



(11) **RO 127465 B1**

(51) **Int.Cl.**

**A01N 25/12** (2006.01),

**C07F 1/00** (2006.01),

**A61K 31/14** (2006.01),

**C01B 7/01** (2006.01)

(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01220**

(22) Data de depozit: **29.11.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.11.2013** BOPI nr. **11/2013**

(41) Data publicării cererii:  
**29.06.2012** BOPI nr. **6/2012**

(73) Titular:

- **UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA**, BD.MAMAIA NR.124, CONSTANȚA, CT, RO;
- **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI**, STR. POLIZU GHEORGHE NR.1-7, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- **UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI**, BD.MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.36-46, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU ȘTIINȚE BIOLOGICE**, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.296, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **PRODIAGNOSTIC S.R.L.**, STR.FARULUI NR.30, CONSTANȚA, CT, RO

(72) Inventatori:

- **NEGREANU-PÎRJOL TICUȚA**, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- **NEGREANU-PÎRJOL BOGDAN-ȘTEFAN**, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- **GURAN CORNELIA**, STR. PUȚUL DE PIATRĂ NR.5, AP.4, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- **CĂLINESCU MIRELA**, ȘOS.IANCULUI NR.53, BL.102 B, SC.B, AP.50, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- **OANCEA ANCA**, STR.PAȘCANI NR.5, BL.D 7, SC.E,ET.2, AP.45, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **GORUN ELENA**, STR.CPT.DOBRIȚĂ EUGENIU NR.2, BL.H, SC.A, ET.1, AP.8, CONSTANȚA, CT, RO;

- **DUMITRU FLORINA**, STR.DUMBRAVA NOUĂ NR.15, BL.M 109 A, SC.A, ET.6, AP.38, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MEGHEA AURELIA**, STR.OLIMPULUI NR.76, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
- **BADEA NICOLETA**, STR.LEREȘTI NR.3, BL.A 2, SC.6, ET.4, AP.88, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- **BRATU MIHAELA-MIRELA**, ALEEA LOTUS NR.8, BL.11 C, SC.C, AP.39, CONSTANȚA, CT, RO;
- **BUCUR LAURA-ADRIANA**, STR.PESCARILOR NR.36, BL.B M 14, SC.C, AP.34, CONSTANȚA, CT, RO;
- **MOLDOVAN LUCIA**, BD.CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19, SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **COROIU VIORICA**, STR.DEALUL JUĞULEA NR.46-50, BL.12, SC.A, ET.2, AP.50, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **CĂLINESCU OCTAVIAN**, ȘOS. IANCULUI NR.53, BL.102 B, SC.B, AP.50, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- **STOICESCU MIHAELA-RAMONA**, BD.ALEXANDRU LĂPUȘNEANU NR.185A, BL.L P 4, SC.A, AP.6, CONSTANȚA, CT, RO;
- **NIȚU BOGDAN FLORENTIN**, STR.ELIBERĂRII NR.1, BL.IV 43, SC.B, AP.16, CONSTANȚA, CT, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- EP 1203531 B1; PAL S., YOON E.J., PARK S.H., CHOI E.C., SONG J.M., "METALLOPHARMACEUTICALS BASED ON SILVER(I) AND SILVER(II) POLYDIGUANIDE COMPLEXES: ACTIVITY AGAINST BURN WOUND PATHOGENS", 12 AUGUST 2010; WO 2006/029255 A2**

(54) **COMPLECȘI METALICI AI CLORHEXIDINEI ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTORA**

Examinator: biochimist EREMIA LAURA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 127465 B1

# RO 127465 B1

1           Invenția se referă la complecși metalici ai clorhexidinei ca agenți antimicrobieni.  
2           Din cercetările de dată recentă se semnalează pe lista agenților antimicrobieni  
3 frecvent comercializați ca principali ingrediente activi, alături de alcooli, iod, iodoform,  
4 hexaclorofen și clorhexidină (notație CHX).

5           CHX este activă împotriva bacteriilor Gram pozitive și mai puțin activă împotriva  
6 bacteriilor Gram negative, fungi și specii de *Proteus*; are activitate numai împotriva unor tipuri  
7 de virusuri (hepatită, herpes simplex, HIV, citomegalovirus și virus respirator).

8           CHX manifestă activitate redusă împotriva microbacteriilor și nulă pentru endospori  
9 și chisturi ale protozoarelor.

10           CHX acționează asupra membranei celulare provocând distrugerea acesteia și  
11 pierderea materialului intracelular și produce inhibiția respiratorie și coagularea  
12 citoplasmatică.

13           Clorhexidina este o bază tare cu solubilitate redusă în apă. Sărurile acesteia, în  
14 special cele cu acidul gluconic și cu acetul acetic sunt solubile în apă (CHX-digluconat  
15 20 g/100 mL, CHX-acetat 1,9 g/100 mL) [US 2006/0051385 A1].

16           În ceea ce privește natura ionilor metalici utilizați drept centre de coordinare, un  
17 număr important de studii vizează complecși ai metalelor cu relevanță biologică  
18 semnificativă, cum sunt zincul, cuprul și argintul. Dintre acțiunile biologice specifice acestor  
19 ioni metalici, interesul maxim a fost suscitată de activitatea antimicrobiană și cicatrizantă a  
20 acestora [Bryan Greener, *Antimicrobial biguanide metal complexes*, *J. Pharmaceutical*  
21 *Sciences*, 69(2), 215-217, 2006], [Farrington, K. L., Morrow, L.E., *Antimicrobial Metals:*  
22 *A Nonantibiotic Approach to Nosocomial Infections - Silver and copper may prove key*  
23 *in preventing a problem that kills nearly 88.000 per year, 2005,*  
24 *www.rxmed.com/monographs*]. Este cunoscută combinația complexă a Ag(I) cu  
25 sulfodiazina, polimer de coordinație în care ionul Ag<sup>+</sup> este pentacoordinat, un agent  
26 antibacterian mult mai eficient comparativ cu ligandul liber, împotriva unor tulpini bacteriene  
27 cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* [US 20030035848 A1/2003],  
28 [US 2002/0072480 A1/EP1203531 B1].

29           Capacitatea antibacteriană a ionilor de argint este corelată cu starea de oxidare și  
30 este dovedit faptul ca ionii de argint în stări de oxidare II și III au o acțiune antibacteriană mai  
31 mai puternică decât Ag(I). Totuși, AgNO<sub>3</sub> și complecși cum ar fi Ag(I)-sulfadiazina sunt agenți  
32 antibacterieni eficienți, deși conțin Ag(I). Un complex Ag(III)-CHX sub formă nanocristalină,  
33 sintetizat prin tehnica microemulsiei inverse a prezentat activitate antibacteriană puternică  
34 pe bacterii Gram-pozitive (*Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus*  
35 (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Propionibacterium acnes* (ATCC  
36 6919)) și Gram-negative (*Acinetobacter calcoaceticus* (ATCC 23055), *Citrobacter freundii*  
37 (ATCC 6750), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031) și *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC  
38 27853)) și pe tulpini rezistente la metilicilină de *Staphylococcus aureus*. Concentrațiile  
39 inhibitorii minime (MIC) ale complexului Ag(III)-CHX au fost însă mult mai mici decât cele ale  
40 ligandului liber, CHX bază, AgNCh și Ag(I)-sulfadiazina [Synthesis of Highly Antibacterial  
41 Nanocrystalline Trivalent Silver Polydiguanide, Sukdeb Pal, Eun Jeong Yoon, Yu  
42 Kyung Tak, Eung Chil Choi, and Joon Myong Song, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 16147-  
43 16155].

