



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00371**

(22) Data de depozit: **24.05.2012**

(41) Data publicării cererii:  
**28.06.2013** BOPI nr. **6/2013**

(71) Solicitant:

• INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",  
ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ NR.41 A,  
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:

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

### (54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNEI STRUCTURI POLIMERICE CU SENSIBILITATE TERMICĂ**

(57) Rezumat:

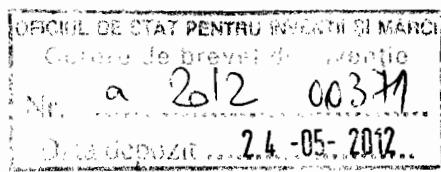
Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unei structuri polimerice cu sensibilitate termică, utilizată ca senzori de temperatură. Procedeul conform invenției constă din reacția de copolimerizare radicalică a N, N-dimetilacrilamidei și a 3,9-divinil -2, 4, 8, 10-tetraoxaspiro [5.5]undecanului în prezență de inițiator peroxid de benzoil, în mediu de reacție

dimetilacrilamidă, pentru un conținut teoretic de substanță solidă de maximum 40%, în regim dinamic, cu agitare magnetică de 240 rpm, la temperatura de 75°C, timp de 8...12 h, urmată la final de purificarea structurii polimerice prin liofilizare.

Revendicări: 1

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 conjunite în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





## PROCEDEU DE SINTEZA A UNEI STRUCTURI POLIMERE CU SENSIBILITATE TERMICA

Inventia se refera la un procedeu de sinteza printr-o reactie de copolimerizare radicalica a unui monomer metacrilic cu un spiro-ortoester, a unei structuri polimere cu sensibilitate termică, in vederea obtinerii unor sisteme cu caracteristici de senzori termici, sau ca matrice pentru inglobarea de substante bioactive cu eliberare controlata a acestora.

Sinteza de structuri polimere sensibile la temperatura, cu caracteristici proiectate pentru anumite aplicabilitati, ca matrici cu capacitatea de a ingloba substante active sau bioactive, a capatat in ultimii ani o atentie deosebita in contextul cercetarii sistemelor miniaturizate tip senzor sau cu eliberare controlata a agentilor terapeutici.

Polimerii sensibili la temperatura sufera o modificare a proprietatilor fizice in prezenta unor stimuli externi de natura termica. Abilitatea de a suferi astfel de modificari ale proprietatilor sub actiunea unor factori externi in general usor de controlat pune aceasta clasa de polimeri in categoria „materialelor inteligente”. Aceasta schimbare a proprietatilor fizice poate fi exploatata intr-o serie de tehnici analitice, in special in separarea chimica. Polimerii termosensibili pot fi utilizati intr-un numar variat de aplicatii biomedicale: eliberare controlata a principiilor active, ingineria tisulara, tehnici moleculare biofuncionale, etc. Aceste structuri polimere manifesta la o anumita temperatura un fenomen de separare din starea de solutie sau solidificare. Acest prag este numit temperatura critică inferioară a solutiei LCST. Astfel, la o valoare a temperaturii sub valoarea temperatură critică inferioară a solutiei polimerii sunt solubili, devenind hidrofobi si insolubili la cresterea temperaturii peste valoarea punctului critic, unde prezinta aspect de gel. Polimerii ce contin un numar mare de grupari hidrofile sunt solubili in apa, in timp ce polimerii care contin mai multe grupari hidrofobe sunt insolubili in apa. Sensibilitatea la temperatura negativa determina o buna solubilitate a polimerilor in apa la temperaturi scazute datorita gruparilor hidrofile; la cresterea temperaturii peste valoarea temperaturii critice datorita intensificarii interactiunilor hidrofobe apare colapsarea, care va determina si o separare de faza in solutia de polimer. Temperatura critică inferioară a solutiei LCST poate fi definita si ca temperatura critica la care solutiile de polimeri prezinta separare de faza. Sub LCST termenul entalpic, ce se datoreaza legaturilor de hidrogen ce apar intre polimeri si moleculele de apa, este responsabil pentru solvirea polimerului. Cand temperatura creste peste LCST, termenul entropic (datorat interactiunilor hidrofobe) domină, determinând

