



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00396**

(22) Data de depozit: **07.05.2010**

(41) Data publicării cererii:
29.10.2010 BOPI nr. 10/2010

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI"**
IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ,
NR. 41A, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **CHIRIAC AURICA, STR. ALEX. VLAHUȚĂ,**
NR. 7B, SC. A, ET. 3, AP. 16, IAȘI, IS, RO;

• **NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD COPOSU,**
NR. 42, BL. A3, SC. B, PARTER, AP. 3, IAȘI,
IS, RO;

• **NISTOR MANUELA TATIANA,**
STR. CUZA VODĂ, BL. 41, SC. B, ET. 2,
AP. 6, TÂRGU FRUMOS, IS, RO;

• **NEAMȚU IORDANA,**
STR. THEODOR PALLADY, NR. 8, SC. B,
ET. III, AP. 9, IAȘI, IS, RO

(54) PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI COMPOZIT MAGNETIC

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui compozit magnetic utilizat ca purtător în aplicații terapeutice. Procedeu conform invenției constă din aceea că, într-o primă fază, are loc dispersia a 3, 9-divinil-2,4, 8, 10-tetra-oxaspiro[5,5]undecanului în prezență de dodecilbenzensulfonat de sodiu, agent tensioactiv, și ferită sub formă de ferrofluid stabilizat, având o concentrație de 2,8%, cu agitare la 70°C, după care, în a doua fază, se adaugă azoizobutironitril ca inițiator radicalic,

dispersat în apă cu metacrilat de 2-hidroxietyl sau amestec de metacrilat de 2-hidroxietyl și metacrilat de glicidil, după care produsul rezultat este prelucrat și liofilizat, obținându-se un compozit magnetic având un grad de gonflare la echilibru de 149% și o conductivitate electrică de 0,584 mS/cm.

Revendicări: 2



PROCEDEU DE SINTEZĂ A UNUI COMPOZIT MAGNETIC

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a unui compozit magnetic sub formă de microparticule ale unui copolimer pe bază de spiro ortoester cu monomeri metacrilici și cu ferită încapsulată în matricea polimerică în sinteză, aplicabil ca instrument terapeutic în detoxifierea sângelui uman, ca purtător magnetic de substanțe bioactive pentru transportul la țintă și eliberarea controlată a medicamentelor, sau ca structură responsivă pentru sisteme tip senzor.

Substanțele bioactive aplicate în diverse terapii prezintă o serie de proprietăți care induc aspecte negative, în cazul aplicării în stare pură, cum ar fi : hidrofobia care promovează precipitarea lor în apă, selectivitate scăzută pentru țesutul țintit, biodistribuire în volum mare sau extravazare cu efecte secundare severe asupra țesuturilor sănătoase, clearance-ul rapid, degradarea *in vivo* ce necesită doze mari la administrare, susceptibilitatea de a crea rezistență. Din aceste motive, este preferabilă încapsularea medicamentului într-un sistem de eliberare corespunzător constituit dintr-un polimer sau copolimer care să prezinte printre caracteristici : stabilitate fizică, dimensiuni corespunzătoare tipului de aplicație, abilitatea de a încapsula cantități adecvate de medicament fără a încărca organismul excesiv, protejare la degradare, fără pierderi de medicament, viteze de eliberare controlabile din purtător la țesutul țintit, suprafețe biocompatibile cu antigenicitate minimă, biodegradabilitate cu eliminare sau toxicitate minimă a produselor de descompunere.

În literatura de specialitate se prezintă un domeniu larg de polimeri naturali și sintetici disponibili pentru formarea de nanoparticule, factorii principali care limitează aplicarea lor în domeniul biomedical fiind biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, absența reacțiilor imunitare și a toxicității. De asemenea, sunt necesare hidrofilia suprafeței și dimensiuni relativ reduse în așa fel încât să poată evada din țesutul reticuloendotelial.

Totodată în literatura științifică se prezintă microparticule polimerice cu caracteristici magnetice cu aplicații atât tehnice (separare, transportul fluidelor, tonere) cât și biomedicale analitice sau clinice, ca : detoxifierea sângelui uman prin îndepărtarea selectivă și rapidă a contaminanților biologici sau chimici, purificarea acizilor nucleici și a proteinelor, separarea celulară, extracția ADN-ului, imobilizarea enzimatică, transportul la o țintă specifică al medicamentelor, sau ca sondă magnetică cu capabilitatea de creștere a semnalului sau a contrastului în imagistica de rezonanță magnetică. Datorită caracteristicilor magnetice, pot fi manipulate de către un câmp magnetic exterior așa cum se practică în hipotermie, separarea magnetică celulară, transportul țintit al principiilor bioactive (medicamente).

