



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **23.09.2011**

(41) Data publicării cererii:  
**29.06.2012** BOPI nr. **6/2012**

(71) Solicitant:  
• **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 P. AURICA,  
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,  
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**

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

(57) Rezumat:

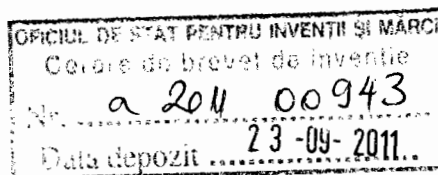
Invenția se referă la o compoziție polimerică, aplicabilă pentru realizarea unor sisteme tip senzor. Compoziția conform invenției se obține prin reacția de copolimerizare, concomitent cu reticularea, a 0,0077 moli 2-hidroxietyl metacrilat, 0,095...0,47 moli 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan, în etilenglicol, ca mediu de reacție, în prezența a 0,526 moli persulfat de amoniu, sub formă de soluție apoasă 1%, ca inițiator, și a 0,014 moli N, N, N', N'- tetrametiletildiamină, ca accelerator, pentru un conținut teoretic de substanță

solidă de maximum 8%, în regim staționar de temperatură de 25°C, timp de 24 h, după purificare prin spălare repetată cu apă distilată și liofilizare rezultând un polimer cu structură de tip gel, având caracteristicile temperaturii inițiale de descompunere, ale temperaturii de viteză maximă de pierdere în greutate și ale temperaturii finale, precum și ale gradului de umflare la echilibru în funcție de raportul monomerilor.

Revendicări: 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





## PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI GEL SENSIBIL LA STIMULI EXTERNI

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui gel sensibil la stimuli externi printr-o reacție de copolimerizare concomitentă cu reticulare a unui monomer metacrilic cu un spiro-ortoester, utilizat ca și comonomer pentru constituirea unei structuri polimere, pentru înglobare de substanțe responsive la stimuli (termic, electric, pH, magnetic, biologic) în vederea obținerii de sisteme cu caracteristici de senzor, sau ca matrice pentru fixarea de substanțe bioactive sau ferită în biomateriale.

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

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

Exemple de utilizări relativ curente ale gelurilor în medicina și farmacie sunt lentilele de contact, pansamentele pentru vindecarea arsurilor sau ale altor rani dificil de vindecat, plasturi aplicabili pe piele pentru eliberarea controlată de diverse medicamente, etc. Alte potențiale aplicații sunt: materiale pentru tendoane artificiale, membrane pentru rinichi artificiali, cartilaje articulare, piele artificială, materiale pentru înlocuirea coardelor vocale.

Pentru ca structura tridimensională a gelului să fie menținută compusul macromolecular de bază trebuie reticulat, fie chimic (utilizând un agent de reticulare care realizează legături

chimice ireversibile între lanțurile polimere), sau fizic (în care caz între lanțurile polimerice se formează legături necovalente cum ar fi: legături Van der Waals, legături de hidrogen sau interacțiuni hidrofil/hidrofobe rezultând în cele mai multe cazuri geluri reversibile).

Așa cum s-a menționat gelurile pot fi proiectate să-și modifice proprietățile sub acțiunea unui stimul. Aceste geluri sensibile la stimuli, permanente cât și reversibile, suferă o modificare drastică a volumului în stare gonflata, ca răspuns la acțiunea stimulilor din mediul înconjurător. Ca potențiale aplicații ale acestor geluri menționăm obținerea biosenzorilor și a structurilor cu eliberare controlată a medicamentelor.

Pentru sisteme de eliberare controlată a medicamentelor, sunt necesare materiale polimere (cu porozitate internă minimă care să asigure o distribuție uniformă a medicamentului în matrice, cu contact particulă-particulă minim) și metode de sinteză care să producă dispozitive capabile să aibă profil de eliberare corespunzătoare: tip liniar, fără descompunerea principiului bioactiv.

