



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00943**

(22) Data de depozit: **23/09/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2018** BOPI nr. **2/2018**

(41) Data publicării cererii:
29/06/2012 BOPI nr. **6/2012**

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

(72) Inventatori:
• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,
IS, RO;**

• **CHIRIAC AURICA,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,
IAȘI, IS, RO;**
• **NISTOR 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:
**RO 125751 A1; US 20090155183 A1;
US 5451613**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNUI GEL SENSIBIL
LA STIMULI EXTERNI**



RO 127513 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui gel sensibil la stimuli externi printr-o
2 reacție de copolimerizare, concomitent cu reticularea unui monomer metacrilic cu un spiro-
3 ortoester utilizat drept comonomer, pentru constituirea unei structuri polimerice, pentru înglo-
4 barea unor substanțe ce răspund la stimuli (termic, electric, pH, magnetic, biologic), în vederea
5 obținerii de sisteme cu caracteristici de senzor, sau ca matrice pentru fixarea de substanțe
6 bioactive sau ferită în biomateriale.

7 Sinteza gelurilor sensibile la stimuli externi, cu caracteristici proiectate pentru anumite
8 aplicabilități, ca matrice, cu capacitatea de a îngloba substanțe active sau bioactive, a căpătat
9 în ultimii ani o atenție deosebită în contextul cercetării sistemelor miniaturizate tip senzor, sau
10 cu eliberare controlată a agenților terapeutici.

11 Gelul este o entitate materială cu o structură tridimensională, formată din structuri
12 macromoleculare capabile a se umfla într-un anumit solvent fără a se dizolva în acesta, cu
13 proprietăți intermediare lichidelor și solidelor. În general, cantitatea de solvent încorporat repre-
14 zintă mai mult de 20% din greutatea totală a gelului. În cazul în care conținutul de solvent
15 depășește 95% din greutatea totală, gelul devine o structură superabsorbantă. Particularitățile
16 gelurilor, comparativ cu alte tipuri de materiale polimerice, sunt: au volum și formă proprie; sunt,
17 în general, medii transparente (incolore sau colorate); sub acțiunea căldurii (uscarea), permit o
18 pierdere accentuată de masă (solvent), însoțită de o contracție puternică a volumului; la soli-
19 citările mecanice reduse au un comportament elastic pronunțat; la eforturi de comprimare de
20 volum au loc contracția volumului și creșterea densității. Aceste caracteristici remarcabile
21 conferă gelurilor utilizarea cu succes în medicină și farmacie, pentru eliberare controlată a
22 medicamentelor și regenerare tisulară, în domeniul biosenzorilor.

23 Exemple de utilizări relativ curente ale gelurilor în medicină și farmacie sunt lentilele de
24 contact, pansamentele pentru vindecarea arsurilor sau ale altor răni dificil de vindecat, plasturi
25 aplicabili pe piele, pentru eliberarea controlată de diverse medicamente, etc. Alte potențiale
26 aplicații sunt: materiale pentru tendoane artificiale, membrane pentru rinichi artificiali, cartilaje
27 articulare, piele artificială, materiale pentru înlocuirea coardelor vocale. Pentru ca structura tri-
28 dimensională a gelului să fie menținută, compusul macromolecular de bază trebuie reticulat
29 chimic (utilizând un agent de reticulare ce realizează legături chimice ireversibile între lanțurile
30 polimere) sau fizic (caz în care între lanțurile polimerice se formează legături necovalente, cum
31 ar fi: legături Van der Waals, legături de hidrogen sau interacțiuni hidrofili/hidrofobe, rezultând
32 în cele mai multe cazuri geluri reversibile). Așa cum s-a menționat, gelurile pot fi proiectate să-și
33 modifice proprietățile sub acțiunea unui stimul. Aceste geluri sensibile la stimuli, atât perma-
34 nente, cât și reversibile, suferă o modificare drastică a volumului în stare gonflată, ca răspuns
35 la acțiunea stimulilor din mediul înconjurător. Ca potențiale aplicații ale acestor geluri men-
36 ționăm obținerea biosenzorilor și a structurilor cu eliberare controlată a medicamentelor.

