



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00456**

(22) Data de depozit: **26/07/2019**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2023** BOPI nr. **8/2023**

(41) Data publicării cererii:
29/01/2021 BOPI nr. **1/2021**

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

(72) Inventatori:
• **DROBOTĂ MIOARA, STR.CICOAREI,
NR.46, IAȘI, IS, RO;**
• **AFLORI MAGDALENA, STR. GRIGORE
URECHE NR. 1, BL. MĂRĂCINEANU, ET. II,
AP. 9, IAȘI, IS, RO;**
• **IOANID EMIL GHIOCEL, STR. SARARIEI,
NR.43, IAȘI, IS, RO;**
• **TRANDĂBĂȚ FLORENTIN ALEXANDRU,
BULEVARDUL INDEPENDENȚEI, NR.11,
BL.D1, SC.B, ET.6, AP.16, IAȘI, IS, RO;**

• **PISLARIU MARIUS, ȘOS.VOINEȘTI,
NR.43 A, ET.2, AP.5, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**MEHMET ORHAN Ș.A., "IMPROVING THE
ANTIBACTERIAL PROPERTY OF
POLYETHYLENE TEREPHTHALATE BY
COLD PLASMA TREATMENT", PLASMA
CHEM PLASMA PROCESS, VOL. 32, PP.
293-304, 2012; SEIW YEN THO Ș.A.,
"PLASMA PRE-TREATMENT OF
POLYETHYLENE TEREPHTHALATE
SUBSTRATE INFLUENCE ON THE
PROPERTIES OF ZnO THIN FILM",
ADVANCED MATERIALS RESEARCH,
VOL. 895, PP. 41-44, 2014**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI FILM
DE POLIETILENTEREFTALAT PENTRU APLICAȚII
BIOMEDICALE**



RO 134698 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de obținere a unui film de PET de grosime 30 μm,
bietirat, tratat în plasmă rece de radio frecvență de 13,5 MHz, îmbogățit cu nanoparticule de
3 ZnO în vederea creșterii biocompatibilității, destinat aplicațiilor medicale.

5 Polietilentereftalatul (PET) este cel mai important reprezentant al clasei din care face
parte, mai precis al poliesterilor. Poliesterii se identifică cu compușii macromoleculari ce
conțin grupe funcționale interne de tip -COO- ca parte componentă a lanțului principal.
7 Poliesterul este obținut din dimetiltereftalat și etilenglicol ca materii prime.

9 Proprietățile sale sunt legate de structura aromatic-alifatică a lanțului, având
conformația catenelor planar zig-zagoformă, cu inelul aromatic dispus în planul zig-zagului
fragmentul CO-C₆H₄-CO- făcând cu axa catenei un unghi care favorizează o împachetare
11 compactă a lanțurilor și imprimându-i un caracter de polimer hidrofob.

13 PET-ul constituie poliesterul cel mai des utilizat în aplicații, iar domeniile de utilizare
sunt extrem de diverse, de la electronică și electrotehnică la ambalaje, la decorațiuni, de la
15 textile la suporturi pentru diverse materiale depuse, este produs și comercializat sub formă
de filme, folii și fibre. Toate aceste forme de materiale au proprietățile mecanice, optice și
17 electrice îmbunătățite și sunt stabilizate prin tratamente de întindere în starea înalt elastică
(etirare).

19 Interesul din punct de vedere al aplicațiilor se menține actual în domeniul sanitar și
medical, prin obținerea de materiale textile de unică folosință, cum ar fi șorțuri de protecție,
capace, instrumente chirurgicale și pansamente, precum și materiale reutilizabile, cum ar fi
21 prosoape sau haine de lucru, folosite în aplicațiile uzuale.

23 Hidrofobicitatea ridicată a PET-ului, face ca aderența polimerilor hidrofilii să fie redusă
sau chiar absentă.

25 Tratamentul în plasmă rece de radiofrecvență este un procedeu prin care crește
hidrofilia suprafeței și se scindează legături de la suprafața filmelor fără a altera proprietățile
de volum.

