



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 162952

(13) U

(51) МПК

C07C 279/02 (2006.01)

A61L 101/38 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **а 2023 01216****(22)** Дата подання заявки: **23.03.2023****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **14.05.2026****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **15.05.2024, Бюл.№ 20****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **13.05.2026, Бюл.№ 19****(72)** Винахідник(и):

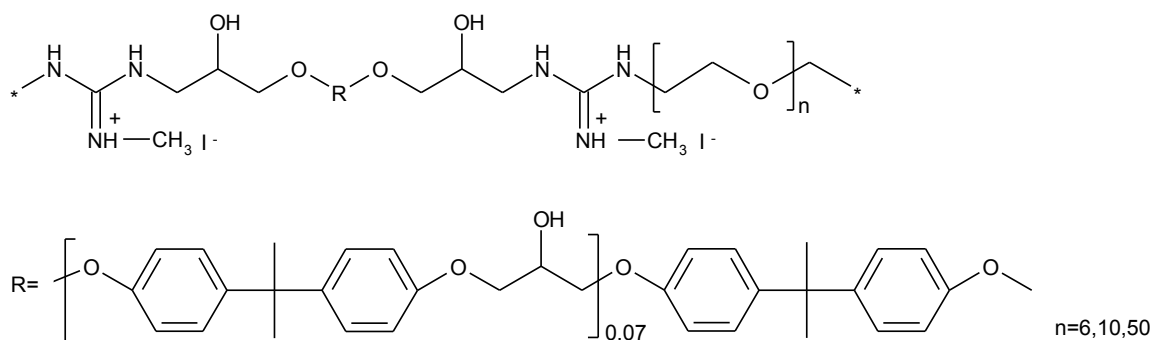
**Вортман Марина Яківна (UA),
Руденко Ада Вікторівна (UA),
Третяк Віра Володимирівна (UA),
Лемешко Валентина Миколаївна (UA),
Шевченко Валерій Васильович (UA),
Письменна Юлія Борисівна (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ
СПЛУК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,
Харківське шосе, 48, м. Київ, 02155 (UA),
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
УРОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.Ф.
ВОЗІАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Володимира Винниченка, 9-А, м. Київ,
04053 (UA)**

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОЛІЕТЕРГУАНІДИНІЙЙОДИДУ**(57)** Реферат:

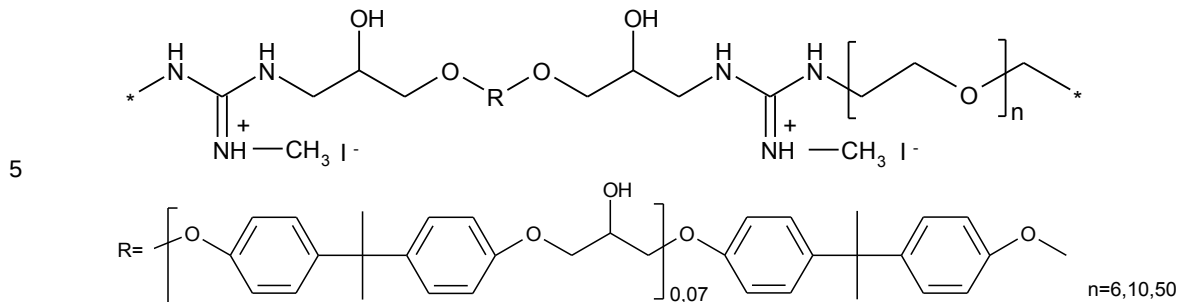
Спосіб отримання поліетергуанідиніййодиду загальної формули:



з бактерицидною та фунгіцидною активністю для дезінфекції і стерилізації матеріалів здійснюють шляхом реакції між гуанідинівмісним олігоетером з кінцевими гуанідиновими фрагментами та діаміном. При цьому як діамін використовують олігооксіетилендіамін різної молекулярної маси з подальшою обробкою основного поліетергуанідину (ПЕГ) йодистим метилом за мольного співвідношення компонентів ПЕГ : йодистий метил - 1:2.

