



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00341**

(22) Data de depozit: **15/05/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2018** BOPI nr. **8/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**29/11/2016** BOPI nr. **11/2016**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ " PETRU PONI "**  
**IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODA**  
**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;**  
• **DIACONU ALINA, STR. VIILOR NR. 17,**  
**TÂRGU BUJOR, GL, RO;**  
• **NEAMȚU IORDANA,**  
**STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,**  
**ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO;**  
• **TUDORACHI NIȚĂ, STR. DECEBAL**  
**NR. 14, SC. A, AP. 19, IAȘI, IS, RO;**  
• **BĂLAN VERA, STR. HLINCEA NR. 23,**  
**BL. 1054, SC. C, ET. 3, AP. 16, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 5461140**

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI COPOLIMER MATRICE  
PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE**



# RO 131478 B1

1           Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui copolimer matrice printr-o reacție  
de copolimerizare în soluție a unui spiro ortoester cu anhidrida itaconică, destinat fixării de  
3           substanțe bioactive sau magnetită în biomateriale, sau pentru înglobarea de substanțe  
responsive la modificarea unui stimul (termic, pH, magnetic) în sisteme tip senzor.

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

9           În domeniul biomedical, biocompatibilitatea și biodegradabilitatea sunt cerințe princi-  
pale ale materialelor polimerice vizate pentru aplicare ca: organe artificiale, mușchi artificiali,  
11           purtători de ageriți terapeutici, materiale schelet celular etc. Multe dintre aceste materiale  
prezintă însă probleme din punct de vedere al degradabilității și al rezistenței mecanice.

13           Poli(ortoesterii) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu  
catena macromoleculară cu legături chimice labile hidrolitic, în care degradarea polimerului  
15           poate fi limitată la suprafață, protejând astfel substanța activă în matrice. În catena polime-  
rului există legături esterice în poziție orto-, relativ stabile la pH neutru, dar care hidrolizează  
17           progresiv mai rapid cu descreșterea pH-ului mediului înconjurător. Eliberarea unui principiu  
activ dintr-o astfel de matrice polimerică are loc prin erodare, nu prin difuzie. Hidrofobia  
19           ridicată și impermeabilitatea la apă a matricii reduc penetrarea apei în masă, permițând  
degradarea hidrolitică la suprafață. Viteza de degradare se poate controla prin folosire de  
21           dioli cu diferite grade de flexibilitate a lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de  
excipienți acizi sau bazici. Astfel, în funcție de viteza de erodare, dispozitivele încărcate cu  
23           medicament pot elibera medicamentul cu viteză constantă fără întreruperi semnificative. Tot-  
odată, selectarea unui derivat spiro ortoester cu o anumită configurație a diolului conduce  
25           la capacitatea de a regla proprietățile termice și mecanice. Un diol rigid va genera un mate-  
rial cu temperatura de tranziție sticloasă Tg mare, în timp ce diolii flexibili produc materiale  
27           cu Tg scăzut, ușor prelucrabili la temperatura camerei. În acest sens, poli(ortoesterii) pot fi  
dispozitive solide sau semisolide. Avantajul este că, selectând un anumit sistem de como-  
29           nomeri, în care derivatul spiro ortoester conține un diol cu o anumită structură, se pot obține  
matrici polimerice aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție  
31           sticloasă proiectată.

33           Pentru anumite domenii de aplicații (materiale dentare, de precizie, etanșare, tur-  
nare), în procesul de sinteză sunt necesari monomeri care nu prezintă contracție volumetrică  
în polimerizare. În literatura științifică de specialitate sunt prezentate aplicațiile derivaților de  
35           poli(ortoesteri) ca monomeri în polimerizări cu contractare aproape nulă, pentru compoziții  
fără contractare, rășini de turnare, emailuri, lianți pentru carburanți solizi, materiale de  
37           amprentare, și cu expansiune pozitivă la polimerizare pentru: compozite dentare pentru  
umplutură, turnări de precizie, adezivi cu rezistență ridicată, materiale plastice pretensionate,  
39           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  
41           spiro ortoesterilor în polimerizare este atribuită deschiderii ciclului spiro, cu ruperea a două  
legături covalente și formarea unei noi legături.

43           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  
45           de polimerizare cu fotoinițiere, și utilizarea lor potențială pentru compozite dentare. În cazul  
izomerilor de configurație cis/cis, cis/trans și trans/trans ai 2,3,8,9-di(tetrametilen)-1,5,7,11-  
47           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  
49           pentru materiale compozite matrice.

