



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00623**

(22) Data de depozit: **06/10/2020**

(41) Data publicării cererii:
29/04/2022 BOPI nr. **4/2022**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONII" DIN
IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ 41A,
IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:
• **CHIRIAC AURICA,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,
IAȘI, IS, RO;**
• **RUSU ALINA GABRIELA,
STR.1 DECEMBRIE 1918, NR.8, BL.B4BIS,
SC.A, ET.4, AP.20, PAȘCANI, IS, RO;**

• **TUDORACHI NIȚĂ, STR. DECEBAL
NR. 14, SC. A, AP. 19, IAȘI, IS, RO;**
• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,
IS, RO;**
• **NEAMTU IORDANA,
STR.THEODOR PALLADY, NR.8, SC.B,
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO;**
• **GHILAN ALINA, STR.VIIILOR, NR.17,
TÂRGU BUJOR, GL, RO;**
• **MUNTEANU CONSTANȚA,
STR. STRĂPUNGERE SILVESTRU, NR.56
BL.T3A, SC.B, ET.2, AP.9, IAȘI, IS, RO**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI COPOLIMER AMFIFIL**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui copolimer amfifil, gelifiabil, cu aplicații biomedicale pentru eliberarea controlată a unor compuși bioactivi. Procedeu, conform invenției, constă în reacția de polimerizare cu deschidere de ciclu între 1,4-dioxacicloheptadecan-5,17-dionă-brasilat de etilenă (EB) și 1,2-dihidroxiciclobutenă-3,4-diona- acid squaric (SA), în rapoarte gravimetrice EB/SA, de 3/1, 1/1, respectiv 1/3 și concentrație de 2,5 Moli/l în mediu de reacție toluen sau

apă, în prezența catalizatorului trifenil bismut în concentrație de 0,005 Moli/l, la temperatura de 80°C, sub agitare continuă, timp de 30 h, purificare prin dizolvare în dimetil formamidă și precipitare cu dietil eter și uscare în etuvă de vid la 25°C, la presiunea de 600 mmHg, timp de 24 h.

Revendicări: 1



PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI COPOLIMER AMFIFIL

30

Invenția se referă la un procedeu de obtinere a unui copolimer amfifil, gelifiabil, pe baza de brasilat de etilena și acid squaric prin copolimerizarea cu deschidere de ciclu a brasilatului de etilena cu acid squaric utilizând trifenil bismut drept catalizator, compus destinat unor aplicații biomedicale pentru cuplare de compusi cu proprietăți hidrofobe.

Interesul pentru prepararea de poliesteri alifatici obținuți din macrolactone obținute din resurse regenerabile este justificat nu numai din punctul de vedere al chimiei ecologice și durabile, ci și datorită biodegradabilității și biocompatibilității acestor compusi și în același timp proprietăților lor îmbunătățite cum ar fi ductilitatea sau rezistența superioară comparativ cu a polilactidei de exemplu.

Polimerizarea cu deschidere de ciclu (ROP) a oligomerilor macrociclici constituie o metodă eficientă de preparare a poliesterilor alifatici cu greutate moleculară bine definită și microstructură controlată, superioară proceselor de policondensare clasică a acizilor α , ω -hidroxilici sau a diacizilor cu dioli.

Entalpia de polimerizare a macrolactonelor diferă de aceea a lactonelor de dimensiuni mici și mijlocii, ceea ce necesită catalizatori mai eficienți. Catalizatorii pentru polimerizarea cu deschidere de ciclu a esterilor ciclici de dimensiuni mici și mijlocii sunt de regulă compusi organometalici care permit un control bun al greutății moleculare a polimerului, precum și funcționalitatea compusului final.

Între acești catalizatori, sărurile și complexii cu bismut cu toxicitate redusă induc performanțe bune în polimerizarea cu deschidere de ciclu a lactonelor. În această clasă de compusi, trifenil bismut este un compus organometalic folosit în diverse procese catalitice incluzând sinteza chimică, polimerizarea olefinică, cu performanțe comparabile cu ale altor

catalizatori recunoscuti in polimerizarea cu deschidere de ciclu; el asigura obtinerea de mase moleculare relativ ridicate, dar cel mai important prezinta toxicitate mai mică.

