



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00105**

(22) Data de depozit: **23/02/2017**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/05/2022** BOPI nr. **5/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2018 BOPI nr. **8/2018**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **RADU ANITA LAURA,
INTRAREA CUCURUZULUI NR. 20,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ZAHARIA ANAMARIA,
STR. SERGENT GHEORGHE TACHE
NR. 8, BL. B44, SC. 1, ET. 4, AP. 14,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **SÂRBU ANDREI, STR. VALEA OLTULUI
NR.16, BL.A 28, SC.C, ET.2, AP.37,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TEODORESCU SAVA MIRCEA,
CALEA VĂCĂREȘTI NR.220-224, BL.69 B,
SC.2, ET.7, AP.58, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CURSARU BOGDAN,
CALEA DOROBANȚILOR NR. 248, AP. 3,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **SPATARELU PAULA CATALINA,
STR. CAMELIEI, NR.16, BL.30, AP.90, SC.E,
PLOIEȘTI, PH, RO;**
• **SANDU TEODOR, STR. PARÂNGULUI
NR. 43A, ET. 1, AP. 4, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **IORDACHE TANȚA-VERONA,
ALEEA DOLINA, NR.6, BL.70, SC.1, AP.4,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**S. SOTOUDEH, A. BARATI, R.
DAVARNEJAD, M. A. FARAHANI,
"ANTIBIOTIC RELEASE PROCESS FROM
HYDROGEL NANO ZEOLITE
COMPOSITES", MIDDLE EAST JOURNAL
OF SCIENTIFIC RESEARCH, VOL. 12,
PP. 392-396, 2012; T. SAGIR, M. HUYSAL,
Z. DURMUS, B. Z. KURT, M. SENEL, S.
ISIK, "PREPARATION AND IN VIVO
EVALUATION OF 5-FLOUROURACIL
LOADED MAGNETITE - ZEOLITE
NANOCOMPOSITE (5-FU- MZNC) FOR
CANCER DRUG DELIVERY
APPLICATIONS", BIOMEDICINE &
PHARMACOTHERAPY, VOL. 77, PP.
182-190, 2016; M. SPANAKIS ȘI ALȚII,
"CONTROLLED RELEASE OF
5-FLUOROURACIL FROM MICROPOROUS
ZEOLITES", NANOMEDICINE:
NANOTECHNOLOGY, BIOLOGY AND
MEDICINE, NR. 1, VOL. 10, PP. 197-205,
2014; BRUNO DE GENNARO ȘI ALȚII,
"SURFACE MODIFIED NATURAL ZEOLITE
AS A CARRIER FOR SUSTAINED
DICLOFENAC RELEASE: A PRELIMINARY
FEASIBILITY STUDY", COLLOIDS AND
SURFACES B: BIOINTERFACES, VOL. 130,
PP. 101-109, 2015**

(54) **SISTEM PENTRU ELIBERARE CONTROLATĂ
DE MEDICAMENTE PE BAZĂ DE HIBRIDE
ANORGANIC-ORGANICE ȘI PROCEDU DE OBTINERE
A ACESTUIA**



1 Prezenta invenție se referă la un sistem pentru eliberare controlată de medicamente
2 pe bază de hibride anorganic-organice și la un procedeu de obținere a acestora, cu aplicații
3 în domeniul biomedical. Este cunoscută folosirea zeoliților naturali și sintetici ca rezervoare
4 pentru eliberarea controlată de medicamente. Astfel, în [**Ahmad Ainurofiq and Syaiful**
5 **Choir, *Drug Release Mechanism of Slightly Soluble Drug from Nanocomposite Matrix***
6 ***Formulated with Zeolite/Hydrotalcite as Drug Carrier, Tropical Journal of***
7 ***Pharmaceutical Research, July, 2015; 14 (7): 1129-1135*], se descrie utilizarea zeolitului**
8 **natural ca suport pentru eliberarea controlată a teofilinei. Dezavantajul acestei metode**
9 **constă în faptul că, deoarece se utilizează zeolitul nemodificat, eliberarea medicamentului**
10 **se face prea rapid. În vederea creșterii duratei de eliberare a medicamentului din porii**
11 **zeolitului s-a propus tratarea suprafeței porilor. Astfel, în [**Haoyu Zhang, Yanghee Kim,****
12 ****Prabir K. Dutta, *Controlled release of paraquat from surface-modified zeolite Y,*****
13 *****Microporous and Mesoporous Materials, 88, (2006), 312-318*]** se descrie tratarea**
14 **suprafeței porilor zeolitului sintetic Y cu 1,1,3,3-tetrametildisilazan, HN(SiHMe₂)₂. Dezavan-**
15 **tajul acestei metode este că se lucrează cu un zeolit sintetic, care are pori mezoporoși, și cu**
16 **tot tratamentul efectuat, viteza de eliberare a medicamentului este prea mare.**

