



MD 4799 C1 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4799** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 47/56 (2017.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2020 0046 (22) Data depozit: 2020.05.25</p> <p>(41) Data publicării cererii: 2021.11.30, BOPI nr. 11/2021</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2022.03.31, BOPI nr. 3/2022</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ROBU Ștefan, MD; GHIOCA Paul, RO; IANCU Lorena, RO; PRISACARI Viorel, MD; SAVA Veronica, MD; SPATARU Petru, MD; ȚIULEANU Pavel, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p>	

(54) Procedeu de obținere a unui material polimeric cu proprietăți antibacteriene

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la domeniul medicinei și farmaceuticii, și anume la procedee de obținere a unor materiale polimerice cu proprietăți antibacteriene.

Procedeul de obținere a unui material polimeric cu proprietăți antibacteriene, conform invenției, constă în interacțiunea clorhexidinei și a copolimerului stiren:butadienă grefat cu anhidrida maleică, dizolvați în cloroform, la un raport cantitativ al

2
copolimerului și clorhexidinei de 1:(0,03-0,06), la temperatura de 60-70°C timp de 4-6 ore.

Rezultatul tehnic al invenției constă în reducerea timpului de sinteză și micșorarea prețului de cost al materialului polimeric obținut, ce formează pelicule cu grosimea de până la 100 μm.

Revendicări: 1

Figuri: 1

MD 4799 C1 2022.10.31

(54) Process for producing a polymeric material with antibacterial properties**(57) Abstract:**

1
The invention relates to the field of medicine and pharmaceuticals, namely to processes for producing polymeric materials with antibacterial properties.

The process for producing a polymeric material with antibacterial properties, according to the invention, consists in the interaction of chlorhexidine and styrene:butadiene copolymer grafted with maleic anhydride, dissolved in chloroform, in a quantitative ratio of copolymer and

2
chlorhexidine of 1:(0.03-0.06), at a temperature of 60-70°C for 4-6 hours.

The technical result of the invention consists in reducing the synthesis time and cost saving of the produced polymeric material, which forms films of a thickness of up to 100 μm.

Claims: 1

Fig.: 1

(54) Способ получения полимерного материала с антибактериальными свойствами**(57) Реферат:**

1
Изобретение относится к области медицины и фармацевтики, а именно к способам получения полимерных материалов с антибактериальными свойствами.

Способ получения полимерного материала с антибактериальными свойствами, согласно изобретению, состоит во взаимодействии хлоргексидина и сополимера стирол: бутадиен, привитого малеиновым ангидридом, растворенных в

2
хлороформе, в количественном соотношении сополимера и хлоргексидина 1:(0,03-0,06), при температуре 60-70°C в течение 4-6 часов.

Технический результат изобретения заключается в сокращении времени синтеза и снижении себестоимости полученного полимерного материала, который образует пленки толщиной до 100 мкм.

П. формулы: 1

Фиг.: 1

Descriere:

Invenția se referă la domeniul medicinei și farmaceuticii, și anume la procedee de obținere a unor materiale polimerice cu proprietăți antibacteriene.

5 Este cunoscut procedeul de conjugare a unor preparate antibiotice, cât și antibacteriene (furacilina, acidul chinolinic și alți acizi carboxilici antibacterieni) cu unii polimeri sintetici, înosebi cu polietilenglicolul (PEG), alcoolul polivinilic (APV), polivinilpirolidona [1].

Însă procedeul cunoscut de utilizare a unor derivați de alchilclorformiat posedă și unele dezavantaje:

10 - toxicitatea alchilformiaților (preparate lacrimogene);
- prezența în sinteză a două etape: Etapa 1 - interacțiunea polimerului suport (PEG, APV) cu clorformiatul de alchil, ce formează un compus intermediar; Etapa 2 - interacțiunea compusului intermediar cu preparate antibacteriene.

15 Cel mai apropiat de procedeul revendicat este procedeul de funcționalizare a copolimerului stiren:butadienă grefat cu acid metacrilic cu preparate antimicrobiene ca ampicilina, tetraciclina [2], ce posedă activitate biologică comparabilă cu medicamentele inițiale, dar au și o serie de neajunsuri:

- necesitatea de a sintetiza polimerul suport stiren:butadienă grefat cu acid metacrilic;
- timp îndelungat (până la 20 de ore) de sinteză a polimerului suport;
- preț de cost înalt.

