



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00920

(22) Data de depozit: 09/11/2017

(41) Data publicării cererii:
30/05/2019 BOPI nr. 5/2019

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

(72) Inventatori:
• SÂRBU ANDREI, STR.VALEA OLTULUI
NR. 16, BL.A28, SC.C, ET.2, AP.37,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;

• IORDACHE TANȚA VERONA,
ALEEA CETĂȚUIA, NR. 4, BL. M22, SC.7,
AP.391, SECTOR6, BUCUREȘTI, B, RO;
• FLOREA ANA MIHAELA,
BDUL ALEXANDRU OBREGIA, NR.50,
BL.R11, SC.B, AP.69, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• GEORGESCU BIANCA ELENA,
SAT ȘERBANEASA, NR.23,
COM.VALEA LUNGĂ, DB, RO;
• APOSTOL STELUȚA, STR.NOVACI,
NR. 10, BL. P60, SC.4, AP.92, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) FILME POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR
CU DROGURI ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor filme polimerice impregnate molecular cu droguri, cu aplicații în domeniul senzorilor pentru detecția transportului ilegal de droguri. Procedeu, conform invenției, constă în aceea că se amestecă N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO-T) cu 0,1...1% soluție a unui drog de tip clorhidrat de efedrină, metamfetamină sau dietilamida acidului lisergic (LSD) în apă, metanol, respectiv acetonitril, și cu etanol, la un raport masic silan:drog de 15...100:1, și etanol:silan de 5...14:1, se amestecă cu o soluție apoasă de hidroxid de amoniu, într-un raport față de silan de 3...4:1, rezultând o soluție care se amestecă pentru omoge-

nizare și hidroliză, la temperatura camerei, timp de 1,5...2,5 h, după care, prin pulverizare, se depun filme de grosime dorită pe suprafața metalică de Au sau Ag a unui senzor, se lasă la maturat pentru policondensarea solilor, iar suportul cu filmul sol-gel se introduce în etanol sub acțiunea ultrasunetelor, se scoate senzorul și se usucă la temperatura camerei, rezultând un film sol-gel impregnat cu drog, depus pe suport de Au sau Ag, cu factor de impregnare de 2...3, și aderență ridicată la suprafața suportului, pentru detecția din aer a vaporilor de efedrină, metamfetamină sau LSD.

Revendicări: 2



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI Cerere de brevet de invenție Nr. <u>a 2017 00920</u> Data depozit <u>09.11.2017</u>

Filme polimerice impregnate molecular cu droguri și procedeu de obținere a acestora

Prezenta invenție se referă la filme polimerice impregnate molecular cu droguri și la un procedeu pentru obținerea acestora, cu aplicații în domeniul senzorilor pentru detecția transportului ilicit de droguri. Se cunosc mai multe procedee pentru obținerea de materiale polimerice impregnate molecular cu medicamente, cu aplicații în domeniul detecției diferitelor medicamente.

Astfel în [Chapuis-Hugon F., Cruz-Vera M., Savane R., Wassim H. A., Valcarcel M., Deveaux M., Pichon V. **Selective sample pretreatment by molecularly imprinted polymer for the determination of LSD in biological fluids**, J. Sep. Sci. 2009, 32, 3301 – 3309] a fost descrisă o metodă pentru obținerea de particule impregnate molecular cu drogul LSD și cu un analog al sau: ergonovina. Dezavantajele acestei metode este că metoda de sinteza "in bloc" nu permite obținerea de filme, particulele obținute fiind foarte greu de depus pe suprafața unui senzor. De asemenea, prin metoda măcinării și sitării doar o mică fracție din polimerul produs se poate utiliza pentru extracția selectivă a drogului.