# RO 131478 B1

Anhidrida itaconică este un monomer obținut din resurse regenerabile (acid citric prin piroliză sau fermentația carbohidraților cu obținere de acid itaconic, urmată de dehidratare). Aceasta poate fi polimerizată sau copolimerizată cu alți monomeri prin reacții radicalice. Deoarece formează radicali terțari cu reactivitate mare, este aplicată pentru introducerea de funcționalitate polară în polimeri.

În brevetele **US 3621034**, **US 3161619**, **US 3968084**, se prezintă sinteza de derivați de tetraoxaspiro [5,5] undecan și aplicarea lor ca agenți de stabilizare la degradarea oxidativă și termică, sau de tratare în scopul obținerii de rășini epoxidice reticulate. Procedeele prezentate prezintă dezavantajul că, datorită caracterului exoterm al reacției prin tratare, durata de depozitare (păstrare) este redusă, amestecarea omogenă nu este posibilă în scurt timp și este dificilă prelucrarea în stare tratată omogenă.

Cererea internațională **WO/1995/003310** se referă la o compoziție pe bază de spiro ortoester 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, 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).

Aplicarea spiro ortoesterilor ca auxiliar de tratare în compoziții reticulabile supuse tratării se descrie în brevetele **US 6231978**, **6191230** și **6127482**.

În **US 2009/0312466** se descrie aplicarea unui derivat ortoesteric (2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5] undecane)-dietanol ca stabilizator pentru compozițiile pe bază de rășini poliacetale.

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

În **US 4212955** se exemplifică o compoziție polimerică degradabilă ce are în componență cel puțin un ortoester trialchilic ca substanță organică rapid autooxidabilă, aplicabil, la ambalaje. Brevetul **US 6258895** prezintă sinteza de polimeri cu grupări repetabile spiro ortoesterice, cu aplicabilitate la compozitele dentare de umplură.

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

Astfel de materiale sunt descrise și în exemplul din brevetul **US 4304767**, care prezintă matrici în compoziția cărora intră și poli(ortoesteri), pentru medicamente sau alți agenți bioactivi folosiți în diferite terapii, care, în contact cu mediul, se degradează și eliberează principiile active.

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

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

# RO 131478 B1

1           **US 7070590** descrie dispozitive pentru eliberarea controlată de medicamente cu  
microcip, formate dintr-un substrat care include cel puțin două rezervoare și un sistem de  
3 eliberare bioerodabil care poate fi un poli(ortoester) dispus în rezervoare. Moleculele sunt  
eliberate din rezervoare în mod controlat, prin difuzie sau dezintegrarea acoperirii rezervorului.

5           Există referințe bibliografice în literatura de brevete care se referă la aplicarea poli  
7 (ortoesterilor) în compoziții destinate matricilor polimerice care intră în structura senzorilor.

8           Astfel, **US 2008/0131909** se referă la senzori ionici selectivi ce cuprind puncte  
9 cuantice capabile să măsoare selectiv ioni, de exemplu  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , în citosolul unei celule  
vii singulare. Senzorul cuprinde unul sau mai multe puncte cuantice, un colorant pH-  
11 responsabil, opțional o componentă selectivă ionic, cum ar fi un ionofor, elemente care sunt  
dispuse într-o matrice polimerică care poate fi pe bază de poli(ortoesteri).

12           **US 2009/0155183** descrie senzori sub formă de particule pentru detecția de dioli și  
13 carbohidrați, de exemplu glucoză; matricea polimerică include poli(ortoesteri), o componentă  
chelatoare care leagă analitul și o componentă care emite sau absoarbe fotoni de o anumită  
15 lungime de undă, în prezența sau absența analitului.

16           **US 2006/0008500** exemplifică un sensor implantabil pentru controlul sau inhibarea  
17 creșterii unui țesut. Senzorul este prevăzut cu o acoperire biocompatibilă care controlează  
sau inhibă creșterea de țesut pe/în jurul senzorului. Senzorul poate fi de presiune, poziție,  
19 chimic, temperatură sau curgere, introdus subcutanat, percutanat sau chirurgical într-un  
organ, țesut sau lumen, temporar sau permanent, pentru profilaxie sau terapie, sau destinat  
21 monitorizării activității fiziologice a organismului. Acoperirea biocompatibilă este o matrice  
polimerică care poate fi un poli(ortoester). Această matrice poate îngloba un medicament  
23 (sirolimus, steroid) sau o altă componentă activă.

