



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00719

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

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

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU TEHNOLOGII
IZOTOPICE ȘI MOLECULARE (INCDTIM),
STR. DONATH NR. 67-103 POB 700,
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

(54) POLIMER POLIESTERIC PE BAZĂ DE ACID TARTRONIC

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui copolimer esteric pe bază de acid tartronic, utilizat în domeniul medical. Procedeu conform invenției constă în reacția de policondensare a acidului tartronic la temperatura de 100°C, timp de 6 h, din care rezultă un produs sub forma unui ulei galben, care, în continuare, este purificat prin dizolvare în metanol, precipitatul alb

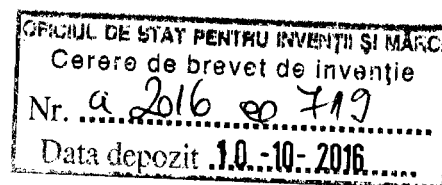
format este filtrat, iar din soluția de filtrare rezultă copolimerul care este uscat complet la o temperatură de 45°C și la o presiune de 3 mbar, timp de 1 h.

Revendicări: 2
Figuri: 3



24

DESCRIEREA INVENȚIEI

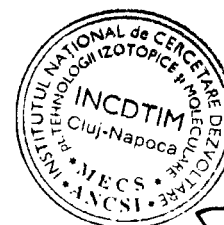


COPOLIMER ESTERIC PE BAZĂ DE ACID TARTRONIC

Invenția se referă la un copolimer sintetizat din acid tartronic, copolimer format din legături esterice având o structură liniară iar unitățile monomerice din care este structurat sunt așezate aleatoriu dar au în constituția lor mai multe grupări carboxil și la un procedeu de obținere a acestuia. Acest copolimer esteric, acidul 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 țesuturilor dar și ca matrice pentru eliberarea de medicamente la locuri țintă.

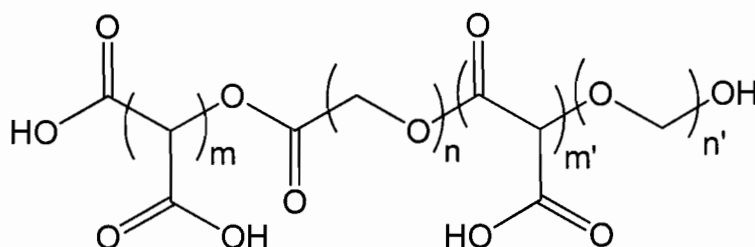
Sunt cunoscute o multitudine de poliesteri (acidul polilactic, acidul poliglicolic, policaprolactona, etc) și copolimeri esterici (combinații ale polimerilor enumerați mai sus) biocompatibili și biodegradabili folosiți în medicină. Însă sinteza acestui copolimer poli(tartronic-co-glicolic) care face obiectul acestei invenții nu este menționată deloc în literatură. În literatură sinteza polimerului conținând resturi ale acidului politartronic este menționată doar într-un singur articol [1] de către H. Al-Mesfer și B. J. Tighe, în Biomaterials, 1987. În acest caz autorii au 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-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 -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 sintetiza unui alt tip de polimer care conține în molecula sa grupări carboxil libere, dar acest polimer a fost obținut printr-un proces complex [2]. Un prim pas a fost reacția de oxidare a glicerolului și mai apoi de polimerizare a sării disodice a acidului cetomalonic rezultat, reacție de polimerizare inițiată de către sarea disodică a acidului tartronic.



[Handwritten signature]

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.



m, n, m', n' - valori diferite

ACID POLI(TARTRONIC-co-GLICOLIC)

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 eliberea 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 solventilor 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.

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.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor:

Schema 1: Sinteza copolimerului acidului poli(tartronic-co-glicolic).