În scopul includerii materialului magnetic în structura unui polimer s-au dezvoltat metode de preparare multifazice prin tehnica de depunere strat cu strat sau prin procese de polimerizare în fază eterogenă (emulsie, suspensie, dispersie, micro- și miniemulsie). Materialul compozit rezultat prezintă una dintre structuri: (1) material magnetic ca miez încapsulat în coaja polimerică, (2) material magnetic dispersat în matricea polimerică după polimerizare și (3) material magnetic coajă adsorbit în porii polimerului pre-format ca miez.

Polimerii sintetici din familia esterilor cum sunt poli(ortoesterii) sunt corespunzători pentru eliberarea controlată datorită caracterului biocompatibil, bioerodabil și al profilului corespunzător în cinetica de eliberare a principiilor active terapeutic. Sunt polimeri 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 descrescerea 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.

Sistemele cu eliberare bioerodabile pe bază de poli(ortoesteri) permit sterilizarea și un bun control asupra vitezei de erodare și proprietăți mecanice corespunzătoare printr-o selecție a diolilor folosiți în sinteza lor. 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 temperatura camerei. Studiile care descriu implantarea lor în șoareci cobai au arătat că polimerul se bioerodează complet și nu este toxic. În cercetări clinice, acest polimer a fost testat cu succes, prezentând o mai bună eficacitate a tratamentului și o bună toleranță.

Proiectarea de matrici polimerice cu segmente hidrofile și hidrofobe, cu diferite funcționalități prezente de-a lungul lanțului macromolecular constituie o premiză pentru cerințele impuse de eliberarea controlată cu efect retard a principiilor active înglobate (prevenirea agregării, conservarea activității substanței înglobate, cinetica de eliberare) și pentru modelarea porozității și a dimensiunii porilor .

Poli(metacrilatul de 2-hidroxietil) este un polimer neutru, hidrofob, biocompatibil, nebiodegradabil, ce intră în compoziția matricilor pentru încapsularea de substanțe active cu caracter terapeutic sau responsive la schimbări de parametri fizici. Includerea sa în diferite rapoarte în copolimer conduce la obținerea de materiale hemocompatibile, cu balanța

hidrofilie / hidrofobie cerută de utilizare. Polimerul conține grupe laterale polare hidroxietyl care se orientează pe suprafață la imersarea în apă (sau în contact cu fluidele biologice) conferindu-i hidrofilie; ulterior polimerul se umflă și devine flexibil. Suprafața hidrofilă are o energie liberă interfacială joasă în contact cu fluidele din corp, ceea ce determină o tendință scăzută a proteinelor și celulelor din țesut să adere la aceste suprafețe. Poli(metacrilatul de 2-hidroxietyl) nu se degradează în condiții fiziologice, degradarea realizându-se prin reticulare cu agenți degradabili de către enzime, cum ar fi dextranul.

Polimerii pe bază de metacrilat de glicidil prezintă aplicații multiple datorită mării reactivități și a biocompatibilității. În domeniul biomedical acești polimeri intră în structura dispozitivelor pentru eliberarea controlată a principiilor terapeutice cât și pentru materiale schelet în ingineria tisulară. De asemenea, copolimeri pe bază de metacrilat de glicidil pot servi ca suport matrice pentru substanțe responsive la diferiți stimuli de natură fizică sau biologică.

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 U.S. Pat. 4.093.709 (1978), 4.131.648 (1978), 4.138.344 (1979) și 4.180.646 (1979).

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(ortoesterici) 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(ortoesteri), 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 ortoesterici 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.

În brevetul WO/2007/124016 care se referă la transportul magnetic și chelatizarea formulărilor terapeutice, un material magnetic de tipul magnetitelor este încorporat într-un material polimeric insolubil în apă, biocompatibil, cum ar fi un poli(ortoester). În exemplul prezentat, materialul magnetic se dispersează într-un solvent, în care polimerul și/sau agentul terapeutic este dizolvat. Faza organică se emulsionează în apă în prezența unui stabilizator și în final se elimină solventul pentru a se obține particule solide. Procedul se realizează la temperatura de 25 - 37°C. Alternativ, agentul terapeutic poate fi atașat la suprafața particulelor preformate prin adsorbție, complexare sau legare covalentă. Procedul prezintă dezavantajul că necesită un număr mare de faze tehnologice și presupune utilizarea de solvenți organici.

