



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00719**

(22) Data de depozit: **10/10/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/01/2022** BOPI nr. 1/2022

(41) Data publicării cererii:
29/09/2017 BOPI nr. 9/2017

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU TEHNOLOGII
IZOTOPICE ȘI MOLECULARE (INCDTIM),
STR. DONATH NR. 67-103, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **NAN ALEXANDRINA EMILIA,
STR. SOMEȘULUI NR.5A, AP.21,
FLOREȘTI, CJ, RO;**
• **FEHER IOANA-CORALIA, ALEEA RUCĂR,
NR.9, AP.25, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**HUSSAIN AL-MESFERA ȘI BRIAN J.
TIGHE, "POLYMERS FOR
BIODEGRADABLE MEDICAL DEVICES III.
POLYMERIZATION AND
COPOLYMERIZATION OF CYCLIC
DERIVATIVES OF TARTRONIC ACID",
BIOMATERIALS, VOL. 8, 1987; HIROSHI
KIMURA, "OXIDATION ASSISTED NEW
REACTION OF GLYCEROL,
[https://onlinealibrary.wiley.com/doi/abs/10.
1002/pat.91](https://onlinealibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pat.91)**

(54) **COPOLIMER ESTERIC PE BAZĂ DE ACID TARTRONIC
ȘI PROCEDU DE OBȚINERE**



RO 132147 B1

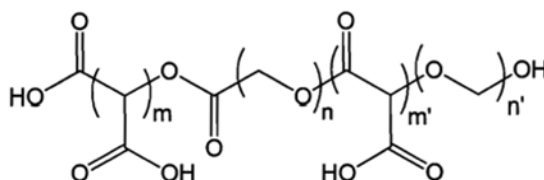
1 Invenția se referă la un copolimer esteric pe bază de acid tartronic și la un procedeu
de obținere a acestuia. Copolimerul sintetizat di acid tartronic este format din legături esterice
3 având o structură liniară iar unitățile monomerice din care este structurat sunt așezate
aleatoriu dar au în constituția lor mai multe grupări carboxil. Acest copolimer esteric, acidul
5 poli(tartronic-co-glicolic), biodegradabil și biocompatibil este destinat aplicațiilor în domeniul
medical ca și dispozitiv terapeutic de tipul proteză temporară, ca și matrice în ingineria
7 țesuturilor dar și ca matrice pentru eliberarea de medicamente la locuri țintă.

 Sunt cunoscute o multitudine de poliesteri (acidul polilactic, acidul poliglicolic, polica-
9 prolactona, etc) și copolimeri esterici (combinații ale polimerilor enumerați mai sus) bio-
compatibili și biodegradabili folosiți în medicină. Însă sinteza acestui copolimer poli(tartronic-
11 co-glicolic) care face obiectul acestei invenții nu este menționată deloc în literatură. În
literatură sinteza polimerului conținând resturi ale acidului politartronic este menționată doar
13 într-un singur articol [**Hussain Al-Mesfer and Brian J. Tighe, Biomaterials, vol. 8, 353-359,**
1987] de către H. Al-Mesfer și B. J. Tighe, în Biomaterials, 1987. În acest caz autorii au
15 sintetizat în prealabil derivați ai acidului tartronic, anhidrosulfizi respectiv anhidrocarboxilați.
Derivații acidului tartronic sintetizați 5-carboxi-1,3,2-dioxatiolan-4-one-2-oxid și 5-carboxi-1,3-
17 dioxolan-2,4 dionă au fost supuși reacției de polimerizare rezultând polimeri și copolimeri
care conțin în structura lor resturi de acid politartronic dar și alte resturi ai altor acizi α-
19 hidroxilici. Reacția de polimerizare în acest caz a fost inițiată de un catalizator bazic aprotic.

 Kimura în Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry 1998, a raportat
21 sintetiza unui alt tip de polimer care conține în molecula sa grupări carboxil libere, dar acest
polimer a fost obținut printr-un proces complex [**H. KIMURA, Journal of Polymer Science:**
23 **Part A: Polymer Chemistry, Vol. 36, 195-205, 1998**]. Un prin pas a fost reacția de oxidare
a glicerolului și mai apoi de polimerizare a sării disodice a acidului cetomalonic rezultat,
25 reacție de polimerizare inițiată de către sarea disodică a acidului tartronic.