37 Pentru sistemele de eliberare controlată a medicamentelor, sunt necesare materiale poli-
38 merice (cu porozitate internă minimă, care să asigure o distribuție uniformă a medicamentului
39 în matrice, cu contact particulă-particulă minim) și metode de sinteză care să producă dis-
40 pozitivă capabile să aibă profil de eliberare corespunzător: tip liniar, fără descompunerea
41 principiului bioactiv.

42 Poli(ortoesterei) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu
43 catenă macromoleculară cu legături chimice labile hidrolitic, în care degradarea polimerului
44 poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța activă în matrice. În catena polimerului
45 există legături esterice în poziție *orto-*, relativ stabile la pH neutru, dar care hidrolizează pro-
46 gresiv mai rapid, cu descreșterea pH-ului mediului înconjurător. Eliberarea unui principiu activ
47 dintr-o astfel de matrice polimerică poate avea loc atât prin erodare, cât și prin difuzie. Hidro-
fobia ridicată și impermeabilitatea la apă a matricei reduc penetrarea apei în masă, permițând

degradarea hidrolitică doar la suprafață. Reglarea vitezei de degradare se poate controla prin folosire de dioli cu diferite lungimi ale lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de excipienți acizi sau bazici. Astfel, în funcție de viteza de erodare, structurile polimerice încărcate cu compus bioactiv pot elibera medicamentul cu viteză constantă, fără întreruperi semnificative. Totodată, selectarea unui derivat spiro-ortoester, cu o anumită configurație a diolului inițial, conduce la capacitatea de a regla proprietățile termice și mecanice. Un diol rigid va genera un material cu temperatură de tranziție sticloasă T_g mare, în timp ce diolii flexibili produc materiale cu T_g scăzut, ușor prelucrabili la temperatura camerei. În acest sens, poli(ortoesterii) pot fi dispozitive solide sau semisolide. Avantajul este că, utilizând ca agent de reticulare un derivat spiro-ortoesteric, se pot obține geluri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată, și cu sensibilitate la pH.

În literatura de specialitate sunt prezentate aplicații ale derivaților care includ spiro-ortoesteri, ca și comonomeri în procese de polimerizare, pentru compoziții fără contractare, rășini de turnare, emailuri, lianți pentru carburanți solizi, materiale de amprentare, și cu expansiune pozitivă în polimerizare pentru: compozite dentare pentru umplutură, turnări de precizie, adezivi cu rezistență ridicată, materiale plastice pretensionate, elastomeri de etanșare. În structura chimică a spiro-ortoesterilor se identifică patru atomi de oxigen legați la un atom de carbon, cu atomul de carbon comun la două cicluri. Expansiunea spiro-ortoesterilor în polimerizare este atribuită deschiderii ciclului spiro, cu ruperea a două legături covalente, și formarea unei noi legături.

Există studii de analiză a biocompatibilității și toxicității *in vitro* și *in vivo* a unor sisteme pe bază de rășini epoxi și monomeri derivați spiro-ortoesteri, expandabili în reacțiile de polimerizare cu fotoinițiere, și utilizarea potențială a acestora pentru compozite dentare. În cazul izomerilor cu configurație cis/cis, cis/trans și trans/trans ai 2,3,8,9-di(tetrametilen)-1,5,7,11-tetraoxaspiro-[5,5]undecanului, s-a identificat o expansiune de 3,5% la homopolimerizare, și proprietăți acceptabile de citotoxicitate și genotoxicitate, făcându-i candidați promițători ca matrice pentru materiale biocompozite.

