



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00396**

(22) Data de depozit: **07.05.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.06.2012** BOPI nr. **6/2012**

(41) Data publicării cererii:
29.10.2010 BOPI nr. **10/2010**

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

(72) Inventatori:
• **CHIRIAC P. AURICA,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,
IAȘI, IS, RO;**
• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,
IS, RO;**

• **NISTOR (PINTILIE) MANUELA TATIANA,
STR.CUZA VODĂ, BL.41, SC.B, ET.2, AP.6,
TÂRGU FRUMOS, IS, RO;**
• **NEAMȚU IORDANA,
STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 2009/0216320 A1; US 4549010;
RO 125751 A0

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI COMPOZIT MAGNETIC**



RO 125752 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui compozit magnetic, sub formă de
2 microparticule de copolimer, pe bază de spiro ortoester și monomeri metacrilici, și cu ferită
3 încapsulată în matricea polimerică în sinteză, care poate fi utilizat ca instrument terapeutic
4 în detoxifierea sângelui uman, ca purtător magnetic de substanțe bioactive, pentru
5 transportul la țintă și eliberarea controlată a medicamentelor sau ca structură responsabilă
6 pentru sisteme tip senzor.

7 Substanțele bioactive aplicate în diverse terapii prezintă o serie de proprietăți care
8 induc aspecte negative, în cazul aplicării în stare pură, cum ar fi : hidrofobia care promo-
9 vează precipitarea lor în apă, selectivitate scăzută pentru țesutul țintit, biodistribuire în volum
10 mare sau extravazare cu efecte secundare severe asupra țesuturilor sănătoase, clearance-ul
11 rapid, degradarea *in vivo* ce necesită doze mari la administrare, susceptibilitatea de a crea
12 rezistență. Din aceste motive, este preferabilă încapsularea medicamentului într-un sistem
13 de eliberare corespunzător constituit dintr-un polimer sau copolimer care să prezinte printre
14 caracteristici: stabilitate fizică, dimensiuni corespunzătoare tipului de aplicație, abilitatea de
15 a încapsula cantități adecvate de medicament, fără a încălca organismul excesiv, protejare
16 la degradare, fără pierderi de medicament, viteze de eliberare controlabile din purtător la
17 țesutul țintit, suprafețe biocompatibile cu antigenicitate minimă, biodegradabilitate cu
18 eliminare sau toxicitate minimă a produselor de descompunere.

19 În literatura de specialitate se prezintă un domeniu larg de polimeri naturali și sintetici,
20 disponibili pentru formarea de nanoparticule, factorii principali care limitează aplicarea lor în
21 domeniul biomedical fiind biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, absența reacțiilor
22 imunitare și a toxicității. De asemenea, sunt necesare hidrofilia suprafeței și dimensiuni
23 relativ reduse, în așa fel încât să poată evada din țesutul reticuloendotelial.

24 Totodată, în literatura științifică, se prezintă microparticule polimerice cu caracteristici
25 magnetice cu aplicații atât tehnice (separare, transportul fluidelor, tonere), cât și biomedicale
26 analitice sau clinice, ca : detoxifierea sângelui uman prin îndepărtarea selectivă și rapidă a
27 contaminanților biologici sau chimici, purificarea acizilor nucleici și a proteinelor, separarea
28 celulară, extracția ADN-ului, imobilizarea enzimatică, transportul la o țintă specifică al medi-
29 camentelor sau ca sondă magnetică cu capacitatea de creștere a semnalului sau a kontras-
30 tului în imagistica de rezonanță magnetică. Datorită caracteristicilor magnetice, pot fi
31 manipulate de către un câmp magnetic exterior, așa cum se practică în hipotermie,
32 separarea magnetică celulară, transportul țintit al principiilor bioactive (medicamente).