 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, constă în sintetizarea unui copolimer
27 biodegradabil și biocompatibil pe bază de acid tartronic.

 Copolimerul esteric pe bază de acid tartronic cu structură liniară conform invenției,
29 prezintă structura corespunzătoare formulei:



 în care: $m:n = 10:1$, masa molară fiind de 100...1700, iar structura a fost identificată prin
37 rezonanță magnetică nucleară având picurile specifice atomilor de carbon ale unităților
monomerice derivate din acidul tartronic în zona 71...73 ppm, iar picurile atomilor de carbon
39 provenite din unitățile monomerice ale acidului glicolic în zona 60...61,5 ppm.

 Procedeul de obținere a copolimerului conform invenției, constă în reacția de
41 policondensare a acidului tartronic la o temperatură de 100°C, timp de 6 h, din care rezultă
un amestec de acid poliglicolic și acid poli(tartronic-co-glicolic) într-un raport de 1:3, sub
43 forma unui ulei galben, care, în continuare, este purificat prin dizolvare în metanol,
precipitatul alb format este filtrat, iar din soluția de filtrare rezultă copolimerul care este uscat
45 complet la o temperatură de 45°C și la o presiune de 3 mbar, timp de 1 h, cu un randament
de 56%.

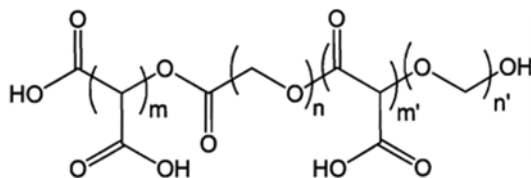
47 Invenția prezintă următoarele avantaje:

49 - copolimerul sintetizat este un polimer policarboxilic biodegradabil obținut din materii
prime regenerabile;

RO 132147 B1

- metoda de sinteză este una simplă putându-se încadra în categoria metodele "chimice verzi", deoarece în procesul de preparare nu sunt folosiți catalizatorii sau solvenții. 1

Tema principală a invenției este sinteza a noi copolimeri biodegradabili și biocompatibili pe bază de acid tartronic printr-o metodă simplă, economică și cât mai ecologică. Sinteza acestui nou copolimer esteric, a cărui formulă chimică este descrisă mai jos, are loc într-o singură etapă fără a utiliza solvent. 3 5



Acid poli(tartronic-co-glicolic) unde m:n = 10:1 7 9 11 13

Pentru ca polimerii biodegradabili să își găsească aplicabilitate în domeniul medical ca și dispozitive terapeutice de tipul proteză temporară, sau ca matrice în ingineria regenerării țesuturilor dar și ca matrici pentru eliberarea de medicamente la locuri țintă, aceștia trebuie să fie obținuți prin metode cât mai simple și cu o expunere minimă la alte produse chimice în timpul sintezei. Această invenție aduce un nou tip de copolimer biodegradabil cu proprietăți și structură diferită față de cele descrise în literatură. Acest polimer se obține în condiții de „chimie verde” fără utilizarea solvenților sau a catalizatorilor, fiind aplicabil în domeniul medical. Am ales evitarea folosirii catalizatorului și sinteza copolimerului poli(tartronic-co-glicolic) prin metoda policondensării, deoarece s-a constatat faptul că în structura finală a poliesterilor au fost identificați catalizatori folosiți la sinteza acestora, ne mai putând fi îndepărtați, astfel poliesterul rămâne parțial impurificat cu urme de catalizator. 15 17 19 21 23 25

Datorită grupărilor carboxil libere aflate în structura polimerului acesta poate fi ușor funcționalizat și poate fi atașat de suprafața nanoparticulelor magnetice devenind astfel înveliș polimeric pentru nanoparticulele magnetice. De asemenea, grupările carboxil libere permit realizarea reacțiilor de reticulare a polimerului realizându-se astfel noi materiale polimerice cu proprietăți diferite. 27 29

Explicarea pe scurt a schemei și figurilor: 31

- schema 1, sinteza copolimerului acidului poli(tartronic-co-glicolic);

