



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00867

(22) Data de depozit: 05/12/2019

(41) Data publicării cererii:
30/06/2021 BOPI nr. 6/2021

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU CHIMIE ȘI
PETROCHIMIE - ICECHIM BUCUREȘTI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI, NR.202,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• SANDU TEODOR, STR. PARÂNGULUI,
NR.43A, ET.1, AP.4, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
• SÂRBU ANDREI, STR.VALEA OLTULUI
NR. 16, BL.A28, SC.C, ET.2, AP.37,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• DUMITRU MARINELA VICTORIA,
SAT CĂTUNU, NR.85,
COMUNA CORNEȘTI, DB, RO;

• GHEBAUR ADI, STR. PONTONIERILOR
NR. 51, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
• GĂREA ȘORINA ALEXANDRA,
STR. PRĂȘILEI NR. 8, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• IOVU HORIA, STR.MARIA TĂNASE NR.3,
BL.13, SC.B, ET.4, AP.49, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• IORDACHE TANȚA VERONA,
ALEEA DOLINA, NR.6, BL.70, SC.1, ET.1,
AP.4, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
• CHIRIAC ANITA LAURA,
INTRAREA CUCURUZULUI NR.20,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• GAVRILĂ ANA MIHAELA,
BD. ALEXANDRU OBREGIA, NR.50,
BL.R11, SC.B, AP.69, ET.6, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• ZAHARIA ANAMARIA,
BD. ALEXANDRU OBREGIA NR.20 BIS,
BL.20 BIS, SC.A, ET.3, AP.14, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE MONTMORILONIT
SILANIZAT ȘI MESALAMINĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE
A ACESTORA

(57) Rezumat:

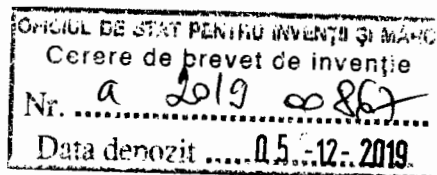
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor materiale hibride pe bază de montmorilonit (MMT) silanizat și mesalamină (5-ASA), cu proprietăți de eliberare controlată a principiului activ cu aplicații în tratarea bolilor inflamatorii intestinale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele de: silanizare a MMT în mediu de toluen prin omogenizarea cu ultrasunete timp de 20...40 min, la temperatura de 15...30°C, încălzirea amestecului la 110°C timp de 20...28 h, purificarea MMT silanizat, spălare cu toluen și uscarea rezidului solid care este supus ulterior unui proces de

gonflare prin introducerea în apă demineralizată, rezultând o suspensie care se amestecă cu o soluție rezultată prin solubilizarea substanței active (5-ASA) în amestec de HCl și apă, ultima etapă constând în încapsularea substanței active care se realizează la temperatura de 20...30°C, timp de 20...28 h, cu protecție la lumină și apoi cu îndepărtarea supernatantului, urmată de liofilizare la -70...-50°C, timp de 20...28 h.

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).





MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE MONTMORILONIT SILANIZAT ȘI MESALAMINĂ ȘI PROCEDU DE OBTINERE A ACESTORA

Teodor Sandu, Andrei Sârbu, Marinela Victoria Dumitru, Adi Gebaur, Sorina Alexandra Gârea, Horia Iovu, Tanța Verona Iordache, Anita Laura Radu, Ana Mihaela Gavrilă, Anamaria Zaharia

Prezenta invenție se referă la materiale hibride pe bază de montmorilonit silanizat și mesalamină, cu aplicații în tratarea bolilor inflamatorii intestinale, și la un procedeu de obținere a acestora. Utilizarea substanței active (mesalamină, cunoscută și sub denumirile de mesalazină și acid 5-aminosalicilic- abreviat 5-ASA) în formă încapsulată în argilă (montmorilonit- MMT) permite eliberarea în mod controlat a acesteia. Pentru îmbunătățirea interacțiilor MMT- 5-ASA, trebuie realizat un proces de modificare a gazdei anorganice (MMT). În acest scop, se realizează silanizarea MMT-ului prin reacție cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS).