O altă metoda [Gutierrez-Fernandez S., Lobo-Castañón M.J., Miranda-Ordieres A.J., Tuñón-Blanco P., Carriedo G.A., Garcia-Alonso F.J., Fidalgo J.I. **Molecularly Imprinted Polyphosphazene Films as Recognition Element in a Voltammetric Rifamycin SV Sensor**. Electroanalysis. 2001;13:1399–1404] prevede obținerea de filme de polifosfazină impregnate molecular , obținute prin drop- coating din soluție în tetrahidrofuram, prin evaporarea solventului pentru detecția prin voltametrie a rifamicinei SV. Metoda prezintă dezavantajul folosirii unui polimer scump, care se obține din intermediari toxici și se aplică doar pentru senzori electrochimici. Metoda nu s-a încercat pentru detecția de droguri.

O metodă asemănătoare [Blanco-López M.C., Lobo-Castañón M.J., Miranda-Ordieres A.J., Tuñón-Blanco P. **Voltammetric sensor for vanillylmandelic acid based on molecularly**

imprinted polymer-modified electrodes. Biosens. Bioelectron. 2003;18:353–362] folosește detecția cu un film de polimer acrilic imphantat molecular depus prin spin-coating pe electrodul unui senzor electrochimic. Filmul este utilizat pentru un senzor electrochimic voltametric destinat detecției acidului vanilmandelic. Metoda are dezavantajul unei aderențe slabe a filmului polimeric față de electrod. Metoda nu a fost verificată în cazul drogurilor și nici în cazul senzorilor optici de tip rezonanță plasmonică de suprafață (SPR).

O altă metodă [**Pernites R., Ponnappati R., Felipe M. J., Advincula R., Electropolymerization molecularly imprinted polymer (E-MIP) SPR sensing of drug molecules: Pre-polymerization complexed terthiophene and carbazole electroactive monomers, Biosensors and Bioelectronics 26 (2011) 2766–2771**] prezintă obținerea de filme imphantate molecular depuse pe suprafața unui senzor prin electropolimerizarea terțiofenului sau a carbazolului. Filmul este destinat detecției de naproxen, paracetamol, și teofilina cu un senzor SPR. Dezavantajul metodei constă în faptul că necesită utilizarea unei celule de electropolimerizare. Metoda nu a fost aplicată pentru detecția de droguri.

Materiale sol-gel imphantate molecular cu două antibiotice: sulfadiazina și sulfametoxazol, au fost incluse ca elemente sensibile într-o matrice de membrană pe bază de policlorigura de vinil și utilizate la un senzor potenciometric [**Gupta R., Kumar A. Molecular imprinting in sol-gel matrix. Biotechnol. Adv. 2008;26:533–547**]. Metoda prezintă dezavantajul că includerea particulelor imphantate molecular în matricea de PVC, împiedică accesul analitului țintă la siturile de recunoaștere specifică și deci eficiența materialului este redusă. Metoda nu a fost aplicată pentru detecția de droguri. **United States Patent 9,772,338, Kabir et al, 2017** prezintă o metodă de sinteză sol-gel a polimerilor imphantai molecular pentru detecția cloramfenicolului și constă în includerea acestuia într-un precursor de sol gel (3-aminopropiltrietoxisilan sau

trietoxifenilsilan), hidroliza precursorului și reticularea cu tetrametilortosilicat, în prezența unui catalizator. După reacție cloramfenicolul este extras. Dezavantajul acestei metode este că nu permite obținerea de filme, particulele obținute fiind foarte greu de depus pe suprafața unui senzor. Metoda nu a fost aplicată pentru detecția de droguri. O metodă pentru obținerea unui film imprimat molecular pentru un senzor de detecție a drogurilor este descrisă în **WO2001077672 A2 2017**. Metoda este destinată unui senzor optic în care elementul senzitiv constă dintr-un film de polimer imprimat molecular pe bază de stiren și divinilbenzen conținând combinații complexe din clasa lantanidelor. Prezența drogurilor este detectată prin chemiluminiscență. Metoda prezintă dezavantajul unei mari complexități, fiind necesară atât prepararea MIP cât și a combinațiilor complexe. Un alt dezavantaj major constă în utilizarea unor compuși scumpi pe bază de metale rare.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea, prin metoda sol-gel, a unor filme polimerice cu droguri (LSD, Metamfetamina, clorhidrat de efedrină), prin utilizarea unui singur silan: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO- T) urmată de extracția drogului cu etanol, filmele imprimat molecular cu droguri fiind depuse prin șpreiere și prezentând o bună aderență pe suprafețele metalice (Au sau Ag) ale unui senzor (optic, electrochimic, de masă, acustic, etc).