UA 162952 U

Корисна модель стосується отримання гуанідину, його солей, комплексів або продуктів приєднання, що містять гуанідинові фрагменти, конкретно до поліетергуанідинійодиду загальної формули:



з бактерицидною та фунгіцидною активністю для дезінфекції і стерилізації матеріалів.

Відомий спосіб отримання низькомолекулярних алкілзамісних гуанідинів та їх солей як додецилгуанідину (сульфат, ацетат, лаурат, малеїнат, лактат, борат, сульфат), які отримані реакцією алкіламіну з ціанамідом [1].

Також відомий спосіб отримання низькомолекулярних алкілзамісних гуанідинів- бензил та хлорбензил(октил, ноніл, децид, додецил) гуанідинів, які отримані реакцією бензил та хлорбензилтіосечовини з метил йодидом [2].

Недоліком низькомолекулярних похідних гуанідину є їх токсичність (2, 3 клас небезпеки).

Відомий спосіб отримання полігексаметиленгуанідинів (ПГМГ) реакцією гексаметилендіаміну та гуанідингидрохлориду, які використовуються як біоциди та дезінфектанти завдяки широкому спектру їх антимікробної активності відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій (включаючи мікобактерії туберкульозу), вірусів, грибів, плісняви. [3].

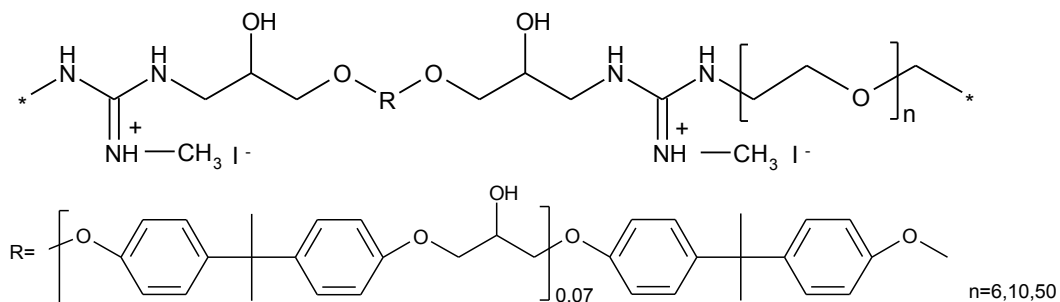
До переваг солей ПГМГ слід віднести їх помірну токсичність і відсутність кумулятивної дії відносно живих організмів (4 клас небезпеки). Зручність застосування таких полімерних біоцидів полягає у їх високій розчинності у воді та у відсутності леткості, що дозволяє проводити дезінфікуючі роботи у присутності людей [3]. Недоліком використання ПГМГ є недешева сировинна база для його отримання.

Найбільш близький до заявленої корисної моделі є спосіб отримання поліетергуанідингидрохлориду як антимікробного та фунгіцидного препарату, який отримують реакцією гуанідинвмісного олігоетеру з гексаметилендіаміном за мольного співвідношення компонентів 1:1 [4]. Вихідний гуанідинвмісний олігоетер для синтезу поліетергуанідингидрохлориду отримують реакцією аліфатичного олігоепоксиду з гуанідином за мольного співвідношення компонентів 1:2. Показано, що отриманий поліетергуанідингидрохлорид проявляє бактерицидну активність відносно таких бактерій як *S. Aureus*, *E. Coli*, *P.aeruginosa* та мікроскопічних грибів *C.albicans* та *B.subtihs* [4].

Відомо, що введення в ланцюг алкільних радикалів призводить до збільшення бактерицидної та фунгіцидної дії отриманих сполук. З метою посилення вказаних властивостей є перспективним отримання поліетергуанідину з алкільними радикалами у своєму складі.

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання поліетергуанідинійодиду з бактерицидною та фунгіцидною активністю.

Поставлена задача вирішується тим, що за способом отримання поліетергуанідинійодиду загальної формули:



реакцією між гуанідинійвмісним олігоетером з кінцевими гуанідиновими фрагментами та діаміном, згідно із запропонованою корисною моделлю, як діамін використовують олігооксіетилендіамін різної молекулярної маси з подальшою обробкою основного поліетергуанідину йодистим метилом за мольного співвідношення компонентів ПЕГ: йодистий метил 1:2.