Diferența principală dintre eliberarea controlată și utilizarea medicamentului ca atare constă în profilul de eliberare în timp a principiului activ. Astfel, în cazul simplei ingerări a medicamentului, la momentul inițial, concentrația inițială de medicament este foarte mare, depășind concentrația terapeutică și, ulterior scade brusc, fără a se mai asigura necesarul de medicament. Din acest motiv, este preferabilă eliberarea controlată, întrucât profilul de eliberare este corespunzător și, la intervale de timp diferite, se vehiculează cantitatea necesară de medicament. Utilizarea argilelor în aplicații medicale se datorează unei biocompatibilități ridicate a acestora. Cele mai importante utilizări ale argilelor în industria farmaceutică se referă la dezvoltarea de excipienți, precum și la rolul acestora de materiale suport pentru principiile active. Pe lângă posibilitatea de a evita supradozajul sau subdozajul, eliberarea controlată oferă, în același timp, avantajul unor reacții adverse reduse. Mesalamina este utilă în tratarea unor boli inflamatorii intestinale, precum colita ulcerativă și boala Crohn [H. J. Hong, H. S. Jeong, K. M. Roh, I. Kang, *Macromolecular Research* 26, 2018, 1019- 1025; H. J. Hong, J. Kim, Y. J. Suh, D. Kim, K. M. Roh, I. Kang, *Macromolecular Research* 25, 2017, 1145- 1152].

Prin dezvoltarea de formulări pe bază de argilă organofilizată și de 5- ASA, se obțin materiale cu efect terapeutic, ce pot fi, totodată, privite drept sisteme hibride, întrucât constau din două faze: organică (5- ASA) și, respectiv, anorganică (argila).

Se cunosc mai multe formulări care utilizează 5-ASA, drept principiu activ, fiind descrise în diverse studii de literatură:

WO2015/036920 A1 raportează obținerea de formulări pe bază de 5-ASA, utilizând alături de aceasta acid etilediaminotetraacetic (EDTA). Metoda prezintă unele dezavantaje. În cazul utilizării EDTA, nu se mai poate realiza controlul în ceea ce privește dozajul.

În invenția **US 1972/3632760** se folosesc fluoroderivați în procesul de dezvoltarea a formulărilor pe bază de 5-ASA. Principalul dezavantaj, în acest caz, îl reprezintă toxicitatea mult mai mare a acestor derivați, spre deosebire de utilizarea argilelor.

În invenția **US 2002/6458776** se folosesc derivați benzensulfonici, alături de 5-ASA. Procedul prezintă dezavantajul unei toxicități ridicate și, implicit, al unor reacții adverse.

În invenția **US 1987/4664256** se descrie utilizarea de 5-ASA sau a unor derivați ai acestora de tip sare sau ester în dezvoltarea de formulări ce se dorește a fi administrate sub formă de supozitoare. Principalul dezavantaj al metodei descrise este dat de necesitatea utilizării unui agent de chelare, ceea ce complică procesul și duce, totodată, la un cost ridicat.



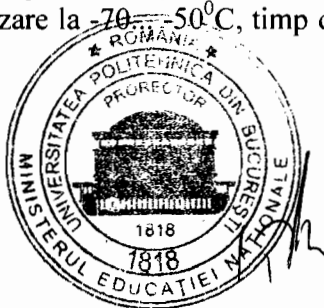
Z. Qian, Q. Hu, S. Zhang, M. Yang, *Physica B* **403**, 2008, 3231- 3238, au realizat organofilizarea montmorilonitului prin reacția acestuia cu un alcoxisilan (tetraetilortosilicat-TEOS). Silanizarea a avut loc în două etape: hidroliză acidă, urmată de condensare. Procedul este complicat și domeniul de utilizare este limitat pe de-o parte de utilizarea unui catalizator acid și, pe de altă parte, de dezvoltarea unei structuri robuste, aspecte ce limitează aplicarea în domeniul medical.

De asemenea, autorii H. J. Hong, H. S. Jeong, K. M. Roh, I. Kang, *Macromolecular Research* **26**, 2018, 1019- 1025 au dezvoltat sisteme hibride de tip montmorilonit și 5-ASA. În acest caz, MMT nu a fost tratat cu agent de silanizare.