- fig. 1, spectrul ^1H -RMN al acidului poli(tartronic-co-glicolic) înregistrat în cloroform deuterat. Din spectrele RMN de proton putem determina raportul dintre unitățile de acid tartronic ("m") și unitățile de acid glicolic ("n") care formează lanțul copolimeric. În acest caz prin integrarea protonilor prezenți în spectrul ^1H -RMN aparținând grupei metilen a acidului glicolic la 4,10-4,25 ppm și a grupului de metină a acidului tartronic la 4,70-5,00 ppm fiind raport de m:n = 10:1; 33 35 37

- fig. 2, spectrul ^{13}C -RMN al acidului poli(tartronic-co-glicolic) înregistrat în metanol deuterat. Spectrometria RMN și în special cea a carbonului, este cea mai elocventă metodă de investigare structurală și de demonstrare a formării copolimerului poli(tartronic-co-glicolic). Astfel în spectrul de carbon-13 putem observa în zona cuprinsă între $\delta = 167$ -172,5 ppm picurile date de atomii de carbon aflați în grupările carboxil și carbonil ale lanțului polimeric. Picurile din zona cuprinsă între 71-73 ppm sunt date de către atomii de carbon ai acidul tartronic polimerizat (-CH) iar atomii de carbon metilenici (-CH₂) ai acidului glicolic polimerizat au picurile în zona cuprinsă între 60-61,5 ppm; 39 41 43 45

- fig. 3, spectrul DEPT-RMN al acidului poli(tartronic-co-glicolic) înregistrat în metanol deuterat. Spectrul DEPT a fost înregistrat pentru diferențierea și indentificarea clară a atomilor de carbon proveniți din resturile lanțului acidului politartronic respectiv a atomilor 47 49

RO 132147 B1

1 proveniți din lanțurile acidului glicolic. Astfel că în zona 71-73 ppm se află picurile atomilor
de carbon din grupările (-CH) ai acidului politartronic care în spectrul DEPT au orientare
3 verticală în jos iar picurile atomilor de carbon ai grupărilor metilenice din acidul poliglicolic
aflate în zona 60-61,5 ppm au orientare verticală în sus. De regulă atomii de carbon
5 cuaternari nu apar în spectrele DEPT, același lucru fiind și în cazul nostru, atomii de carbon
din grupările carboxil și carbonil din lanțul polimeric nu apar în spectrul DEPT;

7 - fig. 4, spectrele FTIR ale acidului poli(tartronic-co-glicolic), acidului glicolic respectiv
acidului tartronic. Pentru a demonstra formarea copolimerului am utilizat și spectroscopia
9 FTIR, în această figură sunt reprezentate comparativ spectrele celor doi monomeri care intră
în structura copolimerului (acid glicolic respectiv acid tartronic) și spectrul FTIR al copolime-
11 rului rezultat în urma reacției de policondensare a acidului tartronic. Benzile de absorbție
largi prezente în spectrul FTIR al copolimerului sunt specifice structurilor polimerice. În toate
13 cele trei spectre FTIR se observă banda de absorbție intensă specifică grupării carbonil și
carboxil C=O la valoarea lungimii de undă de 1736 cm^{-1} . O altă dovadă a formării copoli-
15 merului este banda largă intensă de absorbție de la lungimea de undă 980 cm^{-1} prezentă
doar în spectrul FTIR al copolimerului și este specifică legăturilor C-O-C nou formate.

17 În scopul preparării acestui nou tip de copolimer esteric am folosit simpla reacție de
policondensare specifică α -hidroxiacizilor. Datorită faptului că acidul tartronic este un acid
19 dicarboxilic instabil și la temperatură ridicată elimină extrem de ușor dioxid de carbon, prin
policondensarea acestuia nu se obține doar acidul politartronic ci și copolimerul acestuia
21 poli(tartronic-co-glicolic). Reacția de policondensare are loc la 100°C , odată cu aceasta
având loc și reacția de decarboxilare a unităților acidului tartronic, formându-se astfel acidul
23 poli(tartronic-co-glicolic) cu unități monomerice așezate aleatoriu. Etapa de purificare a
acestui copolimer este de asemenea, foarte economică și ecologică utilizându-se doar meta-
25 nol ca și solvent, acesta putând fi ușor de îndepărtat prin evaporare după etapa de purificare.

Se prezintă în continuare un exemplu concret nelimitativ, de realizare a invenției.

