



MD 1295 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1295⁽¹³⁾ G2
(51) Int. Cl.⁶: A 61 K 33/18;
C 08 B 31/00

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 98-0226

(22) Data depozit: 1998.11.20

(42) Data publicării hotărârii
de acordare a brevetului:

1999.08.31, BOPI nr. 8/99

(71) Solicitanți: Ivanova Raisa, MD; Tatarov Pavel, MD; Valica Vladimir, MD

(72) Inventatori: Ivanova Raisa, MD; Tatarov Pavel, MD; Valica Vladimir, MD

(73) Titulari: Ivanova Raisa, MD; Tatarov Pavel, MD; Valica Vladimir, MD

(54) Procedeu de obținere a preparatului antiseptic

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la domeniul medicinei și poate fi utilizată în practica medicală și farmaceutică pentru obținerea unor compoziții dezinfectante și bactericide.

Procedeul include modificarea prin oxidare a amidonului luat sub formă de suspensie apoasă cu peroxid de hidrogen într-un raport masic al ultimului față de amidon de (1,0...6,0) : 50, la pH 4,0...6,5 și temperatura de 18...38°C în decurs de 20...40 min, apoi la temperatura de 94...98°C până

2
la dizolvarea completă a amidonului, după care soluția obținută este tratată la temperatura camerei cu o soluție apoasă de iod în iodură de potasiu, reieșind din raportul masic iod / amidon (0,7...1,4) :10.

5
Rezultatul tehnic al invenției constă în mărirea stabilității chimice a preparatului antiseptic.

Revendicări: 1

10

MD 1295 G2

MD 1295 G2

3

Descriere:

Invenția se referă la domeniul medicinei și poate fi utilizată în practica medicală și farmaceutică pentru obținerea unor compoziții dezinfectante și bactericide.

5 Este cunoscut procedeul de obținere a preparatului dezinfectant pe baza amidonului modificat prin oxidarea lui cu permanganat de potasiu în mediu puternic acid [1]. Preparatul obținut prin procedeul dat are un $\text{pH}=2,0\text{...}2,5$. Această valoare a pH -ului pe de o parte este considerată drept factor al stabilității chimice și al activității antiseptice a soluției lui, pe de altă parte reprezintă dezavantajul principal, deoarece mediul puternic acid și prezența compușilor oxigenați ai manganului - produsele de oxidare a amidonului, - limitează posibilitatea utilizării preparatului dat ca remediu medicamentos.

10 Obținerea produsului antiseptic cu $\text{pH}=4,0\text{...}6,5$ pe baza amidonului, folosind procedeul deja cunoscut, este imposibilă. Dacă amidonul va fi modificat, oxidându-se cu permanganat de potasiu în mediu slab acid ($\text{pH}=4,0\text{...}6,5$), se obțin soluții de amidon chimic instabile, mai ales în timpul păstrării lor, când are loc sedimentarea macromoleculilor de amiloză și amilopectină. În plus, amidonul modificat în mediu slab acid cu permanganat de potasiu posedă o capacitate mică de a lega iodul (IBV).

Problema pe care o rezolvă invenția constă în obținerea pe baza amidonului a unui compus antiseptic cu $\text{pH}=4,0\text{...}6,5$ chimic stabil și eficient.

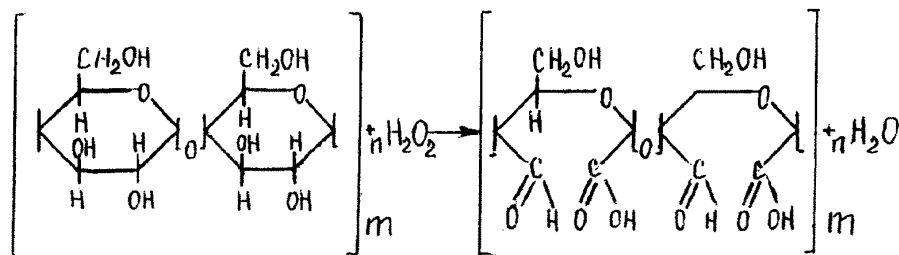
20 Problema se soluționează prin prelucrarea prealabilă a suspensiei apoase de amidon la $\text{pH}=4,0\text{...}6,5$ cu peroxid de hidrogen (H_2O_2) în raport de 1...6 părți de masă (p.m.) de peroxid de hidrogen și 50 p.m. amidon la temperatura de $18\text{...}38^\circ\text{C}$ în decurs de 20...40 minute, apoi la temperatura de $94\text{...}98^\circ\text{C}$ până la dizolvarea completă a amidonului cu o prelucrare ulterioară cu soluție apoasă de iod (I_2) în iodură de potasiu (KI) în raport de masă a iodului și amidonului (0,7...1,4):10.

25 Reacția de oxidare parțială a amidonului cu peroxid de hidrogen ușor decurge la temperatura camerei ($18\text{...}22^\circ\text{C}$) și poate fi mărită viteza ei, încălzindu-se ușor la o temperatură nu mai înaltă de 38°C . Astfel, intervalul optim al temperaturii reacției se situează în limitele $18\text{...}38^\circ\text{C}$.