Figura 1: 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 $\delta = 167 \text{ ppm} - 172,5 \text{ ppm}$ picurile date de atomii de carbon aflați în grupările carboxil și carbonil ale lanțului polimeric. Picurile din zona cuprinsă între $71 \text{ ppm} - 73 \text{ ppm}$ sunt date de către atomii de carbon ai acidului tartronic polimerizat ($-\text{CH}$) iar atomii de carbon metilenici ($-\text{CH}_2$) ai acidului glicolic polimerizat au picurile în zona cuprinsă între $60 \text{ ppm} - 61,5 \text{ ppm}$.

Figura 2: 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 proveniți din lanțurile acidului glicolic. Astfel că în zona $71 \text{ ppm} - 73 \text{ ppm}$ se află picurile atomilor de carbon din grupările ($-\text{CH}$) ai acidului politartronic care în spectrul DEPT au orientare verticală în jos iar picurile atomilor de carbon ai grupărilor metilenice din acidul poliglicolic aflate în zona $60 \text{ ppm} - 61,5 \text{ ppm}$ au orientare verticală în sus. De regulă atomii de carbon 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.

Figura 3: Spectrele FTIR ale acidului poli(tartronic-co-glicolic), acidului glicolic respectiv acidului tartronic. Pentru a demonstra formarea copolimerului am utilizat și spectroscopia 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 copolimerului 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 cele trei spectre FTIR se observă banda de absorbție intensă specifică grupării carbonil și carboxil $\text{C}=\text{O}$ la valoarea lungimii de undă de 1736 cm^{-1} . O altă dovadă a formării copolimerului 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 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ nou formate.



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 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 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 poli(tartronic-co-glicolic) cu unități monomerice așezate aleatoriu. Etapa de purificare a acestui copolimer este deasemenea foarte economică și ecologică utilizându-se doar metanol 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.

Exemplul: 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 policondensare este lăsată la aceeași temperatură de 100 °C timp de 6 ore. După terminarea reacției uleiul galben rezultat este dizolvat în 20 ml metanol, formându-se un precipitat alb care este filtrat. Metanolul este îndepărtat prin evaporare într-un rotavapor Heidolph la temperatura de 45 °C și presinunea de 330 mbar, din soluția rezultată după procesul de filtrare rezultând un ulei glaben. Uleiul galben este uscat la 45 °C la o presiune de 3 mbar timp de 1 oră, pentru o uscare absolută a copolimerului rezultat.

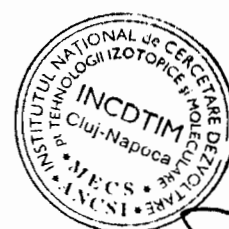
Referinte bibliografice:

- [1] Hussain Al-Mesfer and Brian J. Tighe, *Biomaterials*, vol. 8, 353-359, 1987.
- [2] H. KIMURA, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, Vol. 36, 195-205, 1998.



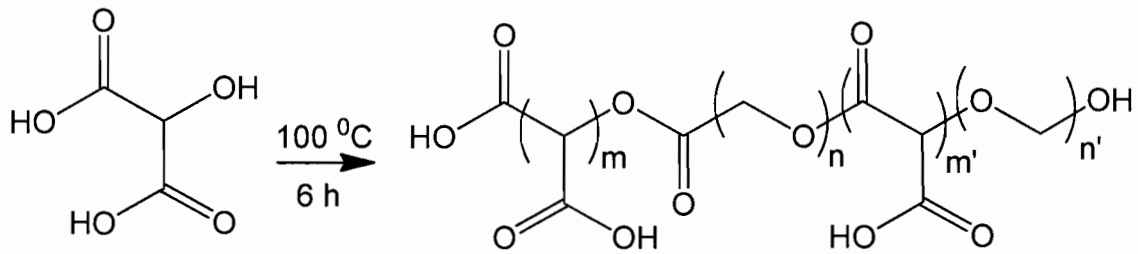
REVEDICĂRI**COPOLIMER ESTERIC PE BAZĂ DE ACID TARTRONIC**

1. Copolimer esteric pe bază de acid tartronic cu structură liniară, **caracterizat prin aceea că** are în constituție mai multe grupări carboxil libere și având o masă molară de 100 până la 1700.
2. Un procedeu de obținere a unui copolimer pe bază de acid tartronic, **caracterizat prin aceea că** se efectuează prin policondensarea directă a acidului tartronic la o temperatură de 100 °C fără adăugarea de solvent timp de 6 ore.