Poli(ortoesterii) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu catenă macromoleculară cu legături chimice labile hidrolitic, în care degradarea polimerului poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța activă în matrice. În catena polimerului există legături esterice în poziție orto-, relativ stabile la pH neutru, dar care hidrolizează progresiv mai rapid cu descreșterea pH-ului mediului înconjurător. Eliberarea unui principiu activ dintr-o astfel de matrice polimerică poate avea loc atât prin erodare cât și prin difuzie. Hidrofobia ridicată și impermeabilitatea la apă a matricii reduc penetrarea apei în masă, permițând degradarea hidrolitică doar la suprafață. Reglarea vitezei de degradare se poate controla prin folosirea diolilor cu diferite lungimi ale lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de excipienți acizi sau bazici. Astfel, 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-ortoestic 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-ortoesterii 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 lor potențială 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 matrici 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(metacrilatul de 2-hidroxietyl) - PHEMA este un polimer biocompatibil, nebiodegradabil, ce intră în compoziția matricilor pentru încapsularea de substanțe active cu caracter terapeutic sau sensibil la schimbări de parametri fizici. 2-hidroxietyl metacrilat-ul (HEMA) este utilizat cu succes în obținerea de hidrogeluri cu aplicații medicale deoarece atât homopolimerul cât și copolimerii pe bază de metacrilat de 2-hidroxietyl 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 patentat 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-hidroxietyl au fost lentilele de contact hidrofile, cu rezultate clinice excelente. Astăzi hidrogelurile pe bază de polimeri ai HEMA au multiple aplicații medicale. 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 metacrilat de 2-hidroxietyl 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 transparente și au structură poroasă cu un diametrul mediu al porilor 7 - 13  $\mu\text{m}$ . Câteva rețete ale unor hidrogeluri obținute timpuriu se regăsesc în brevetele: US Pat 3640741 (1972); US Pat 4002173 (1977); US Pat 4525527 (1985); US Pat 4495313 (1981); US Pat 4889664 (1989); US Pat 5039459 (1991); US Pat 5154713 (1992); US Pat 5338766 (1994).

Brevetul US Pat 5451613 (1995) 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 hidrogel microcelular cu caracter superabsorbant utilizat în domeniul biomedical.

Brevetul US Pat 5905124 (1997) descrie o metodă de obținere a unui hidrogel pe bază de 2-hidroxietil metacrilat cu aplicabilitate în obținerea de lentile de contact moi. Hidrogelul se obține prin polimerizarea 2-hidroxietil metacrilat-ului cu un derivat halogenic.

Brevetul US Pat-A 2001/0044482 prezintă prepararea unui hidrogel cu aplicabilitate în obținerea lentilelor de contact prin polimerizarea derivaților de alchil (metil) acriilați de tipul 2-hidroxietil metacrilat 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 în rețeaua preformată sau direct în timpul procesului de polimerizare.

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

În brevetele US Pat 3621034 (1971), US Pat 3161619 (1964), US Pat 3968084 (1976) se prezintă sinteza de derivați de tetraoxaspiro [5,5] undecan și utilizarea lor ca agenți de stabilizare la degradarea oxidativă și termică, sau de tratare în scopul obținerii de rășini epoxidice reticulate. Procedeele prezentate au dezavantajul că datorită caracterului exoterm al reacției de tratare, durata de depozitare (păstrare) este redusă, iar amestecarea nu este posibilă decât 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 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 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 în brevetele US Pat 6231978 (1999), 6191230 (1999) și 6127482 (1999). În US Pat 2009/0312466 se prezintă utilizarea unui derivat spiro-ortoestic (2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5] undecan)-dietanol ca stabilizator pentru compoziții pe bază de rășini poliactalice.

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

În US Pat 2008 / 0033140 (2008) poli(ortoestri) ca și compuși biodegradabili și compozițiile 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 doparea cu substanțe bazice sau acide (ex. lactide și/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza.

US Pat 7070590 (2006) prezintă compoziții de eliberare controlată de medicamente și 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 patente care se referă și la aplicarea poli(ortoesterilor) în compoziții destinate matricilor polimerice și care intră în structura senzorilor. US Pat Application 2008 / 0131909 se referă la senzori selectivi ionici care permit măsurarea selectivă a ionilor de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Senzorul cuprinde elemente care sunt dispuse într-o matrice polimerică și care poate fi pe bază de poli(ortoestri).

