



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2008 00636

(22) Data de depozit: 20.08.2008

(41) Data publicării cererii:
28.06.2013 BOPI nr. 6/2013

(71) Solicitant:
• POPESCU DUMITRU, STR.GAROAFEI
NR.2, BL.5, SC.B, ET.3, AP.18, SECTOR 5,
COD 051234, BUCUREȘTI, B, RO;
• POPESCU ROMULUS MIHAI,
STR.GAROAFEI NR.2, BL.5, SC.B, ET.3,
AP.18, SECTOR 5, COD 051234,
BUCUREȘTI, B, RO;
• POPESCU ALIN GABRIEL,
STR.GAROAFEI NR.2, BL.5, SC.B, ET.3,
AP.18, SECTOR 5, COD 051234,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• POPESCU DUMITRU, STR.GAROAFEI
NR.2, BL.5, SC.B, ET.3, AP.18, SECTOR 5,
COD 051234, BUCUREȘTI, B, RO;
• POPESCU ROMULUS MIHAI,
STR.GAROAFEI NR.2, BL.5, SC.B, ET.3,
AP.18, SECTOR 5, COD 051234,
BUCUREȘTI, B, RO;
• POPESCU ALIN GABRIEL,
STR.GAROAFEI NR.2, BL.5, SC.B, ET.3,
AP.18, SECTOR 5, COD 051234,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) VESICULE LIPIDICE UNILAMELARE INTELIGENTE PENTRU
DOZAREA CONTROLATĂ A UNOR SUBSTANȚE CU
PROPRIETĂȚI SPECIALE

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o veziculă lipidică unilamelară, care poate deveni inteligentă prin programarea să execute un număr fixat de cicluri. Vezicula este umplută cu o soluție apoasă a unei substanțe la care membrana veziculei este impermeabilă, și este introdusă într-un mediu hipoton. Datorită gradientului osmotic, aceasta va executa un proces ciclic amortizat cu câte două etape:

1. etapa de umflare, datorită influxului osmotic de apă, sfârșitul etapei fiind marcat de apariția unui por transmembranar;

2. etapa de relaxare, în care o parte din conținutul veziculei este eliminată prin por și, ca urmare, vezicula revine la dimensiunea inițială. Prin programare:

1. se stabilește cantitatea de substanță specială ce poate fi eliminată în fiecare ciclu, și
2. se stabilesc intervalele de eliberare a substanței cu proprietăți speciale.

Revendicări: 4



VESICULE LIPIDICE UNILAMELARE INTELIGENTE PENTRU DOZAREA CONTROLATA A UNOR SUBSTANTE CU PROPRIETATI SPECIALE

Membrana veziculelor lipidice este formata dintr-un bistrat lipidic (de preferinta fosfolipide). Veziculele se formeaza prin autoasamblarea instantanee a fosfolipidelor in bistraturi, atunci cand concentratia fosfolipidelor in apa depaseste o concentratie critica. Formarea veziculelor sferice este o consecinta a proprietatilor amfile ale moleculelor fosfolipidice si determina micșorarea energiei interne a sistemului format din amestec de apa si fosfolipide. Consideram o vezicula lipidica umpluta cu o solutie apoasa a unei substante cu concentratia initiala $c_{s,0n}$. Membrana veziculei nu este permeabila pentru substanta dizolvata in apa. Substanta poate avea proprietati speciale (activa farmacologic, marker, etc) si o vom numi in continuare solvit. Vezicula este introdusa intr-o incinta care contine apa (concentratia solvitului este zero). Vezicula lipidica va executa un process ciclic amortizat. *Energia si numarul de cicluri sunt dictate de gradientul transmembranar de concentratie a solvitului.*

Fiecare ciclu are doua etape:

1) **etapa de umflare.** Datorita gradientului osmotic apare un influx de apa care provoaca umflarea veziculei pana la o dimensiune critica. In timpul umflarii are loc cresterea tensiunii elastice a membrane si diluarea solutiei interne. In stadiul initial vezicula este caracterizata de raza interna R_0 si tensiunea elastica σ_0 , iar in stadiul critic are raza interna R_c si tensiunea elastica σ_c . Sfarsitul acestei etape este marcat de aparitia unui por transmembranar. O precizare foarte importanta: apare un singur por.

