



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00490**

(22) Data de depozit: **05/07/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/10/2018** BOPI nr. **10/2018**

(41) Data publicării cererii:
28/04/2017 BOPI nr. **4/2017**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **BERGER DANIELA-CRISTINA,
STR. SEBASTIAN MIHAIL NR. 110, BL. V86,
SC. 1, PARTER, AP. 4, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **MATREI CRISTIAN,
STR. SEBASTIAN MIHAIL NR. 110, BL. V86,
SC. 1, PARTER, AP. 4, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MITRAN RAUL-AUGUSTIN,
STR. SÂNDULEȘTI NR. 11, BL.Z15, SC. 1,
ET. 7, AP. 45, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
CN 105561323 A; CN 105560186 A

(54) **MATERIALE COMPOZITE CE CONȚIN SILICE
MEZOPOROASĂ, SUBSTANȚĂ BIOLOGIC ACTIVĂ
ȘI UN AGENT DE CONTROL AL ELIBERĂRII,
PROCEDEU DE OBTINERE ȘI APLICAȚII ALE ACESTORA
CA SISTEME CU ELIBERARE CONTROLATĂ**



RO 131769 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor materiale compozite ce
funcționează ca sisteme cu eliberare controlată a substanțelor biologic active, prin realizarea
3 de materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță biologic activă și un agent de
control al eliberării ce constă într-o substanță organică, netoxică și insolubilă în apă.

5 Se cunoaște că materialele de tipul silicei mezoporoase pot fi folosite pentru realizarea
de sisteme cu eliberare controlată a substanțelor biologic active (**M. Vallet-Regi, A. Rámila, R.
7 P. del Real, J. Pérez-Pariente, „Chemistry of Materials”, 13, 2001, 308-311**). Un sistem cu
eliberare controlată a substanțelor biologic active trebuie să fie netoxic și să permită eliberarea
9 substanței active într-un mod controlat. Cantitatea de substanță activă eliberată în funcție de
timp reprezintă profilul de eliberare. Materialele de tipul silicei mezoporoase nu prezintă
11 toxicitate, dar profilele de eliberare a substanțelor active diferă foarte mult în funcție de natura
chimică a acestora. Chiar și în cazul substanțelor active din aceeași clasă, cu structură
13 moleculară asemănătoare (de exemplu amikacina și kanamicina A), profilele de eliberare sunt
foarte diferite (**D. Berger, L. Bajenaru, S. Nastase, R.-A. Mitran, C. Munteanu, C. Matei,
15 „Microporous and Mesoporous Materials”, 206, 2015, 150-160**).

Se cunosc, din literatura de specialitate, mai multe metode de modificare a parametrilor
17 materialelor de tip silice mezoporoasă ce pot conduce la obținerea unui profil de eliberare dorit.
Aceste metode includ:

19 - grefarea de grupări organice pe suprafața silicei mezoporoase, procedeu denumit
„funcționalizare” (**S. E. Park, S. Sujandi, D.S. Han, S.C. Lee, „Amino-Functionalized
21 Mesoporous Silica”, US 20080175783, 2008**). Aceste metode implică folosirea unor solvenți
toxici, de exemplu toluen;

23 - modificarea diametrului mezopozilor (**T. Yu, H. Zhang, X. Yan, Z. Chen, X. Zou, P.
Oleynikov, D. Zhao, The Journal of Physical Chemistry B, 110, 2006, 21467-21472**);

25 - introducerea de heteroatomi în rețeaua silicei, de exemplu aluminiu sau fier (**Y. Li, W.
Zhang, L. Zhang, Q. Yang, Z. Wei, Z. Feng, C. Li, The Journal of Physical Chemistry B,
27 108, 2004, 9739-9744**);

29 - modificarea aranjamentului mezopozilor și a formei acestora, de exemplu aranjare
hexagonală, cubică sau dezordonată (**J. Xu, Z. Luan, H. He, W. Zhou, L. Kevan, Chemistry
of Materials, 10, 1998, 3690-3698**).