44           Complecși ai clorhexidinei cu Ag(III) au fost obținuți sub formă de compoziții stabile  
45 la temperatura ambiantă, compatibile cu materialele utilizate ca substrat în dispozitivele  
46 medicale și au fost utilizate în tratamentul sau profilaxia infecțiilor microbiene (bacteriene)  
47 [US WO 2007/000590 A1, US 2006/0051385 A1].

# RO 127465 B1

Acțiunea antimicrobiană a unor astfel de complecși CHX-Ag(III) este superioară celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) în compușii AgNO<sub>3</sub> sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizați deja în tratamentul clinic al infecțiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu peliculă antiseptică, e.g. sonde de intubare - evitarea infecțiilor nosocomiale, pansamente antimicrobiene bioadezive) produse prin impregnarea cu CHX-Ag(III) (prin imersare în soluția de complex) sau prin acoperirea cu CHX-Ag(III) pulbere pot fi păstrate perioade îndelungate (câțiva ani) la presiunea și temperatura ambiantă în ambalaje sterile tradiționale. CHX-Ag(III) dispersat prin amestecare mecanică în IntraSite Gel (Smith&Nephew Medical Ltd.) conduce la obținerea unui hidrogel stabil chimic cu acțiune antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* (zona de inhibiție = 6,4 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (zona de inhibiție = 5,4 mm) [US 2002/0072480 A1, US WO 2007/000590 A1].

Complecși ai CHX cu Ag(I) și Ag(II): [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au prezentat activitate antibacteriană superioară și viteze letale mai mari în comparație cu CHX și AgNO<sub>3</sub> și pot reprezenta o nouă generație/clasă de agenți antibacterieni în tratamentul rănilor. Acești complecși [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>) și [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> au fost sintetizați prin precipitare din soluții apoase neutre sau slab acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2N) de CHX și AgNO<sub>3</sub>. Complexul [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> cu Ag(II) a fost obținut prin oxidarea Ag(I) din soluția CHX:AgNO<sub>3</sub> cu peroxodisulfat de sodiu (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) [Metallopharmaceuticals based on silver(I) and silver(II) polydiguanide complexes: activity against burn wound pathogens, Pal S, Yoon EJ, Park SH, Choi EC, Song JM, J Antimicrob Chemother. 2010;65(10):2134-40]. Activitatea antibacteriană a acestor complecși a fost stabilită prin determinarea concentrațiilor MIC și MBC pe 4 bacterii Gram-pozitive și pe 4 bacterii Gram-negative: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Concentrațiile MIC pentru complecșii [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au fost mult mai scăzute decât cele ale clorhexidinei, AgNO<sub>3</sub> și complexului Ag-sulfadiazină. Vitezele biocide ale complecșilor [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> pe bacteriile testate au fost de 2-8 ori mai mari decât cele corespunzătoare clorhexidinei sau AgNO<sub>3</sub> la concentrații egale cu MIC sau de 4 ori mai mari decât aceasta.

În studiile clinice, produsele de îngrijire orală (pastă de dinți, ape de gură) ce conțin amestecuri CHX: Zn(II) s-au dovedit mult mai eficiente în controlul formării plăcii dentare, gingivitei și a compușilor cu sulf volatili din cavitatea bucală, decât produsele care au în componență doar CHX.

Ionii de zinc și CHX prezintă un efect inhibitoriu sinergie asupra creșterii *in vitro* a *S. sobrinus* și *S. sanguis*. Efectele asupra plăcii bacteriene au fost determinate pentru 8,0 mM, 0,44 mM CHX și a combinării celor două, mai eficientă fiind combinația [E. Gierstein, A. A. Scheie, G. Rolla, Scandinavian Journal of Dental Research, 1988, 96(6), 541-550].

Ionii de zinc, CHX și clorura de cetilpiridiniu sunt compuși cunoscuți pentru inhibarea compușilor volatili pe bază de sulf (VCS). Ionii de zinc la concentrația de 1% au un gust neplăcut și din acest motiv este de dorit să fie eficienți la concentrații mai mici.

CHX are gust neplăcut la 0,2%. Zincul are cel mai bun efect anti-VCS în concentrația de 1%, 1 h, CHX are același efect la 0,2%, în 3 h [A. Young, G. Jonski, G. Rolla, European Sciences, 2003, 111(5), 400].

Cuprul este un metal de interes clinic, metal esențial în nutriția umană și are toxicitate redusă.

CHX și Cu<sup>2+</sup>, soluții de 1,1 mM au fost folosite în experimente vizând reducerea plăcii bacteriene. CHX, în concentrația 1,1 mM, este mai eficientă decât Cu<sup>2+</sup> [S. M. Waler, G. Rolla, Scandinavian Journal of Dental Research, 1982, 90(2), 131-133].

# RO 127465 B1

1 Complecși pe bază de CHX-I, se regăsesc în următoarele formulări: [GB  
2 1128833/1966] și [EP 1340490B1/2003], colutoriu pe bază de clorhexidină, sub formă de  
3 soluție pentru igiena orală bazată pe CHX și acid ascorbic, care nu are ca efect secundar  
4 pigmentarea dinților. La soluția de CHX și acid ascorbic (cu rol de reducere a  $Fe^{3+}$  la  $Fe^{2+}$ ,  
5 împiedicarea reacțiilor Maillard) se adaugă metabisulfid de sodiu care are rolul de a stabili  
6 acidul ascorbic (împiedicarea oxidării acestuia) în soluție apoasă. Cu citrat de sodiu pH-ul  
7 colutorului este păstrat la valori: 5,7-6,3, domeniu în care activitatea clorhexidinei este  
8 maximă.