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

Poli(2-hidroxietil metacrilatul) (PHEMA) este un polimer biocompatibil, nebiodegradabil, ce intră în compoziția matricelor pentru încapsularea de substanțe active cu caracter terapeutic sau responsiv la schimbări de parametri fizici. 2-hidroxietil metacrilatul (HEMA) este utilizat cu succes în obținerea de hidrogeluri cu aplicații biomedicale deoarece atât homopolimerul, cât și copolimerii pe bază de metacrilat de 2-hidroxietil sunt materiale hidrofile care, după imbițiția cu apă până la o stare de echilibru, se comportă ca un gel elastic. În această formă sunt cunoscute sub numele de hidrogel. PHEMA s-a descoperit și brevetat în 1934, iar proprietățile de absorbție ale apei au fost observate încă din 1951, când PHEMA a fost recunoscut ca un biomaterial polimeric promițător. Prima și cea mai de succes aplicație a hidrogelurilor pe bază de metacrilat de 2-hidroxietil au fost lentilele de contact hidrofile, cu rezultate clinice excelente. Astăzi hidrogelurile pe bază de polimeri ai HEMA au multiple aplicații biomedicale. PHEMA nu se degradează în condiții fiziologice, degradarea realizându-se prin reacție cu agenți degradabili - dextranul - și tratare enzimatică ulterioară.

Hidrogelurile polimerice pe bază de 2-hidroxietil metacrilat au fost obținute prin polimerizare radicalică în apă, utilizând persulfat de amoniu și metabisulfid de sodiu, sau persulfat de amoniu și acid ascorbic, ca sistem de inițiere redox. Ca agent de reticulare s-au utilizat: etilenglicol, tetraetilen glicol dimetacrilat sau metilen *bis*-acrilamidă. Gelurile obținute sunt

RO 127513 B1

1 transparente și au structură poroasă, cu un diametrul mediu al porilor de 7...13 μm. Câteva
rețete ale unor hidrogeluri obținute timpuriu se regăsesc în brevetele: **US 3640741** (1972);
3 **US 4002173** (1977); **US 4525527** (1985); **US 4495313** (1981); **US 4889664** (1989);
US 5039459 (1991); **US 5154713** (1992); **US 5338766** (1994). Brevetul **US 5451613** (1995)
5 propune o metodă de obținere a unui hidrogel superabsorbant, prin reticularea metacrilatului
de 2-hidroxietil în prezența unui agent de expandare (carbonat). Produsul obținut este un
7 hidrogel microcelular cu caracter superabsorbant, utilizat în domeniul biomedical.

Brevetul **US 5905124** (1997) descrie o metodă de obținere a unui hidrogel pe bază de
9 2-hidroxietil metacrilat, cu aplicabilitate în obținerea de lentile de contact moi. Hidrogelul se
obține prin polimerizarea 2-hidroxietil metacrilatului cu un derivat halogenic. Brevetul
11 **US 2001/0044482** prezintă prepararea unui hidrogel cu aplicabilitate în obținerea lentilelor de
contact, prin polimerizarea derivaților de alchil (metil) acrilati de tipul 2-hidroxietil metacrilat,
13 utilizând un agent de reticulare multifuncțional, și un sistem de inițiere fizică prin iradiere UV sau
termică. S-a constatat că activitatea biologică ulterioară depinde de introducerea colagenului
15 în rețeaua preformată sau direct în timpul procesului de polimerizare.

Poli(ortoesterii) sunt prezentați în literatura de specialitate pentru aplicații biomedicale
17 (dispozitive de eliberare controlată a substanțelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile).
Aceștia încorporează diferite tipuri de dioli în catena principală, care conferă în mod predictibil
19 bioerodabilitate. De asemenea, poli(ortoesterii) sunt utilizați ca și coparticipanți în procese de
polimerizare, pentru diminuarea împachetărilor lanțurilor polimerice, și generarea de rețele
21 „afinate” pentru compușii macromoleculari.

