



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

(71) Solicitant:  
• **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**

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui copolimer matrice pentru aplicații biomedicale. Procedeu conform invenției constă în reacția de copolimerizare a monomerilor 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 inițiator radicalic 2,2'-azobis

(2-metilpropionitril) în proporție de 0,9% față de cantitatea de monomeri, adăugat în trei etape, la temperatura de 75°C, sub agitare de 250 rot/min, timp de 17 h, cu răcire, reprecipitare de două ori în dietil eter, decantare și uscare în etuva de vid, la temperatura camerei.

Revendicări: 1



## PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI COPOLIMER MATRICE PENTRU APLICATII BIOMEDICALE

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

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 o atenție deosebită în contextul cercetării sistemelor tip senzor sau cu eliberare controlată a agenților terapeutici.

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

Poli(ortoesterii) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, cu catena 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 are loc prin erodare nu prin difuzie. Hidrofobia 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 dioli cu diferite grade de flexibilitate a lanțului macromolecular, cât și prin încorporarea de excipienți acizi sau bazici. Astfel, funcție de viteza de erodare, dispozitivele încărcate cu medicament pot elibera medicamentul cu viteză constantă fără întreruperi semnificative. Totodată, selectarea unui derivat spiro ortoester cu o anumită configurație a diolului conduce la capacitatea de a regla proprietățile termice și mecanice. Un diol rigid va genera un material cu temperatura de tranziție sticloasă  $T_g$  mare, în timp ce diolii flexibili produc materiale cu  $T_g$  scăzut, ușor prelucrabili la temperatură camerei. În acest sens, poli(ortoesterii) pot fi dispozitive solide sau semisolide. Avantajul este că selectând un anumit sistem de comonomeri, în care derivații

spiro ortoester conține un diol cu o anumită structură, se pot obține matrici polimerice aplicabile pentru senzori și biomateriale, cu temperatura de tranziție sticloasă proiectată.

Pentru anumite domenii de aplicații (materiale dentare, de precizie, etanșare, turnare), în procesul de sinteză sunt necesari monomeri care nu prezintă contracție volumetrică în polimerizare. În literatura științifică de specialitate sunt prezentate aplicațiile derivaților de poli(ortoesteri) ca monomeri în polimerizări cu contractare aproape nulă, pentru compoziții fără contractare, rășini de turnare, emailuri, lianți pentru carburanți solizi, materiale de amprentare, și cu expansiune pozitivă la 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 de 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 pentru materiale compozite matrice.

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

În brevetele US Pat 3.621.034 (1971), US Pat 3.161.619 (1964), US Pat 3.968.084 (1976) 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.

Brevetul 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

redușă, 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 Pat 6.231.978 (1999), 6.191.230 (1999) și 6.127.482 (1999).

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

Interesul în sinteza de polimeri sintetici biodegradabili pentru eliberarea controlată a agenților terapeutici este subliniat de numeroase brevete care descriu polimeri poli(ortoestri) 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 U.S. Pat. 4.093.709 (1978), 4.131.648 (1978), 4.138.344 (1979) și 4.180.646 (1979).

În US Pat 4.212.955 (1980) se exemplifică o compoziție polimerică degradabilă care are în componență cel puțin un ortoester trialchilic ca substanță organică rapid autooxidabilă, aplicabil la ambalaje. Brevetul US Pat 6.258.895 (2001) prezintă sinteza de polimeri cu grupări repetabile spiro ortoesterice, cu aplicabilitate la compozitele dentare de umplură.

În US Pat Application 2008 / 0033140 (2008) polimerii poli(ortoestrici) ca și 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 (ex. lactide și/sau glicolide) pentru a stimula hidroliza.

Astfel de materiale sunt descrise și în exemplul din brevetul US Pat. 4.304.767 din 1981, care prezintă matrice în compoziția cărora intră și poli(ortoestri), pentru medicamente sau alți agenți bioactivi folosiți în diferite terapii, care în contact cu mediul se degradează și eliberează principiile active.

Brevetul U.S. Pat. 5.461.140 din 1995 se referă la polimeri bioerodabili pe bază de polimeri ortoestrici care clivează în condițiile fiziologice, folosiți la eliberarea controlată a agenților terapeutici.

În brevetul US Pat 4.549.010 (1984) 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 Pat 5.030.457 din 1991 se prezintă sinteza de polimeri dintr-un monomer ortoester și un triol, cu structură flexibilă, bioerodabili, destinați dispozitivelor moi de dozare a medicamentului.

US Pat 7.070.590 (2006) descrie dispozitive pentru eliberarea controlată de medicamente cu microcip, formate dintr-un substrat care include cel puțin două rezervoare și un sistem de 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.

