



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00606**

(22) Data de depozit: **03.08.2009**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.03.2013** BOPI nr. 3/2013

(41) Data publicării cererii:  
**28.02.2011** BOPI nr. 2/2011

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",  
ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ NR.41 A,  
IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:  
• **CHIRIAC P. AURICA,  
STR. ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, ET.3,  
AP.16, IAȘI, IS, RO;**

• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU  
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,  
IS, RO;**

• **NEAMȚU IORDANA,  
STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,  
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 6027804 A; US 5955549 A**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI COPOLIMER DIBLOC  
HIDROFIL-HIDROFOB**



# RO 126040 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui copolimer dibloc cu caracteristici  
combinat hidrofili și hidrofobe, aplicat ca matrice pentru înglobarea de substanțe senzitive  
3 la modificări termice, electrice, de pH, magnetice, biologice (în sistemele de tip senzor) sau  
pentru fixarea de substanțe bioactive (în transportul la țintă și eliberarea controlată a  
5 medicamentelor).

Acizii poli(aminici) de tipul poli(acidului aspartic) și copolimerii acestora au fost  
7 intensiv studiați ca purtători polimerici pentru substanțele bioactive în cadrul sistemelor de  
eliberare controlată a medicamentelor. În particular, poli(succinimida) ca produs intermediar  
9 în sinteza poli(acidului aspartic) din acid D,L-aspartic, datorită biocompatibilității, bio-  
degradabilității și lipsei de toxicitate, este unul dintre cei mai promițători purtători macro-  
11 moleculari de medicamente, deoarece aceasta posedă caracteristici structurale și fizico-  
chimice corespunzătoare scopului menționat. Combinarea în aceeași macromoleculă a  
13 caracteristicilor de hidrofili ale poli(etilenglicolului) și hidrofobie datorată poli(succinimidei)  
este importantă, datorită potențialelor aplicații biologice și farmaceutice, care necesită  
15 solubilizare în mediu apos și capacitatea de a crea situs-uri pentru funcționalizare de-a  
lungul macromoleculei.

17           Pentru a realiza administrarea sistemică, în locuri țintite, a agenților farmaceutici, fără  
a fi nevoie de îndepărtarea ulterioară a sistemului purtător de eliberare, s-au explorat micro-  
19 și nanoparticule biodegradabile și biocompatibile, încărcate cu medicament. Pentru un  
domeniu particular de dimensiuni, acestea posedă caracteristica de țintire pasivă. De  
21 exemplu, microsferile cu diametre de aproximativ 1...5 μm sunt ideale pentru încărcarea  
pasivă a celulelor antigen. Purtătorii de medicamente cu diametre mai mici de 600 nm pot  
23 fi încărcate selectiv de către țesuturile tumorale, vascularizarea acestora fiind  
hiperpermeabilă.

25           Sunt cunoscute tehnicile de fabricare a microsferelor de polimeri sintetici, ce includ  
evaporarea solventului din emulsie, coacervarea, precipitarea și tehnici prin sprayere. Este  
27 de dorit aplicarea de tehnici în absența solvenților organici toxici. Prezența, chiar și la niveluri  
de expunere reduse, a solvenților organici, poate conduce la efecte persistente, cum ar fi  
29 comportarea neurologică deficitară.

O altă limitare, de exemplu, a metodei cu evaporarea solventului din emulsie, este  
31 aceea că necesită multe etape și un control strict al condițiilor de preparare, cum sunt  
temperatura și raportul dintre faza organică și faza apoasă. De asemenea, dimensiunea  
33 sferei și distribuția dimensiunilor sunt slab controlate, încât microsferile obținute trebuie  
filtrate sau sitate, pentru izolare pe domenii de dimensiuni.

35           Se cunosc numeroase referințe bibliografice în literatura de specialitate asupra  
procedeelor de sinteză ale poli(aspartaților), ale poli(succinimidei) și ale derivaților acestora.  
37 Printre acestea, de notat este metoda descrisă în **US 6933269** (2005), care descrie  
policondensarea acidului D,L-aspartic cu amine. Se obține un copolimer multicomponent,  
39 derivat, de poliaspartat, ce cuprinde unități de aspartamidă ce se repetă, succinimidă și/sau  
aspartat, cu aplicații în industria detergenților. De asemenea, se descriu ca tehnici de  
41 preparare prin adiție nucleofilă de compuși aminici la polisuccinimida dispersată în apă, în  
scopul obținerii de materiale superabsorbante (în brevetele **US 5955549** din 1999 și **US**  
43 **6027804** din 2000), agenți de egalizare a vopsirii pentru textile (în brevetele **US 5902357** din  
1999, **US 5639832** din 1997) sau inhibitori ai coroziunii și ai depunerii de piatră (în brevetul  
45 **EP 0980883** din 2000). În toate aceste cazuri, dezavantajul major este lipsa de solubilitate  
în apă a copolimerului rezultat.

