



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00867**

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

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

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

(73) Titular:
• **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 SORINA 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**Z. QIAN, Q. HU, S. ZHANG, M. YANG,
"PHYSICA B", VOL. 403, PP. 3231-3238,
2008; EP 3044203 (B1); US 1972/3632760;**
**H. J. HONG, J. KIM, Y. J. SUH, D. KIM, K.
M. ROH, I. KANG, "MACROMOLECULAR
RESEARCH", VOL. 25, PP. 1145-1152,
2017**

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



RO 135062 B1

1 Invenția 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
3 acestora.

5 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-
7 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).

9 Este cunoscută din articolul **Z. Qian, Q. Hu, S. Zhang, M. Yang, Physica B, vol. 403, 2008, pag. 3231-3238** organofilizarea montmorilonitului prin reacția acestuia cu un
11 alcoxisilan (tetraetilortosilicat-TEOS), silanizarea a avut loc în două etape: hidroliză acidă, urmată de condensare, iar procedeu este complicat și domeniul de utilizare este limitat pe
13 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.

15 De asemenea, este cunoscut din brevetul **EP 3044203 (B1)** un procedeu de producere a mesalaminii având o densitate în vrac mai mare sau egală cu 0,30 g/ml, în mod
17 convenabil, fără solvenți, în care cristalizarea este obținută prin turnare lent, opțional, în două sau mai multe porțiuni, o soluție acidă de clorhidrat de mesalamină într-o soluție apoasă
19 tamponată cu un sistem tampon pe baza de acid acetic sau acetat de sodiu.

21 Este cunoscut din cererea de brevet **US 1972/3632760 (A)** faptul se folosesc fluoro-derivați în procesul de dezvoltarea a formulărilor pe bază de 5-ASA. Principalul dezavantaj,
23 în acest caz, îl reprezintă toxicitatea mult mai mare a acestor derivați, spre deosebire de utilizarea argilelor.

25 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
27 medicamentului, la momentul inițial, concentrația inițială de medicament este foarte mare, depășind concentrația terapeutică și, ulterior scade brusc, fără a se mai asigura necesarul
29 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
31 de medicament. Utilizarea argilelor în aplicații medicale se datorează unei biocompatibilități ridicate a acestora. Cele mai importante utilizări ale argilelor în industria farmaceutică
33 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,
35 eliberarea controlată oferă, în același timp, avantajul unor reacții adverse reduse. Mesalamină este utilă în tratarea unor boli inflamatorii intestinale, precum colita ulcerativă și boala Crohn
37 [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**].

39 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
41 din două faze: organică (5-ASA) și, respectiv, anorganică (argila).

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

45 **WO 2015/036920 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.

RO 135062 B1

În cererea de brevet **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.

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 constă în obținerea unor materiale hibride noi, organic-anorganice, cu potențiale utilizări în tratarea unor boli inflamatorii intestinale, având proprietăți de eliberare controlată, în vederea asigurării compatibilității celor două componente, organică și anorganică.

Materialele hibride obținute 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 h la temperatura de 90°C sau calcinare, timp de 12 h 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 min, la temperatura de 15...30°C, urmată de încălzirea amestecului la temperatura de reflux a toluenului de 110°C, timp de 20...28 h, MMT-ul silanizat este apoi purificat în vederea îndepărtării MPS nereacționat prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 20...40 min, 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 h și presiunea remanentă de 10...20 mm Hg, fiind ulterior supus unui proces de gonflare, prin introducerea 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 h, fără expunere la lumină și apoi cu îndepărtarea supernatantului, prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 10...20 min și liofilizare la -70...-50°C, timp de 20...28 h, materialele hibride 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.

RO 135062 B1

1 Invenția prezintă următoarele avantaje:

3 - 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;

5 - utilizarea de argile în calitate de agenți de vehiculare, care nu prezintă un grad ridicat de toxicitate, crează premisele succesului pentru aplicații medicale;

7 - silanizarea se realizează printr-o procedură simplă, asigurându-se o densitate corespunzătoare a grupărilor silanice pe suprafața montmorilonitului;

9 - 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;

11 - profilul de eliberare a principiului activ (5-ASA) poate fi reglat/dirijat de valoarea pH-ului.

13 Se dau câteva exemple de realizare a invenției.

15 **Exemplul 1**

17 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 min, 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 min. 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, reziduu solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 40°C, timp de 14 h 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 24 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 5000 rpm, timp de 20 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -70°C, timp de 20 h. 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).