33 În scopul includerii materialului magnetic în structura unui polimer, s-au dezvoltat
34 metode de preparare multifazice prin tehnica de depunere strat cu strat sau prin procese de
35 polimerizare în fază eterogenă (emulsie, suspensie, dispersie, micro- și miniemulsie).
36 Materialul compozit rezultat prezintă una dintre structuri: (1) material magnetic ca miez
37 încapsulat în coaja polimerică, (2) material magnetic dispersat în matricea polimerică după
38 polimerizare și (3) material magnetic coajă adsorbit în porii polimerului preformat ca miez.
39 Polimerii sintetici din familia esterilor cum sunt poli(ortoesterii) sunt corespunzători pentru
40 eliberarea controlată, datorită caracterului biocompatibil, bioerodabil și al profilului cores-
41 punzător, în cinetica de eliberare a principiilor active terapeutic. Sunt polimeri hidrofobi, cu
42 catena macromoleculară cu legături chimice labile hidrolitic, în care degradarea polimerului
43 poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța activă în matrice. În catena
44 polimerului există legături esterice în poziție orto-, relativ stabile la pH neutru, dar care
45 hidrolizează progresiv mai rapid cu descreșterea pH-ului mediului înconjurător. Eliberarea
46 unui principiu activ dintr-o astfel de matrice polimerică are loc prin erodare nu prin difuzie.
47 Hidrofobia ridicată și impermeabilitatea la apă a matricei reduc penetrarea apei în masă,
48 permițând degradarea hidrolitică la suprafață.

RO 125752 B1

Sistemele cu eliberare bioerodabile pe bază de poli(ortoesteri) permit sterilizarea și un bun control asupra vitezei de erodare și proprietăți mecanice corespunzătoare printr-o selecție a diolilor folosiți în sinteza lor. Selectarea unui derivat spiro ortoester cu o anumită configurație a diolului conduce la capacitatea de a regla proprietățile termice și mecanice. Un diol rigid va genera un material cu temperatura de tranziție sticloasă T_g mare, în timp ce diolii flexibili produc materiale cu T_g scăzut, ușor prelucrabili la temperatura camerei. Studiile care descriu implantarea lor în șoareci cobai au arătat că polimerul se bioerodează complet și nu este toxic. În cercetări clinice, acest polimer a fost testat cu succes, prezentând o mai bună eficacitate a tratamentului și o bună toleranță.

Proiectarea de matrice polimerice cu segmente hidrofile și hidrofobe, cu diferite funcționalități prezente de-a lungul lanțului macromolecular, constituie o premisă pentru cerințele impuse de eliberarea controlată cu efect retard a principiilor active înglobate (prevenirea agregării, conservarea activității substanței înglobate, cinetica de eliberare) și pentru modelarea porozității și a dimensiunii porilor.

Poli (metacrilatul de 2-hidroxietyl) este un polimer neutru, hidrofob, biocompatibil, nebiodegradabil, ce intră în compoziția matricelor pentru încapsularea de substanțe active cu caracter terapeutic sau responsive la schimbări de parametri fizici. Includerea sa în diferite rapoarte în copolimer conduce la obținerea de materiale hemocompatibile, cu balanța hidrofilie/hidrofobie cerută de utilizare. Polimerul conține grupe laterale polare hidroxietyl, care se orientează pe suprafață la imersarea în apă (sau în contact cu fluidele biologice), conferindu-i hidrofilie; ulterior polimerul se umflă și devine flexibil. Suprafața hidrofilă are o energie liberă interfacială joasă în contact cu fluidele din corp, ceea ce determină o tendință scăzută a proteinelor și celulelor din țesut de a adera la aceste suprafețe. Poli(metacrilatul de 2-hidroxietyl) nu se degradează în condiții fiziologice, degradarea realizându-se prin reticulare cu agenți degradabili de către enzime, cum ar fi dextranul.

Polimerii pe bază de metacrilat de glicidil prezintă aplicații multiple, datorită marii reactivități și a biocompatibilității. În domeniul biomedical, acești polimeri intră în structura dispozitivelor pentru eliberarea controlată a principiilor terapeutice, cât și pentru materiale schelet în ingineria tisulară. De asemenea, copolimerii pe bază de metacrilat de glicidil pot servi ca suport matrice pentru substanțe responsive la diferiți stimuli de natură fizică sau biologică.

Interesul în sinteza de polimeri sintetici biodegradabili pentru eliberarea controlată a agenților terapeutici este subliniat de numeroase brevete care descriu polimeri poli (ortoesteri) biodegradabili sau bioerodabili, hidrofobi, care intră ca matrice în compoziția unor dispozitive pentru administrarea cu viteză controlată a medicamentului. Astfel de compuși sunt prezentați în brevetele **US 4093709 (1978)**, **4131648 (1978)**, **4138344 (1979)** și **4180646 (1979)**.

Brevetul **US 6258895 (2001)** prezintă sinteza de polimeri cu grupări repetabile spiro ortoesterice, cu aplicabilitate la compozitele dentare de umplutură.