Суть корисної моделі підтверджується прикладами. Синтез поліетергуанідинійодиду проводять у чотири стадії.

Перша стадія полягає у синтезі гуанідинійвмісного олігоетеру з кінцевими гуанідиновими фрагментами реакцією між ароматичним олігоепоксидом та основним гуанідіном за температури 50-60 °C 2-3 години з подальшим переводом отриманого продукту за допомогою соляної кислоти в сольову форму.

Будову отриманого олігомеру підтверджено методами ІЧ- та ^1H ЯМР-спектронетрії.

ІЧ (KBr): (3200-3550) cm^{-1} (νNH , OH), 3156 cm^{-1} (δNH), 2949 (νCH), 2896 cm^{-1} (νsCH_2), 2868 cm^{-1} (νCH_2), 1648 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{N}$), (1450-1650) cm^{-1} ($\nu\text{C}_6\text{H}_5$), (1100-1300) cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

В ^1H ЯМР (COCl_2) спектрі гуанідинійвмісного олігомеру (ГО) присутні сигнали протонів при 1.72 м.д. (т, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.73 м.д. $-\text{NH}$ ($\text{NH}-\text{CH}_2$), 2.58 м.д. $-\text{CH}_2$ (CH_2CHOH), 3.58 м.д. $-\text{OH}$ ($\text{CH}-\text{OH}$), 3.96 м.д. $-\text{CH}$ ($\text{CH}-\text{OH}(\text{e})$), 6.8 м.д. и 7.2 м.д. $-\text{CH}$ бензольного кільця, 8.4 м.д. и 8.6 м.д. $-\text{NH}$ (NH_2 групи).

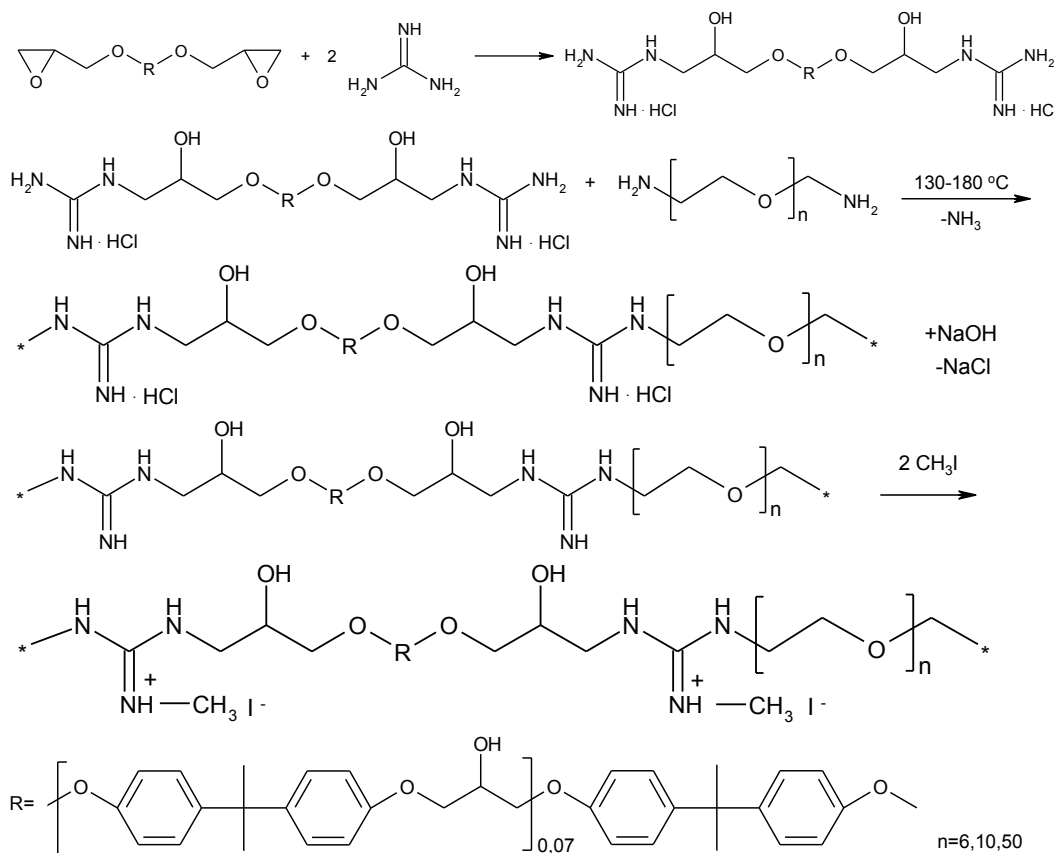
Отриманий ГО являє собою в'язку рідину світло-жовтого кольору, яка розчинна у воді, етанолі, метанолі, метилетилкетоні, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, диметилацетаміді та нерозчинна у діетиловому етері, гексані, ацетоні.