17 În brevetul [**US 7749521**] se descrie tratarea unui zeolit mezoporos cu un surfactant
18 cationic sau cu un tribloc copolimer, conținând polietilenglicol (PEG). Dezavantajul acestei
19 metode este că lucrând cu un zeolit mezoporos, tratamentul cu surfactant și triblocopolimer,
20 nu asigură o durată suficientă de eliberare a medicamentului. Pentru a mări durata de elibe-
21 rare a medicamentului s-a propus realizarea unei sinergii, între efectul de reținere a medi-
22 camentului în porii zeolitului cu efectul de reținere în structura poroasă a unui hidrogel.
23 Astfel, în [**Nophawan Paradee, Anuvat Sirivat, *Encapsulation of Folic Acid in Zeolite Y***
24 ***for Controlled Release via Electric Field, Mol. Pharmaceutics, 2016, 13(1), pp. 155-162*]**
25 **se descrie introducerea medicamentului într-un zeolit sintetic în prezența unui hidrogel natu-**
26 **ral: alginat. Dezavantajul acestei metode este că utilizând un hidrogel natural nu se poate**
27 **asigura o dimensiune suficient de mică a particulelor (nano sau micro) și utilizarea unui zeolit**
28 **sintetic, mezoporos nu asigură o durată de eliberare suficient de mare a medicamentului.**

29 În [**Saman Sotoudeh, Aboulfazl Barați, Reza Davarnejad, Mohammad Aliabadi**
30 ****Farahani, *Antibiotic Release Process from Hydrogel Nano Zeolite Composites, Middle-*****
31 *****East Journal of Scientific Research, 12 (3): 392-396, 2012*]** se descrie încapsularea
32 medicamentului în zeolit A (un zeolit sintetic în forma sodiu) care la rândul lui este încapsulat
33 într-un hidrogel. Hidrogelul este format din polietilenglicol, acrilamidă și N,N' metilenbisacril-
34 amidă, prin polimerizarea în soluție apoasă în prezența sistemului de inițiere persulfat de
35 amoniu - tetrametilendiamină (TMEDA). Dezavantajul acestei metode este că se utilizează
36 un zeolit sintetic (mezoporos), nu se obțin nano sau microparticule, iar utilizarea în cantitate
37 însemnată a acrilamidei (care este cancerigenă) nu recomandă aceste hidrogeluri pentru
38 scopuri biomedicale. În [**US 20150147378**] se descrie încapsularea unor medicamente în
39 hidrogeluri de tipul tirozina-poli(alchilen glicol)-derivat de poli(etercarbonat) sau de tipul poli-
40 carbonat conținând un ester de tirozină și polietilenglicol. Dezavantajul acestei metode este
41 că utilizează hidrogeluri cu structură complicată, implicând substanțe scumpe (de exemplu
42 tirozină). În plus, din descrierea brevetului nu rezultă că se obțin nano sau microparticule.**

43 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea de hibride anorganic-
44 organice pe bază de nanozeoliți și nanogeluri, adecvate pentru utilizarea ca suporturi pentru
45 eliberarea controlată a medicamentelor într-un timp mai îndelungat, asigurându-se efectul
medicamentului pe o perioadă mai mare.

RO 132747 B1

Un prim obiect al invenției este un sistem pentru eliberare controlată de medicamente constituit dintr-un hibrid anorganic-organic care are în componența sa un nanozeolit natural de tip clinoptilonit, un medicament și un nanohidrogel de diacrilat de polietilenglicol obținut din polietilenglicol cu masă moleculară cuprinsă în domeniul de 500-4000 Da, raportul masic între medicament și zeolit fiind în domeniul 1:1-1:3.

