



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00779**

(22) Data de depozit: **01/11/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2016** BOPI nr. **11/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/10/2013 BOPI nr. **10/2013**

(73) Titular:
• **ACADEMIA ROMÂNĂ - INSTITUTUL DE
CHIMIE MACROMOLECULARĂ
"PETRU PONI" IAȘI,**
*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*

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4177056; RO 127513 A0

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI HIDROGEL SENSIBIL LA
TEMPERATURĂ ȘI pH**



1 Inventția se referă la un procedeu de sinteză a unui hidrogel prin reticularea unui
copolimer pe bază de monomer metacrilic și un spiro-ortoester, utilizând ca agent de reti-
3 culare un monomer amidic, în vederea obținerii unor sisteme multimembranare utilizabile ca
matrice pentru înglobarea de substanțe bioactive cu eliberare controlată a acestora.
5 Hidrogelurile sunt materiale polimerice cu structura tridimensională, capabile de a se umfla
în apă fără a se dizolva în aceasta, cu proprietăți intermediare lichidelor și solidelor. În
7 general, cantitatea de solvent încorporat reprezintă mai mult de 20% din greutatea totală a
hidrogelului. În cazul în care conținutul de solvent depășește 95% din greutatea totală, gelul
9 devine o structură superabsorbantă.

11 Caracteristicile remarcabile ale hidrogelurilor pe bază de polimeri sintetici și naturali,
cum sunt conținutul mare de apă și proprietățile mecanice, biochimice și fizice asemănătoare
cu cele ale țesuturilor vii, susțin aplicarea lor cu succes în medicină și farmacie, pentru elibe-
13 rarea controlată a medicamentelor și regenerarea tisulară, sau în domeniul biosenzorilor.

15 Avantajele hidrogelurilor pe bază de polimeri sintetici derivă din posibilitatea de a con-
trolla proprietățile din sinteză și din alegerea mecanismului de reticulare. Astfel se realizează
un control eficient al gradului de umflare, a stabilității și biodegradabilității, cât și a proprie-
17 tăților mecanice. Uzual, hidrogelurile sunt utilizate ca materiale injectabile sau preformate ca
matrice pentru medicamente sau pentru încapsularea de bacterii și celule. Oricum, eliberarea
19 de medicamente diferite într-o ordine secvențială, sau formarea de straturi celulare ordonate
care să imite structura țesuturilor este greu de obținut prin utilizarea unui hidrogel format
21 dintr-un singur strat. De aceea, în ultimul timp, o atenție deosebită se acordă studiului obți-
nerii de sisteme multistrat, formate din mai multe membrane de hidrogel cu diferite proprietăți
23 fizice și biochimice, care permit încărcarea fiecărui strat cu diferite medicamente sau celule.

25 Hidrogelurile sunt descrise în literatura de brevete de mulți ani, de exemplu,
US 2976576 descrie sinteza de hidrogeluri pe bază de metacrilat de 2-hidroxietyl și N-vinil
pirolidonă, reticulate, cu capacitate de umflare în apă. În general, aceste materiale sunt folo-
27 site ca purtători inerti pentru substanțe active cum ar fi medicamentele (**US 3577826**,
3577512, **3551556**, **3520949**, **4177056**, **4192827**), auxiliarii pentru agricultură, ca în
29 **US 3576260**, sau pentru arome, ca în **US 3400890**, **3567118** și **3697643**.

31 În domeniul farmaceutic principalul interes constă în eliberarea controlată și lentă a
medicamentelor din astfel de structuri. Materialele tip hidrogel cu medicament inclus se pre-
zintă sub formă de bandaje, implanturi subcutanate, dispozitive bucale sau intrauterine,
33 inserții oculare. Ele sunt realizate prin tehnici complicate, care, de obicei, includ etalarea
soluției de monomeri într-un mulaj, și polimerizarea, cu reticularea în prezența unei surse de
35 energie (fotochimică, plasmă, termică) și a unui inițiator generator radicalic.

37 Hidrogelurile pe bază de polizaharide au potențial pentru numeroase aplicații, de la
procesarea produselor cosmetice sau alimentare, până la eliberarea controlată a medica-
mentelor și ingineria tisulară, de exemplu, ca matrice pentru regenerarea țesuturilor naturale.