Друга стадія - синтез поліетергуанідинійхлориду реакцією між гуанідинійвмісним олігоетером з кінцевими гуанідиновими фрагментами та олігооксіетилендіаміном різної молекулярної маси.

На третій стадії одержаний поліетергуанідинійхлорид переводять із сольової форми в основну обробкою еквівалентною кількістю лугу в етанолі та отримують основний поліетергуанідин (ПЕГ).

На четвертій стадії проводять реакцію основного поліетергуанідину з йодистим метилом за мольного співвідношення компонентів ПЕГ: йодистий метил 1:2.

Схему синтезу поліетергуанідинійодиду можна представити наступним чином:



n=6(MM 230), n=10(MM 400), n=50(MM 2000),

Будова отриманого поліетергуанідинійодиду підтверджується ^1H ЯМР та ІЧ-спектрами.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.32$ (м, 4Н, CH_2), 1.57 (м, 4Н, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$), 2.74-3.72 (м, 24Н, NCH_2OCH_2 , СН, ОН), 7.2 м.д. -СН (f) бензольного кільця 8.1 (м, 4Н, NH).

ІЧ (KBr): 3314 cm^{-1} (νNH , ОН), 3156 cm^{-1} (δNH), 2949 (νCH), 2896 cm^{-1} ($\nu_s\text{CH}_2$), 2868 cm^{-1} (νCH_2), 1648 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{N}$), 1076 ($\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

Отриманий полімер являє собою смолоподібний продукт темно-жовтого кольору, розчинний у воді, етанолі, метанолі, метилетилкетоні, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, диметилацетаміді та нерозчинний у діетиловому етері, гексані, ацетоні.

Приклад 1.

1 стадія. Для синтезу гуанідинійвмісного олігоетеру на основі ароматичного епоксидного олігомеру DER-331 ММ 365,5 і гуанідинійхлориду в реактор завантажують 10 г епоксидного олігомеру, розчиненого в 30 мл диметилформаміду, і додають розчин гуанідину (3.3 г) в 30 мл етанолу, який попередньо переведений із сольової форми в основну за допомогою лугу. Реакцію проводять 2-3 год за температури 50-60 $^{\circ}\text{C}$. Контроль завершеності реакції проводять методом ІЧ-спектроскопії за зникненням смуг поглинання епоксидних груп при 920 cm^{-1} . До розчину отриманого продукту при перемішуванні додають 5 мл соляної кислоти (37 %) для переведення олігоетеру в кислотну форму, розчинники відганяють від реакційної суміші при зниженому тиску. Отриманий ГО переосаджують із диметилформаміду в діетиловий етер. Для видалення залишків розчинників продукт витримують у вакуумі при тиску 1 мбар за температури 80 $^{\circ}\text{C}$ протягом 12 год. Вихід 95 %.

