



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 01141

(22) Data de depozit: 19/12/2017

(41) Data publicării cererii:  
28/06/2019 BOPI nr. 6/2019

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL DE CHIMIE  
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI" DIN  
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;  
• RUSU ALINA GABRIELA,  
STR. 1 DECEMBRIE 1918 NR. 8, BL. B4BIS,  
SC. A, ET. 4, AP. 20, PAȘCANI, IS, RO;  
• DIACONU ALINA, STR. VIILOR NR. 17,  
TÂRGU BUJOR, GL, RO;  
• NEAMȚU IORDANA,  
STR.THÉODOR PALLADY NR.8, SC.B,  
AP.9, IAȘI, IS, RO;  
• TUDORACHI NIȚĂ, STR. DECEBAL  
NR. 14, SC. A, AP. 19, IAȘI, IS, RO

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A UNUI NANOGEL  
CU APLICAȚII BIOMEDICALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui nanogel pentru aplicații biomedicale. Procedeu, conform invenției, constă în aceea că se amestecă o soluție 20% de copolimer poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) în dioxan cu o soluție 0,5% riboflavină în dimetilsulfoxid, în raport gravimetric 0,6/0,015, la temperatura de 40°C, cu menținere timp de 120 min la lumina zilei sau în prezența

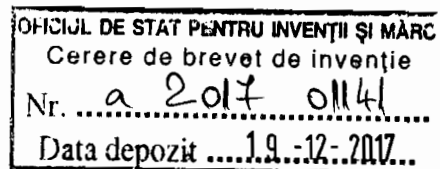
radiației UV pentru formarea treptată a particulelor de nanogel, se precipită în dietil eter, se separă prin centrifugare, după care se precipită de două ori în dietil eter pentru îndepărtarea compușilor nereacționați și se usucă în etuva de vid la 25°C și presiunea de 600 mmHg, timp de 24 h.

Revendicări: 1



# PROCEDEU DE PREPARARE A UNUI NANOGEL PENTRU

## APLICAȚII BIOMEDICALE



Invenția se referă la un procedeu de preparare a unui nanogel pe bază de copolimer poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan), autoasamblat cu riboflavină, sensibil la acțiunea unor stimuli (temperatură, radiații UV), destinat înglobării de substanțe bioactive, pentru aplicații biomedicale ca biosenzor sau în terapia fotodinamică a cancerului.

În ultimele decenii, există un interes deosebit concentrat asupra dezvoltării de sisteme nanoparticulate care au capacitatea de a transporta și elibera compuși biologici, farmaceutici sau pentru diagnostic în sistemele vii. Aceste sisteme sunt în mod obișnuit compuse din substanțe terapeutice, agenți de diagnosticare, diferite funcționalități de biocompatibilizare, agenți de contrast și fragmente de țintire atașate sau incluse într-un purtător nanoparticulat. În domeniul biomedical, sistemele nanoparticulate sunt utilizate datorită unor serii de avantaje precum durata de viață circulatorie ridicată, specificitate mare, toxicitate redusă și o eficacitate terapeutică mare.

Proprietățile chimice ale sistemelor nanoparticulate asigură obținerea unui spectru larg de structuri polimerice care sunt adecvate pentru încapsularea, transportul și eliberarea controlată de medicamente. Unele probleme majore ale acestor sisteme includ agregarea, instabilitatea coloidală în condiții fiziologice, capacitatea de încărcare scăzută, controlul limitat al cineticii de eliberare a medicamentelor și a tehnologiei de preparare, obținându-se astfel randamente scăzute pentru produsul vizat.

Prin urmare, diverse studii de cercetare în domeniul proiectării de nanoparticule încapsulate cu biomolecule/material genetic au avut ca obiectiv îmbunătățirea mecanismului de localizare

a zonei de interes și a biodisponibilității medicamentului pentru creșterea eficacității terapeutice, reducând în același timp efectele secundare asociate agenților activi. Până în prezent au fost investigate diverse tipuri de sisteme de transport pentru aplicațiile de administrare *in vitro* și *in vivo*, incluzând nanoparticule anorganice, nanogeluri, complecși de polielectroliți, lipozomi, miceli de copolimer bloc și nanoparticule polimerice.