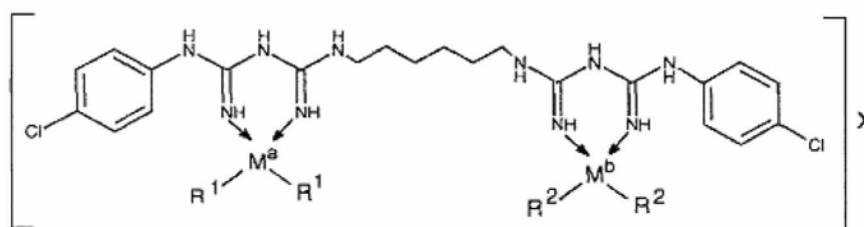
9 Dezavantajele sau limitele clorhexidinei prezente ca principiu activ sunt:

10 - Transformarea ligandului într-o formă hidrosolubilă. CHX (baza liberă) este  
11 insolubilă în apă și există doar la  $pH > 8$ . CHX este folosită sub formă de săruri ale unor acizi  
12 organici: CHX diacetat, CHX diclorhidrat, CHX digluconat. Totuși, posibilitatea unor interacții  
13 nedorite ale anionului cu alte specii, organice sau anorganice, sau coprecipitarea face din  
14 aceste specii surse nu foarte potrivite de ligand CHX. Întrucât valorile  $pK_a$  pentru CHX (2,2  
15 și 10,3) arată că aceasta este diprotonată pe întreg domeniul de valori corespunzătoare pH-  
16 ului fiziologic, solubilizarea acesteia se poate ușor realiza prin tratarea cu  $H_2SO_4$  diluat și  
17 transformarea în  $CHX^{2+} \cdot 2(HSO_4^-)$ .

18 - Limitările clorhexidinei prezente ca principiu activ în actualele forme farmaceutice  
19 constau în obținerea de forme farmaceutice lichide (ape de gură) care permit o scădere a  
20 concentrației clorhexidinei la nivelul cavității orale prin diluare rapidă cu saliva, reacții  
21 adverse, limitarea activității antimicrobiene ca și durata efectului terapeutic.

22 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este de a prezenta complecși metalici  
23 ai clorhexidinei ca agenți antimicrobieni și un procedeu de obținere a acestora.

24 Complecșii conform invenției înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că au  
25 structura corespunzătoare formulei generale:



27 și formula chimică  $[M^a M^b (CHX)(R^1)_2 (R^2)_2] \cdot X$ ,

28 în care

29  $M^a$  și  $M^b$  sunt identici sau diferiți, și sunt aleși dintr-un grup constând dintre Cu, Zn și Ag;

30  $R^1$  sunt fiecare Cl sau împreună  $CH_3COO$

31  $R^2$  este ales dintr-un grup constând dintre  $CH_3COO$  și Cl sau absent;

32  $X$  = este ales dintr-un grup constând dintre  $2NO_3 \cdot 2C_2H_5OH$ ,  $2Cl$ ,  $2NO_3$  și  $2C_2H_5OH$ ;

33 Procedeu conform invenției înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că se  
34 amestecă clorhexidina, respectiv, sărurile sale, solubilizate în alcool etilic la pH-ul la 6,5 cu  
35 sărurile metalice aduse în soluție etanolică, în rapoarte molare săruri metalice : clorhexidină  
36 de 2:1 și 1:1, iar în cazul complecșilor cu ioni metalici diferiți în raport molar metal(1) :  
37 metal(2) : clorhexidină de = 1:1:1 și amestecul de reacție se agită la temperaturi de  
38 40...50°C, se concentrează și se filtrează precipitatul, apoi precipitatul se spală cu alcool  
39 etilic, se usucă compusul solid pe pentoxid de difosfor și se obțin complecșii metalici ai  
40 clorhexidinei sub formă de pulberi microcristaline intens colorate, cu puncte de topire  
41 cuprinse în intervalul 100-230°C, stabili la temperatura ambiantă și lumină.

# RO 127465 B1

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:	1
- Prin asocierea clorhexidinei și a sărurilor acesteia cu ioni metalici cu activitate farmacologică proprie (antibacteriană, antifungică, cicatrizantă, antiinflamatoare) în compuși cu proprietăți antiseptice, dezinfectante și antiparazitare se pot elimina problemele generate de utilizarea CHX libere.	3 5
- Înlocuirea clorhexidinei și a sărurilor acesteia ca principii active în preparatele farmaceutice cu combinații complexe ale acestora cu ioni de Cu(II), Zn(II) și Ag(I) elimină prezența clorhexidinei libere în preparatele farmaceutice și implicit, se diminuează efectele adverse cauzate de aceasta;	7 9
- Combinațiile complexe obținute prezintă activitate biologică comparabilă sau chiar mărită comparativ cu cea a clorhexidinei, dar la o concentrație mai mică a acesteia în preparatul farmaceutic;	11
- Asocierea în compoziția combinației complexe a doi ioni metalici diferiți (cupru cu zinc sau cupru cu argint) s-a dovedit a contribui la potențarea activității antimicrobiene și la reducerea efectelor secundare ale clorhexidinei;	13 15
- La obținerea noilor complecși au fost utilizați ca liganzi CHX bază, diclorhidratul și diacetatul de clorhexidină față de tradiționalul digluconat de clorhexidină, în scopul valorificării tuturor compușilor derivați de clorhexidină, a obținerii de complecși la valori de pH care vor permite stabilitate, compatibilitate cu substanțele auxiliare asociate în formule și cu căile de administrare (mucoasa bucală, calea topică), cu o bună solubilitate în solvenți polari și utilizarea lor în terapeutică în forme farmaceutice nepropuse pentru acești compuși.	17 19 21
Într-un aspect al invenției, complecșii metalici ai clohexidinei cresc contactul preparatului cu mucoasa bucală, respectiv, cale topică, respectiv, prelungirea acțiunii terapeutice, precum și posibilitatea folosirii de noi compuși neutilizați în terapeutică, activi <i>in vitro</i> la concentrații mai mici comparativ cu sărurile de clorhexidină folosite.	23 25
Într-un alt aspect al invenției, complecșii metalici ai clohexidinei elimină reacțiile adverse (dermatite iritante de contact -CHX liberă) și minimalizarea efectelor secundare (gingivite descuamative, decolorarea dinților și a limbii, alterarea gustului, alergii care pot conduce la șoc anafilactic).	27 29
Într-un alt aspect al invenției, sunt descrise formulări/compoziții farmaceutice care să aibă o solubilitate în medii apoase superioară concentrației minime inhibitorii (MIC) a organismului tratat.	31
Într-un alt aspect al invenției, sunt preparate farmaceutice stabile chimic în domeniul de pH = 6,5-8, domeniul de eficacitate maximă al CHX.	33
Într-un alt aspect al invenției, este evitată contaminarea produsului în procesul de sinteză, pentru păstrarea activității nealterate.	35
Într-un alt aspect al invenției, procedeul de obținere complecșilor metalici pe bază de clorhexidină conform invenției nu distruge proprietățile principiilor active ale acestora. Prin obținerea complecșilor clorhexidinei cu ioni metalici ca Zn(II), Cu(II) și Ag(I) s-a urmărit creșterea capacității de inhibiție a activității streptococice și stafilococice comparativ cu cea a ligandului clorhexidină, precum și a acțiunii antiseptice a clorhexidinei, prevenind aderența tulpinilor de <i>Candida albicans</i> la suprafețele nonbiologice.	37 39 41
Într-un alt aspect al invenției, prin noile structuri chimice se reduce inactivarea clorhexidinei și a sărurilor sale (prin expunere la unii surfactanți neionici, a unor ioni comuni prezenți în apă sau prin includerea sa în unele produse de igiena oro-dentară (geluri, ape de gură) prin selectarea unui pH compatibil, a unor solvenți și baze de hidrogeluri compatibile).	43 45 47

# RO 127465 B1

Se prezintă în continuare 6 exemple de realizare a invenției în legătură cu Figura 1 în care este prezentată schema tehnologică a procedurii de obținere a complexului metalic al clorhexidinei.