1,4-Dioxacicloheptadecan-5,17-diona, uzual denumit brasilat de etilena (EB) este o lactonă avand un inel cu 17 membri, care poate fi sintetizata cu usurintă din surse regenerabile fiind un extract de ulei de ricin, disponibila comercial si mai ieftina decât lactida, ϵ -caprolactona sau alte macrolactone. Homopolimerul (PEB – poli(etilen brasilat)) prezintă proprietăți similare cu policaprolactona (PCL) avand un punct de topire T_m usor mai ridicat si temperatura de tranzitie sticloasă T_g puțin mai coborata ($T_m \sim 70^\circ\text{C}$ comparativ cu $\sim 60^\circ\text{C}$ pentru PCL, respectiv $T_g \sim 30^\circ\text{C}$ comparativ cu $T_g \sim 60^\circ\text{C}$ în PCL), si o bună stabilitate termică. Poli(brasilatul de etilena) (PEB) comparativ cu alte polimacrolactone cum ar fi poli(pentadecalactona) este mai susceptibil la degradare hidrolitică, fapt care prezintă un interes deosebit pentru materialele biodegradabile.

Copolimerii amfifili bloc pe bază de PEB si poli(etilen glicol) (PEG) au fost sintetizati in vederea utilizarii in domeniul biomedical pentru eliberarea controlata a unor compusi bioactivi. De asemenea, literatura mentioneaza sinteze de copolimeri ai brasilatului de etilena cum ar fi poli(brasilat de etilena)-co-(ϵ -caprolactonă) sau poli(brasilat de etilena)-co-(δ -valerolactone), care prezinta proprietăți termice interesante.

1,2-dihidroxiciclobutena-3,4-diona, cunoscut in mod obisnuit ca acidul squaric (SA) este o moleculă organica versatila utilizată într-o varietate de domenii de la bioconjugate, coloranti, pana la materiale optoelectronice. Acidul squaric este un acid foarte puternic cu valori pK_a comparabile cu ale acidului sulfuric (se raportează astfel valori diferite pentru $pK_{a1} = 0,5 - 1,2$, respectiv $pK_{a2} = 2,2 - 3,5$). Investigatii spectroscopice ale acidului squaric in stare solida au dovedit existenta de legături de hidrogen intermoleculare puternice, si care justifica punctul de topire (descompunere) ridicat de $275 - 300^\circ\text{C}$ si solubilitatea scăzută în apă (cca. 2%) în ciuda acidității puternice.

Acidul squaric, constituie un organo-catalizator verde, ecologic, fără metale, care a fost utilizat pentru sinteza 2, 3-dihidro-1H-pirimidinelor interesante din punct de vedere biologic, reacție efectuată în apă ca mediu de reacție, și din care organo-catalizatorul a fost ușor recuperat, cu evitarea separării cromatografice pe coloană. În acest mod se poate reutiliza până la patru cicluri consecutive, fără o scădere prea mare a activității catalitice. Acidul squaric a fost de asemenea, utilizat drept catalizator acid în sinteza pirolilor N-substituiți, a bis (indolil) metanilor, în reacții tip Mannich și aditii tip Michael.

Acidul squaric a fost de asemenea, utilizat ca și comonomer în reacții de policondensare cu (1) p-fenilen diamine (reacție în solvenți protici, aprotici sau puternic acizi, cu obținerea de structuri liniare de poliamidă care posedă unități cu orientare 1,2 precum și 1,3 a legăturilor substituente pe inelul cu patru membri) sau (2) bis(4-aminofenil) eter cu formarea de polisquaramide aromatice cristaline.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui procedeu de sinteză a unui copolimer gelifiabil pe bază de poli(brasilat de etilena – co - acid squaric) în prezența de catalizator trifenil bismut prin copolimerizare cu deschidere de ciclu, cu scopul de a extinde gama de poliesteri alifatici amfifili, biodegradabili și biocompatibili, gelifiabili, obținuți din macrolactone din resurse regenerabile, destinați unor aplicații biomedicale pentru cuplare de compuși cu proprietăți hidrofobe, cât și utilizării ca suport în generarea unor geluri biocompatibile cu rezistență mecanică bună.

