



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENTIE

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

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

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

(71) Solicitant:  
• 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. SĂNDULEȘTI NR. 11, BL.Z15, SC. 1,  
ET. 7, AP. 45, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un material compozit, utilizat ca sistem cu eliberare controlată a substanțelor biologic active, și la un procedeu de obținere a acestuia. Materialul conform inventiei este constituit dintr-o silice mezoporoasă, având pori de dimensiuni medii între 2 și 50 nm, un agent de control al eliberării de tip alcool alifatic liniar cu 8...30 atomi de carbon în catenă sau hidrocarbură alifatică saturată sau nesaturată cu 14...40 atomi de carbon în catenă, și o substanță biologic activă, având o solubilitate în apă mai mare sau

egală cu 20 g/l. Procedeul conform inventiei constă în etapa de acoperire a compozitului silice mezoporoasă-substanță biologic activă cu agentul de control al eliberării în stare lichidă sau în soluție, dizolvat într-un solvent nepolar, produsul rezultat având un raport masic agent de control al eliberării:compozit silice mezoporoasă-substanță biologic activă de 0,2:1...5:1.

Revendicări: 4

Figuri: 2

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).



**Materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță biologic activă și un agent de control al eliberării, procedeu de obținere și aplicații ale acestora ca sisteme cu eliberare controlată**

Autori: Daniela Berger, Cristian Matei, Raul-Augustin Mitran

[0001] 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 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.

**Stadiul tehnicii**

[0002] 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.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 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 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 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, *Microporous and Mesoporous Materials*, 206, 2015, 150-160). Se cunosc din literatura de specialitate mai multe metode de modificare a parametrilor materialelor de tip silice mezoporoasă ce pot conduce la obținerea unui profil de eliberare dorit.

[0003] Aceste metode includ:

- Grefarea de grupări organice pe suprafața silicei mezoporoase, procedeu denumit „funcționalizare” (S.E. Park, S. Sujandi, D.S. Han, S.C. Lee, *Amino-Functionalized Mesoporous Silica*, US20080175783, 2008). Aceste metode implică folosirea unor solventi toxici, de exemplu toluen.
- Modificarea diametrului mezoporilor (T. Yu, H. Zhang, X. Yan, Z. Chen, X. Zou, P. Oleynikov, D. Zhao, *The Journal of Physical Chemistry B*, 110, 2006, 21467-21472)

- 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*, **108**, 2004, 9739-9744)
- Modificarea aranjamentului mezoporilor 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)

[0004] 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 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 o anumită substanță biologic activă, sunt necesare studii experimentale ample, costisitoare și anevoiase. Mai mult, pentru substanțele biologic active ce prezintă solubilitate ridicată în mediul de interes (de exemplu, solubilitate mai mare de  $20 \text{ gL}^{-1}$ ), metodele cunoscute conduc la profile de eliberare rapidă, care nu pot fi folosite pentru realizarea de sisteme de eliberare controlată cu suport de tip silice mezoporoasă.

### **Prezentarea problemei tehnice**

[0005] Problema tehnică pe care o rezolvă inventia, constă în posibilitatea încetinirii eliberării substanței biologic active din silicea mezoporoasă prin adăugarea unui agent de control al eliberării. Spre deosebire de stadiul tehnicii, prezenta inventie prezintă sisteme de eliberare 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 insolubilă în apă (solubilitate mai mică de  $0,5 \text{ gL}^{-1}$ ), netoxic, de preferat din clasa alcoolilor alifatici insolubili.

[0006] Aceste sisteme cu eliberare controlată se bazează pe o metodă rapidă de obținere, în care profilul de eliberare prezintă o viteza de eliberare a substanței biologic active mai încetinită față de profilele de eliberare din materialele de tip silice mezoporoasă. Metoda prezentată poate fi aplicată cu success la medicamente cu structură moleculară diferită și cu solubilitate în apă ridicată. Mai mult, metoda propusă nu implică sinteze anevoiase sau care folosesc solvenți toxici, cum ar fi funcționalizarea silicei mezoporoase.