În cererea de brevet **US 2008/0033140 (2008)**, polimerii poli(ortoesterici), ca și compușii biodegradabili și compozițiile ce includ acești polimeri, sunt utili pentru aplicații ca dispozitive medicale și compoziții farmaceutice, cu viteză apreciabilă de hidroliză (utilă în aplicațiile care necesită biodegradare și/sau bioerodare), fără a fi necesară doparea cu substanțe bazice sau acide (de exemplu lactide și/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza. Astfel de materiale sunt descrise și în exemplul din brevetul **US 4304767 (1981)**, care prezintă matrice în compoziția cărora intră și poli(ortoesteri), pentru medicamente sau alți agenți bioactivi folosiți în diferite terapii, care în contact cu mediul se degradează și eliberează principiile active.

RO 125752 B1

1 Brevetul **US 5461140 (1995)** se referă la polimeri bioerodabili pe bază de polimeri
ortoesterici care clivează în condițiile fiziologice, folosiți la eliberarea controlată a agenților
3 terapeutici.

În brevetul **US 4549010 (1984)** se descriu copolimeri bloc sau alternanți pe bază de
5 poli(ortoesteri), care încorporează tipuri specifice de dioli în catena principală, bioerodabili
în mod predictibil, hidrofilii, cu aplicații biomedicale (dispozitive de eliberare controlată a
7 substanțelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile). În brevetul **US 5030457 (1991)** se
prezintă sinteza de polimeri dintr-un monomer ortoester și un triol, cu structură flexibilă,
9 bioerodabili, destinați dispozitivelor moi de dozare a medicamentului.

În brevetul **WO 2007/124016**, care se referă la transportul magnetic și chelatizarea
11 formulărilor terapeutice, un material magnetic de tipul magnetitelor este încorporat într-un
material polimeric insolubil în apă, biocompatibil, cum ar fi un poli(ortoester). În exemplul
13 prezentat, materialul magnetic se dispersează într-un solvent, în care polimerul și/sau
agentul terapeutic este dizolvat. Faza organică se emulsionează în apă în prezența unui
15 stabilizator și în final se elimină solventul pentru a se obține particule solide. Procedul se
realizează la temperatura de 25 - 37°C. Alternativ, agentul terapeutic poate fi atașat la supra-
17 fața particulelor preformate prin adsorbție, complexare sau legare covalentă. Procedul
prezintă dezavantajul că necesită un număr mare de faze tehnologice și presupune utilizarea
19 de solvenți organici.

De asemenea, în cererea de brevet **US 2009/0216320**, se descrie un sistem de tip
21 stent și/sau alte dispozitive implantabile pentru eliberarea locală a unui agent terapeutic.
Formularea include nanoparticule de material magnetic sau magnetizabil, biocompatibil, ce
23 poartă agentul terapeutic sau celulele responsive magnetic. Aceste particule sunt
încapsulate într-un material polimeric insolubil în apă, bio/nebiodegradabil ce poate fi un
25 poli(ortoester).

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui compozit
27 magnetic cu proprietăți de hidrofilie și hidrofobie îmbunătățite, printr-un procedeu care
permite un control riguros al porozității.

Procedul de obținere a unui compozit magnetic, sub formă de microparticule de
29 copolimer, pe bază de orto spiro esteri și monomeri metacrilici, și ferită încapsulată, conform
invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că, în prima etapă are loc dispersarea
31 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5]undecanului, în prezență de dodecilbenzensulfonat de
sodiu și ferită sub formă de ferrofluid stabilizat de concentrație 2,8%, în proporție de 3,73%
33 față de polimer, în apă, sub agitare la 70°C, după care, în a doua etapă, se adaugă inițiator
azoizobutironutrul, dispersat în metacrilat de 2-hidroxietyl sau într-un amestec de metacrilat
35 de 2-hidroxietyl și metacrilat de glicidil și apă, astfel încât conținutul teoretic de substanță
solidă în sistem este de maximum 8%, continuând reacția de copolimerizare timp de 6 h,
37 după care produsul este purificat și liofilizat.