În brevetele **US 3621034** (1971), **US 3161619** (1964), **US 3968084** (1976) se prezintă
23 sinteza de derivați de tetraoxaspiro [5,5] undecan și utilizarea acestora ca agenți de stabilizare
la degradarea oxidativă și termică, sau de tratare în scopul obținerii de rășini epoxidice
25 reticulate. Procedeele prezentate au dezavantajul că, din cauza caracterului exoterm al reacției
de tratare, durata de depozitare (păstrare) este redusă, iar amestecarea nu este posibilă decât
27 la scurt timp, și ulterior este dificilă prelucrarea în stare omogenă. Brevetul **WO/1995/003310**
se referă la o compoziție pe bază de spiro-ortoester ca material de formare, etanșare, adeziv
29 și acoperire, dar și ca material pentru filme de protecție sau de formare a imaginilor (cerneluri
sau spacer pentru ecrane sensibile la atingere), cu rezistență termică și raport de expansiune
31 volumetrică mare în urma reacției de tratare, cu contractare redusă, aplicabilă în domenii în care
acuratețea dimensională este strictă.

Utilizarea spiro-ortoesterilor în compoziții reticulabile, ca auxiliar de tratare, este descris
33 în brevetele **US 6231978** (1999), **6191230** (1999) și **6127482** (1999). În **US 2009/0312466** se
prezintă utilizarea unui derivat spiro-ortoesteric (2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5]undecan-dietanol)
35 ca stabilizator pentru compoziții pe bază de rășini poliactalice.

Interesul în sinteza de polimeri sintetici biodegradabili pentru eliberarea controlată a
37 agenților terapeutici este evidențiat de numeroase brevete, care includ și poli(ortoesteri)
biodegradabili sau bioerodabili, hidrofobi, și care asigură matricea în compoziții bioactive pentru
39 administrarea cu viteză controlată a medicamentului. Astfel de compuși sunt prezentați în
brevetele **US 4093709** (1978), **4131648** (1978), **4138344** (1979) și **4180646** (1979).

În **US 2008/0033140** (2008) poli(ortoesterii) ca și compuși biodegradabili, și compozițiile
43 ce includ acești polimeri sunt recomandați pentru compoziții farmaceutice, cu viteză apreciabilă
de hidroliză (utilă în aplicații care necesită biodegradare și/sau bioerodare), fără a fi necesară
45 doparea cu substanțe bazice sau acide (de exemplu, lactide și/sau glicolide), pentru a stimula
hidroliza.

RO 127513 B1

US 7070590 (2006) prezintă compoziții de eliberare controlată de medicamente care includ un microcip, formate dintr-un substrat cu cel puțin două rezervoare și un sistem de eliberare bioerodabil, care poate fi un poli(ortoester) prezent în rezervoare. Moleculele bioactive sunt eliberate din rezervoare în mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervorului.

Există referințe bibliografice în literatura de brevet, care se referă și la aplicarea poli(ortoesterilor) în compoziții destinate matricelor polimerice, și care intră în structura senzorilor. **US 2008/0131909** se referă la senzori selectivi ionici, care permit măsurarea selectivă a ionilor de Na⁺, K⁺, Cl⁻. Senzorul cuprinde elemente care sunt dispuse într-o matrice polimerică ce poate fi pe bază de poli(ortoesteri).

US 2009/0155183 descrie o structură senzitivă pentru detecția de dioli și carbohidrați, de exemplu, glucoza, matricea polimerică include poli(ortoesteri), o componentă chelatoare ce leagă analitul, și o componentă care emite sau absoarbe fotoni de o anumită lungime de undă, în prezența sau absența analitului.

Brevetul **RO125751 A1** descrie un procedeu de obținere a unui copolimer în dispersie apoasă, prin reacția de copolimerizare a 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5]undecanului cu 2-hidroxietil metacrilat, în prezență de dodecilbenzensulfonat de sodiu și azoizobutironitril, în mediu apos, rezultând un copolimer care este utilizat pentru înglobarea de substanțe sensibile la modificarea unui stimul în sisteme de tip senzor, sau pentru fixarea de substanțe bioactive sau ferită în biomateriale.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui procedeu simplu și eficient pentru obținerea unui gel cu proprietăți îmbunătățite pentru utilizare ca matrice polimerică pentru senzori și biomateriale.