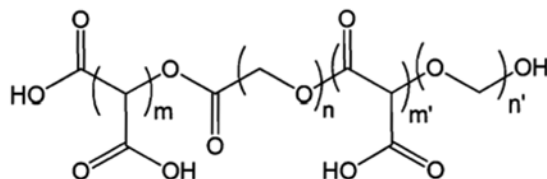
27 Exemplul

29 Într-o etuvă cu temperatură controlată și fixată la valoarea de 100°C se introduce un
pahar berzelius de 50 ml în care se află 1,2 g (10 mmol) acid tartronic. Reacția de policon-
densare este lăsată la aceeași temperatură de 100°C timp de 6 h. După terminarea reacției,
31 uleiul galben rezultat, un amestec de acid poliglicolic și acid poli(tartronic-co-glicolic) aflat
într-un raport de 1 la 3, este dizolvat în 20 ml metanol, formându-se un precipitat alb (acidul
33 poliglicolic insolubil în metanol) care este filtrat. Metanolul este îndepărtat prin evaporare într-
un rotavapor Heildolph la temperatura de 45°C și presiunea de 330 mbar, din soluția
35 rezultată după procesul de filtrare rezultând un ulei galben care este acidul poli(tartronic-co-
glicolic). Uleiul galben este uscat în continuare la 45°C , la o presiune de 3 mbar timp de 1 h,
37 pentru o uscare absolută a copolimerului rezultat. În urma reacției de auto-polimerizare a
acidului tartronic rezultă acidul poli(tartronic-co-glicolic) cu un randament de aproximativ
39 56%.

RO 132147 B1

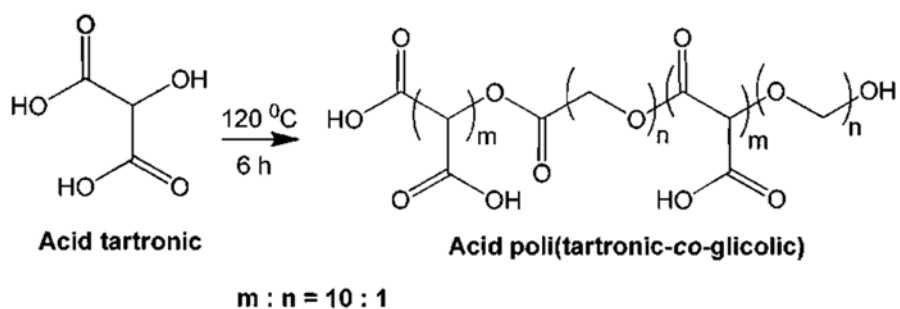
Revendicări

1. Copolimer esteric pe bază de acid tartronic cu structură liniară, **caracterizat prin aceea că**, prezintă structura corespunzătoare formulei:



în care: $m:n = 10:1$, masa molară fiind de 100...1700, iar structura a fost identificată prin rezonanță magnetică nucleară având picurile specifice atomilor de carbon ale unităților monomerice derivate din acidul tartronic în zona 71...73 ppm, iar picurile atomilor de carbon provenite din unitățile monomerice ale acidului glicolic în zona 60...61,5 ppm.

2. Procedeu de obținere a copolimerului definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, constă în reacția de policondensare a acidului tartronic la o temperatură de 100°C, timp de 6 h, din care rezultă un amestec de acid poliglicolic și acid poli(tartronic-co-glicolic) într-un raport de 1:3, sub forma unui ulei galben, care, în continuare, este purificat prin dizolvare în metanol, precipitatul alb format este filtrat, iar din soluția de filtrare rezultă copolimerul care este uscat complet la o temperatură de 45°C și la o presiune de 3 mbar, timp de 1 h, cu un randament de 56%.