precipitarea polimerilor. LCST a polimerilor in solutii apoase poate fi modulat prin incorporarea de grupe hidrofile sau hidrofobe. Spre exemplu, cand N-isopropil acrilamida (NIPAAm) este copolimerizata cu monomeri hidrofili precum acrilamida (AAm), LCST creste la 45°C cand se incorporeaza 18% AAm, in vreme ce LCST scade la 10°C cand se adauga 40% comonomer hidrofob N-tert-butilacrilamida. Cei mai reprezentativi polimeri ce prezinta LCST apartin familiei poli(acrilamidelor N-substituite). Dintre acestia cel mai investigat este PNIPAAm, deoarece prezinta un LCST aproape de temperatura corpului uman. Alt polimer utilizat in aplicatii biomedicale este poli(N, N'-diethyl acrilamida) ce prezinta un LCST in domeniul de temperatura 26-35 °C. Polimerii ce prezinta LCST au fost testati ca matrici pentru eliberarea controlata a medicamentelor, precum si ca sisteme cu regim pulsatil de eliberare a medicamentelor datorat schimbarilor de temperatura. Pentru obtinerea unor astfel de sisteme, sunt necesare materiale polimere (cu porozitate interna minima care sa asigure o distributie uniforma a medicamentului in matrice, cu contact particula-particula minim) si metode de sinteza care sa produca dispozitive cu profil de eliberare corespunzator, tip liniar, fara descompunerea principiului bioactiv.

Astfel, in cererea de brevet US6103865 (A) — 2000-08-15 se descriu metodele de obtinere a unui polimer pH sensibil ce contine grupe sulfonamide, care produc modificari de proprietati fizice cum ar fi umflarea si solubilitatea, depinzand de pH-ul la care va fi utilizat pentru eliberare controlata, biomaterial, senzor, etc. Polimerii sensibili la pH au fost obtinuti prin introducerea de grupe sulfonamide in diferiti polimeri cu grupe hidrofile ca acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, acid acrilic, N-isopropilacrilamida, sau copolimeri ai acestor monomeri. Aceste polimeri sensibili la pH pot avea structura liniara, pot fi copolimeri grefati, hidrogeluri sau retele polimere interpenetrate.

In cererea de brevet US5057560 (A) — 1991-10-15 se descriu metodele de obtinere a unui copolimer termotrop pe baza de N,N-dimetilacrilamida si metoxi-etil (met)acrilat. Polimerii liniari prezinta in apa o temperatura critica de solubilitate inferioara (LCST) intre 0–70°C. Umflarea in apa a polimerilor reticulati este puternic dependenta de temperatura si gelul prezinta o tranzitie clara de la structura transparenta la structura opaca. Noii polimeri sunt utili in obtinere de sisteme de eliberare a medicamentelor, in procesele de adsorptie si extractie si ca si termometrii calitativi, senzori termici.

Multe solutii de polimeri prezinta punct de turbiditate care apare la o anumita temperatura, peste / sub care polimerii sunt solubili si solutiile sunt clare sau sub / peste care polimerii devin insolubili si solutiile devin opace. In majoritatea sistemelor polimer-solvent solubilitatea descreste cu diminuarea temperaturii, dar in anumite cazuri in care sunt implicati

polimeri polari, apare efectul contrar si polimerii precipita bruse la cresterea temperaturii, temperatura punctului de turbiditate sau LCST. Daca aceasta tranzitie de la clar la opac datorita contractiei apare la o temperatura suficient de joasa si este reversibila, solutiile sau gelurile respective se aplică la obtinerea de sisteme termosensibile pentru eliberarea medicamentelor.