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

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unei reacții de sinteză a unui gel, sensibil la stimuli externi, printr-o reacție de copolimerizare concomitentă cu reticularea unui monomer metacrilic cu un spiro-ortoester – și care extinde gama de matrici polimerice pentru senzori și biomateriale. Proprietățile noului produs obținut sunt comparate cu cele ale unui gel

clasic preparat prin reacția de reticulare a 2-hidroxietil metacrilat-ului cu etilenglicol dimetacrilat (EGDMA).

Procedeul de sinteză al gelului sensibil la stimuli externi conform invenției, se realizează prin copolimerizarea 2-hidroxietil metacrilat-ului (1 g, corespunzător 0.0077 mmoli), la temperatura camerei, la 25° C timp de 24 ore, în regim static, utilizând persulfat de amoniu ca inițiator (0.12 g corespunzător la 0,526 mmoli) și N,N,N',N'-tetrametiletildiamina ca accelerator (0.0016 g corespunzător la 0,014 mmoli), concomitent cu reticularea cu un agent de reticulare de tip spiroacetalic, cum ar fi 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (0,02 – 0,1 g corespunzător 0,095 – 0,47 mmoli) sau cu un agent de reticulare de tip alchilacrilat, ca etilenglicol dimetacrilat (0,02 – 0,1 g corespunzător 0,1 – 0,5 mmoli) în etilenglicol ca mediu de reacție, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%. Raportul gravimetric între 2-hidroxietil metacrilat și agentul de reticulare este cuprins între 10/1 ÷ 50/1.

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.
- 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 și cu sensibilitate la pH.
- Prezența segmentelor hidrofile 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 lor.
- Selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii porilor și a porozității, respectiv o capacitate de adsorbție reglabilă a solventului (apa, etilen glicol, etc.).

Se dau în continuare două exemple de realizare a invenției.

### EXEMPLUL 1

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 g – 0,1 g corespunzător 0,095 – 0,47 mmoli respectiv 1-5%) se dizolvă în 22 ml etilen glicol ca mediu de reacție. Apoi se adauga persulfatul de amoniu ca inițiator (1,2 ml soluție apoasă 1%, 0,12 g corespunzător la 0,526 mmoli) și N,N,N',N'-tetrametil-etilen-diamina 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 testare tip eprubetă cu diametru maxim de 10 mm și înălțime de 10 – 15 cm. Reacția se desfășoară în regim staționar la temperatura camerei, 25°C, timp de 24 ore pentru definitivarea 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 monomerilor nereacționați și a auxiliarelor folosiți în sinteză. Spălarea se realizează până când analiza prin spectroscopie UV a apelor reziduale nu indică prezența monomerilor sau a auxiliarelor din reacție. Urmează evaporarea în vid de 40mbar și la temperatură scăzută de -50°C prin liofilizare, timp de 24 ore. Copolimerul se păstrează în exicator de vid în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori, ferită).

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 capacității de adsorbție / încapsulare de substanțe active prin evaluarea gradului de umflare. În Tabelul 1 sunt prezentate datele de analiza termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, masa reziduală) și gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori de pH ale solventului și temperatura mediului.

Analizând rezultatele, se observă că în intervalul de descompunere termică, copolimerul 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, 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  $T_{max}$  cu aproximativ 40°C comparativ cu homopolimerul și respectiv a doua varianta de reticulant clasic – EGDMA – prezentată în exemplul 2 (Exemplu de referință). Temperatura finală de descompunere crește de asemenea, în cazul compușilor reticulați cu U.



Gradul de umflare la echilibru ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active (senzor responsabil și bioactiv) manifestă o creștere cu aproximativ 20 % pentru p(HEMA-U5%) comparativ cu p(HEMA).

