



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2017 00920**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/04/2021** BOPI nr. **4/2021**

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

(73) Titular:
• **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;**

• **IODACHE 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 132118 A2; US 9772338 A1

(54) **FILME POLIMERICE IMPRENTATE MOLECULAR
CU DROGURI ȘI PROCEDU DE OBTINERE A ACESTORA**



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

6 Astfel în [Chapuis-Hugon F., Cruz-Vera M., Savane R., Wassim H. A., Valcarcel
7 M., Deveaux M., Pichon V. **Selective sample pretreatment by molecularly imprinted
8 polymer for the determination of LSD în biological fluids, J. Sep. Sci. 2009, 32, 3301-
9 3309**] a fost descrisă o metodă pentru obținerea de particule impregnate molecular cu drogul
10 LSD și cu un analog al său: ergonovina. Dezavantajele acestei metode este că metoda de
11 sinteza "in bloc" nu permite obținerea de filme, particulele obținute fiind foarte greu de depus
12 pe suprafața unui senzor. De asemenea, prin metoda măcinării și sitării doar o mică fracție
13 din polimerul produs se poate utiliza pentru extracția selectivă a drogului.

14 O altă metodă [Gutierrez-Fernandez S., Lobo-Castanon M.J., Miranda-Ordieres
15 A.J., Tunon-Blanco P., Carriedo G.A., Garcia-Alonso F.J., Fidaló J.I. **Molecularly
16 Imprinted Polyphosphazene Films as Recognition Element în a Voltammetric
17 Rifamycin SV Sensor. Electroanalysis. 2001;13:1399-1404**] prevede obținerea de filme
18 de polifosfazenă impregnate molecular, obținute prin drop-coating din soluție în tetra-
19 hidrofuram, prin evaporarea solventului pentru detecția prin voltametrie a rifamicinei SV.
20 Metoda prezintă dezavantajul folosirii unui polimer scump, care se obține din intermediari
21 toxici și se aplică doar pentru senzori electrochimici. Metoda nu s-a încercat pentru detecția
22 de droguri. O metodă asemănătoare [Blanco-Lopez M.C., Lobo-Castanon M.J., Miranda-
23 Ordieres A.J., Tunon-Blanco P. **Voltammetric sensor for vanillylmandelic acid based
24 on molecularly imprinted polymer-modified electrodes. Biosens. Bioelectron. 2003; 18:
25 353-362**] folosește detecția cu un film de polimer acrilic impregnat molecular depus prin spin-
26 coating pe electrodul unui senzor electrochimic. Filmul este utilizat pentru un senzor electro-
27 chimie voltametric destinat detecției acidului vanilinmandelic. Metoda are dezavantajul unei
28 aderențe slabe a filmului polimeric față de electrod. Metoda nu a fost verificată în cazul
29 drogurilor și nici în cazul senzorilor optici de tip rezonanță plasmonică de suprafață (SPR).

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

38 Materiale sol-gel impregnate molecular cu două antibiotice: sulfadiazina și
39 sulfametoxazol, au fost incluse ca elemente sensibile într-o matrice de membrană pe bază
40 de policlorura de vinil și utilizate la un senzor potenciometric [Gupta R., Kumar A. **Molecular
41 imprinting în sol-gel matrix. Biotechnol. Adv., 2008; 26: 533-547**]. Metoda prezintă
42 dezavantajul că includerea particulelor impregnate molecular în matricea de PVC, împiedică
43 accesul analitului țintă la siturile de recunoaștere specifică și deci eficiența materialului este
44 redusă. Metoda nu a fost aplicată pentru detecția de droguri. **US 9772338**, Kabir et al, 2017
45 prezintă o metodă de sinteză sol-gel a polimerilor impregnați molecular pentru detecția
46 cloramfenicolului și constă în includerea acestuia într-un precursor de sol gel (3-aminopropil-
47 trietoxisilan sau trietoxifenilsilan), hidroliza precursorului și reticularea cu tetrametilortosilicat,

RO 133363 B1

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 impreatat molecular pentru un senzor de detecție a drogurilor este descrisă în **WO 2001077672 A2**, 2017. Metoda este destinată unui senzor optic în care elementul senzitiv constă dintr-un film de polimer impreatat molecular pe bază de stiren și divinilbenzen conținând combinații complexe din clasa lantanidelor. Prezența drogurilor este detectată prin chemiluminiscentă. 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 efedrina), prin utilizarea unui singur silan: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan (DAMO-T) urmată de extracția drogului cu etanol, filmele impreatate 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).