Nanogelurile reprezintă una dintre cele mai utilizate clase de sisteme nanoparticulate în aplicațiile biomedicale datorită citotoxicității reduse, având capacitatea de a intra în capilarele din organism, de a transporta biomolecule/material genetic la țesutul lezat, de a traversa barierele biologice (bariera hemato-encefalică, epiteliul intestinal și altele), de a fi absorbite de celule prin endocitoză, traversând membranele celulare și transportând agenții terapeutici la locul țintă din interiorul celulei. Datorită arhitecturii lor unice, nanogelurile combină proprietățile gelurilor polimerice reticulate și ale particulelor coloidale dispersate. Până în prezent, au fost raportate două tipuri de metode privind sinteza acestor sisteme nanoparticulate precum reticularea chimică prin legături covalente și autoasamblare prin legături necovalente de tipul interacțiunilor hidrofobe, electrostatice sau de tipul “host-guest”, legături ionice, de hidrogen sau coordinative. Deoarece în prepararea nanogelurilor prin reticulare chimică este necesară de cele mai multe ori utilizarea de agenți de reticulare chimici cu citotoxicitate mare, în proiectarea de sisteme terapeutice cu eliberare controlată se preferă utilizarea de nanogeluri obținute prin autoasamblarea polimerilor cu grupări funcționale specifice.

Poli(ortoesterii) sunt o clasă de polimeri biocompatibili și bioerodabili, hidrofobi, care conțin legături în general stabile, dar care hidrolizează ușor la pH fiziologic (7.4) și devin progresiv instabile atunci când pH-ul scade. Eliberarea unui principiu activ încărcat într-o astfel de matrice polimerică se realizează controlat, prin erodare, cu menținerea unui pH neutru în interiorul matricei fără a reduce activitatea biologică a compușilor. Eroziunea de suprafață și viteza de degradare se pot controla prin stabilizare cu dioli cu diferite grade de flexibilitate a

lanțului macromolecular, dar și prin încorporarea în matricea hidrofobă de excipienți acizi sau bazici. Un avantaj semnificativ al acestui sistem de polimeri este acela ca natura diolului (sau amestecului de dioli utilizat) controlează proprietățile mecanice și termice ale polimerului, astfel încât pot fi sintetizate de la materiale dure, sticloase până la materiale flexibile sau semi-solide. Prin selectarea unui sistem adecvat de comonomeri în funcție de aplicația vizată, se pot proiecta și obține matrici polimerice cu proprietăți mecanice și termice specifice, aplicabile în domeniul biomedical cu temperatura de tranziție vitroasă urmărită. Un poli(ortoester) biocompatibil, cu potențiale aplicații medicale este și poli(anhidrida itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) preparat prin copolimerizarea în soluție a anhidridei itaconice, un monomer obținut din resurse regenerabile cu 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan. Acest compus este amfifil, are stabilitate oxidativă și termică bună, prezintă capacitatea de a forma geluri și filme, iar prezența ciclului anhidridic permite conjugarea polimerului cu diferiți compuși printr-o serie de reacții, proprietăți care evidențiază potențialul aplicativ în obținerea de sisteme terapeutice cu eliberare controlată sau de suporturi polimerice pentru compușii bioactivi.

Riboflavina, cunoscută și sub denumirea de vitamina B2, vitamina G sau lactoflavina, este implicată activ în metabolismul proteinelor, lipidelor și al acizilor nucleici. Absoarbe puternic radiațiile luminoase în intervalul 330-470 nm, prezentând 2 maxime de absorbție la 350 și 450 nm și un pic de emisie de fluorescență la 533 nm. Acest compus este un fotoinițiator atractiv pentru aplicațiile biomedicale, având proprietatea de a forma structuri supramoleculare în prezența radiațiilor UV prin producerea de radicali liberi care vor participa la generarea de noi legături chimice. Mai mult decât atât, prezența riboflavinei într-o rețea polimerică contribuie la apariția de interacțiuni necovalente prin ciclul de izoaloxazină cu structură amfipatică care poate interacționa atât cu regiunile hidrofobe prin fragmentul de xilen, fie poate forma legături de hidrogen prin ciclul de pirimidină, susținând capacitatea riboflavinei de autoasamblare în structuri tridimensionale.