Un al doilea obiect al invenției îl reprezintă un procedeu de obținere a sistemului pentru eliberare controlată de medicamente în care se îmbibă un nanozeolit de tip clinoptilonit cu o soluție de medicament, timp de 8-24 h, astfel încât raportul masic între medicament și zeolit să fie de 1:1-1:3, se prepară simultan o soluție apoasă de diacrilat de polietilenglicol, cu masă moleculară a polietilenglicolului cuprinsă între 500-4000 Da, cu o concentrație de 10-25%, conținând 0,7-2,0% reducător tetrametilendiamină față de macromonomer, se adaugă soluția apoasă de diacrilat de polietilenglicol cu reducător peste nanozeolitul îmbibat astfel încât raportul între diacrilatul de polietilenglicol și nanozeolit să fie de 33:1-100:1, și se amestecă bine, obținându-se o fază apoasă (1), se prepară apoi o altă fază apoasă (2) reprezentată de o soluție cu concentrația de 10-15% oxidant persulfat de amoniu și se mai prepară o fază organică (3) formată dintr-o soluție de ciclohexan conținând 8-12% Span 80 și 1-5% Tween 60, se purjează cu azot toate cele trei faze, timp de 10-15 min, se pornește o agitare foarte energică a fazei organice (3) și se picură în ea faza apoasă (1), la un raport volumetric fază apoasă: soluție organică de 1:4-1:10, după care se picură o cantitate din faza apoasă (2) în mediul de reacție, astfel încât să se realizeze un raport între persulfatul de amoniu și tetrametilendiamină de 0,7-1,5, se continuă agitarea la temperatura de 22-30°C timp de 18-48 h, sub azot, după care masa de reacție se centrifughează timp de 15-20 min cu o centrifugă având turația de 7000-9000 rot/min, supernatantul este îndepărtat, iar partea solidă este resuspendată în ciclohexan la un raport de flotă:solid de 10:1-30:1 și se recentrifughează timp de 15-20 min cu o aceeași centrifugă și la aceeași turație, iar solidul este uscat prin liofilizare.

Diacrilatul de polietilenglicol este obținut dintr-un singur sort de polietilenglicol cu masă moleculară cuprinsă în domeniul de 500-4000 Da sau reprezintă amestecuri de diacrilat de polietilenglicol obținute din polietilenglicol cu mase moleculare diferite cuprinse în domeniul de 500-4000 Da.

Medicamentul poate fi selectat dintre 5-flurouracil sau diclofenac sodic.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- se folosesc materii prime ieftine;
- datorită microporilor zeolitului natural și încapsulării în hidrogel durata de eliberare a medicamentului este mare;
- nu se folosesc în sinteză substanțe toxice, cum ar fi acrilamida;
- atât zeolitul natural cât și hidrogelul pe bază de PEGDA sunt biocompatibile;
- se obțin nano sau microgeluri cu posibilitatea de utilizare medicală prin injectare sau ingerare;
- datorită inițierii cu un sistem redox, reacția de polimerizare se produce în jurul temperaturii camerei, evitând consumul energetic pentru încălzirea masei de reacție și prevenind degradarea emulgatorilor;
- nu este necesară o aparatură specială;
- nu sunt prezente probleme deosebite de protecție a mediului de lucru.

Hibridele anorganic-organice, conform invenției, se prepară prin îmbibarea medicamentului în nanozeolit natural de tip clinoptilonit, dizolvarea diacrilatului de polietilenglicol (PEGDA) în apă, introducerea în soluția de PEGDA a reducătorului sistemului de inițiere redox (TMEDA), adăugarea soluției de PEGDA peste nanozeolitul îmbibat și picurarea fazei

RO 132747 B1

1 apoase astfel obținute în mediul continuu organic, aflat sub agitare, constând din ciclohexan
conținând 2 emulgatori: Span 80 (polietilenglicol sorbitan monooleat) și Tween 60 (polietilen-
3 glicol sorbitan monostearat). La sfârșitul picurării, se începe picurarea în mediul continuu
aflat sub agitare a unei a doua soluții apoase, care conține oxidantul sistemului de inițiere:
5 persulfat de amoniu (APS). După terminarea picurării și a celei de a 2-a soluții se continuă
agitarea la o temperatură apropiată de cea a camerei (20-30°C), pentru polimerizare. La
7 sfârșitul duratei de polimerizare masa de reacție este centrifugată, iar partea solidă este
spălată cu ciclohexan și în final produsul este uscat prin liofilizare.