Deși există studii în ceea ce privește utilizarea de MMT alături de 5-ASA [H. J. Hong, H. S. Jeong, K. M. Roh, I. Kang, *Macromolecular Research* **26**, 2018, 1019- 1025; H. J. Hong, J. Kim, Y. J. Suh, D. Kim, K. M. Roh, I. Kang, *Macromolecular Research* **25**, 2017, 1145-1152], în nici unul din cazuri, nu se realizează o organofilizare (nici prin silanizare, nici prin alte metode), ceea ce are ca principal dezavantaj o compatibilitate scăzută MMT-5-ASA și, implicit interacțiuni mai reduse gazdă anorganică-5-ASA, cu efecte negative asupra procesului de eliberare controlată.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în dezvoltarea unor materiale hibride noi, organic- anorganice, cu potențiale utilizări în tratarea unor boli inflamatorii intestinale, având proprietăți de eliberare controlată, ca urmare a încapsulării mesalaminei (componenta organică, principiul activ) în montmorilonitul (componenta anorganică), utilizat fie nemodificat, fie tratat termic, prin uscare sau calcinare, după silanizarea acestuia cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS), în vederea asigurării compatibilității celor două componente, organică și anorganică.

Materialele hibride dezvoltate conform invenției, înlătură dezavantajele materialelor cunoscute, **prin aceea că** sunt formate dintr-o fază anorganică, reprezentată de motmorilonit (MMT), utilizat fie nemodificat, fie tratat termic, prin uscare, timp de 24 de ore la temperatura de 90 °C sau calcinare, timp de 12 ore la 400 °C, care este mai întâi organofilizat prin reacție cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS), pentru a deveni compatibil cu componenta organică, mesalamina (5-ASA), folosind un conținut de MPS, de 2:1... 4:1, gravimetric, relativ la MMT și dintr-o fază organică reprezentată de un conținut de substanță activă (5-ASA), de 30... 50 %, relativ la MMT, procedeul de obținere constând din mai multe etape, prima fiind silanizarea MMT-ului, realizată în atmosferă inertă de N₂ sau în atmosferă oxidantă: aer, în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT: toluen de 1: 15...20, implicând omogenizarea cu ultrasunete timp de 20...40 minute, la temperatura de 15...30 °C, urmată de încălzirea amestecului la temperatura de reflux a toluenului de 110 °C, timp de 20...28 ore, MMT-ul silanizat este apoi purificat în vederea îndepărtării MPS nereacționat prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 20...40 minute, spălare cu toluen, prin centrifugare, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 15...20, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 40...60 °C, timp de 10...14 ore și presiunea remanentă de 10...20 mm Hg, fiind ulterior supus unui proces de gonflare, prin introducere în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1: 100...200, la temperatura de 20...30 °C, rezultând o suspensie care se amestecă cu o soluție, obținută prin solubilizarea substanței active 5-ASA în amestec de HCl concentrat 37% și apă, concentrația acidului după amestecul cu apă fiind de 1...2%, la raport 5-ASA: lichid de 1: 30...45, ultima etapă constând în încapsularea substanței active, care se realizează la temperatura de 20...30 °C, timp de 20...28 ore, fără expunere la lumină și apoi cu îndepărtarea supernatantului, prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 10...20 minute și liofilizare la -70...-50°C, timp de 20...28 ore, materialul hibrid de



astfel obținute au fost testate din punct de vedere al profilului de eliberare a 5-ASA la pH-uri diferite: pH= 1.2, ce simulează mediul gastric și pH= 6.8, caracteristic mediului intestinal.

Invenția prezintă următoarele **avantaje**:

- Materialele hibride dezvoltate, prin încapsularea de mesalamină în montmorilonit silanizat, presupun un cost relativ redus de producere, nefiind utilizați compuși chimici costisitori, precum agenți de chelare sau surfactanți;
- Utilizarea de argile în calitate de agenți de vehiculare, care nu prezintă un grad ridicat de toxicitate, crează premisele succesului pentru aplicații medicale;
- Silanizarea se realizează printr-o procedură simplă, asigurându-se o densitate corespunzătoare a grupărilor silanice pe suprafața montmorilonitului.
- Procesul de încapsulare se realizează numai după ce silanizarea a avut loc, asigurându-se o bună compatibilitate între montmorilonit și mesalamină și, implicit, o bună încapsulare.
- Profilul de eliberare a principiului activ (5-ASA) poate fi reglat/dirijat de valoarea pH-ului.