Riboflavina este folosită cu preponderență în aplicațiile oftalmologice. În unele studii se face referire la selectarea unor metodologii de tratament pentru îmbunătățirea câmpului vizual în situații în care corneea a adoptat o formă curbată anormală ca urmare a manifestării afecțiunii keratoconus. În brevetul US Pat application 2010/0318017A1, o soluție de riboflavina este aplicată pe suprafața corneei, cu sau fără îndepărtarea stratului epitelial, urmată de expunerea la radiații ultraviolete (UV) pentru a induce reticularea fibrelor de colagen din corneea care astfel stabilizează corneea în configurația dorită, evitând o distorsionare ulterioară a acesteia. De asemenea, în brevetul US Pat Application 2014/0303173 A1 se prezintă o formulare îmbunătățită a unei soluții oftalmice pentru tratamentul keratoconusului conținând riboflavină ca agent pentru reticularea fibrelor de colagen din corneea, administrată prin iontoforeza pentru creșterea permeabilității agentului de fotoreticulare prin stratul corneal și pentru o eficacitate terapeutică ridicată în tratamentul acestei maladii sau a altor boli ectatice ale corneei. Aplicarea unei soluții de riboflavină într-o anumită regiune a corneei și inițierea procesului de reticulare prin activarea riboflavinei cu ajutorul unor radiații de lumină pulsată constituie subiectul brevetului US Pat 9.707.126 (2017). O altă metodă abordată pentru creșterea eficienței formulărilor aplicate în tratamentele de stabilizare a corneei o reprezintă combinarea riboflavinei cu diferiți agenți și aditivi precum ioni de Fier (II), 2,3-butandiona, acid folic, chinoxalina, chinolina, dibucaina, metotrexat sau menadiona (US Pat Application 2014/0343480 A1). Datorită capacității de a absorbi radiațiile luminoase și a proprietăților biologice remarcabile, riboflavina a fost utilizată alături de alte vitamine precum cobalamina (vitamina B12), ficlochinona (vitamina K) și menacinona (vitamina K2) ca substanțe fotosensibilizatoare în prepararea unor nanoparticule (micelii, lipozomi, lipozomi dubli acoperiți, nanoemulsii, matrici polimerice) cu rol de agenți fotodinamici antimicrobieni chimioterapici (PACT) pentru repararea țesuturilor și tratarea diverselor leziuni ale pielii (ulcere, arsuri) și corneei, invenție descrisă în brevetul WO/2012/012616 A1. Iradierea unor astfel de nanoparticule cu radiații luminoase la o anumită lungime de undă conduce la

formarea de radicali liberi și oxigen singlet, cu reactivitate și toxicitate mare pentru diverse tipuri de microorganisme, inclusiv speciile bacteriene. Aceasta invenție furnizează o nouă modalitate de chimioterapie fotodinamica pentru tratamentul ulcerelor cronice cutanate cauzate de infecția cu microorganisme la pacienții diagnosticați cu cancer. Utilizarea riboflavinei ca substanță fotosensibilizantă face subiectul brevetului WO/2015/134204 A1 care prezintă diverse compoziții și metode pentru eliminarea bacteriilor utilizând o nanostructură ce poate include un miez din nanoparticule de argint și un înveliș din silice mezoporoasă, acoperită cu un fotosensibilizator (riboflavina) prin legături covalente sau prin adsorbție în stratul exterior. Inactivarea fotodinamică a bacteriilor este o strategie emergentă utilizată în tratamentul bolilor infecțioase, în special a celor cu rezistență ridicată la o gamă largă de medicamente.