Procedeu de obținere a copolimerului poli(brasilat de etilena – co - acid squaric) conform invenției, constă în aceea că 1,4-dioxacicloheptadecan-5,17-diona (brasilat de etilena, EB, M_w : 270.36g/mol) reacționează prin deschidere de ciclu cu 1,2-dihidroxiciclobutena-3,4-diona (acid squaric, SA, M_w : 114.06g/mol), comonomeri aflați în concentrație de 2,5 moli/L în solvent (apă sau toluen) și raport gravimetric de la 3/1, 1/1 la 1/3, în prezența de catalizator trifenil bismut (M_w : 440.3g/mol) în concentrație de 0.005 moli/L, la temperatura de 80°C, sub

agitare continuă timp de ~ 30 ore, (re)precipitare în dietil eter după re(solvare) în dimetil formamida pentru îndepărtarea compușilor nereacționați și uscare în etuva de vid la 50°C și 600 mm Hg timp de 24 ore.

27

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje :

- este un procedeu simplu care se înscrie în direcția verde, ecologică, atât prin componentele implicate cât și prin sursele regenerabile care stau la baza obținerii brasilatului de etilena;
- nu implică folosirea unor substanțe chimice cu toxicitate ridicată;
- simplu de aplicat pe instalațiile existente și sigur în exploatare;
- număr redus de faze tehnologice;
- produsul poli(brasilat de etilena-co-acid squaric) cu funcționalități specifice permite proiectarea de proprietăți adaptabile cum ar fi gelifierea, cuplarea de compuși în corelație cu domeniul de aplicare inclusiv biomedical, precum și asigurarea de caracter biodegradabil și biocompatibil;
- caracterul amfifil al copolimerului permite cuplarea de compuși hidrofobi;
- copolimerul prezintă stabilitate termică ridicată ceea ce îi asigură stabilitate la stocare cât și operațională în decursul unei potențiale utilizări;
- produsul poate fi adaptat la o multitudine de aplicații biomedicale și biotehnologice.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

EXEMPLU

Copolimerul poli(brasilat de etilena – co - acid squaric) (PEBSA) se obține prin tehnica copolimerizării cu deschidere de ciclu a brasilatului de etilena (1,4-Dioxacicloheptadecan-5,17-diona) cu comonomerul acid squaric (1,2-dihidroxiciclobutena-3,4-diona), aflate în raport molar de 3:1, 1:1, sau 1:3, folosind trifenil bismut drept catalizator în concentrație de

0.005 Moli/L in mediu de reactie toluen sau apa . Reactia se desfasoara în soluție de toluen sau apa, la o concentratie de 2.5 Moli comonomeri per 1 L mediu de reactie, sub agitare continua (180 rot/min), la temperatura de 80°C, timp de 30 ore. Reactia decurge in balon prevazut cu trei gaturi pentru: (1) palnie de alimentare componente reactie, (2) refrigerent condensare si (3) aductiune pentru mentinere atmosfera de N₂ in timpul procesului. Copolimerul poli(brasilat de etilena – co - acid squaric) (PEBSA) se obtine sub forma de cristale, solubile in dimetil formamida, care se purifica prin recristalizare in dietil eter. In final, cristalele de PEBSA sunt uscate în etuva de vid la 50° C, 600 mmHg, timp de 24 ore și stocate în exicator de vid în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare ca geluri, sau pentru incapsulare de structuri adecvate utilizarii in aplicatii specifice.

26

Codificarea probelor de copolimer PEBSA sintetizate este prezentata în Tabelul 1.