20 Problema pe care o soluționează invenția propusă constă în obținerea unui material polimeric antibacterian cu utilizarea unui procedeu de sinteză mai simplu, cu excluderea preparatelor toxice, cu timp redus al sintezei și preț de cost mai mic.

25 Procedeul de obținere a unui material polimeric cu proprietăți antibacteriene, conform invenției, constă în interacțiunea clorhexidinei și a copolimerului stiren:butadienă grefat cu anhidrida maleică, dizolvați în cloroform, la un raport cantitativ al copolimerului și clorhexidinei de 1:(0,03-0,06), la temperatura de 60-70°C timp de 4-6 ore.

Rezultatul tehnic al invenției constă în reducerea timpului de sinteză (de la 20 de ore până la 4-6 ore) și micșorarea de 4-5 ori a prețului de cost al materialului polimeric obținut, ce formează pelicule cu grosimea de până la 100 μm.

30 Rezultatul tehnic obținut se datorează utilizării unui copolimer suport stiren:butadienă grefat cu anhidrida maleică (St:BD:AM), ce ușor reacționează cu clorhexidina la temperaturi moderate de 60-70°C. Peliculele antibacteriene obținute vor putea fi utilizate în clinici și saloane spitalicești.

Invenția este argumentată prin desenul din figură, care reprezintă variația benzilor de absorbție $L = 265$ nm pentru furacilină și $L = 270$ nm pentru materialul polimeric în timp.

Exemple de realizare a invenției

35 Exemplul 1

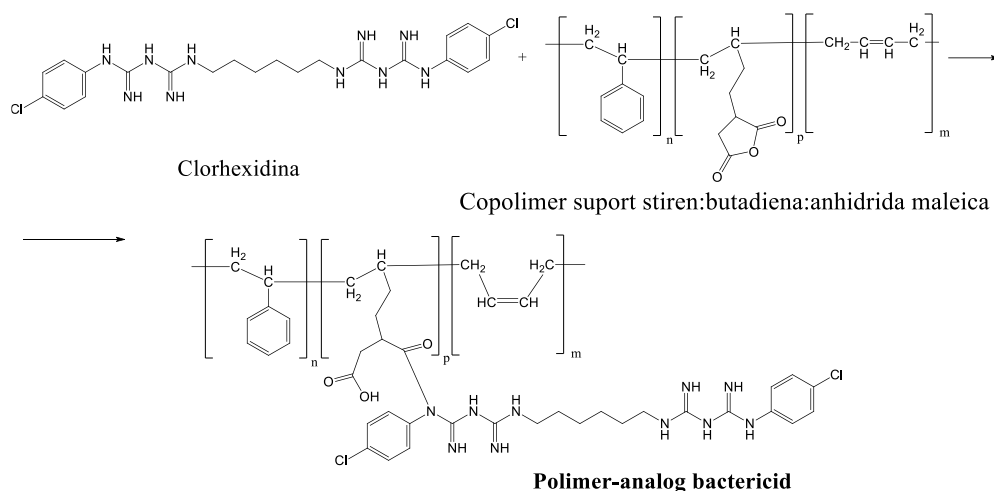
Inițial, 1,0 g de copolimer St:BD:AM, cu un conținut de 65% stiren, 30% 1,2-butadienă, grefat cu 3% anhidridă maleică, se dizolvă în cloroform (soluția 1), iar în alt vas 0,032 g de clorhexidină se dizolvă în 30 ml de cloroform (soluția 2). Soluția 1 se trece într-un balonaș cu 3 gături, înzestrat cu agitator, refrigerent ascendent și picurătoare (numit reactor).

40 La soluția 1 în reactor se adaugă 0,2 ml trietilamină (TEA) pentru a avea un mediu bazic. După ce vasul se aduce la temperatura de 70°C, la agitare se adaugă cu picătura soluția 2. Încălzirea durează 4 ore. După aceasta, soluția de polimer se picură la agitare într-un pahar cu 20 ml hexan. Polimerul sedimentat se depune la fundul vasului. După aceasta, el se separă de soluție și se usucă, apoi se dizolvă în 10 ml cloroform și se purifică prin sedimentare în eter dietilic. Se usucă la aer și în exsicator cu vid. Randamentul sintezei constituie 78%.