# RO 126040 B1

Brevetul **US 6720405** din 2004 descrie polimerizarea termică a unor compoziții monomerică ce conțin acid aspartic și monoaspartat de sodiu, pentru obținerea de copolimeri cu grupe aspartat sau succinimidice, aplicabili ca dispersanți în detergenți și alți agenți de spălare, inhibitori de coroziune și de formare a depunerilor de piatră, aditivi în produse de îngrijire personală. De asemenea, în brevetul **US 5548036** (1996), se descrie obținerea prin polimerizare la temperaturi până la 120°C a polimerilor pe bază de poli(succinimidă). Procedeele prezentate au dezavantajul că sunt ineficiente, produsele rezultate conțin resturi de acid aspartic, datorită temperaturii de reacție sub 140°C.

În brevetul **JP 8277329** (1996), se exemplifică un process de polimerizare termică a aspartatului de potasiu în prezență de 5...30% moli acid fosforic drept catalizator. Dezavantajul procedurii menționat este că polimerii rezultați au greutatea moleculară scăzută, indicând absența efectului catalitic al acidului fosforic.

În brevetul **US 5371180** (1994), se descrie producerea de copolimeri de succinimidă și aspartat prin tratamentul termic al acidului maleic cu compuși de amoniu, în prezență de carbonați alcalini. Invenția include un catalizator alcalin pentru polimerizarea cu deschidere de ciclu, astfel că o parte dintre resturile de poli(succinimidă) pot fi convertite în forma aspartat cu ciclu deschis.

Brevetul **US 5981691** din 1999 descrie obținerea unor copolimeri solubili în apă amidă/imidă, pe bază de aspartați și succinimidă, pentru o varietate de aplicații. O sare monocationică de aspartat se poate polimeriza termic, pentru a produce un copolimer aspartat/succinimidă, solubil în apă. Comonomerul acid aspartic conduce, prin polimerizare, la resturi de succinimidă, iar comonomerul aspartat de monosodiu, la resturi de aspartat. Polimerizarea amestecului de comonomeri nu conduce integral la copolimeri, din procedeu rezultând homopolimeri în amestec și copolimer amidă/imidă (aspartat/succinimidă), cu solubilitate în apă.

Se cunoaște, de asemenea, aplicarea, ca biosenzor, senzor optic sau ca mediu de contrast în imagistica cu ultrasunete sau în investigarea interacțiunilor biologice, a unui model proteină-ligand, obținut prin grefarea directă a biotinei pe poli(succinimidă). Tehnica aplicată direct poate detecta schimbările indicelui de refracție care apar pe un domeniu îngust de suprafață de film senzitiv.

Problema pe care o rezolvă invenția este de realizare a unui copolimer dibloc cu caractere hidrofile și hidrofobe, combinate în macromoleculă, pe bază de poli(succinimidă) și poli(etilenglicol), care să permită aplicarea acestuia ca matrice pentru sisteme senzor și de eliberare controlată a medicamentelor.

Procedeu de sinteză a copolimerului dibloc cu caractere combinate de hidrofilie și hidrofobie, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că se copolicondensează, în atmosferă de azot și în mediu organic de 6,5% molar dimetilformamidă în raport cu polimerul, poli(succinimidă) și poli(etilenglicol) cu greutate moleculară de 4000, 10000 sau 20000, în raport gravimetric poli(succinimidă) : poli(etilenglicol) de 2 : 1, la o temperatură de 140°C, sub agitare continuă și cu barbotare de azot, în prezență de 1,5% catalizator  $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  în soluție apoasă, raportat la cantitatea totală a celor doi polimeri, adăugat cu picătura, un timp de 60 min, se continuă reacția timp de 6 h, la aceeași temperatură, cu eliminarea unei cantități de 10 ml apă, se răcește, se precipită în metanol, se spală cu metanol, se usucă la o temperatură de 45°C și presiune redusă.

Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu ecologic, fără emanații toxice;
- este simplu de aplicat și sigur în exploatare;
- necesită un număr redus de faze tehnologice;

# RO 126040 B1

1 - copolimerul dibloc sintetizat prezintă grupe funcționale care îi permit solubilizarea  
în apă, cât și funcționalizarea și crearea de situs-uri pentru conjugarea cu substanțe  
3 bioactive;

- control bun asupra dimensiunii microparticulelor.

5 Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a invenției.