2 стадія. Для отримання поліетергуанідинійхлориду (ПЕГХ) суміш 10 г ГО і 8,2 олігооксіетилендіаміну з кінцевими аміногрупами ММ 400 нагрівають до температури 80 $^{\circ}\text{C}$ і перемішують 4 год, після цього реакцію продовжують 4 год за 130-140 $^{\circ}\text{C}$ і 4 год за 180 $^{\circ}\text{C}$. Після охолодження реакційної суміші отримують аморфний склоподібний полімер ПЕГХ. Для очищення продукту від залишків вихідних реагентів його розчиняють в 40 мл води і осаджують додаванням 20 мл насиченого розчину хлориду натрію. Очищений полімер відділяють декантацією, промивають водою (20 мл) і сушать у вакуумі при тиску 1 мбар за температури 80 $^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год. Отриманий аморфний полімер темно-жовтого кольору. Характеристична в'язкість ПЕГХ, визначена в 0.1 н водному розчині NaCl за 25 $^{\circ}\text{C}$, становить 0.065 дЛ/г.

3 стадія. Отриманий ПЕГХ переводять із сольової форми в основну обробкою еквівалентною кількістю лугу в етанолі та відфільтровуванням отриманого хлориду натрію з реакційної суміші.

4 стадія. Продукт висушують та проводять реакцію з йодистим метилом за мольного співвідношення компонентів ПЕГ: йодистий метил - 1:2 в метанолі за температури 50 $^{\circ}\text{C}$. Кінцевий продукт висушують за кімнатної температури. Отриманий аморфний полімер темно-жовтого кольору.

Приклад 2.

За аналогічною методикою отримують поліетергуанідинійодид на основі олігооксіетиленглікольдіаміну. ММ 230.

Приклад 3.

За аналогічною методикою отримують поліетергуанідинійодид на основі олігооксіетиленглікольдіаміну. ММ 2000.

Вивчено бактерицидну та фунгіцидну активність отриманого поліетергуанідинійодиду відносно ряду грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Об'єкти дослідження - штами грампозитивних *Staphylococcus aureus* 451, *E. faecalis* 422 та грамнегативних бактерій *Escherichia coli* 475 та *Klebsiella pneumoniae* 479, *P. aeruginosa* 465, які виділені з патогенного матеріалу (сечостатевої системи) хворих людей та зберігаються у лабораторії бактеріологічних досліджень Інституту урології НАМН України.

Мікроскопічні гриби *Cladosporium cladosporioides*, *Acremonium strictum*, *Alternaria alternate*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Paecilomyces variotii*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium funiculosum*, *Stachybotrys chartarum*, які були раніше виділені з приміщень м. Києва, які зазнали мікологічного ураження і зберігаються у відділі фізіології та систематики мікроміцетів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Дані з вивчення бактерицидної активності отриманого поліетергуанідинійодиду відносно ряду грампозитивних та грамнегативних бактерій наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Антимікробна активність поліетергуанідинійодиду

Склад полімеру	Діаметр зони пригнічення росту, мм					
	ПЕГ-1, n=6		ПЕГ-2, n=10		ПЕГ-3, n=50	
	Концентрація полімеру, %					
Штами бактерій	1	3	1	3	1	3
Грамнегативні бактерії						
E.coli 475	15±0,22	18±0,16	12±0,11	14±0,16	11±0,20	12±0,11
K.pneumoniae 479	14±0,08	16±0,20	10±0,15	12±0,06	9±0,10	11±0,10
P.aeruginosa 465	15±0,12	20±0,17	12±0,30	14±0,24	9±0,12	10±0,08
Грампозитивні бактерії						
S.aureus 451	16±0,14	20±0,26	14±0,18	18±0,26	12±0,22	15±0,16
E.faecalis 422	18±0,25	20±0,32	15±0,22	15±0,18	12±0,14	12±0,13

Згідно з результатами мікробіологічних досліджень,

поліетергуанідинійодид проявляє антимікробну активність проти досліджених тест-культур в області концентрацій 1-3 %, які є рекомендованими для комерційних дезінфектантів на основі солей полігексаметиленгуанідинійхлориду. Як видно з даних таблиці 1, зі збільшенням концентрації полімеру з 1 до 3 % у водному розчині бактерицидна активність зростає. Якщо порівнювати три новосинтезовані йоди, які відрізняються довжиною олігооксигетиленової складової, то можна зробити висновок, що зони затримки росту бактерій знижуються зі збільшенням молекулярної маси олігооксигетиленової складової і, відповідно, молекулярної маси полімеру.