Procedeul de sinteză al unui gel sensibil la stimuli externi, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că are loc reacția de copolimerizare și reticulare a 98,04...90,90% 2-hidroxietil metacrilat cu 1,96...9,1% 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5]undecan în etilenglicol, ca mediu de reacție, în prezență de 10,9% persulfat de amoniu ca soluție apoasă, 1% ca inițiator și 0,15% N,N,N',N'-tetrametiletildiamină ca accelerator, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 8%, în regim staționar la temperatura camerei, timp de 24 h, și purificarea repetată cu apă distilată în exces, și liofilizare la final a structurii polimerice.

Gelul polimeric cu conținut de 1% agent de reticulare, obținut prin procedeul de sinteză conform invenției, este caracterizat printr-o temperatură inițială de descompunere de 345°C, o temperatură corespunzătoare vitezei maxime de pierdere în greutate de 372°C, și o temperatură finală de 426°C, și un grad de umflare la echilibru de 38,40% la pH 7,4 și 22°C, 39,33% la pH 5,5 și 22°C, 46,01% la pH 7,4 și 37°C, și, respectiv, 33,01% la pH 5,5 și 37°C.

Gelul polimeric cu conținut de 5% agent de reticulare, obținut prin procedeul de sinteză conform invenției, este caracterizat printr-o temperatură inițială de descompunere de 320°C, o temperatură corespunzătoare vitezei maxime de pierdere în greutate de 407°C, și o temperatură finală de 446°C, cât și un grad de umflare la echilibru de 40,02% la pH 7,4 și 22°C, 38% la pH 5,5 și 22°C, 47,96% la pH 7,4 și 37°C, și, respectiv, 45% la pH 5,5 și 37°C.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu ecologic, fără emanații toxice;
- se realizează la temperatura camerei;
- este simplu de realizat și aplicat pe instalații existente, sigur în exploatare;
- necesită un număr redus de faze tehnologice;

RO 127513 B1

1 - prin selectarea spiro-ortoesterului cu o anumită configurație a diolului se pot obține
geluri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată,
3 și cu sensibilitate la pH;

5 - prezența segmentelor hidrofille și hidrofobe în structura copolimerului asigură condiții
mai bune pentru: retenția compusului bioactiv, activitatea și cinetica de eliberare a principiilor
active înglobate, cât și pentru prevenirea agregării acestora;

7 - selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii porilor
și a porozității, respectiv, o capacitate de adsorbție reglabilă a solventului (apă, etilenglicol etc.).

9 Se dau în continuare două exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1

11 2-hidroxietil metacrilat (HEMA) (1 g, corespunzător 0,0077 mmoli) și 3,9-divinil-2,4,8,10-
tetra-oxaspiro[5.5] undecan (U) (0,02...0,1 g corespunzător 0,095...0,47 mmoli, respectiv,
13 1...5%) se dizolvă în 22 ml etilenglicol, ca mediu de reacție. Apoi se adaugă persulfatul de
amoniu ca inițiator (1,2 ml soluție apoasă 1%, 0,12 g corespunzător la 0,526 mmoli) și
15 N,N,N',N'-tetrametil-etilen-diamină ca accelerator (0,0016 g corespunzător la 0,014 mmoli).
Soluția se agită până la omogenizarea completă a componentelor, apoi se pune într-un vas de
17 testare tip eprubetă, cu diametru maxim de 10 mm și înălțime de 10...15 cm. Reacția se des-
fășoară în regim staționar la temperatura camerei, 25°C, timp de 24 h, pentru definitivarea
19 reacției de copolimerizare și maturarea gelului obținut. În final, gelul astfel obținut se scoate din
vasul de testare și se spală repetat cu cantități mari de apă distilată, pentru îndepărtarea mono-
21 merilor nereacționați, și a auxiliarelor folosiți în sinteză. Spălarea se realizează până când ana-
liza prin spectroscopie UV a apelor reziduale nu indică prezența monomerilor sau a auxiliarelor
23 din reacție. Urmează evaporarea în vid de 40 mbar și la temperatură scăzută de -50°C prin
liofilizare, timp de 24 h. Copolimerul se păstrează în exsicator de vid, în vederea analizelor și
25 a prelucrării ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori,
ferită).