9 Inventția înlătură dezavantajele procedurilor menționate anterior prin aceea că
nanozeoliții din zeolit natural, de tip clinoptilonit, având în componența lor medicament: 5-
11 fluorouracil sau diclofenac sodic sunt încapsulați în nanohidrogeluri de diacrilat de
polietilenglicol (PEGDA), PEGDA fiind produs dintr-un singur sort de PEG având masa
13 moleculară în domeniul de 500-4000 Da, raportul masic între medicament și zeoliți fiind în
domeniul 1:1-1:3. Hibridele anorganic-organice conform invenției se obțin printr-un procedeu
15 în care zeolitul este îmbibat, timp de 8-24 h, cu o soluție în dimetilsulfoxid (DMSO) cu con-
centrație de 10-30% 5-fluorouracil sau diclofenac sodic sau în alcool etilic p.a (EtOH) cu
17 concentrația de 2,5-3,5% diclofenac sodic, astfel încât raportul masic între medicament și
zeolit să fie de 1:1-1:3. Simultan se prepară o soluție apoasă de PEGDA (având masa mole-
19 culară a PEG de 500-4000 Da) cu concentrația de 10-25% și conținând 0,7-2,0% reducător
tetrametilendiamină (TMEDA), se adaugă soluția apoasă de PEGDA cu reducător peste
21 nanozeolitul îmbibat, astfel încât raportul între PEGDA și nanozeolit să fie de 33:1-100:1 și
se amestecă bine, obținându-se o fază apoasă (1), se prepară apoi o altă fază apoasă (2)
23 reprezentată de o soluție cu concentrația de 10-15% oxidant persulfat de amoniu (APS) și
se mai prepară și o fază organică (3) formată dintr-o soluție de ciclohexan conținând 8-12%
25 Span 80 și 1-5% Tween 60, se introduce soluția de ciclohexan în vasul de reacție și se
purjează cu azot toate cele 3 faze și vasul de reacție, timp de câte 10-15 min, se pornește
27 o agitare foarte energică a fazei organice (3) și se picură în ea faza apoasă (1), la un raport
volumetric fază apoasă:soluție organică de 1:4-1:10, după care se picură o cantitate din faza
29 apoasă (2) în mediul de reacție, astfel încât să se realizeze un raport masic între APS și
TMEDA de 0,7-1,5, se continuă agitarea la temperatura de 22-30°C timp de 18-48 h, sub
31 azot, după care masa de reacție se centrifughează timp de 15-20 min cu o centrifugă având
turația de 7000-9000 rot/min, supernatantul este îndepărtat, iar partea solidă este
33 resuspendată în ciclohexan (spălare) la un raport de flotă lichid: solid de 10:1-30:1 și se
recentrifughează timp de 15-20 min cu o aceeași centrifugă și la aceeași turație, iar solidul
35 spălat este uscat prin liofilizare. Alternativ, în loc de a utiliza un singur sort de PEGDA, cu
o anumită masă moleculară se pot utiliza amestecuri de PEGDA cu diferite mase moleculare
37 (situat în domeniul 500-4000 Da).

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției.

39 Exemplul 1

Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu
41 dimensiunea de circa 90 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 0,1 g de 5-
fluorouracil și se adaugă 0,9 mL DMSO. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară mag-
43 netică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la tem-
peratura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare a
45 medicamentului. Se iau din această soluție 54 μL și se adaugă în flaconul Eppendorf con-
ținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se introduce într-o baie de ultrasonare
47 în funcțiune, unde se lasă la temperatura camerei, timp de 8 h, pentru îmbibarea zeolitului
cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se introduc 0,6 g PEGDA, cu

RO 132747 B1

masa moleculară a PEG de 500 Da, și 1,8 mL apă distilată. Se introduce în pahar o bară magnetică teflonată și se pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea care se menține până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția de PEGDA se adaugă 4,2 μL TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce în flaconul Eppendorf conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un flacon de 10 mL se introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 4,5 mL apă și se agită până la completa dizolvare a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de 100 mL cu 2 gâturi, se adaugă 1,2343 g Span 80, 0,1543 g Tween 60 și 18 mL ciclohexan. Se introduce în balon o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor cu apă, amplasat pe un agitator magnetic cu placă de încălzire. Se reglează temperatura apei din cristalizor la 30°C și se pornește o agitare energetică. În momentul când cei 2 emulgatori s-au dizolvat, se pun dopuri de cauciuc la cele 2 gâturi ale balonului și se oprește agitarea. Prin dopul de cauciuc din gâtul lateral se introduce un cateter și se începe o ușoară barbotare de azot în lichidul din balon, timp de 10 min. În paralel, se face o ușoară barbotare de azot și în vasele conținând fazele apoase (1) și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare se scoate din lichid cateterul din dopul lateral și se menține vasul de reacție sub pernă de azot. În dopul de cauciuc de la gâtul central se introduce un ac al unei seringi cu capacitatea de 5 mL. Se ia cu seringă din flaconul Eppendorf, faza apoasă (1) și se picură prin dopul central în balonul de reacție aflat sub agitare energetică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate de 33 μL din paharul conținând faza apoasă (2) și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub agitare. La sfârșitul picurării fazei apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și se lasă balonul cu dopurile de cauciuc montate, timp de 18 h, sub agitare, la temperatura de 30°C, pentru polimerizarea în emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate masa de reacție și se introduce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la turația de 9000 rot/min, timp de 15 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o cantitate de 18 mL ciclohexan proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și se face o nouă centrifugare în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul spălării se îndepărtează supernatantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano xero geluri zeolitice cu medicament încapsulat cu dimensiunea de circa 150 nm.