În brevetul WO/2017/145035 A1 este prezentată o metodă de preparare a acidului hialuronic conjugat cu riboflavină și a derivaților acestuia, precum și utilizarea acestora în domeniul cosmetic și terapeutic. Conjugatul preparat conform invenției este supus fotoreticulării după injectarea în piele, la nivelul dermului. Acest derivat are proprietatea de a absorbi radiațiile UVA și UVB fără a produce efecte secundare distructive asupra fibrelor de colagen din derm, de a produce o reticulare naturală a fibrelor de colagen constituind un suport structural pentru stratul dermic și de a reduce și neutraliza producția de radicali liberi din piele, stimulând sinteza de colagen. În brevetul WO/2017/123383 A2 sunt descrise diverse variante de preparare a unor hidrogeluri transparente pe bază de mătase pentru aplicații care vizează remodelarea corneei, restabilind acuitatea vizuală; acestea sunt preparate prin fotoreticulare în prezență de riboflavină prin scindarea catenelor laterale ale resturilor de aminoacizi (ca de exemplu resturile de tirozină) cu formare de radicali liberi, favorizând astfel apariția de noi legături.

În brevetul WO/2010/083039 A9 se prezintă o serie de hidrogeluri biodegradabile pe bază de dextran funcționalizat cu grupări nesaturate pentru aplicații biomedicale, obținute prin

reticulare în prezență de radiații UV sau prin iradiere cu lumină vizibilă, utilizând sistemele riboflavina / L-arginina sau riboflavina/chitosan pentru a induce fotoreticularea polizaharidei, nefiind necesar utilizarea de fotoinițiatori sau donori de electroni sintetici.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui procedeu de sinteză a unui nanogel pe bază de copolimer anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan, autoasamblat cu riboflavina ca agent fotoreticulant, cu scopul de a extinde gama de nanostructuri polimerice cu aplicații biomedicale, ca biosenzori sau în terapia fotodinamică a cancerului.

Procedeul de sinteză a unui nanogel pentru aplicații biomedicale conform invenției, constă în aceea că se amestecă o soluție 20% de copolimer poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) în dioxan cu o soluție 0,5 % de riboflavină în dimetilsulfoxid, în raport gravimetric 0,6 / 0,015, la temperatura de 40 °C, sub agitare lentă și continuă timp de 2-5 minute, se menține la temperatura camerei și la lumina zilei sau în prezența radiației UV pentru 120 de minute pentru formarea treptată a particulelor de nanogel, se precipită în dietil eter, se separă prin ultracentrifugare, se reprecipită de două ori în dietil eter pentru îndepărtarea compușilor nereacționați și se usucă în etuva de vid la 25 °C și 600 mm Hg timp de 24 ore.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje :

- Este un procedeu simplu, care nu implică folosirea unor substanțe chimice cu toxicitate ridicată.
- Este simplu de aplicat pe instalațiile existente și sigur în exploatare.
- Necesită un număr redus de faze tehnologice.
- Prin utilizarea copolimerului anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro [5.5] undecan) cu funcționalități specifice se permite proiectarea de proprietăți

specifice și o capacitate de cuplare cu compuși anorganici sau bioactivi, în legătură cu domeniul de aplicare.

- Reticularea copolimerului cu riboflavina la temperatura camerei, la lumina zilei sau în prezența radiației UV conduce la formarea de nanorețele de tip gel stabilizate prin legături fizice care apar ca urmare a deschiderii ciclului anhidridei itaconice cu ajutorul grupărilor hidroxil ale compusului mic molecular.
- Stabilitate la stocare cât și operațională în decursul unei potențiale utilizări.
- Produsul este ieftin și poate fi adaptat la o multitudine de aplicații biomedicale și biotehnologice.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

#### EXEMPLU

Procedul de preparare a copolimerului anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan a fost descris în cererea de brevet A / 00341 / 2015. Acesta a fost sintetizat prin tehnica copolimerizării în soluție de dioxan a monomerilor 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan și anhidridă itaconică în raport molar de 1,5:1, folosind 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) ca inițiator radicalic. Pentru prepararea nanogelurilor, într-un pahar Berzelius cu 3 ml soluție de poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) de concentrație 20% în dioxan se adaugă 3 ml soluție de riboflavină de concentrație 0,5 % în dimetilsulfoxid, un agent de reticulare mic-molecular fotosensibil, sub agitare ușoară de 300 rot/min și la temperatura de 40 °C în cantitățile prevăzute în **Tabelul 1**. Amestecul rezultat este menținut la lumina zilei și la temperatura camerei pentru 120 minute. În paralel, se pregătește în aceleași condiții un alt amestec cu aceeași compoziție de copolimer și riboflavină și se menține sub o lampă de radiație UV pentru 120 minute în vederea formării rețelei nanogelurilor prin fotoreticulare. Urmează precipitarea ambelor