31 Totuși, aceste metode cunoscute prezintă anumite dezavantaje. În primul rând, există
un număr mare de combinații posibile ale metodelor cunoscute, care rezultă într-un număr mare
33 de potențiale materiale sintetizate, fără certitudinea că unul dintre acestea va determina profilul
de eliberare optim. Astfel, pentru obținerea materialului de tip silice mezoporoasă optim pentru
35 o anumită substanță biologic activă, sunt necesare studii experimentale ample, costisitoare și
anevoioase. Mai mult, pentru substanțele biologic active ce prezintă solubilitate ridicată în
37 mediul de interes (de exemplu, solubilitate mai mare de 20 gL^{-1}), metodele cunoscute conduc
la profile de eliberare rapidă, care nu pot fi folosite pentru realizarea de sisteme de eliberare
39 controlată cu suport de tip silice mezoporoasă.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în posibilitatea încetinirii eliberării
41 substanței biologic active din silicea mezoporoasă prin adăugarea unui agent de control al
eliberării. Spre deosebire de stadiul tehnicii, prezenta invenție prezintă sisteme de eliberare
43 controlată pe bază de materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanțe biologic
active și un agent de control al eliberării. Agentul de control al eliberării este o substanță
45 insolubilă în apă (solubilitate mai mică de $0,5 \text{ gL}^{-1}$), netoxic, de preferat din clasa alcoolilor
alifatici insolubili.

RO 131769 B1

Aceste sisteme cu eliberare controlată se bazează pe o metodă rapidă de obținere, în care profilul de eliberare prezintă o viteză de eliberare a substanței biologice active mai încetinită față de profilele de eliberare din materialele de tip silice mezoporoasă. Metoda prezentată poate fi aplicată cu succes la medicamente cu structură moleculară diferită și cu solubilitate în apă ridicată. Mai mult, metoda propusă nu implică sinteze anevoioase sau care folosesc solvenți toxici, cum ar fi funcționalizarea silicei mezoporoase.

Un prim obiect al invenției constă într-un material compozit ce conține silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării. De preferat, silicea mezoporoasă conține pori de dimensiuni medii între 2 și 50 nm. De preferat, substanța biologic activă are o solubilitate în apă mai mare sau egală cu 20 gL^{-1} . Agentul de control al eliberării este o substanță organică insolubilă în apă (solubilitate mai mică de $0,5 \text{ gL}^{-1}$), netoxic și, de preferat, din clasa alcoolilor alifatici insolubili sau a hidrocarburilor alifactice. Mai de preferat, agentul de control al eliberării este un alcool alifatic liniar ce conține între 8 și 30 atomi de carbon sau hidrocarbură alifatică saturată sau nesaturată (de exemplu alean sau alchenă liniare) ce conține între 14 și 40 atomi de carbon.

Un alt obiect al invenției constă într-un procedeu de sinteză directă a materialului nanocompozit ce conține silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării, descris prin următoarele etape:

1. Obținerea unui material compozit ce conține silice mezoporoasă și substanță biologic activă prin metodele uzuale (de exemplu adsorbție din solvent, evaporarea unei soluții, amestecarea silicei mezoporoase cu substanța biologic activă în stare lichidă, uscare prin pulverizare etc.).

2. Acoperirea materialului ce conține silice mezoporoasă și substanță biologic activă cu agentul de control al eliberării. Această acoperire se realizează de preferat prin amestecarea compozitului de silice mezoporoasă și substanță biologic activă cu agentul de control al eliberării în stare lichidă (de exemplu în topitură) sau în soluție, dizolvat într-un solvent nepolar. În cazul folosirii unei soluții, după acoperire, solventul este înlăturat prin evaporare. Solventul nepolar este astfel ales încât substanța biologic activă să aibă solubilitate redusă (mai mică sau egală cu $0,1 \text{ gL}^{-1}$), iar agentul de control al eliberării să aibă solubilitate crescută (mai mare sau egală cu 10 gL^{-1}). De preferat, soluția agentului de control al eliberării are o concentrație între 10 și 1000 gL^{-1} . De preferat, se folosește un raport masic agent de control al eliberării: compozit silice mezoporoasă - substanță biologic activă 0,2:1...5:1, și, mai de preferat, 0,5:1...2:1.

