

Invenția se referă la domeniul chimiei și medicinei, și anume la procedee de obținere a materialelor polimerice cu proprietăți antibiotice.

Domeniul medicinei referitor la obținerea noilor preparate antibiotice este actual la etapa contemporană în legătură cu aceea, că preparatele antibiotice cunoscute au devenit inactice față de mulți microbi, inclusiv și pentru bacteriile ce provoacă tuberculoza. La etapa actuală știința n-a descoperit noi preparate antibiotice de aceea, se propun materiale polimerice ce au proprietăți antibacteriene la nivelul preparatelor inițiale sau chiar mai bune. Acești polimeri biologic activi cât și materiale polimerice obținute prin grefarea unui medicament antibiotic cunoscut la un polimer suport, transmit medicamentului un efect prelungit de acțiune și rezultate mai efective în tratarea tuberculozei și a altor maladii.

Este cunoscut [1] preparatul polimeric obținut la copolimerizarea monomerilor streptomicil hidrazilmetacrilat $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{N}=\text{CH}-\text{streptomicina}$ cu metacrilamidă $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CONH}_2$ și 2-metilsulfoxietilmetacrilat $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ (C). Acest preparat polimeric posedă proprietăți antibacteriene pentru tratarea tuberculozei. Însă acest preparat posedă și o serie de dezavantaje [1]:

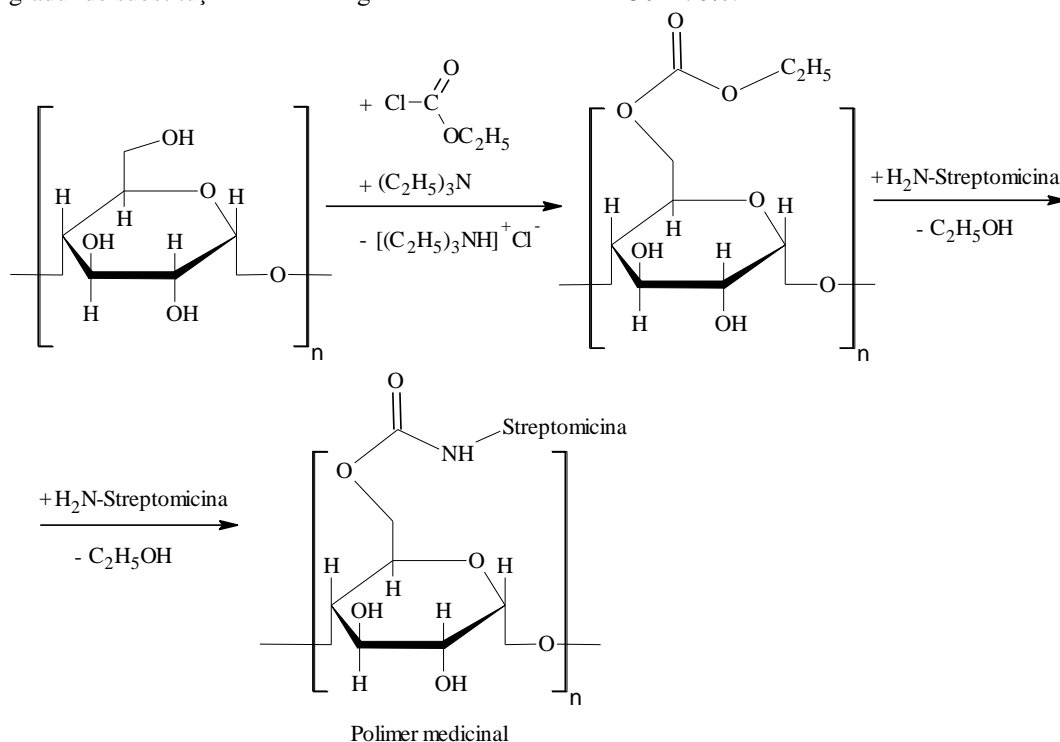
- masă moleculară mică și efect de prelungare neînsemnat;
- toxicitate relativ înaltă.