2) **etapa de relaxare** Datorita presiunii lui Laplace, prin por se scurge lichid din interiorul veziculei. Porul are o evolutie dinamica in doua faze. In prima faza raza porului creste pana la o valoare maxima, r_m . In faza a doua raza porului descreste pana cand porul dispare. In acest moment vezicula a ajuns la dimensiunea initiala. Simultan cu evolutia porului au loc urmatoarele procese:

1. Vezicula lipidica descreste de la dimensiunea critica ($R=R_c$) pana la dimensiunea initiala ($R=R_0$). 2. Tensiunea elastica descreste de la valoarea $\sigma=\sigma_c$ la valoarea $\sigma=\sigma_0$. 3. O parte

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	200800636
Data depozit	20-08-2008

din continutul intern este eliminata prin por. Scopul inventiei consta in programarea lipozomului sa faca un numar de cicluri, pe care-l notam cu n.

Concentratia, $c_{s,n}$, la sfarsitul ultimului ciclu al lipozomului este:

$$c_{s,n} = f^n c_{s0,n} \quad (1)$$

$f = \left(\frac{R_0}{R_c} \right)^3$ este inversul raportului de umflare. Conditia de incetare definitiva a activitatii

lipozomului dupa executarea celor n cicluri impuse, este data de egalitatea dintre presiunea osmotica si presiunea Laplace:

$$\mathfrak{R}Tc_{sn} = \frac{2\sigma_c}{R_c} \quad (2)$$

Tinand cont de ecuatia (1) gasim concentratia initiala a solutiei din interiorul veziculei pentru ca aceasta sa execute n cicluri:

$$c_{s0,n} = \frac{2\sigma_c}{\mathfrak{R}T R_c f^n} \quad (3)$$

Cantitatea de substanta speciala eliminata in timpul ciclului de ordinul p, este data de formula:

$$\Delta m_{s,n}(p) = \frac{8\pi R_0^3 \sigma_c (1-f)}{\mathfrak{R}T R_c f^{n-p+1}} \quad (4)$$

Notatiile au urmatoarele semnificatii: $\mathfrak{R} = 8.3143 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ este constanta universala a gazelor; T=temperatura absoluta; Indicele "s" se refera la solvit, iar indicele "n" se refera la numarul de cicluri impuse. De exemplu, $c_{s,0n}$ inseamna concentratia initiala de solvit pentru ca vezicula sa execute n cicluri.

Folosirea veziculelor lipidice pentru transportul unor substante speciale (substante farmacologice, material genetic, etc) este o cale sugerata, desi inca nu este aplicata. Dezavantajul acestei metode consta in faptul ca se elibereaza toata substanta o singura data prin spargerea lipozomului.

Avantajele majore al inventiei noastre constau in:

- Eliberarea unor cantitati controlate de substanta special [date de formula(4)] la diferite intervale de timp fara distrugerea veziculelor.

-Veziculele lipidice sunt inteligente, deoarece sunt programate initial sa elibereze un numar de pulsuri de substanta, in cantitati cunoscute la interval de timp determinate.

-Veziculele raman intacte si pot fi recuperate. Tinand cont ca aceste vezicule sunt dotate si cu molecule speciale pentru a ajunge la locul de destinatie, recuperarea lor inseamna o mare economie de material "strategic".

Handwritten signature and date, possibly "24/08/08".

REVENDICARI

1. Vesicule lipidice unilamelare inteligente pentru dozarea controlata a unor substante cu proprietati speciale, *caracterizate prin aceea*, ca executa un proces ciclic amortizat. Sursa de energie este data de gradientul transmembrantar de concentratie a solvitului. Ciclicitatea este asigurata de aparitia unui *singur* por transmembrantar.

2. Vesicule lipidice unilamelare inteligente pentru dozarea controlata a unor substante cu proprietati speciale, *caracterizate prin aceea*, ca poate fi programat din faza de obtinere tehnologica sa functioneze un numar de cicluri. Numarul de cicluri se fixeaza, a priori, prin alegerea concentratiei solutiei interne conform cu formula (3).

3. Vesicule lipidice unilamelare inteligente pentru dozarea controlata a unor substante cu proprietati speciale, *caracterizate prin aceea*, ca elibereaza o cantitate determinata de substanta speciala la fiecare ciclu, calculate cu formula (4).

4. Vesicule lipidice unilamelare inteligente pentru dozarea controlata a unor substante cu proprietati speciale, *caracterizate prin aceea*, ca eliberarea substantei speciale incepe la intervale de timp egale cu timpul de umflare a lipozomului, de la declansarea fiecarui ciclu.