Se dau câteva exemple de realizare a invenției:

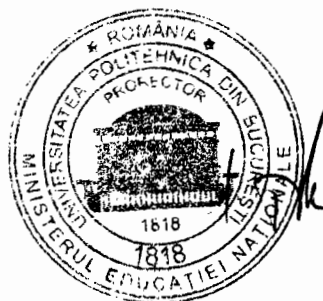
Exemplul 1: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:15, fiind introduse, pe rând: 43 mL toluen, 2,5 g MMT netratat, și 8 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3,3:1. Amestecul este omogenizat timp 20 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 15°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă oxidantă (aer) timp de 24 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 5000 rot/min, timp de 40 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 15, și, din nou, se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 40 °C, timp de 14 ore și presiunea remanentă de 10 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată , la un raport solid: lichid de 1:100, la temperatura de 20 °C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:30. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura camerei (20 °C), timp de 24h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 5000 rpm, timp de 20 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -70 °C, timp de 20 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

Exemplul 2: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:16, fiind introduse, pe rând: 46 mL toluen, 2,5 g MMT, calcinat și 4,8 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 2:1. Amestecul este omogenizat timp 20 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 15°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă oxidantă (aer) timp de 24 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 5000 rot/min, timp de 40 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 15, și, din nou, se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 40 °C, timp de 14 ore și presiunea remanentă de 10 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată , la un raport solid: lichid de 1:100, la temperatura de 20 °C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:30. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura camerei (20 °C), timp de 24h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 5000 rpm, timp de 20 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -70 °C, timp de 20 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).



omogenizat timp 25 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 30⁰C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă de azot timp de 24 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 8000 rot/min, timp de 20 minute. MMT-ul silanizat este apoi spalat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 20, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 60⁰C, timp de 10 ore și presiunea remanentă de 20 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1:125, la temperatura de 25⁰C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 2 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:35. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura de 30⁰C, timp de 20h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 8000 rpm, timp de 10 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -65⁰C, timp de 20 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

Exemplul 3: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:17, fiind introduse, pe rând: 49 mL toluen, 2,5 g MMT uscat la 90⁰C, și 7,2 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3:1. Amestecul este omogenizat timp 30 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 15⁰C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă oxidantă (aer) timp de 28 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 6000 rot/min, timp de 35 minute. MMT-ul silanizat este apoi spalat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 15, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 50⁰C, timp de 12 ore și presiunea remanentă de 15 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1:150, la temperatura de 27,5⁰C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1,5 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:37,5. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura de 25⁰C, timp de 28 h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 7000 rpm, timp de 12 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -60⁰C, timp de 24 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).



Exemplul 4: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:18, fiind introduse, pe rând: 52 mL toluen, 2,5 g MMT netratat, și 9,6 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 4:1. Amestecul este omogenizat timp 35 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 17⁰C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă de azot timp de 20 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 6500 rot/min, timp de 30 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 17, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 45 ⁰C, timp de 13 ore și presiunea remanentă de 12 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată , la un raport solid: lichid de 1:175, la temperatura de 30 ⁰C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1,5 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:40. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura camerei (22 ⁰C), timp de 28h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 7000 rpm, timp de 15 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -55 ⁰C, timp de 28 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

Exemplul 5: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:19, fiind introduse, pe rând: 55 mL toluen, 2,5 g MMT calciant, și 6 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 2,5:1. Amestecul este omogenizat timp 40 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 25⁰C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă de azot timp de 26 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 5000 rot/min, timp de 40 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 18, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 45 ⁰C, timp de 14 ore și presiunea remanentă de 20 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată , la un raport solid: lichid de 1:200, la temperatura de 30 ⁰C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1,2 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:32,5. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura de 27 ⁰C, timp de 22h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 7000 rpm, timp de 12 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -50 ⁰C, timp de 28 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda



anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

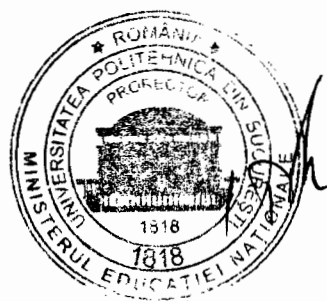
Exemplul 6: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:20, fiind introduse, pe rând: 58 mL toluen, 2,5 g MMT uscat la 90 °C, și 8,4 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3,5:1. Amestecul este omogenizat timp 20 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 23°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă oxidantă (aer) timp de 24 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 6800 rot/min, timp de 32 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 20, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduu solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 48 °C, timp de 14 ore și presiunea remanentă de 17 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată , la un raport solid: lichid de 1:100, la temperatura de 25 °C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1,7 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:45. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura de 26 °C, timp de 26 h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 5500 rpm, timp de 18 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -70 °C, timp de 22 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