Procedeele conform invenției înlătură dezavantajele procedeelelor menționate anterior prin aceea că silanul: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO- T) se amestecă cu o soluție 0,1-1,0% a unui drog: clorhidrat de efedrină, metamfetamină sau dietilamida acidului lisergic cunoscut sub denumirea de LSD (în apă, metanol respectiv acetonitril) și cu etanol p.a., astfel încât raportul masic dintre silan și drog să fie de 15-100:1 iar soluția obținută (soluție A) se amestecă cu o soluție apoasă de hidroxid de amoniu (soluție B) preparată prin amestecarea unei soluții concentrate de amoniac (25%) cu apă distilată, în raport masic de 0.9-1.1: 1, raportul masic dintre soluția B și silanul din soluția A fiind de 3-4: 1, soluția nou obținută se amestecă

pentru omogenizare și hidroliză, timp de 1,5-2,5 ore la temperatura camerei (cca 22 °C), după care prin spreiere se depun filme pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor și se lasă la maturat pentru policondensarea solilor (regim de maturare : 44-56 ore la temperatura camerei și încă 44-56 ore la 50- 60 °C) iar suportul cu filmul sol-gel se introduce într-un vas conținând etanol, la un raport masic între etanol și film de 20- 50: 1, unde se lasă sub acțiunea ultrasunetelor timp de 1,5-2,5 ore, pentru extracția templatului, se scoate suportul cu film din vasul cu etanol și se lasă la uscat în aer la temperatura camerei timp de 20-30 ore, obținându-se filme sol-gel impregnate molecular cu drog, depuse pe suport de aur sau argint, cu o foarte bună aderență la suport și cu un factor de impregnare de 2,0-3,0, corespunzătoare utilizării în domeniul detectării vaporilor de drog din aer.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- permite obtinerea polimerului sub forma de film, ceea ce crează posibilitatea utilizării la mai multe tipuri de senzori;
- pentru formarea filmului utilizează un singur silan, ceea ce simplifică procesul de preparare;
- filmul polimeric prezintă o bună aderență la suprafețele de aur și argint ale diferitelor tipuri de senzori, cum ar fi senzorii electrochimici, senzorii optici de tip SPR, etc;
- filmele polimerice au un factor de impregnare ridicat, ceea ce permite recunoașterea moleculară a drogului templat;
- are un consum energetic redus, prin aceea că solubilizările și polimerizarea reticulantă se fac la temperatura camerei, cu excepția maturării finale care se face la o temperatură maximă de 60 °C;
- nu necesită aparatură complicată;
- permite dirijarea porozității, a proprietăților de recunoaștere moleculară și a proprietăților fizico-mecanice, prin alegerea corespunzătoare a parametrilor de lucru;
- prezintă un pericol redus asupra sănătății salariaților și asupra mediului înconjurător, deoarece singurul subprodus este soluția alcoolică de drog de la extracție, care se trimite la recuperarea solventului.
- nu necesită condiții speciale de păstrare, filmele putând fi folosite ca atare la detectia vaporilor de drog din aer.

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1. Într-o sticluta de 10 mL se introduc pe rând 1mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 56 μL (57,14 mg) DAMO T și 381 μL soluție apoasă de clorhidrat de efedrina 1,0 %. Sticluta se