24           **US 6440571** prezintă o metodă de tratare a suprafeței siliconice a unor dispozitive  
25 medicale (lentile de contact, implanturi medicale) în scopul modificării biocompatibilității sau  
hidrofoliei prin acoperire cu un polimer hidrofil, prin intermediul unei reacții între funcțio-  
27 nalitățile reactive din polimer care sunt complementare funcționalităților reactive de pe  
suprafața dispozitivului medical. Se pot folosi polimeri reactivi hidrofilii cu grupe anhidridice,  
29 derivați din monomeri cum ar fi anhidrida itaconică.

30           **US 2006/0083710 A1** se referă la un procedeu de obținere a unor materiale cu carac-  
31 ter antimicrobian sau de inhibare a mirosurilor nedorite, care utilizează tehnici de depunere  
în vid sau cu fascicol de electroni pentru grefarea de grupe funcționale aminice pe materiale  
33 polimerice. Se prezintă o gamă largă de monomeri care pot fi utilizați în metoda descrisă,  
printre care și anhidrida itaconică.

34           **US 2003/0077466 A1** prevede tratarea unor produse medicale cu o structură multi-  
37 strat pe bază de: un poliester ca prim strat și un copolimer cu o structură pe bază de etilenă-  
 $\alpha$ -olefin, cu grad mare de elasticitate. Containerele polimerice flexibile proiectate astfel pot  
39 conține, depozita și elibera agenți terapeutici, cum ar fi soluții intravenoase, renale, sânge  
sau produși de sânge. Polietilena din structura containerului poate fi modificată prin grefare  
41 de acizi carboxilici, anhidride carboxilice, cum ar fi anhidrida itaconică.

42           Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unei reacții de sinteză a unui  
43 copolimer matrice în soluție pe bază de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5] undecan și  
anhidridă itaconică, care extinde gama de polimeri matrice pentru realizarea de biomateriale  
45 sau sisteme tip senzor.

46           Procedeu de sinteză a unui copolimer matrice pentru aplicații biomedicale pe bază  
47 de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5] undecan și anhidridă itaconică în soluție, conform  
invenției, constă în copolimerizarea unui amestec de monomeri: 3,9-divinil-2,4,8,10- tetra-  
49 -oxaspiro[5,5] undecan/anhidridă itaconică, în rapoarte molare de 0,5/1, 1/1, 1/0,5 sau 1,5/1,

# RO 131478 B1

În soluție de dioxan, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 20%, în prezență de 0,9% față de amestecul de monomeri inițiator radicalic 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) adăugat în trei etape, la o temperatură de 75°C, cu agitare de 250 rot/min, timp de 17 h, produsul astfel obținut fiind supus unei operații de răcire, reprecipitare de două ori în dietil eter, decantare și uscare în etuva de vid, la temperatura camerei.

Procedeele conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- este un procedeu ecologic, fără emanații toxice;
- este simplu de aplicat pe instalații existente, sigur în exploatare;
- necesită un număr redus de faze tehnologice.

Selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite proiectarea de proprietăți și capacitate de cuplare cu compuși anorganici sau bioactivi, în legătură cu domeniul de aplicare.

Stabilitate la stocare, cât și operațională, în decursul unei potențiale utilizări.

Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a invenției.