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

Astfel, US Pat Application 2008 / 0131909 se referă la senzori ionici selectivi ce cuprind puncte cuantice capabile să măsoare selectiv ioni ex.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , în citosolul unei celule vii singulare. Senzorul cuprinde unul sau mai multe puncte cuantice, un colorant pH-responsiv, 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).

US Pat Application 2009 / 0155183 descrie senzori sub formă de particule pentru detecția de dioli și 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 lungime de undă, în prezența sau absența analitului.

US Pat Application 2006 / 0008500 exemplifică un sensor implantabil pentru controlul sau inhibarea 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, chimic, temperatură sau curgere, introdus subcutanat, percutanat sau chirurgical într-un organ, țesut, lumen, temporar sau permanent, pentru profilaxie sau terapie, sau destinat monitorizării activității fiziologice a organismului. Acoperirea biocompatibilă este o matrice polimerică care poate fi un poli(ortoester). Această matrice poate îngloba un medicament (sirolimus, steroid) sau o altă componentă activă.

US 6.440.571 din 2002 prezintă o metodă de tratare a suprafeței siliconice a unor dispozitive medicale (lentile de contact, implanturi medicale) în scopul modificării biocompatibilității sau hidrofobiei prin acoperire cu un polimer hidrofîl, prin intermediul unei reacții între funcționalitățile reactive din polimer care sunt complementare funcționalităților reactive de pe suprafața dispozitivului medical. Se pot folosi polimeri reactivi hidrofîli cu grupe anhidridice, derivați din monomeri cum ar fi anhidrida itaconică.

US Application 2006/0083710 A1 se referă la un procedeu de obținere a unor materiale cu caracter 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 polimerice. Se prezintă o gamă largă de monomeri care pot fi utilizați în metoda descrisă, printre care și anhidrida itaconică.

US Application 2003/0077466 A1 prevede tratarea unor produse medicale cu o structură multi strat pe bază de: un poliester ca prim strat, un copolimer cu o structură pe bază de etilenă- $\alpha$ -olefin, cu grad mare de elasticitate. Containerele polimerice flexibile proiectate astfel pot 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 de acizi carboxilici, anhidride carboxilice, cum ar fi anhidrida itaconică.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unei reacții de sinteză a unui 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 sau sisteme tip senzor.

Procedeu de sinteză a unui copolimer matrice pentru aplicații biomedicale pe bază de monomerii 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan și anhidridă itaconică în soluție, caracterizat prin aceea că se realizează reacția de copolimerizare prin alimentare în vasul de reacție a monomerilor în rapoarte molare 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan / anhidridă itaconică : 0,5/1; 1/1; 1/0,5 sau 1,5/1, în soluție de dioxan pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 20 %, în prezență de inițiator radicalic 2,2' - azobis(2-metilpropionitril) în proporție de 0,9 % față de cantitatea de monomeri, adăugat în trei etape, la 75°C, sub agitare de 250 rot/min timp de 17 ore, cu răcire, reprecipitare de două ori în dietil eter, decantare și uscare în etuva de vid la temperatura camerei.

Procedeu 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 capacități 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 găuri, 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 rotații/minut. Se încălzește sistemul la 75 ° C menținând sub agitare pentru solvirea monomerilor. Când temperatura de reacție atinge valoarea de 75 ° C se începe adăosul treptat 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 ore 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 durată de reacție de 12 ore 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 maxim 20%. Se continuă reacția pentru durată totală de 17 ore, sub agitare de 250 rotații/minut, la 75 ° C; în final se răcește amestecul de reacție menținând agitare. 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 de ore, 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

Copolimerul sub formă de pulbere albă se păstrează în exicator 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, al 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

<sup>x)</sup> – 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 minute. 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  $k\alpha \gg 1$ , în care  $\eta$  – vâzcozitate,  $\varepsilon$  - constanta dielectrică a mediului,  $k$  – parametrul Debye-Huckel,  $\alpha$  – 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
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 °, cu o creștere abruptă până la 28 ° ce se menține până la 34 °, urmată de o scădere a dimensiunilor până la 40 °. Cu creșterea temperaturii în domeniul 25 – 34 ° 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	Etape 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		

x) - 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%.

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). 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).

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 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.

## REVEDICARE

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, caracterizat prin aceea că se realizează reacția de copolimerizare prin alimentare în vasul de reacție a monomerilor în rapoarte molare 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan / anhidridă itaconică : 0,5/1; 1/1; 1/0,5 sau 1,5/1, în soluție de dioxan pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 20 %, în prezență de inițiator radicalic 2,2' - azobis(2-metilpropionitril) în proporție de 0,9 % față de cantitatea de monomeri, adăugat în trei etape, la 75°C, sub agitare de 250 rot/min timp de 17 ore, cu răcire, reprecipitare de două ori în dietil eter, decantare și uscare în etuva de vid la temperatura camerei.