Tabelul 1. Unele proprietăți fizice ale gelului sintetizat p(HEMA/U) comparativ cu homopolimerul p(HEMA)

Proba	Analiza termică <sup>a)</sup>							Grad umflare la echilibru, % <sup>b)</sup>			
	Prima etapa de descompunere			A doua etapa 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-U 1%)	-	-	-	345	372	426	0.83	38.40	39.33	46.01	33.01
p(HEMA-U 5%)	318.5	348.9	352.3	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 grade /minut. 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 ore.

### EXEMPLUL DE REFERINȚĂ

În vederea evidențierii avantajelor induse de utilizarea unui spiro-acetal ca agent de reticulare, Exemplu 2 este un Exemplu de referință ce se referă la o reacție ce utilizează un agent de reticulare clasic etilenglicol dimetacrilat (EGDMA). Se folosește 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 adauga persulfatul de amoniu (1,2 ml soluție apoasă 1%, 0.12 g corespunzător la 0,526 mmoli) și N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0.0016 g corespunzător la 0,014 mmoli). Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maxim 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 analiza 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%).

Tabelul 2. Unele proprietăți fizice ale gelului sintetizat p(HEMA/EGDMA) comparativ cu homopolimerul p(HEMA)

Proba	Analiza termică <sup>a)</sup>							Grad umflare la echilibru, % <sup>b)</sup>			
	Prima etapa de descompunere			A doua etapa de descompunere			Masa reziduală %	22°C		37°C	
	T <sub>i</sub> °C	T <sub>m</sub> °C	T <sub>f</sub> °C	T <sub>i</sub> °C	T <sub>m</sub> °C	T <sub>f</sub> °C		pH 7.4	pH 5.5	pH 7.4	pH 5.5
p(HEMA)	-	-	-	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
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 grade /minut. T<sub>i</sub>, T<sub>m</sub>, T<sub>f</sub> reprezintă temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și 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 ore.

Analizând rezultatele, se observă că în intervalul de descompunere termică, copolimerul sintetizat 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).

**REVENDICĂRI**

1. Procedeu de sinteză al unui gel sensibil la stimuli externi, *caracterizat prin aceea că* se realizează prin reacția de copolimerizare concomitent cu reticularea 2-hidroxietil metacrilat-ului (1 g, corespunzător 0.0077 mmoli) cu 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5] undecan (U) (0,02 – 0,1 g corespunzător 0,095 – 0,47 mmoli) în etilenglicol 22 ml ca mediu de reacție, în prezență de persulfat de amoniu (1,2 ml soluție apoasă 1%, 0.12 g corespunzător la 0,526 mmoli) ca inițiator și N,N,N',N'-tetrametiletildiamina ca accelerator (0.0016 g corespunzător la 0,014 mmoli), pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%, în regim staționar la temperatura camerei, 25°C, timp de 24 ore, și purificarea prin spălare repetată cu apă distilată în exces și liofilizare la final a structurii polimerice.
2. Compoziția polimerică realizată conform revendicării 1, *caracterizată prin aceea că* structura tip gel pe baza de 2-hidroxietil metacrilat și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5] undecan (99/1) prezintă o temperatură inițială de descompunere de ~345°C  $T_i$ , temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate de ~372°C  $T_m$ , și respectiv temperatura finală ~426°C  $T_f$ , cât și respectiv grad de umflare la echilibru de 38.40% (la pH 7.4 și 22°C), respectiv 39.33 (la pH 5.5 și 22°C); de 46.01% (la pH 7.4 și 37°C), respectiv 33.01 (la pH 5.5 și 37°C).
3. Compoziția polimerică realizată conform revendicării 1, *caracterizată prin aceea că* structura tip gel pe baza de 2-hidroxietil metacrilat și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5] undecan (95/5) prezintă o temperatură inițială de descompunere de ~320°C  $T_i$ , temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate de ~407°C  $T_m$ , și respectiv temperatura finală ~446°C  $T_f$ , cât și respectiv grad de umflare la echilibru de 40.02% (la pH 7.4 și 22°C), respectiv 38.00 (la pH 5.5 și 22°C); de 47.96% (la pH 7.4 și 37°C), respectiv 45.00 (la pH 5.5 și 37°C).