Astfel de solutii polimerice care prezinta tranzitii de faza ce au loc la temperatura joasa au fost prezentate si in brevetele JP85-190444; 85-208336; si 86-66707. Acestea constau in solutii apoase sau geluri de poli(N-isopropil acrilamida) si copolimeri pe baza de N-isopropil acrilamida/N-metilolacrilamida sau copolimeri pe baza de pirolidil sau piperidil acrilamida. In afara de aceste acrilamide se descriu si alti polimeri pe baza de N-iso, N-n-, N-ciclopropilacrilamida si metacrilamidele corespunzatoare ca si N, N-dimetilacrilamida ca acrilamida disubstituita.

In brevetul US 343979 se descrie obtinerea de copolimeri liniari sau sub forma de hidrogeluri pe baza de N, N - dimetilacrilamida (DMA) cu alchil- sau alcoxi-alchil acrilati cu o tranzitie puternica de la clar la opac, dependenta de temperatura si LCST in apa scazut. Astfel copolimerii pe baza de DMA (care este foarte hidrofil, dar a carui homopolimer nu formeaza el singur solutii apoase termoreversibile) in combinații cu metoxietil acrilat sau metacrilat formeaza copolimeri care in solutii apoase sau geluri prezinta LCST si punct de turbiditate dependent de temperatura.

Poli(ortoesterii) sunt o alta clasa de polimeri biocompatibili si bioerodabili, hidrofobi, cu catena macromoleculara cu legaturi chimice labile hidrolitic, in care degradarea polimerului poate fi limitata la suprafata, protejand astfel substanta activa in matrice. In catena polimerului exista legaturi esterice in pozitie orto-, relativ stabile la pH neutru, dar care hidrolizeaza progresiv mai rapid cu descresterea pH-ului mediului inconjurator. Eliberarea unui principiu activ dintr-o astfel de matrice polimérica poate avea loc atat prin erodare cat si prin difuzie. Hidrofobia ridicata si impermeabilitatea la apa a matricii reduc penetrarea apei in masa, permitand degradarea hidrolitica doar la suprafata. Reglarea vitezei de degradare se poate controla prin folosire de dioli cu diferite lungimi ale lantului macromolecular, cat si prin incorporarea de excipienti acizi sau bazici. Astfel, functie de viteza de erodare, structurile polimerice incarcate cu compus bioactiv pot elibera medicamentul cu viteza constanta fara iiintreruperi semnificative. Totodata, selectarea unui derivat spiro-ortoester, cu o anumita configuratie a diolului initial, conduce la capacitatea de a regla proprietatile termice si mecanice. Un diol rigid va genera un material cu temperatura de tranzitie sticloasa Tg mare, in timp ce diolii flexibili produc materiale cu Tg scazut, usor prelucrabiili la temperatura

camerei. In acest sens, poli(orthoesterii) pot fi dispozitive solide sau semisolide. Avantajul este ca, utilizand ca agent de reticulare un derivat spiro-orthoesteric se pot obtine geluri aplicabile pentru senzori si biomateriale, cu temperatura de tranzitie sticloasa proiectata si cu sensibilitate la pH.

In literatura de specialitate sunt prezentate aplicatii ale derivatilor care includ spiro-orthoesteri ca si comonomeri in procese de polimerizare, pentru compositii fara contractare, rasini de turnare, emailuri, lianti pentru carburanti solizi, materiale de amprentare, si cu expansiune pozitiva in polimerizare pentru: comozite dentare pentru umplutura, turnari de precizie, adezivi cu rezistenta ridicata, materiale plastice pretensionate, elastomeri de etansare. In structura chimica a spiro-orthoesterilor se identifica patru atomi de oxigen legati la un atom de carbon, cu atomul de carbon comun la doua cicluri. Expansiunea spiro ortoesterilor in polimerizare este atribuita deschiderii ciclului spiro, cu ruperea a doua legaturi covalente si formarea unei noi legaturi.

