



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00760

(22) Data de depozit: 28/09/2018

(41) Data publicării cererii:
30/04/2020 BOPI nr. 4/2020

(72) Inventatori:
• INVENTATORI NEDECLARAȚI, *, RO

(71) Solicitant:
• BIOTEHNOS S.A., STR. GORUNULUI
NR. 3-5, OTOPENI, IF, RO

(54) COMPOZIT PE BAZĂ DE SILICE MEZOPOROASĂ
CU EXTRACTE NATURALE, ȘI PROCEDEU DE SINTEZĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui compozit pe bază de silice mezoporoasă cu extracte vegetale, utilizat în industria farmaceutică și cosmetică. Procedeu conform invenției constă în etapele de sinteză a unui suport de silice mezoporoasă cu morfologie sferică și capacitate de adsorbție ridicată, purificarea și stocarea intermediară, analiza distribuției

granulometrice, încărcarea acestuia cu compuși biologici activi, și încapsulare în polimer-chitosan, respectiv, uscare, rezultând un material compozit care este condiționat cu ingrediente specifice pentru utilizare.

Revendicări: 3

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 invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



21

COMPOZIT PE BAZĂ DE SILICA MEZOPOROASĂ CU EXTRACTE NATURALE ȘI PROCEDEU DE SINTEZĂ

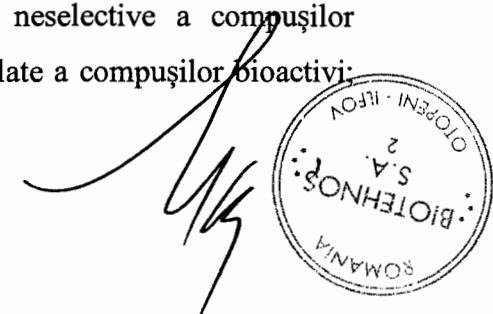
Invenția se referă la un compozit pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale pentru desorbția susținută a acestora, destinat obținerii produselor farmaceutice și cosmetice cu impact minim negativ și procedeul aferent de sinteză a acestui compozit.

Se cunosc diferite compozite pe bază de varietăți de silica mezoporoasă, naturale sau de sinteză, pentru aplicații biomedicale vizând compuși organici bioactivi, precum și procedeele de sinteză ale acestora.

Acestea prezintă dezavantaje legate de: compatibilitate medie cu țesuturile cu care vin în contact, probleme de toxicitate sau reacții adverse legate de caracteristicile compușilor organici adsorbiți, desorbția neselectivă a compușilor organici, eficiența limitată a încărcării acestor compuși în macroporii structurii de silica, neomogenitate inerentă de material și dificultăți în sterilizarea suporturilor de silica naturale, costuri de fabricație ridicate și operare dificilă pentru abordarea procedurii hidrotermale de sinteză a suportului mezoporos de silica, costuri de producție ridicate și produși secundari toxici pentru abordarea procedurii la temperatura camerei (utilizând TEOS ca sursă de siliciu) pentru suportul mezoporos de silica.

Invenția înlătură dezavantajele menționate prin aceea că: produsul realizează încapsularea biopolimerică eficientă a extractelor naturale standardizate adsorbite în matricea mezoporoasă de silica prin depunerea biopolimerului pe suprafața microsferelor de silica mezoporoasă încărcate în gradient de concentrație, conducând la o foarte bună biocompatibilitate, la o minimizare a toxicității prin eliberarea lentă a compușilor bioactivi în condiții de pH bine determinate prin permeabilizarea învelișului biopolimeric, respectiv o desorbție selectivă a acestora; de asemenea procedeul implică o maximizare a încărcării matricei mezoporoase datorită adsorbției acestora în gradient de concentrație cu extractele naturale standardizate, prin eliminarea graduală a solvenților din extract în flux de gaz inert la vid; de asemenea, procedeul conduce la obținerea unui material omogen, cu morfologie sferică, datorită controlului precis al parametrilor de reacție în flux continuu, costuri semnificativ reduse datorită operării la temperatura camerei cu trisilicat de sodiu ca sursă de siliciu la obținerea suportului mezoporos de silica.

Invenția rezolvă problema biocompatibilității materialului compozit final, pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale, problema desorbției neselective a compușilor bioactivi, problema toxicității datorate desorbției rapide necontrolate a compușilor bioactivi;



BIOTEHNOLOGII S.A.
ROMANIA

precum și problema tehnică de sinteză a produsului în condiții de rentabilitate și control dimensional și calitate.