39 **US 4423099** descrie o compoziție de amestec stratificat de polimeri interpenetrați
insolubili în apă, ce conține un substrat polimeric permeabil și cu capacitate de umflare gra-
41 dată în apă la suprafață, acoperit cu un al doilea polimer mai puțin permeabil, pentru a forma
o membrană care să prezinte difuzie cu viteza controlabilă de diferite substanțe active. Astfel
43 de compoziții sunt folosite ca polimeri cu permeabilități reduse pentru apă și solvenți organici,
și, în consecință, cu eliberare controlată în aer, medii apoase sau în procese de separare
45 membranară, a ingredientelor active cum ar fi arome, parfumuri, agenți bioactivi.

47 Hidrogelurile multimembranare "onion-like" sunt materiale promițătoare apărute
recent, fără a fi încă descrise prea mult în literatura de brevet, cu aplicații în domeniul bio-
medical. În lucrările publicate din domeniu (**S. Ladet și colaboratorii, "Multi-membrane**
49 **hydrogels**", *Nature Letters*, 2008, 452, 76-80), cât și (**H. Dai și colaboratorii, Multi-**
membrane hydrogel fabricated by facile dynamic self-assembly, *Soft Matter*, 2009, 5,

1987-1989) se menționează sinteza de hidrogeluri multimembranare "onion-like", pe bază de polielectroliti naturali, cum ar fi algi nați, acid hialuronic, chitosan, pornind de la un miez matrice sub formă de gel și stratificare printr-o metodă de autoasamblare dinamică. Prin monitorizarea factorilor care intervin în formarea sistemului complex se pot prepara sisteme multistrat de diferite forme, cu spații interne de separare bine definite. Din astfel de structuri macromoleculare se poate realiza o eliberare controlată, de tip pulsatoriu, pentru diferite substanțe active înglobate în diferitele straturi. Prin aplicarea unui proces de gelifiere în mai multe trepte, discontinuu, în condiții fizico-chimice controlabile, se pot genera hidrogeluri complexe, cu arhitecturi multimembranare "onion-like". Procedeu descris simplifică procesarea gelurilor cu formă complexă și organizare multimembranară. El permite formarea de spații intermembranare libere, corespunzătoare introducerii de compuși bioactivi. Aceste materiale, destinate în special aplicațiilor biomedicale, deschid perspective interesante de proiectare de structuri multimembranare tubulare sau sferice. Noile structuri sunt pe bază de chitosan sau algi nați, polimeri naturali biocompatibili, iar organizarea lor stratificată creează spații intermembranare vacante, potrivite pentru introducerea de substanțe bioactive. Gelul inițial poate avea orice formă și, în principiu, se pot crea oricâte straturi se dorește.	1 3 5 7 9 11 13 15
De asemenea, un gel multimembranar permite crearea de straturi cu diferite proprietăți biochimice și fizice, distribuite conform aplicabilității, și încărcate cu diferite substanțe bioactive. Astfel de materiale permit eliberarea secvențială a diferitelor medicamente încărcate în diferitele straturi ale sistemului multimembranar. Intermembranele de spațiere pot fi de dimensiune micrometrică. De asemenea, proprietățile chimice se pot schimba de la strat la strat.	17 19 21
În EP 1855792 se prezintă un procedeu simplu, rapid, puțin costisitor și ușor de realizat la scară mare, de sinteză de capsule multimembranare pe bază de polizaharide, în special chitosan, pentru încapsulare de principii active sau regenerare de țesuturi. Capsulele multimembranare sunt formate dintr-o succesiune de membrane nesolidare, fiecare constituită dintr-un gel fizic de polizaharidă ionizabilă, iar procedeu de sinteză constă din: formarea unui hidrogel fizic din polizaharidă ionizabilă cationică sau anionică, într-un mulaj conform formei dorite pentru capsulă, imersarea hidrogelului într-o baie alcalină (pentru polizaharida cationică) sau acidă (pentru polizaharida anionică), relaxare, pentru obținerea primei membrane, și, ulterior, repetarea etapelor în funcție de numărul de membrane succesive, depuse pe exteriorul capsulei.	23 25 27 29 31
Kizilel și colaboratorii (Sequential formation of covalently bonded hydrogel multilayers through surface initiated photopolymerization Biomaterials, 2006, 27, 1209-1215) au propus ideea formării de hidrogeluri multistrat fără interspații, folosind reticularea fotochimică. Această metodă implică folosirea de suporturi solide, cum sunt suporturile de sticlă sau plăcuțele siliconice.	33 35 37
De asemenea, A. C. R. Grayson și colaboratorii (Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device," Nature Materials, vol. 2, 767-772, 2003) arată posibilitatea eliberării controlate a medicamentului, folosind un microcip special, cu polimeri degradabili ca membrane. Johnson și colaboratorii au prezentat posibilitatea de obținere de hidrogeluri 3D multistrat, cu inițiere redox mediată prin intermediul de enzime, rezultând multistraturi cu grosime cuprinsă în intervalul 150...650 μm.	39 41 43
Polimerii termosensibili pot fi utilizați într-un număr variat de aplicații biomedicale: eliberare controlată a principiilor active, ingineria tisulară, tehnici moleculare biofuncționale etc. Aceste structuri polimere manifestă, la o anumită temperatură, un fenomen de separare din starea de soluție sau solidificare. Acest prag este numit temperatură critică inferioară a soluției LCST. Cei mai reprezentativi polimeri ce prezintă LCST aparțin familiei poli (acrilamidelor N-substituite). Dintre aceștia, cel mai investigat este poli(N-isopropil acrilamida),	45 47 49