Schema 1

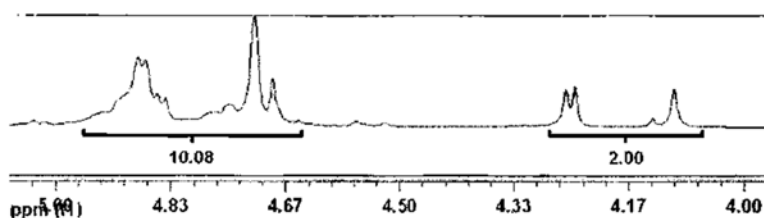


Fig. 1

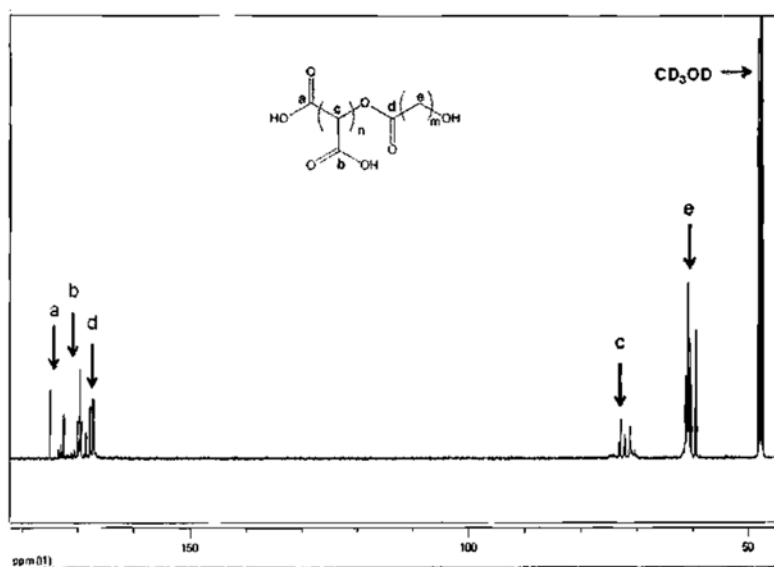


Fig. 2

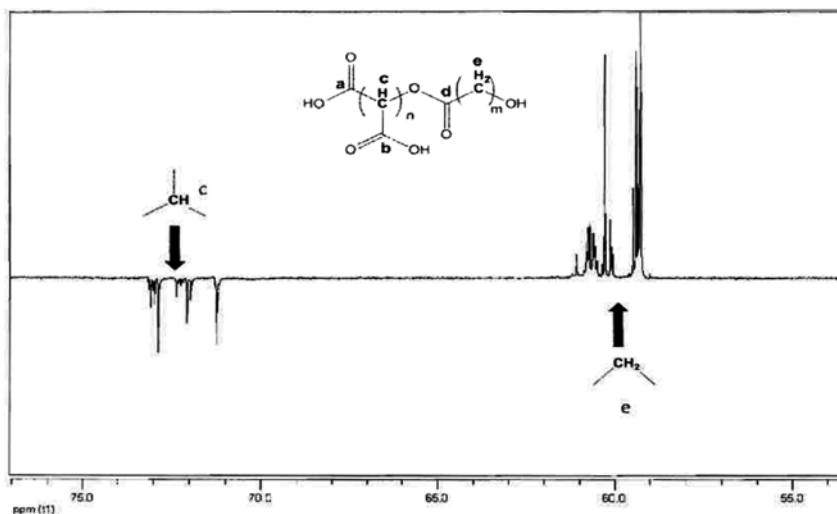


Fig. 3

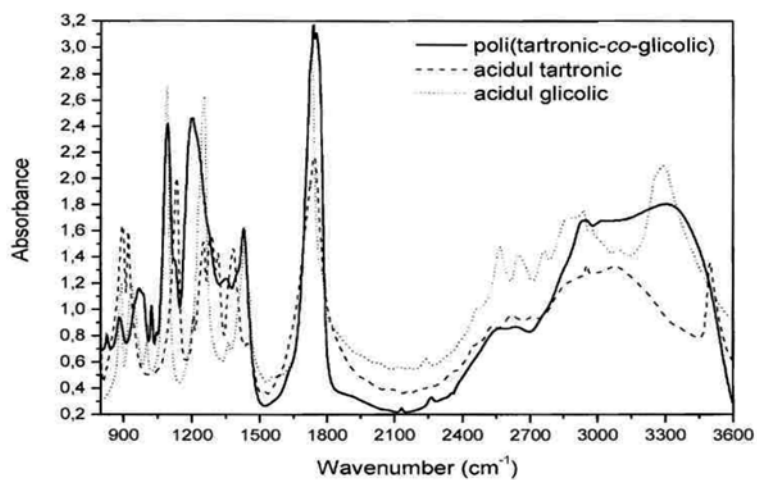


Fig. 4