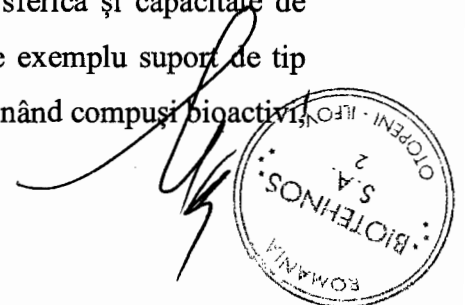
Invenția prezintă următoarele avantaje:

- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și cosmetice a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale, biocompatibil, cu toxicitate redusă și desorbție susținută pe termen lung a compușilor bioactivi;
- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și cosmetice a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă cu eliberarea lentă a compușilor bioactivi în condiții de pH bine determinate prin permeabilizarea învelișului biopolimeric, respectiv o desorbție selectivă a acestora;
- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și cosmetice a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă cu maximizarea încărcării matricei mezoporoase datorită adsorbției extractelor naturale standardizate în gradient de concentrație;
- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și cosmetice a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă, omogen, cu morfologie sferică, datorită controlul precis al parametrilor de reacție în flux continuu;
- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și cosmetice a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă, obținut cu costuri semnificativ reduse datorită operării la temperatura camerei cu trisilicat de sodiu ca sursă de siliciu la obținerea suportului mezoporos de silica;
- punerea la dispoziția industriei farmaceutice și alimentare a unui material compozit multifuncțional pe bază de silica mezoporoasă, aplicabil dispozitivelor medicale cu protecție antibacteriană susținută și suplimentelor alimentare.

În continuare se prezintă invenția „Compozit pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale și procedeul aferent de sinteză”, în legătură și cu figurile 1 și 2, care reprezintă:

- Figura 1. - exemplu de structură sferică, mezoporoasă, de silica cu compuși bioactivi încărcăți în mezopori și încapsulare biopolimerică; 1, 2, 3
- Figura 2. - exemplu de schemă de flux pentru procedeul de sinteză a unui material compozit pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale încărcate și încapsulate biopolimeric;

Conform invenției, compozitul pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale, Fig.1., constă din suportul de silica mezoporoasă 1, cu morfologie sferică și capacitate de adsorbție foarte ridicată, cu suprafață specifică de peste $850\text{m}^2/\text{g}$, de exemplu suport de tip MCM41 – material cunoscut; din extractul standardizat natural 2 conținând compuși bioactivi



încărcat în mezoporii suportului de silica; și dintr-un biopolimer 3 pentru încapsularea extractului natural, depus pe suprafața exterioară a ansamblului sferă de silica mezoporoasă – extract standardizat încapsulat.

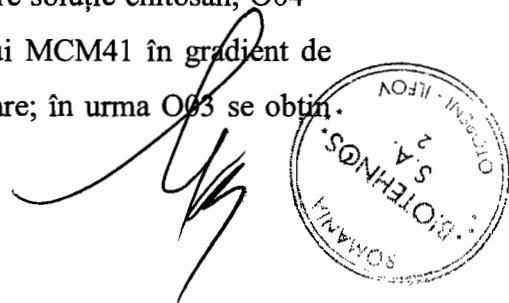
Conform invenției, procedeul de sinteză al compozitului pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale încărcate și încapsulate, Fig.2., cuprinde: **Etapa 1** – pregătirea soluțiilor pentru etapa de reacție implică utilizarea materiilor prime MP1 – trisilicat de sodiu, MP2 – CATB component „template”, MP3 – acid acetic, MP4 – hidroxid de sodiu, MP5 – hidroxid de amoniu, MP6 – extract natural standardizat, spre exemplu de tip extract de *Matricaria chamomilla* (*eMIIMa*), *Salvia officinalis* (*eMIISa*), *Hippophae rhamnoides* (*eMIHhp*), *Mentha piperita* (*eMIIMh*), *Calendula officinalis* (*eMIICa*) – materiale cunoscute, MP7 – apă ultrapură și MP8 – chitosan; presupune presupune atingerea concentrațiilor specificate, prin operațiile de omogenizare O01 și O02, respectiv O04, este necesar controlul strict al acestor operații întrucât concentrațiile materiilor prime influențează direct calitatea produsului final; **Etapa 2** – sinteza suport de tip MCM41, RP01 – etapa de reacție și precipitare, implică un control corespunzător al parametrilor de reacție, rezultând MCM41 brut cu un conținut ridicat de apă; **Etapa 3** – purificarea și stocarea intermediară a materialului suport de tip MCM41, cuprinde etapele de SF01 – spălare-filtrare, U01 – uscare, C01 – calcinare, M01 – mojarare pentru uniformizare granulometrică și ST01 – stocare material intermediar, conducând la materialul mezoporos suport de tip MCM41, utilizat pentru obținerea produselor finale încărcate și încapsulate. În cadrul operațiilor SF01, U01 și C01 se obțin reziduuri solide lichide și gazoase care se tratează în acord cu legislația în vigoare. În această etapă sunt prevăzute un punct critic – PC1 determinare pH și un punct critic de control PCC1 – analiză de spectroscopie FT-IR, fiind necesar un control suplimentar prin tehnica DLS pentru determinarea distribuției granulometrice; **Etapa 4** – încărcarea MCM41 cu compuși biologic activi, se realizează prin etapele de omogenizare O03 – omogenizare soluție chitosan, O04 – omogenizare cu evaporarea solvenților pentru încărcarea suportului MCM41 în gradient de concentrație și încapsulare în biopolimer – chitosan, respectiv uscare. În urma O03 se obțin reziduuri gazoase și lichide, care se tratează în acord cu legislația în vigoare. **Etapa 5** – este constituită din controlul de calitate final – PCC2 și stocarea produsului finit – ST02. Controlul de calitate final se realizează prin analiză de spectroscopie FT-IR și teste microbiologice în punctul critic de control PCC2. Produsele finite, materialele compozite încărcate și încapsulate (*MIICa*, *MIISa*, *MIHhp*, *MIIMh*, *MIIMc*), sunt stocate în mod corespunzător.