amestecuri în dietil eter anhidru, separarea prin ultracentrifugare (14.000 rpm timp de 10 minute), reprecipitare de două ori în dietil eter pentru îndepărtarea compușilor nereacționați (copolimer) și uscare în etuva de vid la 600 mm Hg și temperatura de 25 °C pentru 24 de ore, pentru îndepărtarea componentelor volatile.

**Tabelul 1.** Compoziția amestecului de reactanți în sinteza nanogelurilor polimerice

Varianta de sinteză	A	B
Raport gravimetric poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) / riboflavină g/g	0,6/0,015	0,6/0,015

A– expunere la lumina zilei

B– expunere la radiația UV

Nanogelurile uscate se păstrează în exicator cu CaCl<sub>2</sub> în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare prin funcționalizare sau prin încapsulare de: substanțe bioactive, structuri inteligente pentru biosenzori.

În legătură cu cerințele impuse de potențiala aplicare ca sisteme terapeutice pentru înglobarea și transportul de substanțe bioactive pentru diferite aplicații medicale, nanogelurile sintetizate sunt testate prin difracția luminii laser pentru determinarea dimensiunilor medii ale particulelor dispersate în dimetilsulfoxid, a evoluției dimensiunii particulelor cu temperatura și a masei moleculare a sistemului polimeric, cât și prin analiza termogravimetrică pentru evaluarea comportării termice.

În **Tabelul 2** sunt înregistrate valorile diametrului hidrodinamic mediu, al indicelui de polidispersitate și masele moleculare ale particulelor de copolimer reticulate cu riboflavină sintetizate la lumina zilei sau în prezența radiației UV.

**Tabelul 2.** Diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate și masa moleculară a particulelor de copolimer sintetizat

Proba	Diametru hidrodinamic mediu, nm <sup>x)</sup>	Indice de polidispersitate PDI	Masa moleculară, kDa <sup>xx)</sup>
A	7655	0.382	5.5 ± 0.1
B	1803	1	7.9 ± 1.7

<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.

<sup>xx)</sup> – Probele se pregătesc prin dispersarea nanogelurilor sintetizate în dimetilsulfoxid (concentrațiile probelor variază între 1.0 și 7.5 mg/ml). Masa moleculară și cel de-al doilea coeficient virial se determină folosind tehnica neinvazivă de difracție statică a razei laser pe dispozitivul Malvern Nano ZS ZetaSizer device (Malvern Instruments, UK), la 25 °C; acest procedeu se bazează pe relația dintre intensitatea luminii împrăștiată și masa moleculară a polimerilor care este dată de ecuația Rayleigh (Ecuația 1). Conform acesteia, intensitatea luminii difuzate produsă de o macromoleculă este proporțională cu masa moleculară medie ( $M_w$ ) și cu concentrația macromoleculară (C).

$$\frac{KC}{R\theta} = \left( \frac{1}{M} + 2A_2C \right) P(\theta) \quad (1)$$

unde K – constanta optică, M – masa moleculară,  $A_2$  – al doilea coeficient virial, C – concentrația polimerului,  $R_\theta$  – raportul Rayleigh,  $P(\theta)$  – dependența unghiulară a intensității difuziei.

Caracterul termosensitiv al nanogelurilor obținute se pune în evidență prin evaluarea comportării în regim de creștere a temperaturii. Prin urmărirea modificării diametrului hidrodinamic cu temperatura, se stabilește sensibilitatea particulelor preparate la acest stimul pentru potențiala utilizare ca biosenzori sau ca sisteme terapeutice cu eliberare controlată în aplicații biomedicale.

În **Tabelul 3** se prezintă variația diametrului hidrodinamic al particulelor în intervalul 22 – 40 °C, pentru variantele A și B de nanogel (în Tabelul 1).