Exemplul 2

Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu dimensiunea de cca 100 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 0,2 g de diclofenac sodic și se adaugă 510 μL DMSO. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară magnetică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la temperatura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare a medicamentului. Se iau din această soluție 15,3 μL și se adaugă în flaconul Eppendorf conținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se lasă la temperatura camerei, timp de 24 h, pentru îmbibarea zeolitelui cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se introduc 0,6 g PEGDA, cu masa moleculară a PEG de 700 Da și 1,8 mL apă distilată. Se introduce în pahar o bară magnetică teflonată și se pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea, care se menține până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția de PEGDA se adaugă 120 μL TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce în flaconul Eppendorf conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un flacon de 10 mL se introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 2,83 mL apă și se agită până la completa dizolvare a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de 100 mL cu 2 gâturi, se adaugă 1,2343 g Span 80, 0,1543 g Tween 60 și 18 mL ciclohexan. Se introduce în balon o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor cu apă, amplasat pe un agitator magnetic cu placă

RO 132747 B1

1 de încălzire. Se reglează temperatura apei din cristalizor la 22°C și se pornește o agitare
energetică. În momentul când cei 2 emulgatori s-au dizolvat, se pun dopuri de cauciuc la cele
3 2 gături ale balonului și se oprește agitarea. Prin dopul de cauciuc din gâtul lateral se
introduce un cateter și se începe o ușoară barbotare de azot în lichidul din balon, timp de 10
5 min. În paralel, se face o ușoară barbotare de azot și în vasele conținând fazele apoase (1)
și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare se scoate din lichid cateterul din dopul lateral și se
7 menține vasul de reacție sub pernă de azot. În dopul de cauciuc de la gâtul central se
introduce un ac al unei seringi cu capacitatea de 5 mL. Se ia cu siringa din flaconul
9 Eppendorf, faza apoasă (1) și se picură prin dopul central în balonul de reacție aflat sub
agitare energetică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate de 0,33 mL din paharul conținând faza
11 apoasă (2) și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub agitare. La sfârșitul picurării fazei
apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și se lasă balonul cu dopurile de
13 cauciuc montate, timp de 48 h sub agitare, la temperatura de 25°C, pentru polimerizarea în
emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate masa de reacție și se intro-
15 duce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la turația de 9000 rot/min, timp
de 15 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o cantitate de 6 mL ciclohexan
17 proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și se face o nouă centrifugare
în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul spălării se îndepărtează super-
19 natantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano xero geluri zeolitice cu medi-
cament încapsulat cu dimensiunea de circa 10 nm.

21 **Exemplul 3**

Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu
23 dimensiunea de circa 100 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 50 mg de
diclofenac sodic și se adaugă 2,5 mL EtOH. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară
25 magnetică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la
temperatura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare
27 a medicamentului. Se ia din această soluție 100 μL și se adaugă în flaconul Eppendorf
conținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se introduce într-o baie de ultra-
29 sonare în funcțiune, unde se lasă la temperatura camerei, timp de 12 h, pentru îmbibarea
zeolitelui cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se introduc 0,2 g
31 PEGDA, cu masa moleculară a PEG de 4000 și 1,13 mL apă distilată. Se introduce în pahar
o bară magnetică teflonată și se pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se
33 pornește agitarea care se menține până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția
de PEGDA se adaugă 4 μL TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce
35 în flaconul Eppendorf conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un
flacon de 10 mL se introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 4,5 mL apă și se agită până
37 la completa dizolvare a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de
100 mL cu 2 gături, se adaugă 1,4705 g Span 80, 0,6127 g Tween 60 și 9 mL ciclohexan.
39 Se introduce în balon o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor
cu apă, amplasat pe un agitator magnetic cu placă de încălzire. Se reglează temperatura
41 apei din cristalizor la 25°C și se pornește o agitare energetică. În momentul când cei 2
emulgatori s-au dizolvat, se pun dopuri de cauciuc la cele 2 gături ale balonului și se oprește
43 agitarea. Prin dopul de cauciuc din gâtul lateral se introduce un cateter și se începe o ușoară
barbotare de azot în lichidul din balon, timp de 15 min. În paralel, se face o ușoară barbotare
45 de azot și în vasele conținând fazele apoase (1) și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare
se scoate din lichid cateterul din dopul lateral și se menține vasul de reacție sub pernă de
47 azot. În dopul de cauciuc de la gâtul central se introduce un ac al unei seringi cu capacitatea
de 5 mL. Se ia cu siringa din flaconul Eppendorf, faza apoasă (1) și se picură prin dopul