DESENE

POLIMER POLIESTERIC PE BAZĂ DE ACID TARTRONIC



m , n , m' , n' - valori diferite

Schema 1

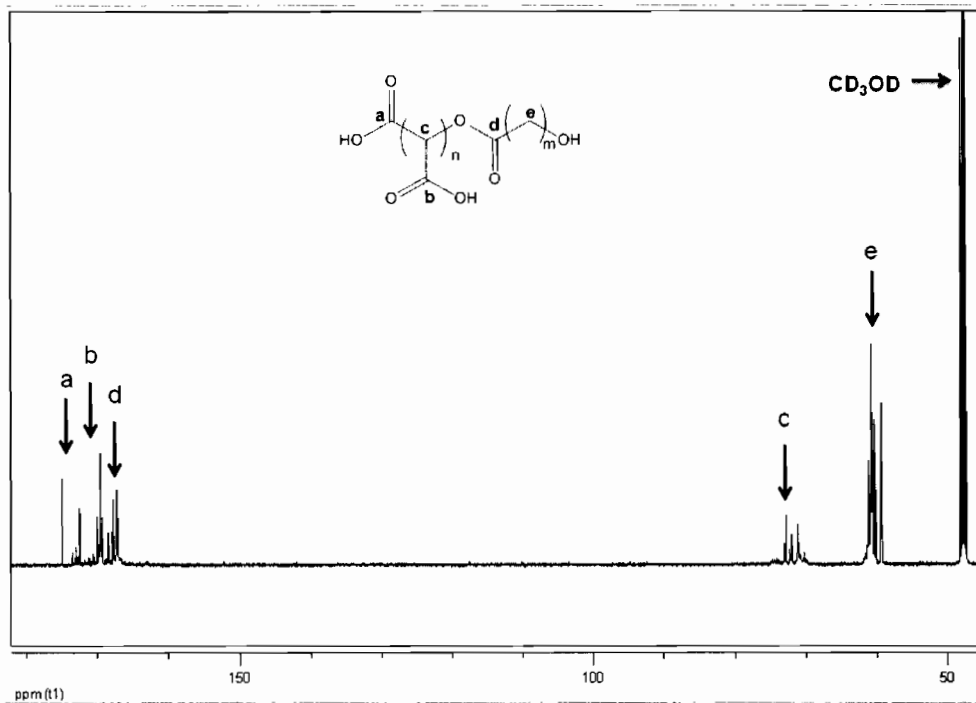


Figura 1



Handwritten signature.