30 Desfășurarea reacției date la temperaturi sub 18°C mărește considerabil (de 5...10 ori) durata oxidării, iar temperaturile de peste 38°C duc la o gonflare rapidă a granulelor de amidon, ceea ce contribuie la oxidarea mult mai profundă a amidonului cu formarea unor fracții ale amilozei și amilopectinei cu greutate moleculară mică.

Chimismul procesului de oxidare parțială a amidonului poate fi explicat în felul următor. În mediul soluțiilor de amidon peroxidul de hidrogen se descompune până la apă cu eliminarea atomului de oxigen activ, care oxidează o parte din grupele hidroxile conform următoarei scheme:

35



40 Oxidarea fracției de amiloză a amidonului cu peroxid de hidrogen este condiționată de ruperea inelelor glicozide între atomii de carbon 3 și 4 cu formarea grupelor aldehidice și carboxilice. Formarea grupelor polare ($-\text{CHO}$ și $-\text{COOH}$) în macromoleculele amilozei duce la stabilizarea ei în soluțiile apoase și preîntâmpină procesul de sedimentare.

45 Capacitatea amidonului de a lega iodul, pentru amidonul parțial oxidat conform procedurii propus, este de 7,2...8,8%, în timp ce acest indice pentru amidonul modificat prin procedeul cunoscut are valoarea de 6,0...7,0%.

Procesul de oxidare parțială decurge optim când raportul concentrațiilor de peroxid și amidon este nu mai mic de 1:50 și nu mai mare de 6:50. Micșorarea raportului H_2O_2 : amidon sub 1:50 duce la oxidarea insuficientă a fracției de amiloză din amidon, ceea ce micșorează stabilitatea soluțiilor apoase și favorizează formarea sedimentului de amidon. Mărirea raportului H_2O_2 : amidon peste

MD 1295 G2

4

6:50 provoacă oxidarea mai profundă a amilozei cu formarea fracției cu greutate moleculară mică și reduce capacitatea amidonului de a lega iodul. Excesul de peroxid de hidrogen duce la instabilitatea chimică a produsului finit – preparatul antiseptic – deplasand echilibrul spre mărirea conținutului de iod molecular liber în soluție.

5 Echilibrul chimic al iodului molecular (liber sau sub formă de complex I_3^-) și iodului legat cu amidonul modificat în soluția de antiseptic depinde și de raportul concentrațiilor de amidon și iod, folosite pentru prelucrarea soluțiilor de amidon. Raportul optim dintre concentrațiile de iod și amidon a fost determinat experimental prin metoda de titrare potențiometrică a soluției de amidon cu soluție de I_2 în KI.

10 S-a determinat că echilibrul chimic dintre iodul molecular și iodul legat în soluția preparatului antiseptic se menține la un raport de 0,7...1,4 p.m. a iodului folosit pentru prelucrarea soluției de amidon la 10 p.m. de amidon. La un conținut relativ de iod mai mic de 0,7 p.m. la 10 p.m. amidon echilibrul chimic se deplasează spre mărirea conținutului de iod legat și contribuie la micșorarea activității antimicrobiene a preparatului antiseptic. Iar concentrația relativă de iod mai mare de 1,4 p.m. la 10 p.m. amidon contribuie la creșterea conținutului de iod molecular liber, excesul căruia ușor se pierde în perioada de păstrare a preparatului.

15 Drept criterii de apreciere a stabilității chimice a preparatului obținut au servit indicii:

- constanta vitezei reacției de degradare (K) a compusului complex amidon-iod;
- energia de activare a preparatului antiseptic (E).

20 Rezultatul tehnic al invenției constă în mărirea stabilității chimice a preparatului antiseptic.

Exemplu de realizare a invenției

Obținerea a 1000 mL preparat antiseptic

25 La 600 mL apă purificată (conform GOST-ului 6707-72) cu pH=5,5 se adaugă 10 g amidon, se amestecă, apoi se introduc 3,0 mL peroxid de hidrogen de 20% (reieșind din calculul 3 p.m. peroxid de hidrogen : 50 p.m. amidon). Suspensia se agită minuțios și se încălzește până la 30°C, se menține la această temperatură 25 minute, amestecandu-se permanent. Apoi temperatura suspensiei de amidon oxidat parțial se ridică până la 98°C și se menține până la dizolvarea completă a amidonului modificat cu formarea unei soluții omogene de amidon.

30 Soluția obținută se răcește până la temperatura 25°C și la ea se adaugă 100 mL soluție apoasă de iod, care conține 0,95 g I_2 și 2,85 g KI. Se amestecă și se aduce volumul dat la 1000 mL cu apă purificată cu un pH=5,5.

Produsul finit – preparatul antiseptic conține:

- amidon – 1,0%, având capacitatea de a lega iodul 8,0%;
- iod molecular – 950 $\mu\text{g/mL}$;
- KI – 0,285%.

35 Constanta vitezei reacției de degradare a preparatului antiseptic obținut la 40°C este de $3,0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Pentru a obține preparat cu un pH mai redus (până la valorile revendicate 4,0), s-a acidulat în prealabil apa cu acid clorhidric 0,1 N.