Filmele polimerice sol-gel, impreatate molecular cu droguri de tip efedrină, metamfetamină sau LSD, cu aderență îmbunătățită la suprafețe metalice de aur și argint și cu un factor de impreatare de 2,0-3,0, corespunzătoare utilizării în domeniul detectării drogurilor din aer, conform invenției, sunt constituite din N (2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan, drog de tip clorhidrat de efedrină, metamfetamină sau dietilamida acidului lisergic-LSD și etanol, la un raport masic silan:drog de 15...100:1 și raport masic etanol:silan de 5...14:1.

Procedeul de obținere de filme polimerice impreatate molecular cu droguri, conform invenției, constă în faptul că silanul: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan 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, 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 h la o temperatură de 22°C, după care prin șpreiere se depun filme pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor și se lasă la maturat pentru policondensarea solilor, regim de maturare timp de 44...56 h la temperatura camerei și încă timp de 44...56 h la o temperatură de 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 h, apoi se lasă la uscat în aer la temperatura camerei timp de 20...30 h.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- permite obținerea 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 impreatare 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;

RO 133363 B1

- 1 - nu necesită aparatură complicată;
2 - permite dirijarea porozității, a proprietăților de recunoaștere moleculară și a pro-
3 prietăților fizico-mecanice, prin alegerea corespunzătoare a parametrilor de lucru;
4 - prezintă un pericol redus asupra sănătății salariaților și asupra mediului înconjurător,
5 deoarece singurul subprodus este soluția alcoolică de drog de la extracție, care se trimite la
6 recuperarea solventului;
7 - nu necesită condiții speciale de păstrare, filmele putând fi folosite ca atare la
8 detecția vaporilor de drog din aer.

9 Se dau în continuare exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1

11 Într-o sticlă de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa.,
12 56 μL (57,14 mg) DAMO T și 381 μL soluție apoasă de clorhidrat de efedrina 1,0%. Sticlă
13 se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și
14 se pornește agitarea magnetică, timp de circa 10 min, la temperatura camerei (circa 22°C),
15 preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o altă sticlă de 10 mL se introduc 0,9 mL
16 soluție de amoniac 25% și 1 mL apă distilată. Se agită ușor, preparându-se astfel soluția B.
17 Se iau 228 μL din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp
18 de 1,5 h la temperatura camerei, după care soluția se introduce în rezervorul unui șpreier și
19 se spreiază pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor, așezată orizontal, pentru
20 a forma un film continuu de grosimea dorită. Se lasă senzorul cu filmul la maturare în aer
21 timp de 44 h și apoi se introduce într-o etuvă, unde se continuă maturarea timp de 44 h la
22 60°C. Se cântărește senzorul cu film și prin diferență față de masa senzorului înainte de
23 șpreiere se află masa filmului depus. Apoi se introduce senzorul cu filmul într-un pahar
24 Berzelius de 10 mL, se adaugă peste film alcool etilic pa. astfel încât între etanol și film să
25 se realizeze un raport masic de 50:1 iar paharul Berzelius se introduce într-o baie de
26 ultrasonare, unde se menține timp de 1,5 h. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius
27 și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 30 h. Se obține astfel un film sol-gel
28 imprimat cu efedrină, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprimare de 3,0,
29 cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru
30 detecția din aer a vaporilor de efedrina sau metamfetamina.