REVEDICĂRI

1. Compozit pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale, **caracterizat prin aceea că** este constituit din suportul de silica mezoporoasă (1), cu morfologie sferică și capacitate de adsorbție foarte ridicată, cu suprafață specifică de peste 850m²/g, de exemplu suport de tip MCM41 – material cunoscut; din extractul standardizat natural (2) conținând compuși bioactivi, spre exemplu de tip extract de *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis*, *Hippophae rhamnoides*, *Mentha piperita*, *Calendula officinalis* – materiale cunoscute, încărcat în mezoporii suportului de silica; și dintr-un biopolimer (3), spre exemplu de tip chitosan – material cunoscut, pentru încapsularea extractului natural, depus pe suprafața exterioară a ansamblului sferă de silica mezoporoasă – extract standardizat încapsulat.

2. Procedeu de sinteză al compozitului pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale, conform revendicării 1, încărcate și încapsulate, Fig.2., caracterizat prin aceea că prezintă următoarele etape: **etapa 1** – pregătirea soluțiilor pentru etapa de reacție implică utilizarea materiilor prime MP1 – trisilicat de sodiu, MP2 – CATB component „template”, MP3 – acid acetic, MP4 – hidroxid de sodiu, MP5 – hidroxid de amoniu, MP6 – extract natural standardizat, spre exemplu de tip extract de *Matricaria chamomilla* (eMIIMa), *Salvia officinalis* (eMIISa), *Hippophae rhamnoides* (eMIHIp), *Mentha piperita* (eMIIMh), *Calendula officinalis* (eMIICa) – materiale cunoscute, MP7 – apă ultrapură și MP8 – chitosan; presupune atingerea concentrațiilor specificate, prin operațiile de omogenizare O01 și O02, respectiv O04, este necesar controlul strict al acestor operații întrucât concentrațiile materiilor prime influențează direct calitatea produsului final; **etapa 2** – sinteza suport de tip MCM41, RP01 – etapa de reacție și precipitare, implică un control corespunzător al parametrilor de reacție, rezultând MCM41 brut cu un conținut ridicat de apă; **etapa 3** – purificarea și stocarea intermediară a materialului suport de tip MCM41, cuprinde etapele de SF01 – spălare-filtrare, U01 – uscare, C01 – calcinare, M01 – mojarare pentru uniformizare granulometrică și ST01 – stocare material intermediar, conducând la materialul mezoporos suport de tip MCM41, utilizat pentru obținerea produselor finale încărcate și încapsulate; în cadrul operațiilor SF01, U01 și C01 se obțin reziduuri solide lichide și gazoase care se tratează în acord cu legislația în vigoare; în această etapă sunt prevăzute un punct critic – PC1 determinare pH și un punct critic de control PCC1 – analiză FT-IR, fiind necesar un control suplimentar prin DLS pentru determinarea distribuției granulometrice; **etapa 4** – încărcarea MCM41 cu compuși biologic activi, se realizează prin etapele de omogenizare O03 – omogenizare soluție chitosan, O04 – omogenizare cu evaporarea solvenților pentru încărcarea suportului MCM41 în gradient de concentrație și încapsulare în biopolimer – chitosan, respectiv uscare; în urma O03 se obțin.



reziduuri gazoase și lichide, care se tratează în acord cu legislația în vigoare; **etapa 5** – este constituită din controlul de calitate final – PCC2 și stocarea produsului finit – ST02; controlul de calitate final se realizează prin analiză FT-IR și teste microbiologice în punctul critic de control PCC2; produsele finite, materialele compozite încărcate și încapsulate (*MIICa, MIISa, MIIHp, MIIMh, MIIMc*), sunt stocate în mod corespunzător.