39 Procedul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- 41 - este un procedeu ecologic, fără emanații toxice, simplu de aplicat pe instalații
existente, cu un număr redus de faze tehnologice;
- prin selectarea spiro ortoesterului cu o anumită configurație a diolului, se pot
43 proiecta proprietățile termice și mecanice ale copolimerului, în legătură cu aplicabilitatea;
- prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura copolimerului conduce la
45 matrice care permit o mai bună retenție a activității și a cineticii de eliberare a principiilor
active înglobate, cât și la prevenirea agregării lor;
- 47 - selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii
porilor și a porozității, respectiv, o capacitate de adsorbție a apei reglabilă;

RO 125752 B1

- conținutul de oxid metalic poate fi variat, conform aplicației; 1
- stabilitate de stocare, cât și operațională, în circuitul sanguin. 1

Se dau în continuare două exemple nelimitative de realizare a invenției. 3

Exemplul 1. Într-o instalație de laborator în sine cunoscută, compusă dintr-un vas de reacție de 100 ml, cu fund rotund și trei găuri, echipat cu agitator, condensator de reflux și termometru, plasat în baia de apă pentru încălzire, în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan (VTOxSU) (0,07 g, corespunzător 0,33 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94% față de monomeri) și ferită sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8% (5,488 g, corespunzător 3,73% față de polimer) dispersați în 30 ml apă, sub agitare de 250 rotații/minut. Se încălzește sistemul la 70°C, menținând sub agitare. Când temperatura de reacție atinge valoarea de 70°C, în faza a doua, se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305 mmoli, 1,21% față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietyl (HEMA) (4,05 g, corespunzător 0,31 moli) și 20 ml apă. Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 8%. Se continuă reacția pentru durata totală de 6 h, sub agitare de 250 rotații/minut, la 70°C; în final, se răcește amestecul de reacție, menținând agitarea. Rezultă un material compozit cu ferită încapsulată, dispersat în mediul de reacție, care se separă prin decantare și se spală repetat cu apă distilată în exces, pentru îndepărtarea reactanților nereacționați. Spălarea se realizează până când analiza prin spectroscopie UV a apelor reziduale nu mai indică prezența monomerilor sau a auxiliarelor din reacție. Urmează evaporarea în vid de 40 mbari și la temperatură scăzută de -50°C, prin liofilizare, timp de 24 h. Polimerul sintetizat se păstrează în exicator de vid, în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori). 23

Copolimerul P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată, sintetizat sub formă de microparticule în dispersie apoasă, sintetizat ca instrument terapeutic în detoxifierea sângelui uman, ca purtător magnetic de substanțe bioactive, pentru transportul la țintă și eliberarea controlată a medicamentelor, sau ca structură responsivă pentru senzori, a fost caracterizat din punct de vedere al stabilității termice, al capacității de adsorbție/încapsulare de substanțe active, dimensiuni medii, caracteristici electrice și magnetizare. În tabelul 1 sunt înregistrate datele de analiză termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate), gradul de umflare la echilibru, diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta, conductivitatea electrică și susceptibilitatea magnetică, determinată pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic. 35

Tabelul 1 37

Unele proprietăți fizice ale copolimerului sintetizat P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată 39

Analiza termogravimetrică ^{a)}	Temperaturi caracteristice ^{x)}			ΔW,%
	T _i (°C)	T _m (°C)	T _f (°C)	
		2175	3997	4525
Grad umflare la echilibru, % ^{b)}	149			
Diametru hidrodinamic mediu, μm	2620			
Indice de polidispersitate PDI ^{c)}	1			

Tabelul 1 (continuare)

Analiza termogravimetrică ^{a)}		Temperaturi caracteristice ^{x)}			$\Delta W, \%$
		T_i (°C)	T_m (°C)	T_f (°C)	
		2175	3997	4525	92,12
Potențial zeta, mV ^{d)}		-272			
Conductivitate electrică, mS/cm		584			
Magnetizare ^{e)}	Susceptibilitate magnetică δ , uem/g	332			
	Intensitate a câmpului magnetic H, Oe	5950			

a) Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30 - 580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/min; T_i , T_m , T_f - temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică; AW - pierderi în greutate pe intervalul $T_i - T_f$.

b) Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH=7,2; 25°C; 48 h.

c) Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei.

d) Determinat la pH 5,5 și 25°C.

e) Determinată pe un magnetometru cu vibrație, proba fiind înglobată în ceară, pentru a se evita vibrațiile.