27 În timpul tratamentului în plasmă se rup legăturile de la suprafața filmelor de polimer
ce implică formarea unor specii noi, precum radicali liberi metastabili, ioni, fotoni și neutroni,
29 aceste specii chimic active favorizând formarea de noi compuși cu grupe reactive carbonil,
carboxil, hidroxil, amino și altele, care interacționează în continuare cu alte grupări
31 funcționale (T. Homola, L. Y. L. Wu, M. Cernak, T., *Journal of Adhesion*, 2014, 90, 296;
B. M. Smirnov, *Fundamentals of Ionized Gases: Basic Topics in Plasma Physics*,
33 Wiley-VCH Verlag GH& Co KgaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany, 2012).

35 În brevetul CN 105660696 (A) sunt descrise mai multe procedee de aplicare a unor
tratamente de acoperire a filmelor de PET care au activitate antibacteriană pe bază de agenți
anorganici. Este descrisă obținerea de agenți antimicrobieni nano-Cu₂O-ZnO obținuți din
37 CuSO₄ și EDTA și Zn(CH₃COO)₂ în soluție apoasă, respectiv de apă distilată, peste care a
fost adăugat NH₃ în diferite rapoarte molare și apoi 1,4-hidrochinone, urmată de pulverizarea
39 acestor particule în câmp magnetic pe filmul de PET.

41 Un dezavantaj al acestui procedeu este că implică o tehnologie laborioasă de
obținere a particulelor de nano-Cu₂O-ZnO, și existența unui aparat de pulverizare în câmp
magnetic a acestor particule, ceea ce conduce la mărirea prețului de cost.

43 Modificarea suprafeței filmelor poliesterice este prezentată și în brevetul
KR 100733915 (B1). În particular, se referă la un procedeu de depunere pe suprafața
45 filmelor poliesterice, prin descărcare în plasmă, într-o incintă vidată cuplată la un generator
de înaltă frecvență de 13,5 MHz, la temperatura de 25°C în atmosferă de argon a unui strat
47 de ZnO tampon cu grosime controlată. Procedeu de producere a unui film transparent de
oxid conductiv ZnO, se realizează la temperatura de 25°C, într-o atmosferă de azot sau într-o

RO 134698 B1

atmosfera de alt gaz inert. Filmul subțire de ZnO depus este dopat cu galiu (Ga), pentru producerea unui film transparent de oxid conductiv. Depunerea se realizează prin pulverizare în câmp electric, filmul obținut are proprietățile electrice și optice îmbunătățite.	1 3
Îmbunătățirea proprietăților electrice a stratului de ZnO pe filmul poliesteric are loc în funcție de grosimea stratului depus. Cristalinitatea filmului obținut se mărește cu creșterea dimensiunilor particulelor de ZnO.	5
Un dezavantaj al procedeelor descrise mai sus este că nu are aplicabilitate în domeniul biomedical.	7
În articolul Materials 2018 (M. Fiedot-Tobola, M. Ciesielska, I. Maliszewska, O. Rac-Rumijowska, P. Suchorska-Wo'zniak, H. Teterycz, M. Bryjak. Materials, 2018, 11, 707) este prezentat un procedeu de tratament în vederea obținerii de proprietăți antibacteriene pe câteva materiale textile printre care și PET (polietilentereftalat), PP (polipropilena) și PA (poliamida). Proprietățile antibacteriene au fost induse în materialele textile de către particulele de oxid de zinc depuse pe suprafața lor printr-o metodă hidrotermală. Materialele au fost tăiate la dimensiunea de 10 x 10 cm și au fost imersate în soluția de tratare.	9 11 13 15
Depunerea hidrotermică a fost efectuată utilizând un amestec de 100 mM hexametilentetramină (HMT) și azotat de zinc ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) în apă. Baia cu soluția chimică obținută, a fost agitată timp de 24 h și filtrată. Apoi s-au adăugat probele textile, sistemul a fost încălzit la 90°C timp de 8 h, la sfârșitul tratamentului probele textile au fost spălate și ultrasonate.	17 19 21
Materialele textile au fost tratate cu bacterii de aproximativ 1,2106 unități care formează colonii (CFU/ml) pentru <i>S. aureus</i> și 1,3107 (CFU/ml) pentru <i>E. coli</i> . De-a lungul anilor, au fost aplicate la operații simple până la tehnicile laparoscopice și la alte materiale moderne cum ar fi plasa poliesterică. Aplicarea implanturilor aloplastice a scăzut riscul în chirurgie, deoarece este un polimer elastic, țesătura sa specială împiedică fracturarea, este unul dintre implanturile utilizate în mod obișnuit, din păcate, un dezavantaj semnificativ al acestui material îl reprezintă lipsa activității sale antimicrobiene, care conduce la dezvoltarea infecțiilor postoperatorii.	23 25 27 29
Procedeul descris prezintă dezavantajul lipsei unor studii despre creștere celulară necesară în cazul utilizării acestor materiale pentru obținerea de pansamente sau plasturi dermici.	31
De asemenea, în literatura de specialitate (Mehmet Orhan ș.a., <i>Improving the Antibacterial Property of Polyethylene Terephthalate by Cold Plasma Treatment, Plasma Chem Plasma Process (2012) 32:293–304</i>), se prezintă tratamentul cu plasmă asupra unei țesături de PET utilizată în domeniu medical în scopul îmbunătățirii acțiunii antibacteriene, iar în alt articol (Seiw Yen Tho ș.a., <i>Plasma Pre-Treatment of Polyethylene Terephthalate Substrate Influence on the Properties of ZnO Thin Film, (February 2014) Advanced Materials Research 895:41–44</i>), se prezintă influența tratării cu plasmă a unui substrat de PET în scopul îmbunătățirii condițiilor de creștere a unui film de ZnO depus prin metoda "spin coating".	33 35 37 39 41
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în diversificarea gamei de biomateriale de folosesc polietilentereftalatul (PET) drept substrat.	43
Procedeul de obținere a unui film de polietilentereftalat pentru aplicații medicale, conform invenției, constă în faptul că un film poliesteric este supus unui tratament în plasmă rece de radio frecvență de 13,5 MHz, la o putere de 60 W, în atmosferă de argon, la o presiune de $1,8 \cdot 10^{-1}$ mbar, după care se imersează timp de 24 h într-o soluție preparată	45 47