amplaseaza pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat si se porneste agitarea magnetica, timp de circa 10 minute, la temperatura camerei (circa 22 °C), preparandu-se astfel solutia A. In paralel, intr-o alta sticluta de 10 mL se introduc 0,9 mL solutie de amoniac 25% si 1 mL apa distilata. Se agita usor, preparandu-se astfel solutia B. Se iau 228 µL din aceasta solutie B si se toarna peste solutia A. Se continua agitarea timp de 1,5 ore la temperatura camerei, dupa care solutia se introduce in rezervorul unui şpreier si se şpreiaza pe suprafata metalică de aur sau argint a unui senzor, aşezată orizontal, pentru a forma un film continuu de grosimea dorită. Se lasă senzorul cu filmul la maturare în aer timp de 44 ore și apoi se introduce într-o etuva, unde se continuă maturarea timp de 44 ore la 60 °C. Se cântăreşte senzorul cu film și prin diferența față de masa senzorului înainte de şpreiere se afla masa filmului depus. Apoi se introduce senzorul cu filmul într-un pahar Berzelius de 10 mL, se adaugă peste film alcool etilic pa. astfel încat între etanol și film să se realizeze un raport masic de 50:1 iar paharul Berzelius se introduce într-o baie de ultrasonare, unde se menține timp de 1,5 ore. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 30 ore. Se obține astfel un film sol-gel impreatat cu efedrina, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de impreatare de 3,0, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru detectia din aer a vaporilor de efedrina sau metamfetamina.

Exemplul 2. Intr-o sticluta de 10 mL se introduc pe rand 1mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 157 µL (160 mg) DAMO T si 320 µL solutie apoasa de clorhidrat de efedrina 0,5 %. Sticluta se amplaseaza pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat si se porneste agitarea magnetica, timp de circa 10 minute, la temperatura camerei (circa 22 °C), preparandu-se astfel solutia A. In paralel, intr-o alta sticluta de 10 mL se introduc 1.1 mL solutie de amoniac 25% si 1 mL apa distilata. Se agita usor, preparandu-se astfel solutia B. Se iau 480 µL din aceasta solutie B si se toarna peste solutia A. Se continua agitarea timp de 2,5 ore la temperatura camerei, dupa care solutia se introduce in rezervorul unui spreier si se spreiaza pe suprafata metalica de aur sau argint a unui senzor, asezata orizontal, pentru a forma un film continuu de grosimea dorita. Se lasa senzorul cu filmul la maturare in aer timp de 56 ore si apoi se introduce intr-o etuva, unde se continua maturarea timp de 56 ore la 50 °C. Se cantareste senzorul cu film si prin diferenta fata de masa senzorului inainte de spreiere se afla masa filmului depus Apoi se introduce senzorul cu filmul intr-un pahar Berzelius de 10 mL, se aduga peste film alcool etilic pa. astfel incat intre etanol si film sa se realizeze un raport masic de 20:1 iar paharul

Berzelius se introduce într-o baie de ultrasonare, unde se mentine timp de 2,5 ore. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 20 ore. Se obține astfel un film sol-gel imprimat cu efedrina, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprimare de 2,0, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru detectia din aer a vaporilor de efedrina sau metamfetamina.

Exemplul 3. Într-o sticluta de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 56 μ L (57,14 mg) DAMO T și 714 μ L (571 mg) soluție 0,1 % Metamfetamina în metanol. Sticluta se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și se porneste agitarea magnetică, timp de circa 10 minute, la temperatura camerei (circa 22 °C), preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o alta sticluta de 10 mL se introduc 1 mL soluție de amoniac 25% și 1 mL apă distilată. Se agită ușor, preparându-se astfel soluția B. Se iau 228 μ L din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp de 2 ore la temperatura camerei, după care soluția se introduce în rezervorul unui spreier și se spreiază pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor, așezată orizontal, pentru a forma un film continuu de grosimea dorită. Se lasă senzorul cu filmul la maturare în aer timp de 48 ore și apoi se introduce într-o etuva, unde se continuă maturarea timp de 48 ore la 55 °C. Se cântărește senzorul cu film și prin diferența față de masa senzorului înainte de spreiere se află masa filmului depus. Apoi se introduce senzorul cu filmul într-un pahar Berzelius de 10 mL, se adaugă peste film alcool etilic pa. astfel încât între etanol și film să se realizeze un raport masic de 30:1 iar paharul Berzelius se introduce într-o baie de ultrasonare, unde se mentine timp de 2 ore. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 24 ore. Se obține astfel un film sol-gel imprimat cu metamfetamina, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprimare de 2,5, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint care poate fi utilizat pentru detectia din aer a vaporilor de metamfetamina.