Există studii de analiza a biocompatibilitatii si toxicitatii *in vitro* si *in vivo* a unor sisteme pe baza de rasini epoxidice si monomeri derivati spiro-orthoesteri, expandabili in reactiile de polimerizare cu fotoinitiere, si utilizarea lor potentiala pentru comozite dentare. Poli(orthoesterii) sunt prezentati in literatura de specialitate pentru aplicatii biomedicala (dispozitive de eliberare controlata a substantelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile). Acestea incorporeaza diferite tipuri de dioli in catena principala, care confera in mod predictibil bioerodabilitate. De asemenea, poli(orthoesterii) sunt utilizati ca si coparticipanti in procese de polimerizare pentru diminuarea impachetarilor lanturilor polimerice si generarea de retele „afanate” pentru compusii macromoleculari.

In brevetele US Pat 3621034 (1971), US Pat 3161619 (1964), US Pat 3968084 (1976) se prezinta sinteza de derivati de tetraoxaspiro [5,5] undecan si utilizarea lor ca agenti de stabilizare la degradarea oxidativa si termica, sau de tratare in scopul obtinerii de rasini epoxidice reticulate. Procedeele prezentate au dezavantajul ca datorita caracterului exoterm al reactiei de tratare, durata de depozitare (pastrare) este redusa, iar amestecarea nu este posibila decat la scurt timp si ulterior este dificila prelucrarea in stare omogena.

Brevetul WO/1995/003310 se refera la o comozitie pe baza de spiro-orthoester ca material de formare, etansare, adeziv si acoperire, dar si ca material pentru filme de protectie sau de formare a imaginilor (cerneuri sau spacer pentru ecrane sensibile la atingere), cu rezistenta termica si raport de expansiune volumetrica mare in urma reactiei de tratare, cu contractare redusa, aplicabila in domenii in care acuratetea dimensionalala este stricta.

Utilizarea spiro-orthoesterilor in compositii reticulabile, ca auxiliar de tratare, este descris in brevetele US Pat 6231978 (1999), 6191230 (1999) si 6127482 (1999). In US Pat 2009/0312466 se prezinta utilizarea unui derivat spiro-orthoesteric (2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5] undecan)-dietanol ca stabilizator pentru compositii pe baza de rasini poliacetalice.

Interesul in sinteza de polimeri sintetici biodegradabili pentru eliberarea controlata a agentilor terapeutici este evidentiat de numeroase brevete si care includ si poli(orthoesteri) biodegradabili sau bioerodabili, hidrofobi, si care asigura matricea in compositii bioactive pentru administrarea cu viteza controlata a medicamentului. Astfel de compusi sunt prezentati in brevetele U.S. Pat. 4093709 (1978), 4131648 (1978), 4138344 (1979) si 4180646 (1979).

In US Pat 2008 / 0033140 (2008) poli(orthoesteri) ca si compusi biodegradabili si compositiile ce includ acesti polimeri sunt recomandati pentru compositii farmaceutice, cu viteza apreciabila de hidroliza (utila in aplicatii care necesita biodegradare si/sau bioerodare), fara a fi necesara doparea cu substante bazice sau acide (ex. lactide si/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza.

US Pat 7070590 (2006) prezinta compositii de eliberare controlata de medicamente si care includ un microcip, formate dintr-un substrat cu cel putin doua rezervoare si un sistem de eliberare bioerodabil care poate fi un poli(orthoester) prezent in rezervoare. Moleculele bioactive sunt eliberate din rezervoare in mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervorului.

Exista referinte bibliografice in literatura de patente care se refera si la aplicarea poli(orthoesterilor) in compositii destinate matricilor polimerice si care intra in structura senzorilor. US Pat Application 2008 / 0131909 se refera la senzori selectivi ionici care permit masurarea selectiva a ionilor de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Senzorul cuprinde elemente care sunt dispuse intr-o matrice polimérica si care poate fi pe baza de poli(orthoesteri).