Ultimul obiect al invenției constă în folosirea materialelor compozite ce conțin silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării ca sisteme cu eliberare controlată a substanței biologice active.

Inventivitatea prezentului brevet constă în eliminarea necesității unor tratamente chimice anevoioase, costisitoare și care nu garantează obținerea unor profile de eliberare adecvate, prin folosirea unui agent de control al eliberării printr-un procedeu simplu și rapid. Materialele ce conțin agent de control al eliberării pot fi folosite ca sisteme cu eliberare controlată a diverselor substanțe biologice active, indiferent de structura chimică a acestora.

Avantajele aduse de sistemele cu eliberare controlată constituite din materialele compozite ce conțin silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării și procedeul de obținere a acestora, față de stadiul tehnicii, includ:

- posibilitatea de realizare de sisteme cu eliberare controlată pe bază de silice mezoporoasă pentru medicamente solubile în medii apoase, indiferent de structura chimică a acestora;

- posibilitatea de realizare de sisteme cu eliberare controlată indiferent de natura silicei mezoporoase, ca, de exemplu, mărimea și aranjamentul porilor;

RO 131769 B1

1 - înlăturarea etapelor anevoioase și costisitoare de modificare chimică a silicei
mezoporoase (funcționalizare, introducere de heteroatomi, modificarea diametrului porilor sau
3 a aranjamentului acestora) pentru realizarea de sisteme cu eliberare controlată;
- procedeu simplu și rapid de obținere a materialului nanocompozit ce conține silice
5 mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării.

Pentru susținerea invenției, sunt prezentate două exemple de realizare a sistemelor cu
7 eliberare controlată pe bază de materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță
biologic activă și agent de control al eliberării, și fig. 1 și 2. Fig. 1 prezintă comparația profilelor
9 de eliberare, obținute la 37°C în soluție tampon fosfat, pH = 7,4, a compozitelor silice
mezoporoasă MCM-41 și succinat de metoprolol cu compozitul silice mezoporoasă MCM-41,
11 succinat de metoprolol și 1-tetradecanol ca agent de control al eliberării. Fig. 2 prezintă
comparația profilelor de eliberare, obținute la 37°C în soluție tampon fosfat, a compozitelor silice
13 mezoporoasă KIT-5 și clorhidrat de oxitetraciclină cu compozitul silice mezoporoasă KIT-5 și
clorhidrat de oxitetraciclină și 1-tetradecanol ca agent de control al eliberării. Datele prezentate
15 în fig. 1 și 2 nu sunt limitative, ci demonstrează scăderea semnificativă a vitezei de eliberare a
medicamentelor în prezența agentului de control al eliberării.

17 Exemplu 1

Sistem de eliberare controlată a succinatului de metoprolol. 110 mg silice mezoporoasă
19 de tip MCM-41 (aranjament hexagonal al porilor; diametru mediu al porilor = 2,8 nm; suprafață
specifică = 900 m²g⁻¹; volum mezopori = 0,9 cm³g⁻¹) se adaugă peste 0,275 mL soluție de
21 succinat de metoprolol în apă, de concentrație 100 gL⁻¹. Amestecul rezultat este omogenizat
mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar) timp de 2 h. Peste materialul rezultat se adaugă o soluție
23 preparată prin dizolvarea a 135 mg 1-tetradecanol (agent de control al eliberării) în 0,3 mL
n-hexan. Amestecul rezultat este omogenizat mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar) timp de
25 2 h. Materialul compozit rezultat are un raport masic agent de control al eliberării: compozit
silice mezoporoasă-substanță biologic activă de 1:1.