RO 132747 B1

central în balonul de reacție aflat sub agitare energetică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate de 54 μL din paharul conținând faza apoasă (2) și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub agitare. La sfârșitul picurării fazei apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și se lasă balonul cu dopurile de cauciuc montate, timp de 36 h, sub agitare, la temperatura de 25°C, pentru polimerizarea în emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate masa de reacție și se introduce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la turația de 7000 rot/min, timp de 20 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o cantitate de 6 mL ciclohexan proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și se face o nouă centrifugare în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul spălării se îndepărtează supernatantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano xero geluri zeolitice cu medicament încapsulat cu dimensiunea de circa 170 nm.

Exemplul 4

Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu dimensiunea de circa 90 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 60 mg de 5-fluorouracil și se adaugă 309 μL DMSO. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară magnetică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la temperatura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare a medicamentului. Se iau din această soluție 20,6 μL și se adaugă în flaconul Eppendorf conținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se lasă la temperatura camerei, timp de 20 h, pentru îmbibarea zeolitelui cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se introduc 0,2 g PEGDA, cu masa moleculară a PEG de 4000 și 1,8 mL apă distilată. Se introduce în pahar o bară magnetică teflonată și se pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea, care se menține până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția de PEGDA se adaugă 4 μL TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce în flaconul Eppendorf conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un flacon de 10 mL se introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 2,83 mL apă și se agită până la completa dizolvare a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de 100 mL cu 2 gâturi, se adaugă 0,4937 g Span 80, 0,1206 g Tween 60 și 7,2 mL ciclohexan. Se introduce în balon o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor cu apă, amplasat pe un agitator magnetic cu placă de încălzire. Se reglează temperatura apei din cristalizor la 27°C și se pornește o agitare energetică. În momentul când cei 2 emulgatori s-au dizolvat, se pun dopuri de cauciuc la cele 2 gâturi ale balonului și se oprește agitarea. Prin dopul de cauciuc din gâtul lateral se introduce un cateter și se începe o ușoară barbotare de azot în lichidul din balon, timp de 15 min. În paralel, se face o ușoară barbotare de azot și în vasele conținând fazele apoase (1) și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare se scoate din lichid cateterul din dopul lateral și se menține vasul de reacție sub pernă de azot. În dopul de cauciuc de la gâtul central se introduce un ac al unei seringi cu capacitatea de 5 mL. Se ia cu siringa din flaconul Eppendorf, faza apoasă (1) și se picură prin dopul central în balonul de reacție aflat sub agitare energetică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate de 16 μL din paharul conținând faza apoasă (2) și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub agitare. La sfârșitul picurării fazei apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și se lasă balonul cu dopurile de cauciuc montate, timp de 24 h sub agitare, la temperatura de 27°C, pentru polimerizarea în emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate masa de reacție și se introduce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la turația de 7000 rot/min, timp de 20 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o cantitate de 6 mL ciclohexan proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și se face o nouă centrifugare în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul spălării se îndepărtează supernatantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano xero geluri zeolitice cu medicament încapsulat cu dimensiunea de circa 160 nm.