### **Descrierea inventiei**

[0007] Un prim obiect al inventiei constă într-un material compozit ce conține silicea 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  $20 \text{ gL}^{-1}$ . 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 alifatice. Mai de preferat, agentul de control al eliberării este un alcohol alifatic liniar ce conține între 8 și 30 atomi de carbon sau hidrocarbură alifatică saturată sau nesaturată (de exemplu alcan sau alchenă liniare) ce conține între 14 și 40 atomi de carbon.

[0007] 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:

- 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 substanță biologic activă în stare lichidă, uscare prin pulverizare etc.)
- 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 înălăturat 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  $10 \text{ gL}^{-1}$ ). De preferat, soluția agentului de control al eliberării are o concentrație între 10 și 1000  $\text{gL}^{-1}$ . 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.

[0008] Ultimul obiect al invenției constă în folosirea materialelor composite ce conțin silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării ca sisteme cu eliberare controlată a substanței biologic active.

[0009] Inventivitatea prezentului brevet constă în eliminarea necesității unor tratamente chimice anevioase, 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 biologic active, indiferent de structura chimică a acestora.

[0010] Avantajele aduse de sistemele cu eliberare controlată constituite din materialele compozite ce conține silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării și procedeul de obținere a acestora, față de studiul 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 mezoporase, ca de exemplu mărimea și aranjamentul porilor.
- Înlăturarea etapelor anevioase și costisitoare de modificare chimică a silicei mezoporoase (funcționalizare, introducere de heteroatomi, modificarea diametrului porilor sau a aranjamentului acestora) pentru realizarea de sisteme cu eliberare controlată.
- Procedeu simplu și rapid de obținere a materialului nanocompozit ce conține silice mezoporoasă, o substanță biologic activă și un agent de control al eliberării.

### **Exemple de realizare**

[0011] Pentru susținerea invenției sunt prezentate două exemple de realizare a sistemelor cu eliberare controlată pe bază de materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță biologic activă și agent de control al eliberării și 2 figuri. Figura 1 prezintă comparația profilelor de eliberare, obținute la 37 °C în soluție tampon fosfat, pH=7.4, a componitelor silice mezoporoasă MCM-41 și succinat de metoprolol cu compozitul silice mezoporoasa MCM-41, succinat de metoprolol și 1-tetradecanol ca agent de control al eliberării. Figura 2 prezintă comparația profilelor de eliberare, obținute la 37 °C în soluție tampon fosfat, a componitelor silice mezoporoasă KIT-5 și clorhidrat de oxitetraciclină cu compozitul silice mezoporoasa KIT-5 și clorhidrat de oxitetraciclină și 1-tetradecanol ca agent de control al eliberării. Datele prezentate în Figura 1 și Figura 2 nu sunt limitative, ci demonstrează scăderea semnificativă a vitezei de eliberare a medicamentelor în prezența agentului de control al eliberării.

[0012] Exemplu 1. Sistem de eliberare controlată a succinatului de metoprolol. 110 mg silice mezoporoasă de tip MCM-41 (aranjament hexagonal al porilor; diametru mediu al porilor=2,8 nm; suprafață specifică=900  $m^2 g^{-1}$ ; volum mezopori=0,9  $cm^3 g^{-1}$ ) se adaugă peste 0,275 mL soluție de succinat de metoprolol în apă, de concentrație 100  $g L^{-1}$ . Amestecul rezultat este omogenizat mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar) pentru 2 ore. Peste materialul rezultat se

adaugă so soluție 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) pentru 2 ore. Materialul compozit rezultat are un raport masic agent de control al eliberării: compozit silice mezoporoasă- substanță biologic activă de 1:1.

