formă de particule pentru detecția de dioli și carbohidrați de exemplu glucoză; 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.

US Pat Application 2006 / 0008500 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, sau destinat monitorizării activității fiziologice a organismului. Acoperirea biocompatibilă este o matrice polimerică care 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 Pat 6.258.895 (2001) prezintă sinteza de polimeri cu grupări repetabile spiro ortoesterice, cu aplicabilitate la compozitele dentare de umplutură.

În US Pat Application 2008 / 0033140 polimerii poli(ortoesterici) ca și compuși biodegradabili și compozițiile ce îi includ sunt utili pentru aplicații ca dispozitive medicale și compoziții farmaceutice, cu viteză apreciabilă de hidroliză (utilă în aplicațiile care necesită biodegradare și/sau bioerodare), fără a fi necesară doparea cu substanțe bazice sau acide (ex. lactide și/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza.

US Pat 7.070.590 (2006) descrie dispozitive pentru eliberarea controlată de medicamente cu microcip, formate dintr-un substrat care include cel puțin două rezervoare și un sistem de 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.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui sistem polimeric sensibil la stimuli de pH și / sau temperatură sintetizat printr-o reacție de copolimerizare în dispersie a unui amestec de comonomeri pe bază de un spiro ortoester și un monomer metacrilic, care extinde gama de matrici polimerice pentru senzori și biomateriale.

Sistemul polimeric sensibil la stimuli de pH și / sau temperatură conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este sintetizat prin copolimerizarea în dispersie apoasă cu agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu (0,92 mmoli, corespunzător 6,6 % față de monomeri), coloid de protecție poli(alcool vinilic) ( $M_w = 120.000$  Da, grad de hidroliză = 88) (corespunzător 6,6 % față de monomeri) și inițiator radicalic acid 4,4'-azo-bis-cianovaleric (0,178 mmoli, 1,25 % față de monomeri) la 80 ° C, timp de 6 ore, 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecanului în proporție de 0,08 ... 0,4 g (corespunzător 0.377 ... 1,9 mmoli) și a metacrilatului de 2-hidroxietyl în proporție de 3,92 ... 3,60 g (corespunzător 0,030 ... 0,027 moli), sub agitare continuă în apă pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%.

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

- Prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura copolimerului conduce la matrici responsive față de stimulii pH și / sau temperatură pentru senzori și o mai bună retenție / eliberare a principiilor active înglobate, cât și prevenirea agregării lor.
- 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.

- Selectarea amestecului de monomeri cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii porilor și a porozității, respectiv o capacitate de adsorbție a apei reglabilă, în legătură cu aplicabilitatea.
- Se obține printr-un proces ecologic, fără emanații toxice, sigur în exploatare și aplicat pe instalații existente.
- Se obține printr-un proces care necesită un număr redus de faze tehnologice.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

## EXEMPLU

Intr-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, plasat în baia de apă pentru încălzire, în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5] undecan (U) în proporție de 0,08 ... 0,4 g (corespunzător 0.377 ... 1,9 mmoli), 0,267 g agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu (0,92 mmoli, corespunzător 6,6 % față de monomeri) și 0,267 g poli(alcool vinilic) ( $M_w = 120.000$  Da, grad de hidroliză = 88) (corespunzător 6,6 % față de monomeri) drept coloid de protecție, dispersați în 30 ml apă, sub agitare de 180 rotații/minut. Se încălzește sistemul la 80 ° C menținând sub agitare. Când temperatura de reacție atinge 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-hidroxietil (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 maxim 8%. Se continuă reacția pentru durata totală de 6 ore, sub agitare de 180 rotații/minut, la 80 ° C; în final se răcește amestecul de reacție menținând agitatea.

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 ore. Copolimerul se păstrează în exicator 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 / încapsulare 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 <sup>a)</sup>	Trepță de descompunere	Temperaturi caracteristice <sup>x)</sup>			ΔW, %
		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 grade /minut. <sup>x)</sup> 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 ore.
- c) – Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei
- d) - Determinat la pH 5,5 și 25 ° C

În Tabelul 2 se prezintă analizele care reflectă caracterul sensibil la stimuli de pH și / sau temperatura al copolimerului poli(HEMA – co - U) pentru valorile limită maximă și minimă de U adăugat în sinteză (U = 0,377mmoli 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.

Tabelul 2. Caracter sensibil la stimuli de pH și / sau temperatura al copolimerului poli(HEMA –co- U)

Proprietate	U=0,377mmoli	U = 1,9 mmoli
<b>pH sensibil</b>	Raza hidrodinamica maxima <sup>x)</sup> , nm	
	1052 la pH=7,1	1440 la pH = 8,4
<b>T°C sensibil</b> 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



## REVENDICARE

Sistem polimeric în dispersie apoasă sensibil la stimulii pH și/sau temperatură, **caracterizat prin aceea că** se este sintetizat printr-o reacție de copolimerizare în dispersie apoasă cu alimentarea în vasul de reacție în prima fază, a 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecanului în proporție de 0,08 ... 0,4 g (corespunzător 0.377 ... 1,9 mmoli), 0,267 g agent tensioactiv lauril sulfat de sodiu (0,92 mmoli, corespunzător 6,6 % față de monomeri) și 0,267 g poli(alcool vinilic) (corespunzător 6,6 % față de monomeri) drept coloid de protecție, în 30 ml apă, sub agitare de 180 rotații/minut și încălzire la 80 ° C, iar 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 metacrilat de 2-hidroxietil adăugat în proporție de 3,92 ... 3,60 g (corespunzător 0,030 ... 0,027 moli) și 20 ml apă, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%, continuând reacția timp de 6 ore, cu răcire, decantare, spălare cu apă distilată în exces, liofilizare la final.