Cel mai apropiat de invenția propusă este cererea de brevet [2]. Procedee de obținere a conjugărilor cu proprietăți antibiotice se desfășoară în două stadii. Prima stadiu prevede activarea cu cloroformiat de etil a polimerilor care conțin grupe OH, de exemplu, polietilenglicol, celuloză, amidon sau derivații săi, cu obținerea esterilor carbonați ai polimerilor respectivi. În stadiul a doua polimerul activat este supus unei transformări polimer-analoage prin cuplare cu antibiotici, inclusiv streptomicina. În rezultat se formează o punte (linker) carbamică între catenă și antibiotic prin intermediul căreia streptomicina este grefată la polimer. Procedeele propuse în acest brevet posedă o serie de neajunsuri:

- timpul extrem de îndelungat de realizare a transformărilor polimer-analoage;
- la baza transformării polimer-analoage se găsește o sinteză destul de laborioasă, în condițiile căreia pot să aibă loc și unele reacții secundare, ca reacția de legare între catene (cross-linking) sau formare a carbonaților ciclici;

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în elaborarea unui procedeu de conjugare de tip „one-pot” a polimerilor naturali din clasa alfa-glucaților cu streptomicină cu obținerea unor produse cu proprietăți antibiotice relativ înalte și un efect mare de prelungare.

Esența invenției constă în faptul, că se propune un procedeu de conjugare a alfa-glucaților, constituiți din amidon sau dextran, cu streptomicina prin activare cu cloroformiat de etil în dimetilformamidă la temperaturi joase, totodată gradul de substituție la o unitate glucidică constituie de la 30...70%.



Schema de conjugare (grefare) a streptomicinei la amidon sau dextran

Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că procedeele propuse permit obținerea unor materiale polimerice printr-o cale mai simplă, fără reacții secundare și care posedă un efect antimicrobian semnificativ comparativ cu analogul proxim.

Rezultatul tehnic obținut se datorează alfa-glucaților care măresc activitatea biologică a substanțelor antibiotice.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-7, care reprezintă:

- fig. 1, spectrul IR al amidonului/dextranului;

Dextran conjugat cu streptomicină (1:1)	9,37	75	4,68	4,68	9,37	18,75	>300	>300	4,68	9,37
Amidon conjugat cu streptomicină (1:1)	12	15	16,5	23	13,6	23,5	>300	>300	9,8	16,2

Testarea efectului de prolongare

Pentru determinarea efectului de prolongare a eliberării streptomicinei (substanța activă) din materialul polimeric s-a folosit metoda dializei printr-o membrană semipermeabilă (grosimea $\approx 15\mu\text{m}$).

Schema instalației pentru dializă este prezentată în figura 5. În paharul 2 s-au introdus 50 mL apă distilată. Tubul din sticlă 1, la una din deschiderile sale, s-a acoperit cu membrana semipermeabilă 3, care s-a fixat de tub astfel încât să formeze o suprafață plană orientată spre exterior. Tubul s-a introdus în paharul chimic și s-a fixat la distanța de 0,5 cm de la fundul paharului. Apoi în tub s-a introdus soluția analizată. În primul experiment soluție de streptomicină 0,5% în amestecul apă: dimetilformamidă (1:1). Pentru al doilea experiment s-a folosit soluția obținută la dizolvarea materialului polimeric în apă: dimetilformamidă (1:1) cu aceeași concentrație a streptomicinei. Apoi instalația s-a introdus în termostatul ajustat la temperatura de $37\pm 2^\circ\text{C}$. Peste fiecare 30 minute din paharul 2 s-a extras 1 mL soluție, în care prin metoda spectrofotometrică s-a determinat conținutul streptomicinei ($\lambda=246\text{ nm}$), și s-a adăugat 1 mL apă distilată pentru a menține volumul constant în pahar.

În baza datelor obținute (Fig. 6, 7) s-a constatat că streptomicina necuplată de poliglucide traversează membrana semipermeabilă (până în momentul egalării concentrațiilor soluțiilor de streptomicină separate de membrana semipermeabilă) timp de ≈ 1 oră, pe când streptomicina din compoziția materialului polimeric conjugat traversează membrana timp de aproximativ 3...4 ore.