RO 132747 B1

1 Exemplul 5

3 Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu
dimensiunea de circa 100 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 0,2 g de
diclofenac sodic și se adaugă 424 μ L DMSO. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară
5 magnetică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la tem-
peratura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare a
7 medicamentului. Se iau din această soluție 4,2 μ L și se adaugă în flaconul Eppendorf
conținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se lasă la temperatura camerei,
9 timp de 24 h, pentru îmbibarea zeolitelui cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer
de 10 mL se introduc 0,2 g PEGDA, din care 0,1 g cu masa moleculară a PEG de 4000 și
11 0,1 g cu masa moleculară a PEG de 500 și 1,8 mL apă distilată. Se introduce în pahar o bară
magnetică teflonată și se pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se pornește
13 agitarea, care se menține până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția de
PEGDA se adaugă 4 μ L TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce
15 în flaconul Eppendorf conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un
flacon de 10 mL se introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 2,83 mL apă și se agită până
17 la completa dizolvare a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de
100 mL cu 2 gături, se adaugă 0,4937 g Span 80, 0,1206 g Tween 60 și 7,2 mL ciclohexan.
19 Se introduce în balon o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor
cu apă, amplasat pe un agitator magnetic cu placă de încălzire. Se reglează temperatura
21 apei din cristalizor la 27°C și se pornește o agitare energică. În momentul când cei 2
emulgatori s-au dizolvat, se pun dopuri de cauciuc la cele 2 gături ale balonului și se oprește
23 agitarea. Prin dopul de cauciuc din gâtul lateral se introduce un cateter și se începe o ușoară
barbotare de azot în lichidul din balon, timp de 15 min. În paralel, se face o ușoară barbotare
25 de azot și în vasele conținând fazele apoase (1) și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare
se scoate din lichid cateterul din dopul lateral și se menține vasul de reacție sub pernă de
27 azot. În dopul de cauciuc de la gâtul central se introduce un ac al unei seringi cu capacitatea
de 5 mL. Se ia cu seringă din flaconul Eppendorf, faza apoasă (1) și se picură prin dopul
29 central în balonul de reacție aflat sub agitare energică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate
de 16 μ L din paharul conținând faza apoasă (2), și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub
31 agitare. La sfârșitul picurării fazei apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și
se lasă balonul cu dopurile de cauciuc montate, timp de 24 h sub agitare, la temperatura de
33 27°C, pentru polimerizarea în emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate
masa de reacție și se introduce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la
35 turația de 8000 rot/min, timp de 15 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o
cantitate de 6 mL ciclohexan proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și
37 se face o nouă centrifugare în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul
spălării se îndepărtează supernatantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano
39 xero geluri zeolitice cu medicament încapsulat cu dimensiunea de circa 180 nm.

Exemplul 6

41 Într-un flacon Eppendorf de 5 mL se cântăresc 6 mg nanozeolit de tip clinoptilonit, cu
dimensiunea de circa 100 nm. Într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se cântăresc 60 mg de
43 diclofenac și se adaugă 2,12 mL EtOH. Se introduce în paharul Erlenmeyer o bară mag-
netică teflonată și se pune paharul pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea la tempe-
45 ratura camerei (circa 22°C), și se menține agitarea până la obținerea unei soluții clare a
medicamentului. Se iau 212 μ L din această soluție și se adaugă în flaconul Eppendorf
47 conținând nanozeolitul. Se închide flaconul Eppendorf și se introduce într-o baie de
ultrasonare în funcțiune, unde se lasă la temperatura camerei, timp de 8 h, pentru îmbibarea

RO 132747 B1

zeolitului cu medicament. În paralel, într-un pahar Erlenmeyer de 10 mL se introduc 0,6 g 1
PEGDA, din care 0,2 g cu masa moleculară a PEG de 4000 și 0,4 g cu masa moleculară a
PEG de 500 și 1,8 mL apă distilată. Se introduce în pahar o bară magnetică teflonată și se 3
pune paharul Erlenmeyer pe un agitator magnetic. Se pornește agitarea care se menține
până la completa dizolvare a PEGDA. Apoi, peste soluția de PEGDA se adaugă 12 μL 5
TMEDA și se omogenizează soluția. Această soluție se introduce în flaconul Eppendorf
conținând zeolitul îmbibat, formând astfel faza apoasă (1). Într-un flacon de 10 mL se 7
introduc 0,5 g APS, peste care se adaugă 4,5 mL apă și se agită până la completa dizolvare
a APS. Se obține astfel faza apoasă (2). Într-un balon cu fund plat, de 100 mL cu 2 găhuri se 9
adaugă 2,6411 g Span 80, 1,1005 g Tween 60 și 20,1 mL ciclohexan. Se introduce în balon
o bară magnetică teflonată și balonul se introduce într-un cristalizor cu apă, amplasat pe un 11
agitator magnetic cu placă de încălzire. Se reglează temperatura apei din cristalizor la 22°C
și se pornește o agitare energetică. În momentul când cei 2 emulgatori s-au dizolvat, se pun 13
dopuri de cauciuc la cele 2 găhuri ale balonului și se oprește agitarea. Prin dopul de cauciuc
din gâtul lateral se introduce un cateter și se începe o ușoară barbotare de azot în lichidul 15
din balon, timp de 10 min. În paralel, se face o ușoară barbotare de azot și în vasele
conținând fazele apoase (1) și (2). La sfârșitul perioadei de dezaerare se scoate din lichid 17
cateterul din dopul lateral și se menține vasul de reacție sub pernă de azot. În dopul de
cauciuc de la gâtul central se introduce un ac al unei seringi cu capacitatea de 5 mL. Se ia 19
cu siringa din flaconul Eppendorf faza apoasă (1) și se picură prin dopul central în balonul
de reacție aflat sub agitare energetică. La sfârșitul picurării se ia o cantitate de 180 μL din 21
paharul conținând faza apoasă (2) și se picură în balonul cu fund plat, aflat sub agitare. La
sfârșitul picurării fazei apoase (2) se scoate acul seringii din dopul de cauciuc și se lasă 23
balonul cu dopurile de cauciuc montate, timp de 40 h, sub agitare, la temperatura de 22°C,
pentru polimerizarea în emulsie inversă. La sfârșitul duratei de polimerizare, se scoate masa 25
de reacție și se introduce în tuburile unei centrifuge. Se pornește centrifugarea la turația de
8000 rot/min, timp de 20 min. Se îndepărtează supernatantul și se adaugă o cantitate de 6 27
mL ciclohexan proaspăt, peste solid. Se amestecă bine solidul cu solventul și se face o nouă
centrifugare în aceleași condiții cu prima, în vederea spălării. La sfârșitul spălării se 29
îndepărtează supernatantul, iar partea solidă se liofilizează. Se obțin astfel nano xero geluri
zeolitice cu medicament încapsulat cu dimensiunea de circa 170 nm. 31