RO 134698 B1

1 prin dizolvarea albuminei serice bovine în apă distilată, 10 mg în 100 ml, împreună cu 1...3%
nanoparticule de ZnO, cu o agitare de 1000 rpm, la temperatura camerei, după care filmul
3 obținut se spală și se usucă în etuvă timp de 5 h, rezultând un film de polietilentereftalat
având o grosime de 30 μm , bietirat, având activitate antimicrobiană și antifungică, evaluarea
5 proprietăților biomedicale efectuându-se cu testul citotoxic cu bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-
2-il)-2,5-difeniltetrazoliu și teste antimicrobiene.

7 Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu ecologic;

9 - este sigur și ușor de exploatat;

- număr redus de etape tehnologice;

11 - permite obținerea de proprietăți dirijate și capacitate de transferare a proprietăților
specifice compușilor activi biologic;

13 - procedeul este netoxic;

- procedeul nu este costisitor.

15 Se dau în continuare două procedee de realizare a invenției:

17 Procedeu 1: Filmul poliesteric de grosime 30 μm și dimensiuni 5 x 8 cm este introdus
într-o incintă cilindrică de SiO_2 în exteriorul căreia sunt dispuși patru electrozi în formă de
quadropol, electrozi conectați la un generator de radio frecvență de 13,5 MHz.

19 Inițial în incintă se face vid de $0,5 \times 10^{-1}$ mbar după care se introduce argon ca gaz
de lucru la presiunea de $1,8 \times 10^{-1}$ mbar. Se amorsează descărcarea de radiofrecvență timp
21 de 5 min la o putere de 60 W. După ce a fost tratat în plasmă, filmul poliesteric se imersează
imediat, timp de 24 h într-o soluție de albumină serică bovină (BSA) la temperatura camerei.
23 Soluția de BSA a fost preparată prin dizolvarea albuminei serice bovină (10 mg) în 100 ml
apă distilată împreună cu nanoparticule de ZnO cu dimensiuni de 30 nm în concentrație 1%,
25 la o agitare de 1000 rpm la temperatura camerei (25°C). După 24 h filmul poliesteric este
scos din soluția de tratare și spălat cu apă obținută printr-un sistem de filtrare Milli-Q
27 (Millipore). Uscarea acestuia este efectuată într-o etuvă la temperatura de 25°C cu ventilație
timp de 5 h. Filmul este păstrat în condiții de atmosferă controlată (24°C, umiditate 40%).

29 Procedeu 2: Filmul poliesteric de grosime 30 μm și dimensiuni 5 x 8 cm este introdus
într-o incintă cilindrică de SiO_2 în exteriorul căreia sunt dispuși patru electrozi în formă de
quadropol, electrozi conectați la un generator de radio frecvență de 13,5 MHz.