US Pat Application 2009 / 0155183 descrie o structura senzitiva pentru detectia de dioli si carbohidrati, de exemplu glucoza; matricea polimérica include poli(orthoesteri), o componenta chelatoare care leaga analitul si o componenta care emite sau absoarbe fotonii de o anumita lungime de unda, in prezenta sau absenta analitului.

Problema pe care o rezolva inventia este realizarea unei reactii de sinteza a unei structuri polimere cu sensibilitate termică, printr-o reactie de copolimerizare radicalica a unui monomer metacrilic cu un spiro-orthoester – si care extinde gama de matrici polimerice pentru senzori si biomateriale.

Procedeul de sinteza a structurii polimere cu sensibilitate termică conform inventiei, se realizeaza prin copolimerizarea N, N – dimetilacrilamidei (14,43 g, corespunzator 0,1456

moli) cu un comonomer de tip spiroacetalic, cum ar fi 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (6 g corespunzator 0.0282 mol) la temperatura de 75°C timp de 8 - 12 ore, in regim dinamic (agitare magnetica - 240 rpm), utilizand peroxidul de benzoil ca initiator (0.06 g corespunzator la 0,248 mmol) in dimetilacetamida ca mediu de reactie, pentru un continut teoretic in substanta solida de maxim 40%. Raportul gravimetric intre N, N - dimetilacrilamida si 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan este cuprins intre 2/1 ÷ 4/1.

Procedeul conform inventiei prezinta urmatoarele avantaje :

- Este un procedeu ecologic, fara emanatii toxice.
- Este simplu de realizat si aplicat pe instalatii existente, sigur in exploatare.
- Necesa un numar redus de faze tehnologice.
- Prin selectarea spiro-orthoesterului cu o anumita configuratie a diolului se pot obtine structuri aplicabile pentru senzori si biomateriale, cu temperatura de tranzitie sticloasa proiectata si cu sensibilitate la pH.
- Prin utilizarea N, N - dimetilacrilamidei se pot obtine structuri aplicabile pentru senzori si biomateriale, cu LCST proiectat si cu sensibilitate la temperatura.
- Prezenta segmentelor hidrofile si hidrofobe in structura copolimerului asigura conditii mai bune pentru: retentia compusului bioactiv, activitatea si cinetica de eliberare a principiilor active inglobate, cat si pentru prevenirea agregarii lor.
- Selectarea monomerilor cu anumite functionalitati permite modelarea dimensiunii porilor si a porozitatii, respectiv o capacitate de adsorbție reglabilă a solventului (apa, etilenglicol, etc.).

Se da in continuare un exemplu de realizare a inventiei.

### **EXEMPLU**

N, N - dimetilacrilamida (14,43 g, corespunzator 0.1456 mol) si 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (U) (6 g corespunzator 0.0282 mol) se dizolva in 40 ml etilenglicol ca mediu de reactie. Solutia se agita pana la omogenizarea completa a componentilor, apoi se ridica temperatura la 75°C. Cand regimul termic a fost stabilit se adauga peroxidul de benzoil ca initiator (0.06 g corespunzator la 0,248 mmol) dizolvat in 10 ml dimetilacetamida). Solutia se mentine sub agitare magnetica (240 rpm) timp de 8-12 ore pana la definitivarea completa a reactiei de copolimerizare.

In final, copolimerul astfel obtinut se scoate din vasul de testare. Urmeaza evaporarea in vid de 40mbar si la temperatura scazuta de -50°C prin lyofilizare, timp de 24 ore. Copolimerul se pastreaza in exicator de vid in vederea analizelor si a prelucrarii ulterioare (incapsulare de substante bioactive, structuri responsive pentru senzori, ferita).