27 Exemplu 2

Sistem de eliberare controlată a clorhidratului de oxytetraciclină. 68 mg silice
29 mezoporoasă de tip KIT-5 (aranjament cubic al porilor; diametru mediu al porilor = 6,2 nm;
suprafață specifică = 1200 m²g⁻¹; volum mezopori = 0,88 cm³g⁻¹) se adaugă peste 0,222 mL
31 soluție de clorhidrat de oxytetraciclină în apă, de concentrație 100 gL⁻¹. Amestecul rezultat este
omogenizat mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar) timp de 2 h. Peste materialul rezultat se
33 adaugă o soluție preparată prin dizolvarea a 44 mg 1-tetradecanol (agent de control al eliberării)
în 0,2 mL n-hexan. Amestecul rezultat este omogenizat mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar)
35 timp de 2 h. Materialul compozit rezultat are un raport masic agent de control al eliberării:
compozit silice mezoporoasă-substanță biologic activă de 0,5:1.

RO 131769 B1

Revendicări

- | | |
|--|---------|
| | 1 |
| 1. Material compozit, caracterizat prin aceea că acesta conține silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării, ales din clasele alcoolilor alifatici insolubili sau a hidrocarburilor alifatice. | 3
5 |
| 2. Material compozit conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că raportul masic între agentul de control al eliberării și compozitul silice mezoporoasă-substanță biologic activă este 0,2:1...5:1. | 7 |
| 3. Procedeu de obținere a materialului compozit, conform revendicării 1 sau 2, caracterizat prin aceea că prezintă o etapă de acoperire a compozitului silice mezoporoasă-substanță biologic activă cu agentul de control al eliberării în stare lichidă (de exemplu în topitură) sau în soluție, dizolvat într-un solvent nepolar. | 9
11 |
| 4. Material compozit, conform oricăreia dintre revendicările 1 și 2, ca sistem cu eliberare controlată a substanțelor biologic active. | 13 |

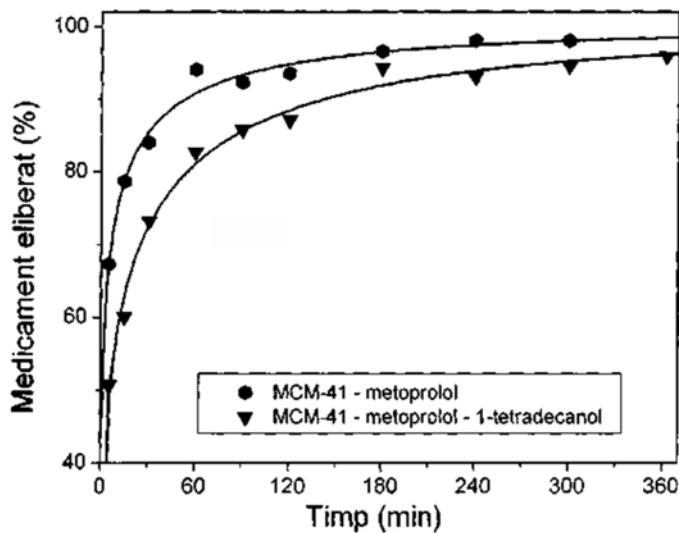


Fig. 1

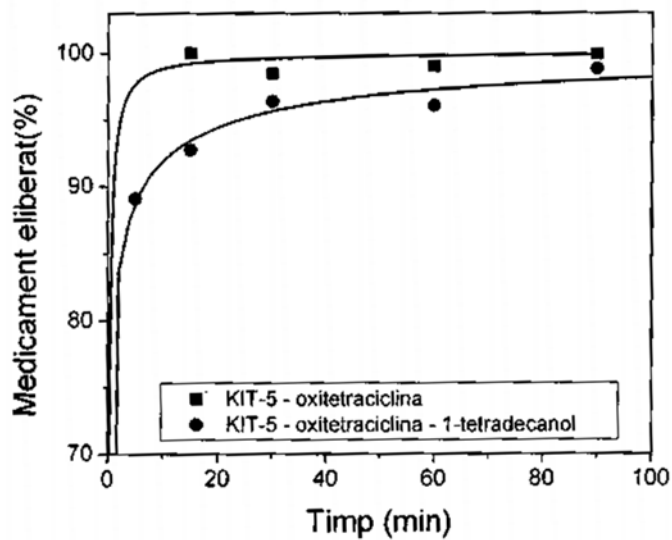


Fig. 2