Exemplul 2

31 Într-o sticlă de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa.,
32 157 μL (160 mg) DAMO T și 320 μL soluție apoasă de clorhidrat de efedrină 0,5%. Sticlă
33 se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și
34 se pornește agitarea magnetică, timp de circa 10 min, la temperatura camerei (circa 22°C),
35 preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o altă sticlă de 10 mL se introduc 1,1 mL
36 soluție de amoniac 25% și 1 mL apă distilată. Se agită ușor, preparându-se astfel soluția B.
37 Se iau 480 μL din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp
38 de 2,5 h la temperatura camerei, după care soluția se introduce în rezervorul unui șpreier și
39 se spreiază pe suprafața metalică de aur sau argint a unui senzor, așezată orizontal, pentru
40 a forma un film continuu de grosimea dorită. Se lasă senzorul cu filmul la maturare în aer
41 timp de 56 h și apoi se introduce într-o etuvă, unde se continuă maturarea timp de 56 h la
42 50°C. Se cântărește senzorul cu film și prin diferență față de masa senzorului înainte de
43 șpreiere se află masa filmului depus. Apoi se introduce senzorul cu filmul într-un pahar
44 Berzelius de 10 mL, se adaugă peste film alcool etilic pa. astfel încât între etanol și film să
45 se realizeze un raport masic de 20:1 iar paharul Berzelius se introduce într-o baie de
46 ultrasonare, unde se menține timp de 2,5 h. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius
47 și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 20 h. Se obține astfel un film sol-gel

RO 13363 B1

imprentat cu efedrină, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprentare de 2,0, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru detecția din aer a vaporilor de efedrină sau metamfetamină.

Exemplul 3

Într-o sticlă de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 56 μL (57,14 mg) DAMO T și 714 μL (571 mg) soluție 0,1% Metamfetamina în metanol. Sticlă se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și se pornește agitarea magnetică, timp de circa 10 min, la temperatura camerei (circa 22°C), preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o altă sticlă 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 μL din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp de 2 h 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 h și apoi se introduce într-o etuvă, unde se continuă maturarea timp de 48 h la 55°C. Se cântărește senzorul cu film și prin diferență 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 adugă 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 ultrasunare, unde se menține timp de 2 h. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 24 h. Se obține astfel un film sol-gel imprentat cu metamfetamină, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprentare de 2,5, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint care poate fi utilizat pentru detecția din aer a vaporilor de metamfetamină.

Exemplul 4

Într-o sticlă de 10 mL se introduc pe rând 1 mL (circa 0,8 g) de alcool etilic pa., 56 μL (57,14 mg) DAMO T și 726 μL (571 mg) soluție 0,1% LSD în acetone. Sticlă se amplasează pe plita unui agitator magnetic. Se introduce un agitator magnetic teflonat și se pornește agitarea magnetică, timp de circa 10 min, la temperatura camerei (circa 22°C), preparându-se astfel soluția A. În paralel, într-o altă sticlă 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 μL din această soluție B și se toarnă peste soluția A. Se continuă agitarea timp de 2 h 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 50 h și apoi se introduce într-o etuvă, unde se continuă maturarea timp de 48 h la 60°C. Se cântărește senzorul cu film și prin diferență 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 adugă peste film alcool etilic pa. astfel încât între etanol și film să se realizeze un raport masic de 25:1 iar paharul Berzelius se introduce într-o baie de ultrasunare, unde se menține timp de 1,5 h. Apoi se scoate senzorul din paharul Berzelius și se lasă să se usuce la temperatura camerei timp de 28 h. Se obține astfel un film sol-gel imprentat cu metamfetamină, depus pe suport de aur sau argint, cu un factor de imprentare de 2,4, cu o foarte bună aderență la suprafețe metalice de aur și argint, care poate fi utilizat pentru detecția din aer a vaporilor de LSD.

RO 133363 B1

1

Revendicări

3

1. Filme polimerice sol-gel, impregnate molecular cu droguri de tip efedrină, metamfetamină sau LSD, cu aderență îmbunătățită 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, drog de tip clorhidrat de efedrină, metamfetamină sau dietilamida acidului lisergic-LSD și etanol, la un raport masic silan:drog de 15...100:1 și raport masic etanol:silan de 5...14:1.

9

11

2. Procedeu de obținere de filme polimerice impregnate molecular cu droguri, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, silanul: N(2-aminoetil)-3-aminopropil trimetoxisilan 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, 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 h la o temperatură de 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 timp de 44...56 h la temperatura camerei și încă timp de 44...56 h la o temperatură de 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 h, apoi se lasă la uscat în aer la temperatura camerei timp de 20...30 h.

13

15

17

19

21

23



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 184/2021