[0013] Exemplu 2. Sistem de eliberare controlată a clorhidratului de oxytetraciclină. 68 mg silice mezoporoasă de tip KIT-5 (aranjament cubic al porilor; diametru mediu al porilor=6,2 nm; suprafață specifică= $1200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ; volum mezopori= $0,88 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ ) se adaugă peste 0,222 mL soluție de clorhidrat de oxytetraciclină în apă, de concentrație  $100 \text{ gL}^{-1}$ . Amestecul rezultat este omogenizat mecanic și apoi uscat sub vid (4 mbar) pentru 2 ore. Peste materialul rezultat se adaugă so 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) pentru 2 ore. Materialul compozit rezultat are un raport masic agent de control al eliberării: compozit silice mezoporoasă- substanță biologic activă de 0,5:1.

**Materiale compozite ce conțin silice mezoporoasă, substanță biologic activă și un agent de control al eliberării, procedeu de obținere și aplicații ale acestora ca sisteme cu eliberare controlată**

**Revendicări**

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.
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.
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.
4. Folosirea materialelor conform oricărei revendicări 1-2 ca sisteme cu eliberare controlată a substanțelor biologic active.

a - 2 0 1 6 - - 0 0 4 9 0 -  
0 5 -07- 2016

24

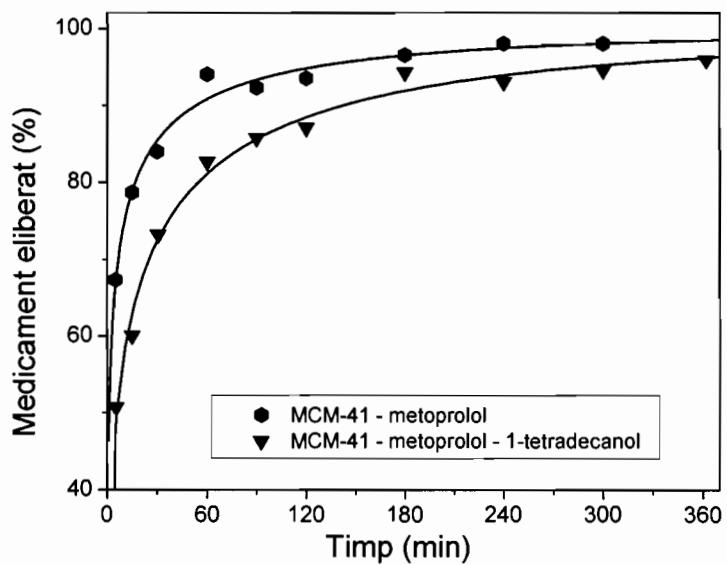


Figura 1

a- 2016 - - 00490 -

LB

05-07-2016

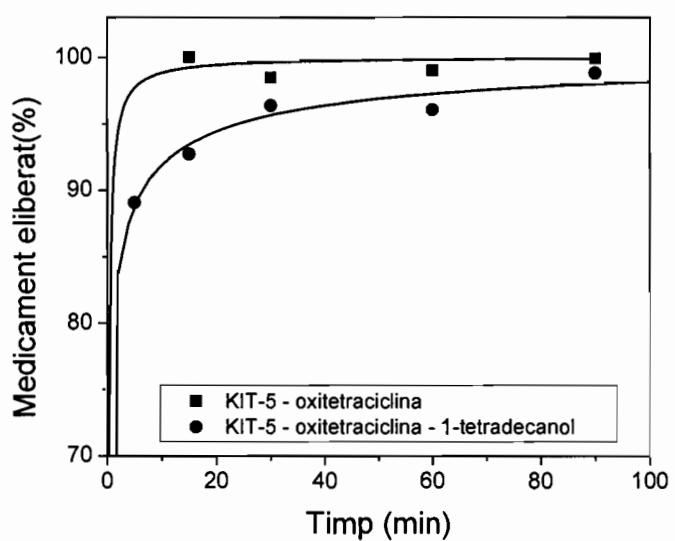


Figura 2