Exemplul 7: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:15, fiind introduse, pe rând: 43 mL toluen, 2,5 g MMT netratat, și 6,6 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 2,75:1. Amestecul este omogenizat timp 30 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 15°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă oxidantă (aer) timp de 27 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 7000 rot/min, timp de 25 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 17, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduu solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 55 °C, timp de 11 ore și presiunea remanentă de 14 mmHg MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1:150, la temperatura de 27,5 °C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 2 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:37,5. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină.



temperatura de 30 °C, timp de 25 ore, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 6300 rpm, timp de 14 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -60 °C, timp de 23 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).

Exemplul 8: Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea montmorilonitului cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS) în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT/toluen de 1:20, fiind introduse, pe rând: 58 mL toluen, 2,5 g MMT netratat, și 9 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3,75:1. Amestecul este omogenizat timp 38 de minute, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 18°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă de azot timp de 20 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 7200 rot/min, timp de 28 minute. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 16, și din nou se centrifughează, în aceleași condiții cu prima, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 57 °C, timp de 1 ore și presiunea remanentă de 20 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1:200, la temperatura de 30 °C. Soluția de principiu activ se introduce peste suspensia de MMT gonflat. Solubilizarea principiului activ (5-ASA) implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă- acid clorhidric concentrat (37%), concentrația finală a acidului fiind de 1 %. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid: lichid de 1:40. Încapsularea propriu-zisă a presupus contactarea suspensiei de MMT gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura de 25 °C, timp de 21 ore, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin centrifugare la 5800 rpm, timp de 20 minute. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -50 °C, timp de 28 de ore. În vederea stabilirii profilului de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eliberare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespunzătoare fluidului gastric (pH=1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH=6,8).



MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE MONTMORILONIT SILANIZAT ȘI MESALAMINĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

REVENDICĂRI :

1. Materiale hibride organic-anorganice, **caracterizate prin aceea că** sunt formate dintr-o fază anorganică, reprezentată de motmorilonit (MMT), utilizat fie nemodificat, fie tratat termic, prin uscare sau calcinare care este organofilizat prin reacție cu (3- trimetoxisilil) propil metacrilat (MPS), pentru a deveni compatibilă cu componenta organică, mesalamina (5-ASA), folosind un conținut de MPS, de 2:1... 4:1, gravimetric, relativ la MMT și dintr-o fază organică reprezentată de un conținut de substanță activă (5-ASA), de 30... 50 %, relativ la MMT
2. Procedul de obținere a materialelor hibride conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** implică mai multe etape, prima fiind silanizarea MMT-ului, realizată în atmosferă inertă de N_2 sau în atmosferă oxidantă: aer, în mediu de toluen, la un raport gravimetric MMT: toluen de 1: 15...20, implicând omogenizarea cu ultrasunete timp de 20..40 minute, la temperatura de 15...30 °C, urmată de încălzirea amestecului la temperatura de reflux a toluenului de 110 °C, timp de 20...28 ore, MMT-ul silanizat este apoi purificat în vederea îndepărtării MPS nereacționat prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 20...40 minute, spălare cu toluen, prin centrifugare, la un raport gravimetric solid: lichid de 1: 15...20, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 40...60 °C, timp de 10...14 ore și presiunea remanentă de 10...20 mm Hg, fiind ulterior supus unui proces de gonflare, prin introducere în apă demineralizată, la un raport solid: lichid de 1: 100...200, la temperatura de 20...30 °C, rezultând o suspensie care se amestecă cu o soluție, obținută prin solubilizarea substanței active 5-ASA în amestec de HCl concentrat 37% și apă, concentrația acidului după amestecul cu apă fiind de 1...2%, la raport 5-ASA: lichid de 1: 30...45, ultima etapă constând în încapsularea substanței active, care se realizează la temperatura de 20...30 °C, timp de 20..28 ore, cu protecție la lumină și apoi cu îndepărtarea supernatantului, prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 10....20 minute și liofilizare la -70... -50°C, timp de 20...28 ore,
3. Materialele hibride pe bază de montmorilonit silanizat și mesalamină, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizate prin aceea că** sunt caracterizate de un profil de eliberare a substanței active dependent de valoarea pH-ului, demonstrând eliberarea controlată.