31 Inițial în incintă se face vid de $0,5 \times 10^{-1}$ mbar după care se introduce argon ca gaz
de lucru la presiunea de $1,8 \times 10^{-1}$ mbar. Se amorsează descărcarea radio frecvență timp de
33 5 min la o putere de 60 W. După ce a fost tratat în plasmă, filmul poliesteric se imersează
imediat, timp de 24 h într-o soluție de albumină serică bovină (BSA) la temperatura camerei.
35 Soluția de BSA a fost preparată prin dizolvarea albuminei serice bovină (10 mg) în 100 ml
apă distilată împreună cu nanoparticule de ZnO cu dimensiuni de 30 nm în concentrație 3%,
37 la o agitare de 1000 rpm la temperatura camerei (25°C). După 24 h filmul poliesteric este
scos din soluția de tratare și spălat cu apă obținută printr-un sistem de filtrare Milli-Q
39 (Millipore). Uscarea acestuia este efectuată într-o etuvă la temperatura de 25°C cu ventilație
41 timp de 5 h. Filmul este păstrat în condiții de atmosferă controlată (24 h, umiditate 40%).

43 Dinamica suprafeței unui polimer/biomaterial se poate descrie cu ajutorul măsură-
torilor de unghi de contact deoarece se examinează stratul de suprafață pe care sunt pre-
zente particulele de ZnO și BSA adsorbită până la o adâncime a razei de acțiune a forțelor
45 interfaciale implicate în organizarea suprafeței.

47 Astfel, se obține procentul grupărilor funcționale de natură nepolară și polară de pe
suprafața PET-ului. Unghiul de contact static a fost măsurat prin metoda picăturii de lichid,
la temperatura camerei, cu un aparat KSV CAM 101 (KSV Instruments, Helsinki, Finlanda).

RO 134698 B1

Pentru acest studiu s-a folosit două lichide: apă bidistilată și etilen glicol. Pentru a avea un rezultat statistic, s-au făcut măsurători pe trei regiuni diferite ale suprafeței și s-au înregistrat câte 6 imagini pentru fiecare lichid în parte.

Valorile unghiurilor de contact pot fi utilizate pentru a estima tensiunea superficială a solidului. Pe baza acestor măsurători se pot calcula parametri ce caracterizează suprafața solidului și capacitatea de absorbție a acestuia (umectabilitatea), ca de exemplu: energia liberă a suprafeței, tensiunea interfacială solid-lichid, lucrul de adeziune etc.

Valorile unghiurilor de contact pentru materialele noi obținute

Tabelul 1

Cod Probă	Unghi de contact	
	(Θ)	
	Apa	Etilenglicol
PET	81	547
PET-BSA_ZnO_1%	538	267
PET-BSA_ZnO_3%	52	229

Măsurătorile unghiului de contact au arătat o scădere a unghiului cu apă a filmelor tratate în plasmă și imobilizate cu BSA îmbogățite cu nanoparticule de ZnO. Cu creșterea concentrației de nanoparticule de ZnO lucrului de adeziune W_a crește de la 84,18 mN/m pentru PET la 117,54 mN/m pentru PET-BSA_ZnO 1% și 115,75 mN/m pentru PET-BSA_ZnO_3%.

Parametrii ce caracterizează suprafața filmului de PET investigat

Tabelul 2

Cod Probă	Lucrul de adeziune w_a (mN/m)	Energia liberă γ_{sv} (mN/m)	Componenta polară γ_{sv}^p (mN/m)	Componenta dispersivă γ_{sv}^d (mN/m)	Energia interfacială solid/lichid γ_{SL}
PET	8418	6009	73	5936	4871
PET-BSA ZnO_1%	11754	4754	3127	1627	280
PET-BSA_ZnO_3%	11575	4612	3019	1592	317

Evaluarea potențialului citotoxic al filmelor de PET tratate în plasmă și modificate cu albumină bovină serică îmbogățită cu nanoparticule de ZnO, cu celule fibroblaste primare din derm de iepure *Albino rabbit*, s-a realizat efectuând testul cu bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu (testul MTT).