Exemplul 2

50 La soluția 1 ce conține 1,0 g de copolimer ST:BD:AM dizolvat în 20 ml de cloroform se adaugă TEA și cu picătura soluția 2 de clorhexidină (0,064 g de clorhexidină dizolvată în 10 ml de cloroform). Încălzirea durează 6 ore la temperatura de 60°C. Purificarea produsului obținut se realizează precum în exemplul 1.

Grefarea clorhexidinei la copolimerul ST:BD:AM s-a înfăptuit conform schemei:



Finalizarea reacției chimice s-a verificat cu ajutorul cromatografiei pe strat subțire, prin dispariția „petei” caracteristice clorhexidinei.

Structura polimerică a fost confirmată și cu ajutorul spectroscopiei IR prin apariția a noi vibrații la $\nu=3196\text{ cm}^{-1}$ și $\nu=3309\text{ cm}^{-1}$, caracteristice grupelor amine secundare -NH și grupelor OH, cât și prin majorarea vădită a benzilor $\nu=2851\text{ cm}^{-1}$ și $\nu=2919\text{ cm}^{-1}$.

Testarea activității antibacteriene (bacteriostatice și bactericide) a sistemelor sus-menționate a fost efectuată față de microorganismele: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (tulpina ATCC25922), *Proteus vulgaris* (tulpina HX 19222), *Pseudomonas aeruginosa* (tulpina ATCC 27853) prin metoda diluărilor în serie în mediu nutritiv lichid (bulion peptonat din carne de 2%, pH=7,0). Sistemele au fost dizolvate în dimetilformamidă (cu concentrația de 10 mg/ml). Pentru însămânțare au fost folosite culturi ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză timp de 18 ore, spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 de mii de corpuri microbiene la 1 ml de mediu nutritiv. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul materialelor cercetate. Evaluarea activității bacteriostatice (concentrația minimă de inhibiție-(CMI)) a fost efectuată vizual, conform lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă (concentrația minimă bactericidă-(CMB)) s-a determinat în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțare repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24, 48 de ore. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabel. Pentru comparație în același Tabel se aduc date privind activitatea polimerului cuplat cu clorhexidină, precum și a clorhexidinei micromoleculare. Rezultatele investigației demonstrează că substanțele cercetate au manifestat activitate antibacteriană înaltă față de culturile sus-menționate. Materialul polimeric propus a demonstrat activitate bactericidă, bacteriostatică pronunțată asupra bacteriei *Streptococcus aureus*, ceea ce demonstrează că materialul polimeric are avantaje față de alte preparate ce sunt utilizate pe larg în tratamentul infecțiilor bacteriene.

Prin metoda dializei soluțiilor de clorhexidină (1) și de copolimer ST:BD:AM (2) printr-o membrană semipermeabilă s-a demonstrat că timpul de difuzie a copolimerului obținut este cu mult mai mare (de 2-3 ori) decât al clorhexidinei.

Tabel

30

Activitatea antibacteriană a materialului polimeric

Substanța	Test-culturi bacteriene, $\mu\text{g/ml}$									
	<i>S. aureus</i> (t.209)		<i>E. faecalis</i>		<i>E. coli</i> (t. ATCC 5922)		<i>Ps. aeruginosa</i> (t. ATCC 27853)		<i>Pr. vulgaris</i> (t. HX 19222)	
	*CMI	**CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Polimer-suport funcționalizat cu 3% clorhexidină	150	160	150	300	235	300	>300	>300	150	300
Polimer-suport funcționalizat cu 6% clorhexidină	95	135	105	145	190	300	300	>300	140	275
Clorhexidină	75	125	75	115	150	250	300	>300	125	150

*CMI – concentrația minimă de inhibiție

**CMB - concentrația minimă bactericidă.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 9015628 A1 1990.12.27
2. P. Ghioca, Ș. Robu, V. Prisacari, V. Filip, B. Spurcaci, L. Iancu, R. M. Grigorescu. Styrene-butadiene block-copolymers used as immobilization support for drugs with prolonged antibiotic effect. *Materiale Plastice*, 2014, v. 51, nr. 1, p. 94-96

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a unui material polimeric cu proprietăți antibacteriene, care constă în interacțiunea clorhexidinei și a copolimerului stiren:butadienă grefat cu anhidrida maleică, dizolvați în cloroform, la un raport cantitativ al copolimerului și clorhexidinei de 1:(0,03-0,06), la temperatura de 60-70°C timp de 4-6 ore.