**Tabelul 3.** Variația diametrului hidrodinamic al particulelor de compus A și B în intervalul de temperatură 22 – 40 °C

Temperatură, °C	A		B	
	Diametru hidrodinamic mediu, nm	Indice de polidispersitate, PDI	Diametru hidrodinamic mediu, nm	Indice de polidispersitate, PDI
22	3219	1	379.5	0.597
25	7655	0.382	1803	1
28	4791	0.654	1.74E+04	1
31	996.2	0.99	1.38E+04	1
34	8421	1	6294	0.372
37	1430	1	7419	1

40	766.7	1	1017	1
----	-------	---	------	---

Diametrul hidrodinamic manifestă un comportament sinusoidal pe domeniul de temperatură 22 - 40 °C, atribuit atât prezenței agentului fotosensibil, riboflavina, cât și a copolimerului anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan. Pe de o parte, grupările hidroxil ale riboflavinei conduc la deschiderea ciclului anhidridei cu manifestarea de interacțiuni fizice între cei doi compuși, iar pe de altă parte, fotoinițiatorul, în prezența radiațiilor UV, contribuie la formarea de puncte de reticulare multiple prin producerea de radicali liberi care vor conduce la apariția unor împiedicări sterice, determinând astfel variații ale razei hidrodinamice cu variația temperaturii mediului extern. De asemenea, fragmentul de spiroacetal, prin capacitatea de formare de legături de hidrogen sau legături coordinative a oxigenului eteric cu alte grupări funcționale conduce la modificări dinamice ale stereochemiei odată cu creșterea temperaturii sistemului. Creșterea dimensiunilor particulelor apare ca o consecință a adoptării unei conformații axiale a fragmentului spiroacetalic care este mai stabilă și are o stare de energie mai scăzută. Cu creșterea temperaturii în domeniul 34 – 40 °C matricea polimerică devine mai compactă, manifestând o afinitate mai scăzută față de apă.

În **Tabelul 4** sunt înregistrate principalele caracteristici (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura maximă de descompunere pe un anumit interval, pierderi în greutate) deduse din analiza termogravimetrică realizată pe variantele de compus 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	ΔW, %	T <sub>10</sub> , °C	T <sub>20</sub> , °C
A	I	116	-	3.81	183	215

	II	160	207	35.27		
	III	362	411	46.95		
	reziduu			13.97		
B	I	119	209	40.75	180	213
	II	354	399	23.40		
	III	411	419	24.07		
	reziduu			11.78		

x) - Analiza termogravimetrică s-a realizat pe intervalul de temperatură 30 - 600 °C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10 ° /minut.  $T_i$ ,  $T_m$  - temperatura inițială și temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate a proceselor principale de descompunere termică;  $\Delta W$  - pierderi în greutate pe intervalul  $T_i - T_m$ ;  $T_{10}$  și  $T_{20}$  - 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 (35,27 și 46,95% pentru A și 23,40 și 24,07% pentru B).

Analizând variația stabilității termice cu temperatura pentru 10 % pierderi în greutate ( $T_{10}$ ) și 20 % pierderi în greutate ( $T_{20}$ ), se poate stabili că prin aplicarea tratamentului UV se obțin nanogeluri cu o stabilitate termică comparabilă cu cea a nanogelurilor de copolimer autoasamblate cu riboflavină la lumina zilei.

### REVENDICARE

Procedeu de preparare a unui nanogel pentru aplicații biomedicale, caracterizat prin aceea că se realizează printr-o reacție de autoasamblare prin amestecarea unei soluții 20% de copolimer poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan) în dioxan cu o soluție 0,5 % de riboflavină în dimetilsulfoxid, în raport gravimetric 0,6 / 0,015, la temperatura de 40 °C, sub agitare lentă și continuă timp de 2-5 minute, cu menținere la temperatura camerei și la lumina zilei sau în prezența radiației UV pentru 120 de minute pentru formarea treptată a particulelor de nanogel, precipitare în dietil eter, separare prin ultracentrifugare, reprecipitare de două ori în dietil eter pentru îndepărtarea compușilor nereacționați și uscare în etuva de vid la 25 °C și 600 mm Hg timp de 24 ore.