## Exemplu

Copolimerul pe bază de 3.9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5] undecan (U) și anhidridă itaconică (ITA) se obține prin tehnica copolimerizării în soluție de dioxan, folosind 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) (AIBN) ca inițiator radicalic. Într-o instalație de laborator în sine cunoscută, compusă dintr-un vas de reacție de 100 ml cu fund rotund și trei gâturi, echipat cu agitator, condensator de reflux și termometru, plasat în baia de apă pentru încălzire, se alimentează monomerii U și ITA în cantitățile prevăzute în tabelul 1, pentru sinteza fiecărei variante de copolimer A, B, C sau D, dispersați în 10 ml dioxan, sub agitare de 250 rot/minut. Se încălzește sistemul la 75°C, menținând sub agitare pentru solvirea monomerilor. Când temperatura de reacție atinge valoarea de 75°C se începe adăugarea treptată de inițiator radicalic AIBN. O primă cantitate de AIBN de 0,012 g (0,073 mmol, corespunzător 0,3% față de cantitatea de monomeri), dizolvat în 2 ml dioxan, se adaugă în prima fază. După 6 h durată de reacție, se adaugă a doua cantitate de inițiator AIBN de 0,012 g (0,073 mmol, corespunzător 0,3% față de cantitatea de monomeri), dizolvat în 2 ml dioxan, apoi la durata de reacție de 12 h se adaugă a treia cantitate de AIBN de 0,012 g (0,073 mmol, corespunzător 0,3% față de cantitatea de monomeri), dizolvat în 1,5 ml dioxan. Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maximum 20%. Se continuă reacția pentru durata totală de 17 h, sub agitare de 250 rot/min, la 75°C; în final se răcește amestecul de reacție, menținând agitatea. Copolimerul în soluție se precipită într-o cantitate de cinci ori mai mare de dietil eter anhidru; se separă precipitatul prin decantare, se rezolvă în dioxan și se reprecipită de două ori în dietil eter anhidru, apoi se separă prin decantare. Copolimerii se usucă în etuva de vid la 600 mm Hg și temperatura de 30°C pentru 24 h, pentru îndepărtarea componentelor volatile.

Tabelul 1

Compoziția amestecului de monomeri în sinteza matricii polimerice

Varianta de sinteză	A	B	C	D
Raport molar U/ITA, moli	0,5/1	1/1	1/0,5	1,5/1
Raport în greutate U/ITA, g	1,06/1,12	2,12/1,12	2,12/0,56	3,18/0,56

# RO 131478 B1

Copolimerul sub formă de pulbere albă se păstrează în excicator de vid, în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare prin funcționalizare, încapsulare de: substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori, magnetită.

În legătură cu cerințele impuse de potențiala aplicare ca matrice pentru obținerea de biomateriale sau senzori, copolimerul sintetizat este testat prin difracția luminii laser pentru determinarea dimensiunilor medii ale particulelor, a evoluției dimensiunii particulelor cu temperatura și a caracteristicilor electrice (conductivitate și potențial zeta) ale particulelor de copolimer în dispersie apoasă, cât și prin analiza termogravimetrică pentru verificarea comportării termice.

În tabelul 2 sunt înregistrate valorile diametrului hidrodinamic mediu, indicelui de polidispersitate, potențialului zeta și conductivității electrice ale particulelor de copolimer sintetizat.

Tabelul 2

*Diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta și conductivitatea electrică a particulelor de copolimer sintetizat*

Proba	Diametru hidrodinamic mediu, nm <sup>x)</sup>	Indice de polidispersitate PDI	Potențial zeta, mV <sup>xx)</sup>	Conductivitate electrică, mS/cm <sup>xx)</sup>
A	487	0,698	-21,4	0,217
B	703	0,755	-20,2	0,206
C	784	0,672	-21,3	0,215
D	922	0,782	-22,7	0,289

Se măsoară folosind tehnica de difracție dinamică a razei laser pe dispozitivul Malvern Nano ZS ZetaSizer device (Malvern Instruments, UK), la 25°C.

xx) - Probele se pregătesc prin ultrasonare timp de 90 min. Potențialul zeta  $\xi$  și conductivitatea se măsoară folosind tehnica de difracție dinamică a razei laser pe dispozitivul Malvern Nano ZS ZetaSizer device (Malvern Instruments, UK), la 25°C; valorile potențialului zeta se obțin din mobilitatea electroforetică  $\mu$ , folosind relația lui Smoluchowski:  $\xi = \frac{\eta\mu}{\varepsilon}$  cu

condiția  $ka \rightarrow \infty$ , în care  $\eta$  - viscozitate,  $\varepsilon$  - constanta dielectrică a mediului,  $k$  - parametrul Debye-Huckel,  $a$  - raza particulei.

Caracterul termosensitiv al copolimerului sintetizat se evidențiază prin evaluarea comportării în regim de creștere a temperaturii. Prin urmărirea modificării diametrului hidrodinamic cu temperatura se stabilește acest caracter al particulelor preparate pentru potențial uz biomedical sau în sistemele senzor de temperatură. În tabelul 3 se prezintă variația diametrului hidrodinamic al particulelor în intervalul 22...40°C, pentru varianta de copolimer A (în tabelul 1).