27 În legătură cu cerințele impuse de aplicabilitatea ca matrice pentru obținerea de senzori
sau biomateriale, gelul sintetizat este testat din punct de vedere al stabilității termice și al
29 capacității de adsorbție/încapsulare de substanțe active, prin evaluarea gradului de umflare. În
tabelul 1 sunt prezentate datele de analiză termogravimetrică (intervale de descompunere,
31 temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura
finală de descompunere, masa reziduală) și gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori
33 de pH ale solventului, și temperatura mediului.

Analizând rezultatele, se observă că, în intervalul de descompunere termică, copolimerul
35 sintetizat p(HEMA/U_1%) și p(HEMA/U_5%), spre deosebire de homopolimerul p(HEMA),
prezintă două trepte de descompunere, a doua etapă decurge cu pierderi în greutate mai mici,
37 respectiv, reziduu mai mare, comparativ cu homopolimerul. Prezența spiro-acetalului afectează
în sens pozitiv stabilitatea termică, observându-se în cazul p(HEMA/U_5%) o creștere a T_{max}
39 cu aproximativ 40°C, comparativ cu homopolimerul, și, respectiv, a doua variantă de reticulant
clasic - EGDMA - prezentată în exemplul 2 (exemplu de referință). Temperatura finală de
41 descompunere crește, de asemenea, în cazul compușilor reticulați cu U.

Gradul de umflare la echilibru ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active
43 (senzor responsiv și bioactiv) manifestă o creștere cu aproximativ 20% pentru p(HEMA/U_5%),
comparativ cu p(HEMA).

Unele proprietăți fizice ale gelului sintetizat p(HEMA/U)
comparativ cu homopolimerul p(HEMA)

Proba	Analiza termică ^{a)}							Grad umflare la echilibru, % ^{b)}			
	Prima etapă de descompunere			A doua etapă de descompunere			Masa reziduală %	22 °C		37 °C	
	Ti°C	Tm°C	Tf°C	Ti°C	Tm°C	Tf°C		pH 7,4	pH 5,5	pH 7,4	pH 5,5
pHEMA	-	-	-	332	362	415	1	32	34	40	30
p(HEMA/U_1%)	-	-	-	345	372	426	83	38,40	39,33	46,01	33,01
p(HEMA/U_5%)	31,85	34,89	35,23	391	407	446	1,94	40,02	38	47,96	45

a) - Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30...580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/min. Ti, Tm, Tf indică temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și, respectiv, temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică.

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 = 7,4 și pH = 5,5, la 22°C, respectiv, 37°C; 48 h.

Exemplul de referință

În vederea evidențierii avantajelor utilizării unui spiro-acetal ca agent de reticulare, exemplul 2 este un exemplu de referință, care descrie o reacție ce utilizează un agent de reticulare clasic etilenglicol dimetacrilat (EGDMA). Se folosesc aceeași instalație, aceiași parametri și condiții de sinteză și mod de lucru ca în exemplul 1, cu deosebirea că se alimentează 2-hidroxietil metacrilat - HEMA (1 g, corespunzător 0,0077 mmoli) și etilenglicol dimetacrilat (0,02...0,1 g corespunzător 0,1...0,5 mmoli respectiv 1...5%) dizolvați în 22 ml etilenglicol. Apoi se adaugă persulfatul de amoniu (1,2 ml soluție apoasă 1%, 0,12 g corespunzător la 0,526 mmoli) și N,N,N',N'-tetrametiletildiamină (0,0016 g corespunzător la 0,014 mmoli). Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 8%. În legătură cu cerințele impuse de aplicabilitatea ca matrice pentru obținerea de senzori sau biomateriale, copolimerul sintetizat este testat din punct de vedere al stabilității termice și al capacității de adsorbție/încapsulare de substanțe active. În tabelul 2 sunt înregistrate datele de analiză termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere și masa reziduală) și gradul de umflare la echilibru, pentru copolimerul sintetizat P(HEMA/EGDMA_1%), respectiv, P(HEMA/EGDMA_5%).