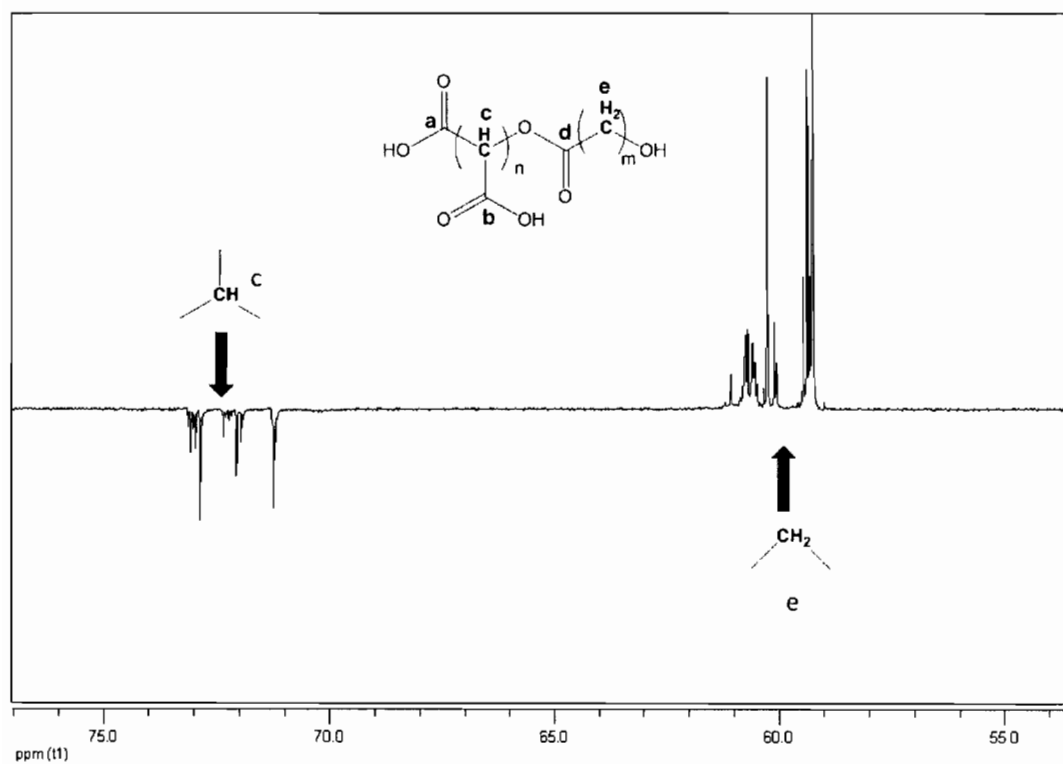


Figura 2

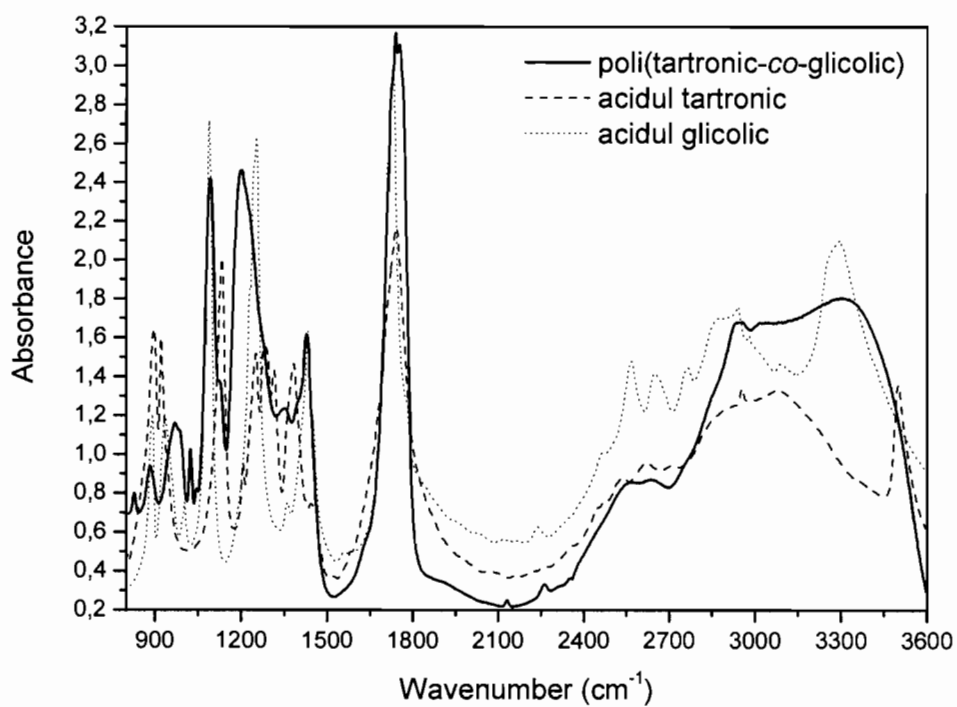


Figura 3