Exemplul 4. Într-o sticluta de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 56 μ L (57,14 mg) DAMO T și 726 μ L (571 mg) soluție 0,1 % LSD în acetonitril. Sticluta se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și se porneste agitarea magnetică, timp de circa 10 minute, la temperatura camerei (circa 22 °C), preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o alta sticluta de 10 mL se introduc 1,1 mL soluție de amoniac 25% și 1 mL apă distilată. Se agită ușor, preparându-se astfel soluția B. Se iau 200 μ L din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp de 2 ore la

temperatura camerei, dupa care solutia se introduce in rezervorul unui spreier si se spreiaza pe suprafata metalica de aur sau argint a unui senzor, asezata orizontal, pentru a forma un film continuu de grosimea dorita. Se lasa senzorul cu filmul la maturare in aer timp de 50 ore si apoi se introduce intr-o etuva, unde se continua maturarea timp de 48 ore la 60 °C. Se cantareste senzorul cu film si prin diferenta fata de masa senzorului inainte de spreiere se afla masa filmului depus. Apoi se introduce senzorul cu filmul intr-un pahar Berzelius de 10 mL, se aduga peste film alcool etilic pa. astfel incat intre etanol si film sa se realizeze un raport masic de 25:1 iar paharul Berzelius se introduce intr-o baie de ultrasonare, unde se mentine timp de 1,5 ore. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius si se lasa sa se usuce la temperatura camerei timp de 28 ore. Se obtine astfel un film sol-gel imprinted cu metamfetamina, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprintedare de 2,4, cu o foarte buna aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru detecția din aer a vaporilor de LSD.

Filme polimerice impregnate molecular cu droguri și procedeu de obținere a acestora

Revendicări

1. Filme polimerice sol-gel, impregnate molecular cu efedrină, metamfetamina sau LSD, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint și cu un factor de impregnare de 2,0-3,0, corespunzătoare utilizării în domeniul detectării drogurilor din aer, caracterizate prin aceea că sunt constituite din N (2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO- T) care se amestecă cu o soluție, apoasă, metanolică sau acetonitrilică de clorhidrat de efedrina, metamfetamina, respectiv LSD și cu etanol p.a., la un raport masic dintre silan și drog de 15-100:1, amestecul reactionând în mediu bazic format din soluție apoasă de hidroxid de amoniu iar templatele efedrina, metamfetamina sau LSD fiind ulterior îndepărtat prin extracție.
2. Procedeu de obținere de filme impregnate molecular cu droguri, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că silanul: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO- T) se amestecă cu o soluție 0,1- 1,0% a unui drog: clorhidrat de efedrină, metamfetamină sau LSD (în apă, metanol respectiv acetonitril) și cu etanol p.a., astfel încât raportul masic dintre silan și drog să fie de 15-100:1 și raportul masic etanol: silan să fie de 5-14 :1 iar soluția obținută (soluție A) se amestecă cu o soluție apoasă de hidroxid de amoniu (soluție B) preparată prin amestecarea unei soluții concentrate de amoniac (25%) cu apă distilată, în raport masic de 0.9-1.1: 1, raportul masic dintre soluția B și silanul din soluția A fiind de 3-4: 1, soluția nou obținută se amestecă pentru omogenizare și hidroliză, timp de 1,5-2,5 ore la temperatura camerei (cca 22 °C), după care prin spreiere se depun filme pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor și se lasă la maturat pentru policondensarea solilor (regim de maturare : 44-56 ore la temperatura camerei și încă 44-56 ore la 50- 60 °C) iar suportul cu filmul sol-gel se introduce într-un vas conținând etanol, la un raport masic între etanol și film de 20- 50: 1, unde se lasă sub acțiunea ultrasunetelor timp de 1,5-2,5 ore, pentru extracția templateului, se scoate suportul cu film din vasul cu etanol și se lasă la uscat în aer la temperatura camerei timp de 20 – 30 ore.