В таблиці 2 наведені дані з фунгіцидної активності поліетергуанідинійодиду відносно різних типів мікроскопічних грибів.

Таблиця 2

Фунгіцидна активність поліетергуанідинійодиду

№ п/п	Вид мікроміцету	Склад та концентрації розчину		
		ПЕГ-1, n=6	ПЕГ-2, n=10	ПЕГ-3, n=50
Зона затримки росту грибів, мм				
1	Cladosporium cladosporioides	20±2,33	12±0,33	10±0,33
2	Acremoniumstrictum	12±1,33	15±0,67	20±1,33
3	A lternariaalternata	15±1,67	10±1,33	21±1,67
4	Aspergillusniger	10±0,1	0	0
5	Aspergillusversicolor	15±1,33	10±0,33	0
6	Cladosporiumsphaerosperm urn	15±1,33	15±1,33	15±1,67
7	Paecilomycesvariotii	20±2,33	15±1,67	18±1,33
8	Penicilliumchrysogenum	10±0,12	13±1,33	11±0,1
9	Penicilliumfimiculosum	10±1,33	20±1,67	10±0,33
10	Stachybotryschartarum	20±2,33	18±1.67	20±1.67

Згідно з отриманими даними, відмічено, що отриманий поліетергуанідинійодид за концентрації 1 % за 7 діб проявляв фунгіцидну активність майже до всіх досліджених ізолятів. Із зростанням довжини олігоетиленоксидної складової отриманий полімер ПЕГ-2 та ПЕГ-3 не проявляв фунгіцидного ефекту щодо Aspergillus niger, а ПЕГ-3 і до мікроміцету Aspergillus versicolor.

Джерела інформації:

1. Пат. № 2906595 США, опубл. 29.09.1959.

2. Пат. № 944021 Канада, опубл. 11.12.1963.

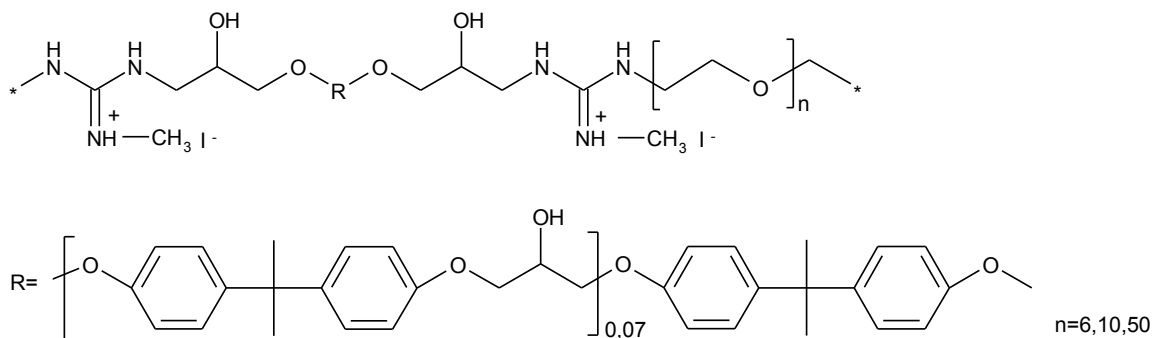
3. Гембицкий П.А., Воинцева И.И. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин. - Запоріжжя: "Поліграф", 1998. - 44 с.

4. Пат № 119379 Україна, опубл. 25.09.2017, Бюл. 18.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання поліетергуанідиніййодиду загальної формули:

5



10

з бактерицидною та фунгіцидною активністю для дезінфекції і стерилізації матеріалів, який здійснюють шляхом реакції між гуанідинійвмісним олігоетером з кінцевими гуанідиновими фрагментами та діаміном, який **відрізняється** тим, що як діамін використовують олігооксіетилендіамін різної молекулярної маси з подальшою обробкою основного поліетергуанідину (ПЕГ) йодистим метилом за мольного співвідношення компонентів ПЕГ:йодистий метил - 1:2.