**Exemplu.** Într-o instalație de laborator în sine cunoscută, compusă dintr-un vas de  
7 reacție de 50 ml, cu fund rotund și patru găuri, echipat cu agitator, trapă Dean-Stark cu  
condensator de reflux, termometru, racord la azot și baie de ulei pentru încălzire, se  
9 alimentează, sub agitare puternică, 4 g poli(succinimidă) (PS1) (corespunzător la 0,040 moli  
unități succinimidă) și 2 g poli(etilenglicolul) (PEG) (corespunzător 0,032 moli unități  
11 etilenglicol) cu greutatea moleculară de 4.000, 10.000 sau 20.000, solvite în 30 ml  
dimetilformamidă (0,39 moli, respectiv, 6,5% moli față de polimer). Se încălzește sistemul  
13 la temperatura de 140°C, menținând sub agitare și barbotând un curent de azot. Când  
temperatura de reacție atinge valoarea de 140°C, se adaugă, prin picurare timp de 60 min,  
15 cantitatea de 0,09 g  $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,367 mmoli, 1,5% față de polimer) catalizator  
dizolvat în 5 ml apă. Se continuă reacția pentru încă 6 h. În acest timp, se aplică un vid slab,  
17 pentru a elimina aproximativ 10 ml apă. Se răcește mediul de reacție, menținând agitarea.  
Soluția de copolimer dibloc rezultată se precipită în metanol (200 ml), se filtrează și se spală  
19 de câteva ori cu metanol în exces, pentru a îndepărta reactanții nereacționați. Se usucă la  
o temperatură de 45°C, sub presiune redusă. Spectroscopic, nu se detectează  
21 poli(succinimidă) reziduală.

Deoarece copolimerul dibloc sintetizat este hidrofil, impuritățile cu moleculă mică  
23 (catalizator, solvent) pot fi îndepărtate prin dializa amestecului de reacție pentru 2 săptămâni,  
conducând la o puritate finală de peste 98%. Apa se îndepărtează prin uscare la vid, spălare  
25 cu metanol și uscare.

În legătură cu tehnicile cunoscute, cât și cu cerințele impuse de aplicabilitatea  
27 copolimerului dibloc poli(succinimidă)-b-poli(etilenglicol), ca matrice pentru senzori și sisteme  
de eliberare controlată a medicamentelor, s-au determinat următoarele proprietăți prezentate  
29 valoric în tabel: gradul de biodegradare, exprimat prin activitatea catalazei din miceliul  
ciupercii *Chaetomium globosum* (considerat drept marker biochimic) și din lichidul de cultură,  
31 potențialul zeta, diametrul hidrodinamic al nanoparticulei, indicele de polidispersitate și  
conductivitatea electrică.

33 Din punct de vedere al mărimii capacității de biodegradare enzimatică a copolimerului  
sintetizat, se întocmește următoarea ordonare a structurilor examinate, în funcție de  
35 greutatea moleculară a poli(etilenglicolului) intrat în copolimerul bloc:



39 Se observă, de asemenea, mărirea potențialului zeta, a diametrului hidrodinamic și  
a indicelui de polidispersitate, concomitent cu scăderea conductivității electrice a  
41 nanoparticulelor de co(PSI-b-PEG), cu creșterea greutății moleculare a poli(etilenglicolului)  
intrat în copolimerul bloc. Co(PSI-b-PEG 4000) reprezintă proba cea mai monodispersă ca  
43 dimensiune, cu indicele de polidispersitate cel mai mic.

Biodegradabilitatea și unele caracteristici fizice ale nanoparticulelor de co(PSI-b-PEG)

Greutate moleculară PEG în co(PSI-b-PEG)	Marker biochimic, UC/min/mg <sup>x)</sup>	Potențialul zeta, mV <sup>xx)</sup>	Diametru hidrodinamic, nm	Indice de polidispersitate PDI <sup>xxx)</sup>	Conductivitate electrică, mS/cm
20.000	58,9	-2,71	370	0,650	0,44
10.000	73,1	-2,61	346	0,585	0,83
4.000	100	-2,42	211	0,488	1,98

x) determină concentrația de enzimă necesară pentru a cataliza cantitatea dintr-un micromol; de substanță, pe minut, la temperatura de 30° C, și la pH-ul optim de activitate al enzimei;

xx) determinat la pH 7,8 și 37°C;

xxx) reflectă caracterul monodispers, ca dimensiune, al probei.

# RO 126040 B1

1

## Revendicare

3

Procedeu de obținere a unui copolimer dibloc hidrofil-hidrofob, **caracterizat prin aceea că** se copolicondensează în atmosferă de azot și în mediu organic de 6,5% molară dimetilformamidă în raport cu polimerul, poli(succinimidă) și poli(etilenglicol) cu greutate moleculară de 4000, 10000 sau 20000, în raport gravimetric poli(succinimidă) : poli(etilenglicol) de 2 : 1, la o temperatură de 140°C, sub agitare continuă și cu barbotare de azot, în prezență de 1,5% catalizator  $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  în soluție apoasă, raportat la cantitatea totală a celor doi polimeri, adăugat cu picătura un timp de 60 min, se continuă reacția timp de 6 h, la aceeași temperatură, cu eliminarea unei cantități de 10 ml apă, se răcește, se precipită în metanol, se spală cu metanol, se usucă la o temperatură de 45°C și presiune redusă.

5

7

9

11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 224/2013