Tabelul 1. Codificarea probelor PEBSA sintetizate

Codul probei de PEBSA	Compoziție			
	Raport molar EB:SA	Soluție de preparare		
		1,4-Dioxacicloheptadecan-5,17-diona (brasilat de etilena, EB)	1,2-dihidroxi-ciclobutena-3,4-diona (acidul squaric, SA)	Trifenil bismut (TFB)
PEBSA _{3:1}	3:1	2.56 ml	0.36 g	0.01g
PEBSA _{1:1}	1:1	1.71 ml	0.71 g	0.01g
PEBSA _{1:3}	1:3	0.85 ml	1.07 g	0.01g

Conform cerințelor impuse de anumite aplicații potențiale, probele de copolimer sunt testate din punct de vedere al comportării termice prin analiza termogravimetrică și al responsivității

termice prin difracția luminii laser (DLS) pentru determinarea evoluției diametrului hidrodinamic al particulelor cu variația temperaturii. 25

În **Tabelul 2** sunt înregistrate principalele caracteristici (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura maximă de descompunere și pierderea în greutate) rezultate din citirea curbelor termogravimetrice pentru variantele de copolimer sintetizate, conform compoziției prezentate în **Tabelul 1**. Cele trei variante de copolimer investigate au prezentat o etapă de degradare.

Tabelul 2. Analiza termogravimetrică a variantelor de copolimer preparate conform compoziției prezentate în **Tabelul 1**.

Copolimer	T _i , °C	T _m , °C	ΔW, %
PEBSA 3:1	128.8	309.9	0.63
PEBSA 1:1	131	321	5.64
PEBSA 1:3	153.1	330.7	7.82

- Analiza termogravimetrică s-a realizat pe intervalul de temperatură 30 - 600°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°C /minut. T_i, T_m - temperatura inițială și temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate a proceselor principale de descompunere termică; ΔW – pierderi în greutate pe intervalul T_i – T_m

Copolimerii PEBSA sintetizati prezintă câte un proces principal de degradare termică cu creșteri ale valorilor temperaturii inițiale și maxime de descompunere proportionale cu creșterea conținutului în acid squaric, datorate legăturilor de hidrogen intervenite suplimentar

si cu pierderi în greutate mari care confirma degradabilitatea conferita de ambii comonomeri brasilat de etilena si acid squaric.

24

Studiul DLS realizat pe probele de PEBSA pentru domeniul temperaturii fiziologice 22 – 40° C reflecta caracterul senzitiv al particulelor la condițiile de temperatură și este prezentat în

Tabelul 3.

Tabelul 3. Evoluția diametrului hidrodinamic a particulelor de PEBSA

Copolimer	Diametru hidrodinamic, nm	Potential zeta, mV	Conductivitate, mS/cm
PEBSA 3:1	814.9	5.90	0.896
PEBSA 1:1	634.7	5.06	0.990
PEBSA 1:3	488.5	4.55	1.02

Caracteristicile prezentate diametru hidrodinamic, potential zeta, conductivitate s-au măsurat pe dispozitivul Malvern Nano ZS ZetaSizer device (Malvern Instruments, UK) folosind tehnica de difracție dinamică a razei laser.

Valorile diametrului hidrodinamic, ale potentialului zeta, si respectiv conductivitatii se coreleaza cu compozitia chimica a structurilor polimere sintetizate, respectiv raportul dintre EB si SA. Astfel reducerea diametrului hidrodinamic este in concordanta cu cresterea continutului in acid squaric care determina si asigura cresterea legaturilor de hidrogen intramoleculare.

REVENDICARE

23

Procedeu de obtinere a unui copolimer amfifil, gelifiabil, caracterizat prin aceea că se realizează printr-o reacție de polimerizare cu deschidere de ciclu între 1,4-dioxacicloheptadecan-5,17-diona - brasilat de etilena, EB, și 1,2-dihidroxiciclobutena-3,4-diona - acid squaric, SA, aflați în rapoarte gravimetrice EB/SA de 3/1, 1/1, respectiv 1/3 și concentrație de 2,5 Moli/L în mediu de reacție toluen sau apă și în prezența catalizatorului trifenil bismut în concentrație de 0,005 Moli/L în mediu de reacție toluen sau apă, la temperatura de 80°C, sub agitare continuă, timp de 30 ore, purificare prin solvire în dimetil formamida și reprecipitare cu dietil eter și uscare în etuva de vid la 25° C, 600 mmHg, timp de 24 ore.