1 deoarece prezintă un LCST aproape de temperatura corpului uman. Alt polimer utilizat în
aplicații biomedicale este poli(N,N'-dietil acrilamida), ce prezintă un LCST în domeniul de
3 temperatură 26...35°C. Polimerii ce prezintă LCST au fost testați ca matrice pentru eliberarea
controlată a medicamentelor, precum și ca sisteme cu regim pulsatil de eliberare a
5 medicamentelor, datorat schimbărilor de temperatură.

În **US 5057560** se descriu metodele de obținere a unui copolimer termotrop pe bază
7 de N,N-dimetilacrilamidă și metoxi-etil (met)acrilat. Umflarea în apă a polimerilor reticulați
este puternic dependentă de temperatură, și gelul prezintă o tranziție clară de la structura
9 transparentă la structura opacă. Noii polimeri sunt utili în obținerea de sisteme de eliberare
a medicamentelor, în procesele de adsorbție și extracție, și ca și termometrii calitativi,
11 senzori termici.

În brevetul **US 343979** se descrie obținerea de copolimeri liniari sau sub formă de
13 hidrogeluri pe bază de N, N-dimetilacrilamidă (DMA) cu alchil- sau alcoxi-alchil acriilați, cu
o tranziție puternică de la clar la opac, dependentă de temperatură și LCST în apă scăzut.
15 Astfel, copolimerii pe bază de DMA (care este foarte hidrofil, dar al cărui homopolimer nu
formează el singur soluții apoase termoreversibile), în combinații cu metoxietil acrilat sau
17 metacrilat, formează copolimeri care, în soluții apoase sau geluri, prezintă LCST și punct de
turbiditate dependent de temperatură. Poli(ortoesterii) sunt o altă clasă de polimeri biocom-
19 patibili și bioerodabili, hidrofobi, cu catenă macromoleculară cu legături chimice labile hidro-
litic, în care degradarea polimerului poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța
21 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
23 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
25 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
27 lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de excipienți acizi sau bazici. Poli(orto-
esterii) sunt prezentați în literatura de specialitate pentru aplicații biomedicale (dispozitive de
29 eliberare controlată a substanțelor bioactive, suturi, acoperiri bioerodabile). Aceștia încorpo-
rează diferite tipuri de dioli în catena principală, care conferă în mod predictibil bioerodabi-
31 litate. De asemenea, poli(ortoesterii) sunt utilizați ca și coparticipanți în procese de polime-
rizare pentru diminuarea împachetărilor lanțurilor polimerice și generarea de rețele relaxate
33 pentru compuşii macromoleculari. Interesul în sinteza de polimeri sintetici biodegradabili
pentru eliberarea controlată a agenților terapeutici este evidențiat de numeroase brevete,
35 care includ și poli(ortoesteri) biodegradabili sau bioerodabili, hidrofobi, și care asigură
matricea în compoziții bioactive pentru administrarea cu viteză controlată a medicamentului.

US 7070590 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
39 bioerodabil, care poate fi un poli(ortoester) prezent în rezervoare. Moleculele bioactive sunt
eliberate din rezervoare în mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervo-
41 rului. 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
43 senzorilor.

US 0131909 se referă la senzori selectivi ionici, care permit măsurarea selectivă a
45 ionilor de Na⁺, K⁺, Cl⁻. Senzorul cuprinde elemente care sunt dispuse într-o matrice poli-
merică, și care poate fi pe bază de poli(ortoesteri).