39 **Exemplul 2**

41 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 25 min, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 30°C. 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 min. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport gravimetric

RO 135062 B1

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 60°C, timp de 10 h 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 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 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 30°C, timp de 20 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 8000 rpm, timp de 10 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -65°C, timp de 20 h. 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 90 C, și 7,2 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3:1. Amestecul este omogenizat timp 30 min, 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 28 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de 6000 rot/min, timp de 35 min. 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 50°C, timp de 12 h 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 27,5°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 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 25°C, 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 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -60°C, timp de 24 h. 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 min, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 17°C. După ultrasonare, urmează silanizarea propriu-zisă, care se realizează, la reflux, în atmosferă de

RO 135062 B1

1 azot timp de 20 h. Suspensia obținută este separată prin centrifugare la turația de
6500 rot/min, timp de 30 min. MMT-ul silanizat este apoi spălat cu toluen, la un raport
3 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°C, timp de 13 h și
5 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°C. Soluția de
7 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%),
9 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
11 gonflat cu soluția de 5-ASA, cu protecție la lumină, la temperatura camerei (22°C), timp de
28 h, fiind urmată de separarea materialului solid (MMT silanizat cu MPS și cu 5-ASA
13 încapsulat) de supernatant (conținând apă, acid clorhidric și compuși nereacționați) prin
centrifugare la 7000 rpm, timp de 15 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor,
15 a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -55°C, timp de 28 h. În vederea stabilirii profilu-
lui de eliberare a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost reali-
17 zate 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

19 Într-un balon cu fund rotund de 250 mL, se realizează, în primă fază silanizarea
21 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,
23 și 6 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 2,5:1. Amestecul este
omogenizat timp 40 min, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 25°C. După
25 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
27 rot/min, timp de 40 min. 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
29 rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 45°C, timp de 14 h și presiunea
remanentă de 20 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă
31 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)
33 implică dizolvarea acestuia într-un amestec de apă-acid clorhidric concentrat (37%), concen-
trația finală a acidului fiind de 1,2%. Solubilizarea a fost realizată la un raport solid:lichid de
35 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°C, timp de 22 h, fiind urmată
37 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
39 7000 rpm, timp de 12 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă
de liofilizare a materialului la -50°C, timp de 28 h. În vederea stabilirii profilului de eliberare
41 a substanței active încapsulate în gazda anorganică modificată, au fost realizate teste de eli-
berare, constând în determinarea curbelor de eliberare în medii cu pH diferit, corespun-
43 zătoare fluidului gastric (pH = 1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH = 6,8).

Exemplul 6

45 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
47 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.

RO 135062 B1

Amestecul este omogenizat timp 20 min, 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 min. 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, reziduul solid rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 48°C, timp de 14 h 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 gonfiat. 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 gonfiat 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 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -70°C, timp de 22 h. 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 min, 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 min. 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 55°C, timp de 11 h 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 gonfiat. 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, la temperatura de 30°C, timp de 25 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 6300 rpm, timp de 14 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă de liofilizare a materialului la -60°C, timp de 23 h. 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,

RO 135062 B1

1 și 9 ml silan (MPS), ceea ce înseamnă un raport masic MPS:MMT de 3,75:1. Amestecul este
omogenizat timp 38 min, folosind o baie cu ultrasunete, la temperatura de 18°C. După
3 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
5 rot/min, timp de 28 min. 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
7 rezultat fiind uscat într-o etuvă de vid la temperatura de 5°C, timp de 1 h și presiunea
remanentă de 20 mmHg. MMT-ul silanizat, este mai departe supus gonflării, în apă
9 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)
11 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
13 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 h, fiind urmată
15 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
17 5800 rpm, timp de 20 min. În vederea unei îndepărtări avansate a volatilelor, a urmat o etapă
de liofilizare a materialului la -50°C, timp de 28 h. În vederea stabilirii profilului de eliberare
19 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,
21 corespunzătoare fluidului gastric (pH = 1,2), respectiv, fluidului intestinal (pH = 6,8).

RO 135062 B1

Revendicări

1. Materiale hibride pe bază de montmorilonit silanizat și mesalamină **caracterizate prin aceea că**, sunt formate dintr-o fază anorganică reprezentată din motmorilonit organofilizat cu (3-trimetoxisilil) propil metacrilat și o fază organică reprezentată de mesalamină care este prezentă cu un conținut de 30...50% în greutate raportat la motmorilonit, au un profil de eliberare controlată a substanței active dependent de valoarea pH-ului.

2. Procedeele de obținere a materialelor hibride conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, cuprinde următoarele etape: silanizarea motmorilonitului în atmosferă inertă de N₂ sau în atmosferă oxidantă: aer, în mediu de toluen, la un raport gravimetric motmorilonit:toluen de 1:15...20, omogenizarea cu ultrasunete timp de 20...40 min, la o temperatură de 15...30°C, urmată de încălzirea amestecului la 110°C, timp de 20...28 h, motmoriloniul silanizat este apoi purificat, spălat cu toluen, prin centrifugare, la un raport gravimetric solid:lichid de 1:15...20, reziduul solid rezultat fiind uscat la 40...60°C, un timp de 10...14 h și presiunea remanentă de 10...20 mm Hg, fiind ulterior supus unui proces de gonflare, prin introducerea 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 sub formă de mesalamină în amestec de HCl concentrat 37% și apă, concentrația acidului după amestecul cu apă fiind de 1...2%, la un raport mesalamină:lichid de 1:30...45, iar ultima etapă constă în încapsularea substanței active la temperatura de 20...30°C, timp de 20...28 h, cu protecție la lumină și apoi cu îndepărtarea supernatantului, prin centrifugare la 5000...8000 rpm, timp de 10...20 min și liofilizare la -70...-50°C, timp de 20...28 h.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 251/2022