Revendicări

1. Sistem pentru eliberare controlată de medicamente, **caracterizat prin aceea că** constă într-un hibrid anorganic-organic care are în componența sa un nanozeolit natural de tip clinoptilonit, un medicament și un nanohidrogel de diacrilat de polietilenglicol obținut din polietilenglicol cu masă moleculară cuprinsă în domeniul de 500-4000 Da, raportul masic între medicament și zeolit fiind în domeniul 1:1-1:3.

2. Sistem pentru eliberare controlată de medicamente, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** diacrilatul de polietilenglicol este obținut dintr-un singur sort de polietilenglicol cu masă moleculară cuprinsă în domeniul de 500-4000 Da sau reprezintă amestecuri de diacrilat de polietilenglicol obținute din polietilenglicol cu mase moleculare diferite cuprinse în domeniul de 500-4000 Da.

3. Sistem pentru eliberare controlată de medicamente, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** medicamentul este selectat dintre 5-fluorouracil sau diclofenac sodic.

4. Procedeu de obținere a sistemului pentru eliberare controlată de medicamente definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se îmbibă un nanozeolit de tip clinoptilonit cu o soluție de medicament, timp de 8-24 h, astfel încât raportul masic între medicament și zeolit să fie de 1:1-1:3, se prepară simultan o soluție apoasă de diacrilat de polietilenglicol, cu masă moleculară a polietilenglicolului cuprinsă între 500-4000 Da, cu o concentrație de 10-25%, conținând 0,7-2,0% reducător tetrametilendiamină față de macro-monomer, se adaugă soluția apoasă de diacrilat de polietilenglicol cu reducător peste nanozeolitul îmbibat astfel încât raportul între diacrilatul de polietilenglicol și nanozeolit să fie de 33:1-100:1, și se amestecă bine, obținându-se o fază apoasă (1), se prepară apoi o altă fază apoasă (2) reprezentată de o soluție cu concentrația de 10-15% oxidant persulfat de amoniu și se mai prepară o fază organică (3) formată dintr-o soluție de ciclohexan conținând 8-12% Span 80 și 1-5% Tween 60, se purjează cu azot toate cele trei faze, timp de 10-15 min, se pornește o agitare foarte energică a fazei organice (3) și se picură în ea faza apoasă (1), la un raport volumetric fază apoasă: soluție organică de 1:4-1:10, după care se picură o cantitate din faza apoasă (2) în mediul de reacție, astfel încât să se realizeze un raport între persulfatul de amoniu și tetrametilendiamină de 0,7-1,5, se continuă agitarea la temperatura de 22-30°C timp de 18-48 h, sub azot, după care masa de reacție se centrifughează timp de 15-20 min cu o centrifugă având turația de 7000-9000 rot/min, supernatantul este îndepărtat, iar partea solidă este resuspendată în ciclohexan la un raport de flotă:solid de 10:1-30:1 și se recentrifughează timp de 15-20 min cu o aceeași centrifugă și la aceeași turație, iar solidul este uscat prin liofilizare.

5. Procedeu de obținere a sistemului pentru eliberare controlată de medicamente, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** soluția de medicament este o soluție în dimetilsulfoxid cu concentrația de 10-30% 5-fluorouracil sau diclofenac sodic sau o soluție în alcool etilic p.a. cu concentrația de 2,5-3,5% diclofenac sodic.