**Exemplele 1-6.** Obținerea complexilor metalici ai clorhexidinei conform invenției, în legătură cu tabelul și cu figura, care reprezintă schema tehnologică de obținere a complexilor metalici ai clorhexidinei, conform invenției.

Tabelul 1

Exemple de obținere a complexilor metalici ai clorhexidinei

Reactanți	Complex	Complex	Complex	Complex	Complex	Complex
	metalic	metalic	metalic	metallic	metalic	metalic
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	Părți în greutate					
Clorhexidină bază	-	3,71	-	-	-	-
Diacetat de clorhexidină	1,33	-	4,7	-	-	3,78
Diclorhidrat de clorhexidină	-	-	-	4,25	2,9	-
Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	1	1,77	-	-	-	-
CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	-	-	1,25	1,25	-	1
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	1	-
ZnCl <sub>2</sub>	-	1	1	1	-	-
AgNO <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	1

Formule atribuite, date analitice și spectrale (IR, UV-VIS, RPE) pentru complexii metalici ai clorhexidinei, conform invenției:

**[Cu<sub>2</sub>(CHX)(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH**, diazotat de diacetatoclorhexidin bis cupru(II) dialcoolat, complex (1).

Solid, pulbere microcristalină, de culoare roz-violetă, P.t. >100°C (descompunere); parțial solubil în etanol și acetona, solubil în DMSO la rece, parțial solubil în DMF, și insolubil în apă, eter etilic, cloroform, CCU, stabil la temperatura ambiantă și lumină.

Date analitice: exp. %: C: 37,02; N: 17,48; Cu: 13,23; calc. %: C: 37,22; N: 17,37; Cu: 13,26.

Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{O-H})$ , 3320 m;  $\nu(\text{=NH})$ , 3305 m;  $\nu(\text{C=N})$ , 1659 i;  $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1591 m, 1337 m;  $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1241 m;  $\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$ , 1570 i;  $\nu_{\text{sim}}(\text{C=O})$ , 1390 i;  $\nu(\text{NO}_3 \text{ ionic})$ , 1384 fi, 800 m.

UV-VIS: 41666 ( $\delta - \delta^*$ ); 33557 cm<sup>-1</sup> ( $\pi - \pi^*$ ); 30303 cm<sup>-1</sup> ( $n - \pi^*$ ); 18880 cm<sup>-1</sup> (<sup>2</sup>B<sub>1</sub> → <sup>2</sup>E), simetrie tetraedrică distorsionată.

EPR:  $g_{\perp} = 2,058$ .

**[CuZn(CHX)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]·2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH**, diclorodinitroclorhexidin cupru(II) zinc(II) dialcoolat, complex (2).

Solid, pulbere microcristalină, de culoare roz-violeta, P.t. >120°C (descompunere); Solubil în dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, acetonitril, acetonă, parțial solubil în alcool etilic și alcool metilic și insolubil în apă, eter etilic, cloroform, CCl<sub>4</sub>, stabil la temperatura ambiantă și lumină.

# RO 127465 B1

Date analitice: exp. %: C: 33,72; N: 18,35; Cu: 7,02; Zn: 7,01; calc. %: C: 33,87; 6,94; Zn: 6,95.	1
Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu(\text{O-H})$ , 3300 m; $\nu(\text{=NH})$ , 3125 m; $\nu(\text{C=N})$ , 1655 fi; $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1590 m, 1346 m; $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1245 i; $\nu(\text{NO}_3 \text{ coordonat})$ , 1094 fi; $\nu(\text{M-N})$ , 616 s; $\nu(\text{M-O})$ , 511 s.	3 5
UV-VIS : $45270 \text{ cm}^{-1}$ ( $\delta - \delta^*$ ); $31810 \text{ cm}^{-1}$ ( $\pi - \pi^*$ ); $26590 \text{ cm}^{-1}$ ; ( $n-\pi^*$ ); $19280 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ ); $15630 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ); $12880 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ), simetrie $\text{D}_{4h}$ pentru ionul $\text{Cu}^{2+}$ .	7
EPR: $g_{\parallel} = 2,20$ ; $g_{\perp} = 2,064$ .	
<b>[CuZn(CHX)Cl<sub>4</sub>]</b> , tetracloroclorhexidin cupru(II) zinc(II), complex (3).	9
Solid, pulbere microcristalină, de culoare roz-violetă, P.t. > 180°C (descompunere); solubil în dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, acetonitril, parțial solubil în acetonă, alcool etilic și alcool metilic și insolubil în apă, eter etilic, cloroform, benzen, stabil la temperatura ambiantă și lumină.	11 13
Date analitice: exp. %: C: 33,90; N: 18,12; Cu: 8,15; Zn: 8,10; calc. %: C: 34,02; N: 18,04; Cu: 8,24; Zn: 8,25.	15
Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu(\text{=NH})$ , 3290 m; $\nu(\text{C=N})$ , 1654 i; $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1590 m, 1374 i; $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1238 i; $\nu(\text{M-N})$ , 607 s, 568 s.	17
UV-VIS: $46900 \text{ cm}^{-1}$ ( $\delta - \delta^*$ ); $38230 \text{ cm}^{-1}$ ( $\pi - \pi^*$ ); $26250 \text{ cm}^{-1}$ ( $n-\pi^*$ ); $18500 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ , ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ); $13950 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ), simetrie $\text{D}_{4h}$ pentru ionul $\text{Cu}^{2+}$ .	19
EPR: $g_{\parallel} = 2,20$ ; $g_{\perp} = 2,065$ .	
<b>[CuZn(CHXH<sub>2</sub>)Cl<sub>4</sub>]Cl<sub>2</sub></b> , diclorura de tetracloro clorhexidinato cupru(II) zinc(II), complex (4).	21
Solid, pulbere microcristalină, de culoare albastră, P.t. >230 °C (descompunere). Este parțial solubil în etanol și acetonă, ușor solubil în DMF și DMSO și insolubil în apă, eter etilic, cloroform, benzen, stabil la temperatura ambiantă și lumină.	23 25
Date analitice: exp. %: C: 30,92; N: 16,64; Cu: 7,32; Zn: 7,45; calc. %: C: 31,09; N: 16,48; Cu: 7,53; Zn: 7,65.	27
Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2^+)$ , $\nu_{\text{sim}}(\text{NH}_2^+)$ , 3313; $\nu(\text{=NH})$ , 3201 m; $\delta(\text{NH}_2^+)$ , 1633 i; $\nu(\text{C=N})$ , 1650 i; $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1597 m, 1346 m; $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1234 m; $\nu(\text{M-N})$ , 621 s.	29
UV-VIS: $48000 \text{ cm}^{-1}$ ( $\delta - \delta^*$ ); $38400 \text{ cm}^{-1}$ ( $\pi - \pi^*$ ); $30300 \text{ cm}^{-1}$ ( $n-\pi^*$ ); $185200 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ ), $15380 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ); $12050 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ), simetrie $\text{D}_{4h}$ pentru ionul $\text{Cu}^{2+}$ .	31
EPR: $g_{\parallel} = 2,207$ ; $g_{\perp} = 2,049$ .	33
<b>[Cu(CHXH<sub>2</sub>)Cl<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub></b> , diclorura de dicloroclorhexidinato cupru(II), complex (5).	
Solid, pulbere microcristalină, colorat în violet-intens, p.t. >140°C (descompunere); parțial solubil în acetonă, dimetilformamidă, insolubil în eter etilic, cloroform, benzen, stabil la temperatura ambiantă și lumină.	35 37
Date analitice: exp. %: C: 36,92; N: 19,74; Cu: 9,05; calc. %: C: 37,02; N: 19,63; Cu: 8,97.	39
Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ): $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2^+)$ , $\nu_{\text{sim}}(\text{NH}_2^+)$ , 3308; $\nu(\text{=NH})$ , 3201 m; $\delta(\text{NH}_2^+)$ , 1633 i; $\nu(\text{C=N})$ , 1639 m; $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1580 m, 1379 m; $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1239 m; $\nu(\text{Cu-N})$ , 667 s.	41
UV-VIS: $43470 \text{ cm}^{-1}$ ( $\delta - \delta^*$ ); $32250 \text{ cm}^{-1}$ ( $\pi - \pi^*$ ); $26300 \text{ cm}^{-1}$ ( $n-\pi^*$ ); $18860 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ ); $14280 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ); $11800 \text{ cm}^{-1}$ ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ) simetrie octaedrică deformată tetragonal.	43 45
EPR: $g_{\parallel} = 2,19$ ; $g_{\perp} = 2,083$ .	
<b>[CuAg(CHX)Cl<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub></b> , azotat de dicloroclorhexidin cupru(II) argint(I), complex (6).	47
Solid, pulbere microcristalină, de culoare mov-intens, p.t. >185°C (descompunere).	