40 Parametrii tehnologici posibili de obținere a preparatului antiseptic, proprietățile soluției de amidon și ale produsului finit sunt expuse în tabelul 1. Astfel din tabelul 1 vedem că constanta vitezei reacției de degradare (K) a complexului amidon-iod depinde de parametrii prelucrării tehnologice și de pH-ul soluțiilor, dar nedepășind valoarea de $4,4 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

45 Valoarea energiei de activare a produsului finit a fost determinată în intervalul temperaturilor 20...40°C. S-a constatat că indicele E al preparatului antiseptic obținut prin procedeul propus are valoarea maximă egală cu 22105 J/mol. Energia de activare a preparatului obținut prin procedeul cunoscut deja este puțin mai înaltă (23268 J/mol).

50 Folosind metodele-expres de determinare a stabilității preparatelor medicamentoase (Беликов Б.Г. Фармацевтическая химия. Москва, Высшая школа, 1993, том 1, с. 368-375) s-a constatat că preparatul antiseptic are un termen de valabilitate de 3 ani – la temperatura de păstrare nu mai joasă de 0°C și nu mai înaltă de 30°C.

Așadar, preparatul antiseptic obținut prin procedeul propus are un pH destul de înalt și o stabilitate chimică mai pronunțată.

55

MD 1295 G2

5

5

Tabelul 1

Parametrii prelucrării tehnologice și proprietățile soluțiilor de amidon și preparatului antiseptic

Nr. d/o	Concentr. de amidon, %	pH	Rapoartele masice H ₂ O ₂ : amidon // iod : amidon	Durata de prelucrare cu H ₂ O ₂ , ore	Temp. de prelucrare cu H ₂ O ₂ , °C	IBV, %	Concentr. iodului molecular, μg/mL	K·10 ⁻⁵ , s ⁻¹
1	1,4	4,0	6:50// 0,7:10	0,3	35	7,24	980	2,7
2	1,2	5,0	4:50 // 0,9:10	0,4	30	8,48	1080	2,7
3	0,8	6,5	1:50 // 1,4:10	0,6	25	8,75	1120	4,4

- 10 IBV – capacitatea amidonului de a lega iodul, %;
K – constanta vitezei reacției de degradare la 40°C, s⁻¹ a complexului amidon-iod.

Preparatul antiseptic obținut posedă o activitate pronunțată antibacterială și antimicotică (tabelul 2).

- 15 Proprietățile bactericide ale preparatului față de formele vegetative ale microorganismelor (*E. coli* și *Staph. aureus*) se manifestă chiar și la diluarea lui de 160...190 ori, și anume: la concentrația soluției de lucru echivalentă cu 5...6 μg/mL după iodul molecular. Concentrația preparatului 200...400 μg/mL este letală pentru levurile și pseudolevurile genului *Candida*. Pentru distrugerea sporilor de bacterii din genul *Bacillus*, precum și a mucegailor sporiferi *Penicillium spp.*, este necesar de a folosi soluția preparatului cu concentrația de 450...950 μg/mL. S-a remarcat că
- 20 concentrațiile bactericide ale preparatelor cercetate față de tulpinile microorganismelor de muzeu se deosebesc cu 5...16% în favoarea preparatului obținut prin procedeul propus (tabelul 2).

Tabelul 2

25

Concentrațiile bactericide ale antisepticelor față de tulpinile microorganismelor de muzeu, μg/mL

Nr. d/o	Microorganismele	Preparat, obținut prin procedeul	
		propus	cunoscut
1	<i>E. coli 17</i>	5	6
2	<i>Staph. aureus 209</i>	6	7
3	<i>Zygosaccharomyces spp.</i>	200	230
4	<i>Candida sp.</i>	400	440
5	<i>B. cereus 25</i>	450	500
6	<i>Penicillium spp.</i>	900	1000
7	<i>B. subtilis 61</i>	950	1000

- 30 În așa mod, folosind procedeul propus s-a obținut un preparat cu pH=4,0...6,5 și stabilitate chimică destul de înaltă în intervalul de temperaturi 0...30°C, care posedă proprietăți bactericide, fungicide și sporicide pronunțate.

MD 1295 G2

6

5

10 **(57) Revendicare:**

15 Procedeu de obținere a preparatului antiseptic pe bază de iod și amidon, care include modificarea prin oxidare a amidonului luat sub formă de suspensie apoasă și tratarea soluției obținute de amidon modificat cu o soluție apoasă de iod în iodură de potasiu la temperatura camerei, **caracterizat prin aceea că** modificarea prin oxidare se efectuează cu peroxid de hidrogen într-un raport masic față de amidon (1,0...6,0) : 50, la pH 4,0...6,5 și temperatura de 18...38°C în decurs de 20...40 min, apoi la temperatura de 94...98°C până la dizolvarea completă a amidonului, iar tratarea cu soluție de iod în iodură de potasiu se efectuează reieșind din raportul masic iod / amidon (0,7...1,4) :10.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. SU 979363 A

Șef secție: CRECETOV Veaceslav

Examinator: JOVMIR Tudor

Redactor: CANȚER Svetlana