Tabelul 3

*Variația diametrului hidrodinamic al particulelor de polimer A în intervalul de temperatură 22...40 °C*

Temperatura, °C	Diametru hidrodinamic mediu, nm	Indice de polidispersitate, PDI
22	402	0,611
25	487	0,698
28	928	1

*Tabelul 3 (continuare)*

Temperatura, °C	Diametru hidrodinamic mediu, nm	Indice de polidispersitate, PDI
31	622	0,881
34	988	1,00
37	393	0,881
40	600	0,828

Diametrul hidrodinamic înregistrează deviații slabe pe domeniul de temperatură 22...25°C, cu o creștere abruptă până la 28°C, ce se menține până la 34°C, urmată de o scădere a dimensiunilor până la 40°C. Cu creșterea temperaturii în domeniul 25...34°C, matricea polimerică înregistrează o slabă relaxare, ce permite o afinitate mai bună față de apă. În afara acestui domeniu, matricea polimerică se menține mai compactă, cu afinitate mai mică față de apă.

În tabelul 4 sunt înregistrate principalele caracteristici (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate) deduse din analiza termogravimetrică realizată pe variantele de copolimer din tabelul 1.

*Tabelul 4*

*Analiza termogravimetrică a variantelor de copolimer matrice sintetizate*

Proba	Etapе de degradare	T <sub>i</sub> , °C	T <sub>m</sub> , °C	T <sub>f</sub> , °C	ΔW, %	T <sub>10</sub> , °C	T <sub>20</sub> , °C
A	I	117	140	147	6,90	165	195
	II	156	177	216	30,18		
	III	378	428	471	49,55		
	reziduu				13,37		
B	I	122	164	170	13,57	160	191
	II	173	185	242	22,36		
	III	381	427	472	51,90		
	reziduu				12,17		
C	I	125	177	242	22,87	192	274
	II	376	425	475	63,76		
	reziduu				13,37		
D	I	109	205	279	37,40	178	215
	II	372	422	470	51,70		
	reziduu				10,90		

Analiza termogravimetrică s-a realizat pe intervalul de temperatură 30...600°C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10°/minut. T<sub>i</sub>, T<sub>m</sub>, T<sub>f</sub> - temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică; ΔW - pierderi în greutate pe intervalul T<sub>i</sub> - T<sub>f</sub>; T<sub>10</sub> și T<sub>20</sub> - temperatura corespunzătoare pierderilor în greutate de 10%, respectiv 20%.

# RO 131478 B1

1 Probele A și B prezintă două procese principale de degradare termică (II și III) cu  
importante pierderi în greutate (30,18 și 49,55% pentru A și 22,36 și 51,90% pentru B).  
3 Probele C și D prezintă două procese principale de degradare termică (I și II) cu importante  
pierderi în greutate (22,87 și 63,76% pentru C și 37,40 și 51,70 pentru D).

5 Analizând stabilitatea termică funcție de temperatură pentru 10% pierderi în greutate  
( $T_{10}$ ) și 20% pierderi în greutate ( $T_{20}$ ), se poate stabili următoarea ordine:  $C > D > A > B$ . Se  
7 observă că variantele de sinteză cu o cantitate mai mare de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-  
-oxaspiro[5,5] undecan în raport cu anhidrida itaconică au o stabilitate termică mai bună.

9

## **Bibliografie**

- 11 J. Heller. (1993). POE (Ortho esters). J. Adv. Pol. Sci., 41, 92-107.  
J. Heller, J. Barr, SY Ng, KS Abdellauoi, R Gumy. (2002). Poly(ortho esters): synthesis,  
13 characterization, properties and uses. Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 1015-1039.



# RO 131478 B1

## Revendicare

	1
Procedeu de sinteză a unui copolimer matrice pentru aplicații biomedicale pe bază de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5] undecan și anhidridă itaconică în soluție, <b>caracterizat prin aceea că</b> se copolimerizează un amestec de monomeri: 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5,5] undecan/anhidridă itaconică, în rapoarte molare de 0,5/1, 1/1, 1/0,5 sau 1,5/1, în soluție de dioxan, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maximum 20%, în prezență de 0,9% față de amestecul de monomeri inițiator radicalic 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) adăugat în trei etape, la o temperatură de 75°C, cu agitare de 250 rot/min, timp de 17 h, produsul astfel obținut fiind supus unei operații de răcire, reprecipitare de două ori în dietil eter, decantare și uscare în etuva de vid, la temperatura camerei.	3 5 7 9 11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 398/2018