Analizând rezultatele, se observă că în intervalul de descompunere termică, copolimerul sintetizat P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată prezintă o treaptă de descompunere termică cu pierdere în greutate mare. Magnetizarea la saturare măsurată pe microparticule polimerice cu ferită încapsulată este de aproximativ 3,32 uem/g, pentru o intensitate a câmpului magnetic de 5950 Oe.

Exemplul 2. Folosind aceeași instalație, aceleași condiții de reacție și mod de lucru prezentate în exemplul 1, cu deosebirea că, în prima fază, se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan (VTOxSU) (0,035 g, corespunzător 0,165 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94% față de monomeri) și ferită sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8% (5,488 g, corespunzător 3,73% față de polimer), dispersați în 30 ml apă, iar în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305 mmoli, 1,21% față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietyl (HEMA) (4,05 g, corespunzător 0,31 moli), metacrilat de glicidil (GMA) (0,035 g, corespunzător 0,25 mmoli) și 20 ml apă. Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 8%.

Copolimerul P(VTOxSU-HEMA-GMA) cu ferită încapsulată, sintetizat sub formă de microparticule în dispersie apoasă, a fost testat din punct de vedere al stabilității termice, al capacității de adsorbție/încapsulare de substanțe active, dimensiuni medii, caracteristici electrice și magnetizare. În tabelul 2, sunt înregistrate datele de analiză termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate), gradul de umflare la echilibru, diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta, conductivitatea electrică și susceptibilitatea magnetică, determinată pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic.

Unele proprietăți fizice ale copolimerului sintetizat P(VTOxSU-HEMA-GMA)
cu ferită încapsulată

Analiza termogravimetrică ^{a)}		Temperaturi caracteristice ^{x)}			ΔW,%
		T _i (°C)	T _m (°C)	T _f (°C)	
		232	3918	443	
Grad de umflare la echilibru,% ^{b)}		179			
Diametru hidrodinamic mediu, μm		1320			
Indice de polidispersitate PDI ^{c)}		873			
Potențial zeta, mV ^{d)}		-282			
Conductivitate electrică, mS/cm		602			
Magnetizare ^{e)}	Susceptibilitate magnetică δ, uem/g	329			
	Intensitate a câmpului magnetic H, Oe	5260			

a) Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30 - 580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/min; T_i, T_m, T_f - temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică; ΔW - pierderi în greutate pe intervalul T_i - T_f.

b) Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH=7,2; 25°C; 48 h.

c) Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei.

d) Determinat la pH 5,5 și 25°C.

e) Determinată pe un magnetometru cu vibrație, proba fiind înglobată în ceară, pentru a se evita vibrațiile.

Din analiza rezultatelor, se observă că descompunerea termică a copolimerului sintetizat P(VTOxSU-HEMA-GMA) cu ferită încapsulată se realizează într-o singură treaptă, cu temperatura inițială a procesului cu aproximativ 7% mai mare, comparativ cu varianta de copolimer sintetizat conform exemplului 1, temperatura vitezei maxime și temperatura finală ne reprezentând diferențe semnificative între valori cu varianta de la exemplul 1. Gradul de umflare la echilibru ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active (senzor responsive și bioactive) manifestă o creștere cu aproximativ 20%, comparativ cu varianta de la exemplul 1, ceea ce reflectă formarea unei structuri polimerice cu porozitate mai mare. Celelalte caracteristici (diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta, conductivitatea electrică, susceptibilitatea magnetică pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic) se mențin în domeniul de valori înregistrate pentru varianta din exemplul 1.

RO 125752 B1

Revendicare

1

3

5

7

9

11

Procedeu de obținere a unui compozit magnetic, sub formă de microparticule de copolimer, pe bază de orto spiro esteri și monomeri metacrilici și ferită încapsulată, **caracterizat prin aceea că**, în prima etapă, are loc dispersarea 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5]undecanului în prezența de dodecilbenzensulfonat de sodiu și ferită sub formă de ferrofluid stabilizat de concentrație 2,8%, în proporție de 3,73% față de polimer, în apă, sub agitare la 70°C, după care, în a doua etapă, se adaugă inițiator azoizobutironutril, dispersat în metacrilat de 2-hidroxietyl sau într-un amestec de metacrilat de 2-hidroxietyl și metacrilat de glicidil și apă, astfel încât conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 8%, continuând reacția de copolimerizare timp de 6 h, după care produsul este purificat și liofilizat.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 324/2012