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

RO 128903 B1

Cererea de brevet RO a 2012 00371 descrie obținerea unei structurii polimere sensibile la temperatură, prin copolimerizarea N, N-dimetilacrilamidei cu un comonomer de tip spiroacetalic, cum ar fi 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan, utilizând peroxidul de benzoil ca inițiator în dimetilacetamida ca mediu de reacție, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 40%. Raportul gravimetric între N, N-dimetilacrilamidă și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan este cuprins în intervalul 2/1...4/1.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea condițiilor de reacție pentru sinteza hidrogelului polimeric, utilizabil ca matrice pentru înglobarea de substanțe bioactive, cu eliberare controlată a acestora.

Procedeul de sinteză a unui hidrogel polimeric sensibil la temperatură și pH, conform invenției, are loc prin reticularea a 8 g de copolimer poli(N, N'-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan) cu 0,125 g N, N'-metilen-bis-acrilamidă, în 1:1,25 amestec dimetilacetamidă/apă ca mediu de reacție, în prezență de 0,25 g persulfat de amoniu ca inițiator, și 0,025 g N,N,N',N'-tetrametiletilediamină ca accelerator de reacție, într-o concentrație în substanță solidă de până la 10%, sub agitare cu 250 rot/min, la o temperatură de 25°C, timp de 5 min, reacție urmată de maturare timp de 24 h și purificarea structurii polimerice prin liofilizare.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu ecologic, fără emanații toxice;
- 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 structuri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată și cu sensibilitate la pH;
- prin utilizarea N,N-dimetilacrilamidei se pot obține structuri aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu LCST proiectat și cu sensibilitate la temperatură;
- prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura hidrogelului asigură condiții mai bune pentru: retenția compusului bioactiv; activitatea și cinetica de eliberare a principiilor active înglobate, cât și pentru prevenirea agregării acestora.

S-a procedat inițial la crearea miezului structurii multimembranare, reacție ce a durat 30 min. Stratul s-a obținut, de asemenea, prin reticularea poli(N,N'-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan)-ului (8g) cu N,N'-metilen-bis-acrilamidă (0,125 g), utilizând persulfatul de amoniu ca inițiator (0,25 g), și N,N,N',N'-tetrametiletilediamină (0,025 g) ca accelerator de reacție. Procedeul se reia și se repetă în funcție de numărul de straturi care se doresc a fi obținute.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu

Poli(N,N'-dimetilacrilamida-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan)-ului (8 g copolimer raportat la 100 g hidrogel - produs final) se solvă în 15 g dimetilacetamidă (DMAc). Când copolimerul este solvit, se adaugă (sub agitare magnetică, 240 rot/min) N,N'-metilen-bis-acrilamida (0,125 g raportată la 100 g produs final) solvită în 25 g DMAc. După agitare timp de 3 min, în vederea omogenizării amestecului de reacție, se adaugă inițiatorul: persulfatul de amoniu (0,25 g solvit în 25 g apă) și acceleratorul (0,025 g solvit în 25 g apă). Se mai agită 60 s, pentru omogenizare, apoi produsul final se pune în eprubete, în vederea obținerii unui hidrogel monostrat, sau în cutii Petri, în vederea obținerii hidrogelului multistrat. În acest caz, miezul hidrogelului multistrat se lasă 30 min, în vederea definitivării reacției de reticulare, apoi se trece la crearea primului strat: poli(N,N'-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan)-ul (8 g copolimer raportat la 100 g hidrogel - produs

RO 128903 B1

1 final) se solvă în 15 g DMAc; în copolimerul solvit se adaugă (sub agitare magnetică,
240 rpm) N,N'-metilen-bis-acrilamidă (0,125 g raportată la 100 g produs final), solvită în 25 g
3 DMAc; după agitarea timp de 3 min, în vederea omogenizării reacției, se adaugă inițiatorul:
persulfatul de amoniu (0,25 g solvit în 25 g apă) și acceleratorul (0,025 g solvit în 25 g apă).

5 Amestecul astfel preparat se depune cu o seringă în jurul miezului creat în prima
fază, în cantitate variabilă, în funcție de grosimea stratului dorit. Se lasă 30 min, pentru
7 maturarea stratului, și, eventual, se repetă operația în funcție de numărul de straturi ce se
doresc a fi obținute.