# RO 127465 B1

- 1 Compusul este parțial solubil la rece în alcool etilic și acetonă, ușor solubil în DMF și DMSO,  
insolubil în eter etilic, cloroform, benzen, stabil la temperatură ambiantă și lumină.
- 3 Date analitice: exp. %: C: 32,28; N: 19,24; Cu: 7,88; Ag: 13,02; calc. %: C: 32,59; N:  
19,01; Cu: 7,90; Ag: 13,32.
- 5 Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{=NH})$ , 3250 m;  $\nu(\text{C=N})$ , 1660 fi;  $\delta(\text{NH}) +$   
 $\nu(\text{C-N})$ , 1588 m, 1345 m;  $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1243 m;  $\nu(\text{NO}_3 \text{ ionic})$ , 1383 fi, 800 m;  $\nu(\text{M-N})$ , 651 s.
- 7 UV-VIS:  $40000 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta - \delta^*$ );  $33300 \text{ cm}^{-1}$  ( $\pi - \pi^*$ );  $27020 \text{ cm}^{-1}$  ( $n - \pi^*$ );  $21740 \text{ cm}^{-1}$   
( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ );  $19230 \text{ cm}^{-1}$  ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ );  $12540 \text{ cm}^{-1}$  ( ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ ) în simetrie  $D_{4h}$ , pentru ionul  $\text{Cu}^{2+}$ .
- 9 EPR:  $g_{\parallel} = 2,19$ ;  $g_{\perp} = 2,066$ .
- Modul de coordonare al clorhexidinei la ionii metalici a fost argumentat pe baza  
11 studiului comparativ al spectrelor în infraroșu ale liganzilor și complexilor sintetizați.
- Diacetat de clorhexidină.** Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{OH})$ , 3326 m;  
13  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2^+)$ ,  $\nu_{\text{sim}}(\text{NH}_2^+)$ , 3140 m;  $\nu(\text{=NH})$ , 3180 m;  $\delta(\text{NH}_2^+)$ , 1613 m;  $\nu(\text{C=N})$ , 1644 i;  $\delta(\text{NH}) +$   
 $\nu(\text{C-N})$ , 1574 m, 1337 m;  $\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$ , 1536 m;  $\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$ , 1417 i;  $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1249 m.
- 15 În spectrele combinațiilor complexe sintetizate cu diacetatul de clorhexidină  
(complexii 1, 3 și 6) se observă deplasarea spre numere de undă mai mari a benzilor datorate  
17 vibrației de valență a grupării iminice,  $\nu(\text{C=N})$ , în acord cu coordonarea ligandului la ionii  
metalici prin perechea de electroni neparticipanți ai azotului iminic. Coordonarea prin atomii  
19 de azot iminici este confirmată și de deplasarea ușoară, spre numere de undă mai mari, a  
benzii de la  $1574 \text{ cm}^{-1}$   $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$  și deplasarea spre numere de undă mai mici a benzii  
21 de la  $1249 \text{ cm}^{-1}$  datorate vibrației de valență  $\text{C}_{\text{alif-N}}$ . Dispariția benzilor caracteristice  
grupărilor  $\text{NH}_2^+$  indică faptul că la formarea combinațiilor complexe are loc deprotonarea  
23 ligandului. De altfel, deplasarea spre numere de undă mai mari a vibrației de valență a  
grupării azometinice, prin complexare, este un indiciu al participării ligandului în formă  
25 deprotonată (prin deprotonare crește densitatea electronică pe legăturile C=N).
- Clorhexidina bază.** Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{=NH})$ , 3054 m;  $\nu(\text{C=N})$ ,  
27 1667 i;  $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , 1598 m, 1373 m;  $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1247 m.
- Datorită absenței protonării, spectrul în infraroșu al clorhexidinei în forma "bază"  
29 prezintă câteva diferențe importante față de cel al diacetatului de CHX. Astfel, nu se observă  
nici o bandă datorată unei posibile grupări aminice protonate. Banda de valență  
31 caracteristică grupării azometinice apare la  $1667 \text{ cm}^{-1}$ , în timp ce vibrațiile cuplate  $\delta(\text{NH}) +$   
 $\nu(\text{C-N})$  dau benzi caracteristice la 1598 și  $1373 \text{ cm}^{-1}$ .
- 33 În spectrul combinației complexe sintetizate cu clorhexidina "bază", complex (2),  
deplasarea vibrației de valență a grupării C=N are loc spre numere de undă mai mici față de  
35 ligand, în acord cu scăderea densității electronice pe aceste legături, prin complexare.
- Coordonarea afectează, de asemenea, pozițiile benzilor datorate vibrațiilor cuplate  
37  $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ , acestea suferind deplasări ușoare, în general, spre numere de undă mai  
mari.
- 39 **Diclorhidrat de clorhexidină.** Benzi caracteristice în IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2^+)$ ,  
 $\nu_{\text{sim}}(\text{NH}_2^+)$ , 3120 m;  $\nu(\text{=NH})$ , 3195 m;  $\delta(\text{NH}_2^+)$ , ~1600 m;  $\nu(\text{C=N})$ , 1651 i;  $\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C-N})$ .  
41 1581 m, 1356 m;  $\nu(\text{C}_{\text{alif-N}})$ , 1239 m.
- Spectrul în IR al diclorhidratului de CHX este asemănător, în regiunea numerelor de  
43 undă mari, cu cel al diacetatului de CHX. Banda datorată vibrației de deformare în plan a  
grupării  $\text{NH}_2^+$  apare la  $\sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ .
- 45 Deplasările care apar în spectrele IR ale complexilor față de ligandul liber sunt însă  
diferite față de cazul complexilor cu diacetatul de CHX. Astfel, în cazul combinațiilor  
47 complexe 4 și 5 se mențin, în spectrele în infraroșu, benzile caracteristice grupării aminice  
protonate, cu deplasări ușoare în regiunea numerelor de undă mari și cu deplasare puternică