In legatura cu cerintele impuse de aplicabilitatea ca matrice pentru obtinerea de senzori sau biomateriale, structura polimerica sintetizata este testat din punct de vedere al stabilitatii termice si al capacitati de adsorbtie / incapsulare de substante active prin evaluarea gradului de umflare functie de temperatura. In Tabelul 1 sunt prezентate datele de analiza termogravimetrica (intervale de descompunere, temperatura initiala de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finala de descompunere, masa reziduala). In tabelul 2 sunt prezентate datele privind diametrul hidrodinamic mediu si gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori de temperatura.

**Tabelul 1.** Proprietatile termice ale structurii polimere sintetizate

<b>Proba</b>	<b>Analiza termica<sup>a)</sup></b>			
	Ti °C	Tm °C	Tf °C	Masa reziduala %
Poli(N, N – dimetilacrilamida –co-3,9- divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan)	390	438	485	6.72
a) - Analiza TGA s-a realizat in intervalul de temperatura 30 - 580°C, in azot, cu o viteza de incalzire de 10 grade /minut. Ti , Tm, Tf indica temperatura initiala, temperatura vitezei maxime de pierdere in greutate si respectiv temperatura finala a proceselor principale de descompunere termica.				

Analizand rezultatele, se observa ca in intervalul de descompunere termica, copolimerul sintetizat poli(N, N – dimetilacrilamida –co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) prezinta o singura etapa de descompunere. Se observa stabilitatea termica buna a copolimerului sintetizat, acesta degradandu-se intr-o singura etapa de descompunere, cu inceperea procesului de descompunere la o temperatura inalta de 390 °C. Temperatura finala de 485°C alaturi de masa reziduala de 6.72% confirma obtinerea unui copolimer cu caracteristici termice bune.

In Tabelul 2 se prezinta analizele care reflectă caracterul sensitiv la temperatură al copolimerului poli(N,N-dimetilacrilamida–co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan): variația diametrului hidrodinamic, a indicelui de polidispersitate si a gradului de

umflare la echilibru al particulelor de copolimer sintetizat cu temperatura în domeniul 25 - 40 °C.

**Tabelul 2.** Date privind diametrul hidrodinamic mediu și gradul de umflare la echilibru pentru diferite valori de temperatură

<b>Temperatura, °C</b>	<b>Poli(N, N – dimetilacrilamida –co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan)</b>		
	<b>Grad de umflare %<sup>a)</sup></b>	<b>Diametrul hidrodinamic, nm<sup>b)</sup></b>	<b>Indice de polidispersitate<sup>c)</sup></b>
25	2176	422.9	0.504
28	2195	431.5	0.373
32	2202	455.6	0.337
35	1796	396.1	0.551
37	1797	317	0.224
40	1810	240.4	0.782

a) – 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 pentru 48 ore.  
b) metoda de determinare bazată de difuzia luminii laser  
c) Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei

Gradul de umflare la echilibru ca masura a capacitatii de inglobare de substante active (senzor responsiv si bioactiv) manifesta o scadere cu aproximativ 20 % cu cresterea temperaturii peste 32 °C aratand, alaturi de variatia diametrului hidrodinamic si a indicelui de polidispersitate cu temperatura, caracterul sensibil la temperatura (cu aparitia LCST in jurul temperaturii de 32 °C) al structurii polimere sintetizate.

## REVENDICARI

1. Procedeu de sinteza al unei structuri polimere cu sensibilitate termică, *caracterizata prin aceea că* se realizează prin reacția de copolimerizare radicalică a N,N-dimetilacrilamidei (14,43 g, corespunzător 0,1456 moli) și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecanului (U) (6 g corespunzător 0,0282 moli) în prezența peroxidului de benzoil ca initiator (0,06 g corespunzător la 0,248 mmoli) și dimetilacetamidei ca mediu de reacție, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 40%, în regim dinamic cu agitare magnetică de 240 rpm, la temperatură de 75°C timp de 8-12 ore și purificarea prin lipofiltrare la final a structurii polimerice.