3. Compoziții medicamentoase cu eliberare prelungită caracterizate prin aceea că au un conținut de 1...100% compozit pe bază de silica mezoporoasă cu extracte naturale definit în revendicarea 1, condiționate sub formă de cremă, gel, emulsie, sau pulbere cu ingrediente specifice uzuale, cu efect proliferativ regenerant, antioxidant, antiinflamator, angiogenic, cicatrizant, antimicrobian și regenerativ tisular, pentru terapia acneei și a plăgilor.



DESENE EXPLICATIVE

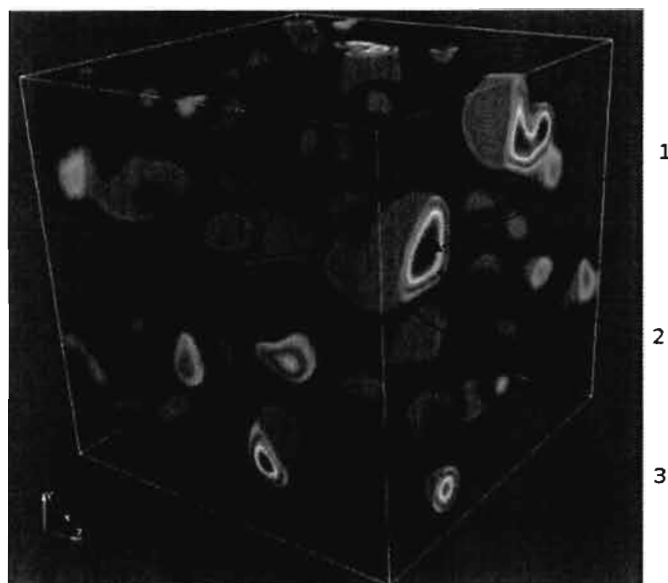


Figura 1.

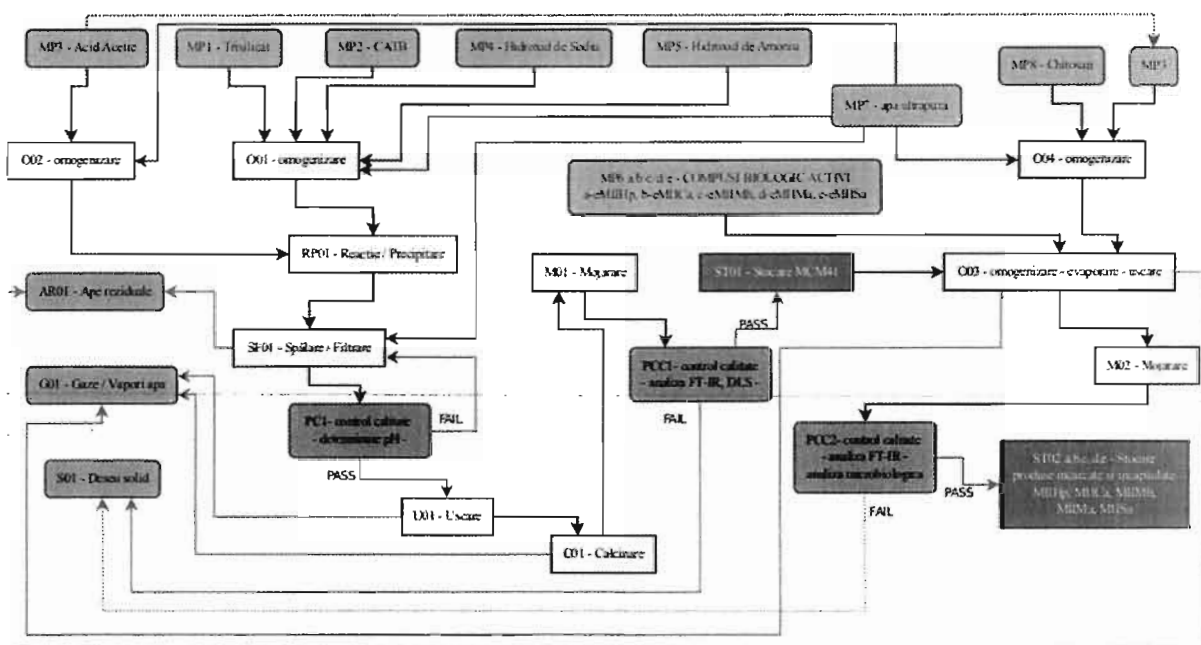


Figura 2.

[Handwritten signature]
BIOTENOS S.A.
OTOMAN, ILOVA