# RO 127465 B1

a vibrației de deformare în plan, de la 1600 la 1633  $\text{cm}^{-1}$ . Aceste observații indică faptul că în acești complecși ligandul a rămas în forma protonată. Coordinarea s-a realizat tot prin atomii de azot iminici, fiind confirmată de deplasările benzii caracteristice vibrației de valență a grupării C=N.

## Solubilitate

Majoritatea complecșilor sunt solubili în DMF și DMSO, dar dizolvarea este însoțită, în unele cazuri, de schimbarea culorii. Aceasta dovedește că la dizolvare au loc modificări în sfera de coordonare a ionului metalic, de obicei ca urmare a adăugării de molecule de solvent. Complexul (5) este cel mai sensibil la acțiunea solvenților cu constanta dielectrică mare.

Prezintă, de asemenea, modificări de culoare în solvenți complexul (2), ce conține azotat în sfera de coordonare și care, realizând legături slabe cu ionul metalic, poate fi substituit ușor.

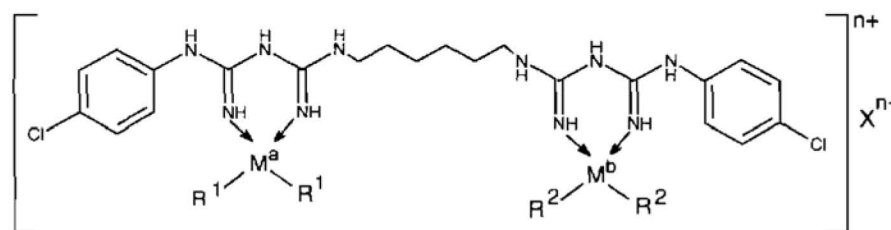
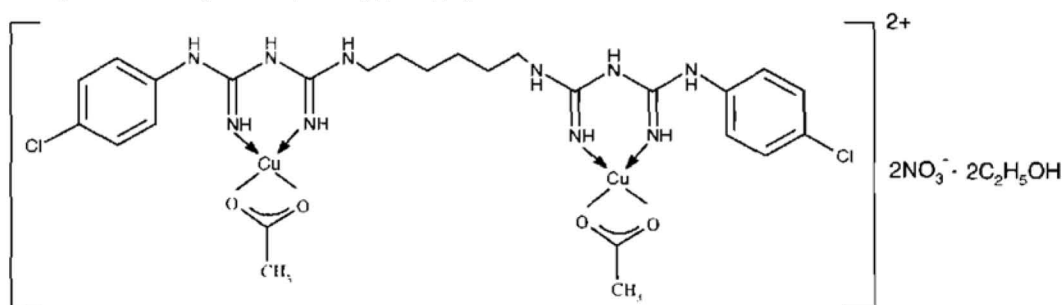
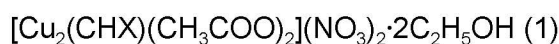
În solvenți ca etanolul sau acetona, complecșii sunt greu solubili la rece.

Încălzirea complecșilor în orice solvent, la temperaturi mai mari de 30°C, conduce la aglomerări sub formă de cleiuri. Aceasta se explică prin existența grupărilor NH necoordinate de pe CHX, care pot forma legături de hidrogen intermoleculare.

## Date spectrale în UV-VIS și magnetice

Maximele tranzițiilor în vizibil, datorate numai ionului  $\text{Cu}^{2+}$ , ca și valorile factorului g calculate din spectrele RPE sunt în acord cu o simetrie axială în jurul acestuia în complecșii (2)-(6) și o simetrie tetraedrică deformată în complexul (1).

**Structurile propuse** pentru complecșii metalici ai clorhexidinei (1 - 6) conform invenției sunt următoarele:



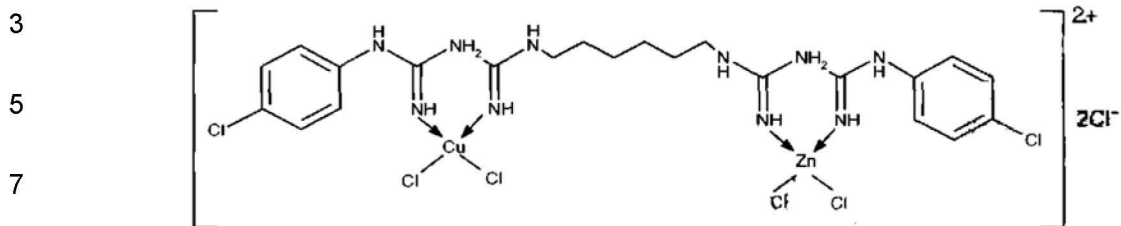
Complex (2): M<sup>a</sup> = Cu; M<sup>b</sup> = Zn; R<sup>1</sup> = ONO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Cl; n = 0; X<sup>n-</sup> = 2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH

Complex (3): M<sup>a</sup> = Cu; M<sup>b</sup> = Zn; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Cl; n = 0; X<sup>n-</sup> = absent