9 În final produsul se lasă 24 h, pentru maturarea hidrogelului, apoi se scoate din vasul
de testare. Urmează evaporarea în vid de 40 mbar și la temperatura de -50°C , prin liofilizare,
11 timp de 24 h. Hidrogelul se păstrează în exicator de vid, în vederea analizelor și a prelucrării
ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori, ferită). În
13 legătură cu cerințele impuse de aplicabilitatea ca matrice, pentru înglobarea de substanțe
biologic active, hidrogelul polimeric sintetizat este testat din punct de vedere al capacității de
15 adsorbție/încapsulare de substanțe active, prin evaluarea gradului de umflare în funcție de
temperatură și pH, și prin evaluarea cantității de medicament model (norfloxacin)
17 încapsulată/eliberată. În tabelul 1 sunt prezentate datele privind gradul de umflare la
echilibru, pentru diferite valori de temperatura și pH. În tabelul 2 sunt prezentate datele
19 privind gradul de încărcare/eliberare de medicament din hidrogelul polimeric obținut.

21 *Tabelul 1*

23 *Gradul de umflare la echilibru, în funcție de temperatura și pH-ul hidrogelului
sintetizat pe bază de poli(N, N-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-
25 oxaspiro[5.5]undecan) reticulat cu N,N'- metilen-bis-acrilamidă*

	Temperatură		pH					
	25°C	37°C	pH = 5	pH = 6	pH = 7	pH = 8	pH = 9	pH = 10
27 Grad de 29 umflare % ^{a)}	2400	3100	1500	1550	1620	1350	1510	1630

31 ^{a)} Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric, prin imersarea probei în soluție apoasă tampon
fosfat disodic/acid citric 0,2 M, pentru 48 h.

33 Gradul de umflare la echilibru, ca măsură a capacității de înglobare de substanțe
35 active, manifestă o creștere cu aproximativ 30%, cu creșterea temperaturii de la 25 la 37°C,
indicând caracterul sensibil la temperatură al structurii polimerice sintetizate. Influența
37 pH-ului asupra proprietăților fizico-chimice a hidrogelului sintetizat este esențială pentru
aplicațiile biomedicale ulterioare. În acest context s-a evaluat gradul de umflare la echilibru
39 în domeniul de pH = 5...10. Se observă o creștere a gradului de umflare în domeniul de
pH = 5...7, cu o descreștere în domeniul de pH = 7...8 și revenire pe domeniul pH = 9...10.
41 Variația gradului de umflare, cu modificarea pH-ului, permite obținerea unui dispozitiv bio-
medical eliberare pulsatilă a medicamentelor.

Gradul de încărcare cu norfloxacin (NRF)
și procentul de medicament eliberat din hidrogel 3

Grad de încărcare ^{b)} cu NRF, utilizând amestec apă/etanol ca mediu de încărcare		% NRF eliberat ^{c)}	Grad de încărcare ^{b)} cu NRF, utilizând DMAc ca mediu de încărcare		% NRF eliberat ^{c)}
mg NRF încărcat	% NRF încărcat		mg NRF încărcat	% NRF încărcat	
20,45 ± 1,75	82 ± 9,6%	90%	11,32 ± 1,95	60 ± 10,4%	80%

^{b)} gradul de încărcare a fost evaluat utilizând tehnica de imagistică chimică NIR-CI și modelul de predicție PLS-DA. 11

^{c)} procentul de medicament eliberat a fost determinat din soluție, utilizând tehnica UV-Vis. 13

Se observă, din tabelul 2, că structura hidrogelului permite încărcarea cu medicament în mod diferit, în funcție de mediul de încărcare utilizat: amestec apă/etanol sau dimetilacetamidă. De asemenea, odată încărcat, medicamentul nu este blocat în ochiurile hidrogelului, putând fi eliberat în cantitate mare (90%, atunci când încărcarea cu norfloxacin se realizează în amestec etanol/apă, respectiv, 80%, atunci când încărcarea cu medicament se face în DMAc). 15
17
19

1

Revendicare

3

Procedeu de sinteză a unui hidrogel polimeric sensibil la temperatură și pH, **caracterizat prin aceea că** are loc reticularea a 8 g de copolimer poli(N,N'-dimetilacrilamidă-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5]undecan) cu 0,125 g N,N'-metilen-bis-acrilamidă, în 1:1,25 amestec dimetilacetamidă/apă ca mediu de reacție, în prezență de 0,25 g persulfat de amoniu, ca inițiator, și 0,025 g N,N,N',N'-tetrametiletilenediamină, ca accelerator de reacție, într-o concentrație în substanță solidă de până la 10%, sub agitare cu 250 rot/min, la o temperatură de 25°C, timp de 5 min, reacție urmată de maturare timp de 24 h, și purificarea structurii polimerice prin liofilizare.

5

7

9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 533/2016