Unele proprietăți fizice ale gelului sintetizat p(HEMA/EGDMA)
comparativ cu homopolimerul p(HEMA)

Proba	Analiza termică ^{a)}							Grad umflare la echilibru, % ^{b)}			
	Prima etapă de descompunere			A doua etapă de descompunere			Masa reziduală %	22 °C		37 °C	
	Ti°C	Tm°C	Tf°C	Ti°C	Tm°C	Tf°C		pH 7,4	pH 5,5	pH 7,4	pH 5,5
pHEMA	-	-	-	332	362	415	0,1	32	34	40	30
p(HEMA/EGDMA_1%)	218	238	275	335	366	454	0,09	35,68	28,57	39,64	36,40

RO 127513 B1

Tabelul 2 (continuare)

Proba	Analiza termică ^{a)}						Grad umflare la echilibru, % ^{b)}				
	Prima etapă de descompunere			A doua etapă de descompunere			Masa reziduală %	22 °C		37 °C	
	Ti°C	Tm°C	Tf°C	Ti°C	Tm°C	Tf°C		pH 7,4	pH 5,5	pH 7,4	pH 5,5
p(HEMA/EGDMA_5%)	141	208,6	242,5	335,5	368	434,3	0,76	40,02	38	34,22	39,38

a) - Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30...580°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/min. Ti, Tm, Tf indică temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și, respectiv, temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică.

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 = 7,4 și pH = 5,5, la 22°C, respectiv, 37°C; 48 h.

Analizând rezultatele, se observă că, în intervalul de descompunere termică, copolimerii sintetizați p(HEMA/EGDMA_1%) și p(HEMA/EGDMA_5%), spre deosebire de homopolimerul p(HEMA), prezintă două trepte de descompunere; a doua etapă decurge cu pierderi în greutate mai mici, respectiv, reziduu mai mare, comparativ cu homopolimerul. Prezența EGDMA afectează în sens pozitiv stabilitatea termică, dar nu atât de evident ca în cazul exemplului 1. Temperatura finală de descompunere crește, de asemenea, și în cazul compușilor reticulați cu EGDMA. Gradul de umflare la echilibru, ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active (structura senzitivă, respectiv, compus bioactiv), manifestă o creștere cu aproximativ 20% pentru p(HEMA/EGDMA_5%), comparativ cu p(HEMA).

1. Procedeu de sinteză a unui gel sensibil la stimuli externi, **caracterizat prin aceea că** are loc reacția de copolimerizare și reticulare a 98,04...90,90% 2-hidroxietil metacrilat cu 1,96...9,1% 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan în etilenglicol, ca mediu de reacție, în prezență de 10,9% persulfat de amoniu ca soluție apoasă, 1% ca inițiator și 0,15% N,N,N',N'-tetrametiletildiamină ca accelerator, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 8%, în regim staționar la temperatura camerei, timp de 24 h, și purificarea repetată cu apă distilată în exces, și liofilizare la final a structurii polimerice.

2. Gel polimeric cu conținut de 1% agent de reticulare obținut prin procedeul de sinteză definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** are temperatura inițială de descompunere de 345°C, temperatura corespunzătoare vitezei maxime de pierdere în greutate de 372°C, și temperatura finală de 426°C, și un grad de umflare la echilibru de 38,40% la pH 7,4 și 22°C, 39,33% la pH 5,5 și 22°C, 46,01% la pH 7,4 și 37°C, și, respectiv, 33,01% la pH 5,5 și 37°C.

3. Gel polimeric cu conținut de 5% agent de reticulare obținut prin procedeul de sinteză definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** are temperatură inițială de descompunere de 320°C, temperatura corespunzătoare vitezei maxime de pierdere în greutate de 407°C, și temperatura finală de 446°C, cât și un grad de umflare la echilibru de 40,02% la pH 7,4 și 22°C, 38% la pH 5,5 și 22°C, 47,96% la pH 7,4 și 37°C, și, respectiv, 45% la pH 5,5 și 37°C.