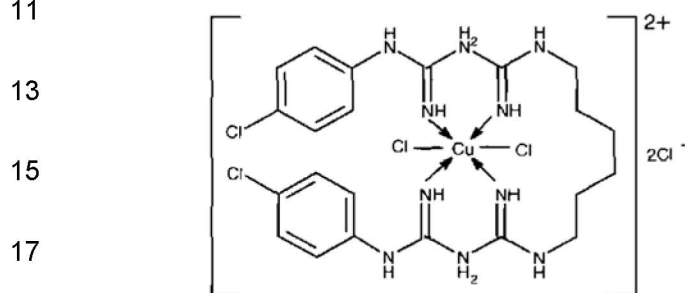
Complex (6): M<sup>a</sup> = Cu; M<sup>b</sup> = Ag; R<sup>1</sup> = Cl; R<sup>2</sup> = absent; n = 1; X<sup>n-</sup> = NO<sub>3</sub><sup>-</sup>

# RO 127465 B1

1 [CuZn(CHXH<sub>2</sub>)Cl<sub>4</sub>]Cl<sub>2</sub> (4);



11 [Cu(CHXH<sub>2</sub>)Cl<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (5);



21 Complecșii metalici ai clorhexidinei conform invenției, prezintă activitate antimicrobiană față de tulpinile microbiene *Staphylococcus aureus* (diametrul de inhibiție 1 - 14 mm), *Escherichia coli* (diametrul de inhibiție 1 - 8 mm) și *Candida albicans* (diametrul de inhibiție 1 - 7 mm), mai ridicată comparativ cu liganzii și sărurile metalice din care au fost obținuți.

25 Testarea fitotoxicității citologice pe meristemul radicelelor de *Allium cepa* a complecșilor metalici pe bază de clorhexidină vine în completarea testelor anterioare efectuate pe tulpini Gram pozitive și Gram negative. Bulbii cu diametrul de 2 cm utilizați în experiment, au format radicele de 5-10 mm, apoi au fost introduși în soluții ale complecșilor nou sintetizați. Complecși conform invenției, au fost dizolvați în alcool etilic de concentrație 90%, soluția rezultată având o concentrație de 10<sup>-3</sup>M. Radicelele au fost măsurate și apoi recoltate meristemele la 24 h și, respectiv, 96 h. Preparatele au fost apoi observate microscopic cu diferite obiective. Rezultatele testelor de fitotoxicitate au scos în evidență faptul ca toti compuşii prezintă un efect citostatic la concentrația de 10<sup>-3</sup> M, dar nu manifestă genotoxicitate.

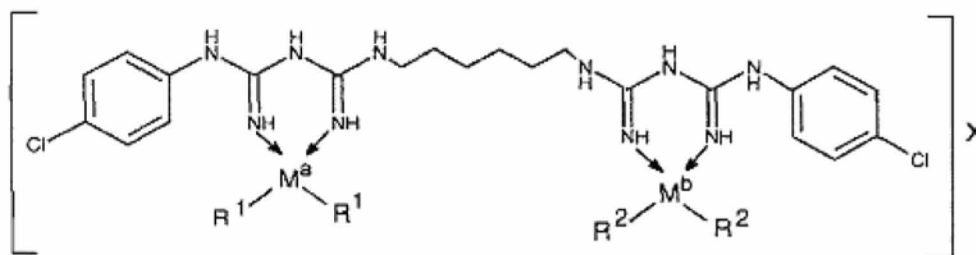
35 Complecșii metalici pe bază de clorhexidină, conform invenției, au fost testați *in vitro* în culturi de fibroblaste. Pentru testarea efectului compuşilor studiați asupra celulelor, s-au analizat viabilitatea celulară (prin metoda cu MTT) și morfologia celulară. Citotoxicitatea a fost testată prin metoda extractului, toți complecșii fiind în stare solidă de pulbere, luând în lucru mai multe concentrații ale complecșilor solubilizați în alcool etilic de concentrație 90%, și mai multe grade de diluție ale soluțiilor respective. Rezultatele obținute au demonstrat un pronunțat efect citotoxic al complecșilor în forma în care au fost obținuți, comparativ cu proba martor (cultură de celule). La concentrații mai mici de 100 ng/mL din fiecare complex și la diluții mai mici de 1:4 a complecșilor aduși în soluție, nu s-au mai observat efecte de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95% după 24 h de cultivare în prezența respectivelor soluții cu complecșii conform invenției.

47 Testarea activității antioxidante a complecșilor metalici ai clorhexidinei, conform invenției, prin metoda chemiluminiscenței, a evidențiat că aceștia prezintă valori ale activității antioxidante în domeniul 45-83%, ceea ce îi indică drept agenți antioxidanți eficienți.

# RO 127465 B1

## Revendicări

1. Complecși metalici ai clorhexidinei cu structura corespunzătoare formulei generale:



și formula chimică  $[M^a M^b (CHX)(R^1)_2 (R^2)_2] \cdot X$ ,

în care

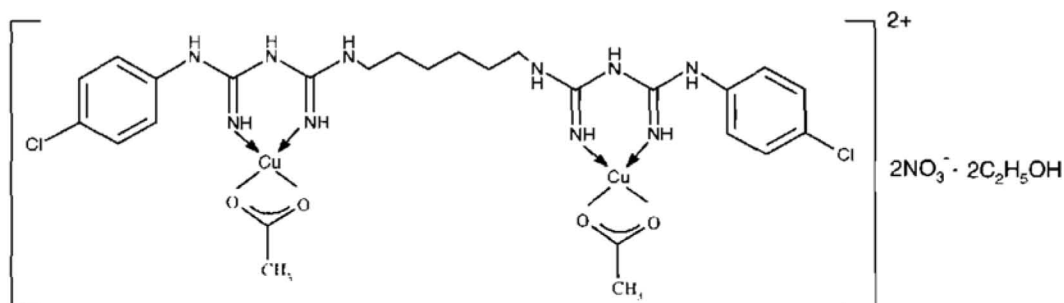
$M^a$  și  $M^b$  sunt identici sau diferiți, și sunt aleși dintr-un grup constând dintre Cu, Zn și Ag;

$R^1$  sunt fiecare Cl sau împreună  $CH_3COO$

$R^2$  este ales dintr-un grup constând dintre  $CH_3COO$  și Cl sau absent;

X = este ales dintr-un grup constând dintre  $2NO_3$ ,  $2C_2H_5OH$ ,  $2Cl$ ,  $2NO_3$  și  $2C_2H_5OH$ ;

2. Complecși metalici ai clorhexidinei, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** compusul are următoarea structură chimică:



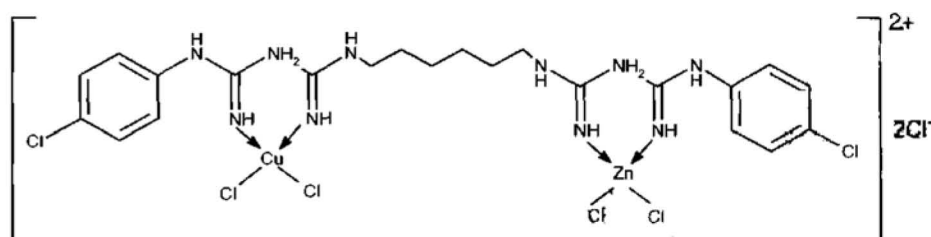
3. Complecși metalici ai clorhexidinei, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt compușii în care:

Complex (1):  $M^a = Cu$ ;  $M^b = Zn$ ;  $R^1 = ONO_2$ ;  $R^2 = Cl$ ;  $n = 0$ ;  $X^{n-} = 2C_2H_5OH$

Complex (2):  $M^a = Cu$ ;  $M^b = Zn$ ;  $R^1, R^2 = Cl$ ;  $n = 0$ ;  $X^{n-} = \text{absent}$

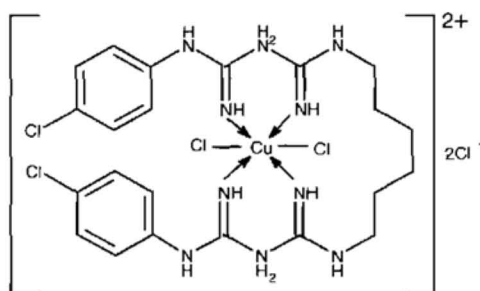
Complex (3):  $M^a = Cu$ ;  $M^b = Ag$ ;  $R^1 = Cl$ ;  $R^2 = \text{absent}$ ;  $n = 1$ ;  $X^{n-} = NO_3^-$

4. Complecși metalici ai clorhexidinei, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** compusul are următoarea structură chimică:



# RO 127465 B1

1 5. Complecși metalici ai clorhexidinei, conform revendicării 1, **caracterizați prin**  
3 **aceea că** compusul are următoarea structură chimică:



13 6. Procedeu de obținere a complecșilor metalici ai clorhexidinei, definiți în  
15 revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se amestecă clorhexidina, respectiv, sărurile  
17 sale, solubilizate în alcool etilic la pH-ul la 6,5 cu sărurile metalice aduse în soluție etanolică,  
19 în rapoarte molare săruri metalice : clorhexidină de 2:1 și 1:1, iar în cazul complecșilor cu ioni  
21 metalici diferiți în raport molar metal(1) : metal(2) : clorhexidină de = 1:1:1 și amestecul de  
reacție se agită la temperaturi de 40...50°C, se concentrează și se filtrează precipitatul, apoi  
precipitatul se spală cu alcool etilic, se usucă compusului solid pe pentaoxid de difosfor și  
se obțin complecșii metalici ai clorhexidinei sub formă de pulberi microcristaline intens  
colorate, cu puncte de topire cuprinse în intervalul 100-230°C, stabili la temperatura  
ambiantă și lumină.

23 7. Procedeu de obținere a complecșilor metalici ai clorhexidinei, definiți în  
25 revendicarea 1, conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea că** sărurile metalice utilizate  
sunt alese dintre:

- 27 diacetatul de clorhexidină și azotatul de cupru(II);  
29 clorhexidină bază, azotat de Cu(II) și clorură de zinc;  
31 diacetatul de clorhexidină, clorură de cupru(II) și clorură de zinc;  
diclorhidratul de clorhexidină, clorură de cupru(II) și clorură de zinc;  
diclorhidratul de clorhexidină și acetat de cupru(II);  
diacetatul de clorhexidină, clorură de cupru(II) și azotat de argint.

33 8. Complecși metalici ai clorhexidinei, definiți în revendicarea 1, **caracterizați prin**  
**aceea că** sunt utilizați ca agenți antibacterieni, antimicotici, dezinfectanți, cicatrizanți,  
antioxidanți în preparate farmaceutice topice de uz extern.

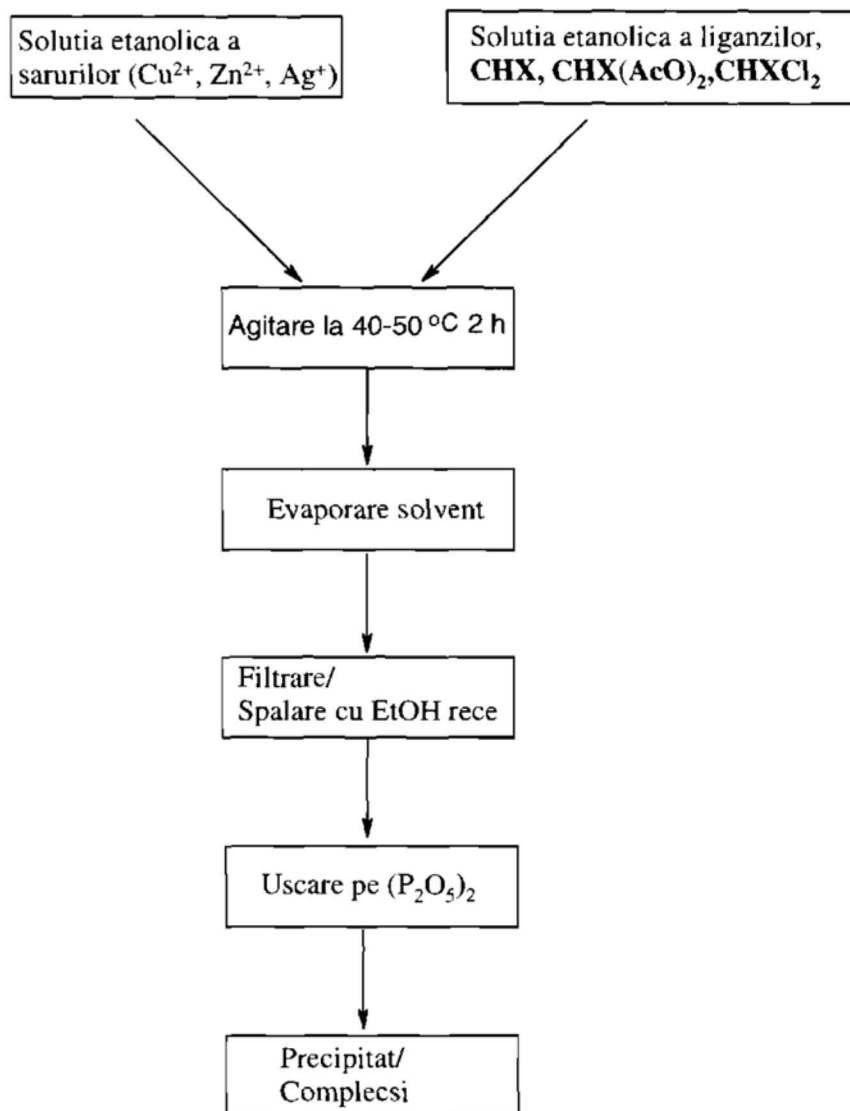
(51) Int.Cl.

**A01N 25/12** (2006.01),

**C07F 1/00** (2006.01),

**A61K 31/14** (2006.01),

**C01B 7/01** (2006.01)



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 1097/2013