Din fig. 1 prezentată mai jos se poate observa că filmele poliesterice tratate în plasmă rece de radio frecvență la o putere de 60 W, au prezentat valori ale viabilității celulare cu diferențe semnificative pentru cele două concentrații de 1% și respectiv 3% de ZnO. Filmele ținute în condiții de contact direct cu liniile celulare fibroblaste primare din derm de iepure *Albino rabbit*, au avut viabilitatea celulară după 24, 48 și 72 h de incubare în creștere pe când la o concentrație de 3% scad la până la 72 h devenind cu acțiune citotoxică. Valorile viabilității celulare de aproximativ 90% la 48 h și 97% la 72 h, au evidențiat faptul că

RO 134698 B1

1 materialul polimeric PET-BSA_ZnO 1% tratat la o putere de 60 W cu soluție de BSA_ZnO
3 1% concentrația nu induce acțiuni citotoxice asupra celulelor, permițând o proliferare
continuuă a celulelor fibroblaste.

5 Analizele de activitate antimicrobiană ale probelor s-au efectuat prin alegerea de
patru specimene de ciuperci (*Aspergillus niger* ATCC 53346, *Fusarium* ATCC 20327,
7 *Penicillium chrysogenum* ATCC 20044, *Alternaria alternate* ATCC 8741) din cultura pură și
două specii de bacterii (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27813 și *Bacillus sp.*) din care s-au
9 preparat suspensii microbiene în conformitate cu metoda coloniei directe, suspensia micro-
biană constând dintr-un amestec de 6 microorganisme. Procedura succesivă de diluare a
11 fost utilizată pentru prepararea suspensiei de microorganisme. Încărcarea finală a soluției
stocate preparate a fost în concentrație de 1×10^{-4} $\mu\text{g/ml}$. Pentru aceste determinări s-au
13 folosit plăci Petri cu agar de mediu de cultură-Sabouraud și agar-agar de la Merck.

15 Activitatea antimicrobiană prezentată în tabelul 3 fost testată prin determinarea
concentrației minime de inhibare (MIC) utilizând metoda difuziei discului. Toată gama MIC
a fost urmărită conform liniilor directoare NCCLS (NCCLS, 1997).

17 În plăcile Petri, mediul de cultură standard a fost însămânțat cu suspensia de
microorganisme pe toată suprafața. Discul de difuzie este reprezentat pe probele PET-
BSA_ZnO_1% și PET-BSA_ZnO_3% cu dimensiunile de 1 cm^2 . Evaluarea MIC a fost
19 efectuată în raport cu proba PET. Plăcile inoculate s-au incubat la 320°C timp de 7 zile.
Primele observații au fost făcute după 24 h prin măsurarea zonei de inhibare și măsurarea
21 finală după 7 zile.

23 Rezultatele activității antimicrobiale ale probelor de film investigate

Tabelul 3

25 Probe	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	Ciuperci				Bacterii	
27	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Alternaria altenata</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
29	PET-BSA ZnO_1%	3	3	3	3	3
31	PET-BSA_ZnO_3%	8	8	8	8	8
33	PET	-	-	-	-	-

35 Nu are limită de inhibiție

37 Rezultatele indică faptul că cele două probe analizate au o activitate bună anti-
bacteriană și antifungică, filmul PET-BSA_ZnO_3% are o zonă de inhibare de 0,8 mm iar
39 PET-BSA ZnO_1% de 0,3 mm comparativ cu filmul PET netratat care nu are activitate
antimicrobiană.

RO 134698 B1

Revendicare

1

Procedeu de obținere a unui film de polietilentereftalat pentru aplicații medicale, **caracterizat prin aceea că**, un film poliesteric este supus unui tratament în plasmă rece de radio frecvență de 13,5 MHz, la o putere de 60 W, în atmosferă de argon, la o presiune de $1,8 \cdot 10^{-1}$ mbar, după care se iversează timp de 24 h într-o soluție preparată prin dizolvarea albuminei serice bovine în apă distilată, 10 mg în 100 ml, împreună cu 1...3% nanoparticule de ZnO, cu o agitare de 1000 rpm, la temperatura camerei, după care filmul obținut se spală și se usucă în etuvă timp de 5 h, rezultând un film de polietilentereftalat având o grosime de 30 μm , biotirat, având activitate antimicrobiană și antifungică, evaluarea proprietăților biomedicale efectuându-se cu testul citotoxic cu bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu și teste antimicrobiene.