De asemenea în US Pat Application 2009/0216320 se descrie un sistem de tip stent și/sau alte dispozitive implantabile pentru eliberarea locală a unui agent terapeutic. Formularea include nanoparticule de material magnetic sau magnetizabil, biocompatibil, ce poartă agentul terapeutic sau celulele responsive magnetic. Aceste particule sunt încapsulate într-un material polimeric insolubil în apă, bio/nebiodegradabil ce poate fi un poli(ortoester).

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unei reacții de sinteză a unui compozit magnetic sub formă de microparticule în dispersie apoasă prin copolimerizarea unui sistem de comonomeri : un spiro ortoester și monomeri metacrilici, care extinde gama de compozite magnetice cu matrici polimerice pentru biomateriale și senzori.

Procedul de sinteză a compozitului magnetic conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că se copolimerizează la 70 ° C, timp de 6 ore, cu agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu 1,94 % față de monomeri, inițiator radicalic azoizobutironitril 1,21 % față de monomeri și ferita sub formă de ferrofluid stabilizat în proporție de 3,73 % față de monomeri, un amestec de monomeri : 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan 0,33 mmoli și metacrilat de 2-hidroxietyl 0,31 moli, sau 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan 0.165 mmoli, metacrilat de 2-hidroxietyl 0,31 moli și metacrilat de glicidil 0,25 mmoli, în dispersie apoasă pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje :

- Este un procedeu ecologic, fără emanații toxice, simplu de aplicat pe instalații existente, cu un număr redus de faze tehnologice.
- Prin selectarea spiro ortoesterului cu o anumită configurație a diolului se pot proiecta proprietățile termice și mecanice ale copolimerului, în legătură cu aplicabilitatea.
- Prezența segmentelor hidrofile și hidrofobe în structura copolimerului conduce la matrici care permit o mai bună retenție a activității și a cineticii de eliberare a principiilor active înglobate, cât și la prevenirea agregării lor.
- Selectarea monomerilor cu anumite funcționalități permite modelarea dimensiunii porilor și a porozității, respectiv o capacitate de adsorbție a apei reglabilă.
- Conținutul de oxid metalic poate fi variat conform aplicației.
- Stabilitate de stocare cât și operațională în circuitul sanguin.

Se dau în continuare două exemple de realizare a invenției.

EXEMPLUL 1

Intr-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, în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (VTOxSU) (0,07g, corespunzător 0.33 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94 % față de monomeri) și ferita sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8 % (5,488g, corespunzător 3,73 % față de polimer) dispersați în 30 ml apă, sub agitare de 250 rotații/minut. Se încălzește sistemul la 70 ° C menținând sub agitare. Când temperatura de reacție atinge valoarea de 70 ° C, în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305mmoli, 1,21 % față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietil (HEMA) (4,05 g, corespunzător 0,31 moli) și 20 ml apă. Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maxim 8%. Se continuă reacția pentru durata totală de 6 ore, sub agitare de 250 rotații/minut, la 70 ° C; în final se răcește amestecul de reacție menținând agitarea. Rezultă un material compozit cu ferita încapsulată dispersat în mediul de reacție care se separă prin decantare și se spală repetat cu apă distilată în exces pentru îndepărtarea reactanților nereacționați. Spălarea se realizează până când analiza prin spectroscopie UV a apelor reziduale nu indică prezența monomerilor sau a auxiliarelor din

reacție. Urmează evaporarea în vid de 40mbar și la temperatură scăzută de -50°C prin liofilizare, timp de 24 ore. Polimerul sintetizat se păstrează în exicator de vid în vederea analizelor și a prelucrării ulterioare (încapsulare de substanțe bioactive, structuri responsive pentru senzori).

Copolimerul P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată sintetizat sub formă de microparticule în dispersie apoasă, sintetizat ca instrument terapeutic în detoxifierea sângelui uman, ca purtător magnetic de substanțe bioactive pentru transportul la țintă și eliberarea controlată a medicamentelor, sau ca structură responsivă pentru senzori a fost caracterizat din punct de vedere al stabilității termice, al capacității de adsorbție / încapsulare de substanțe active, dimensiuni medii, caracteristici electrice și magnetizare. În Tabelul 1 sunt înregistrate datele de analiza termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate), gradul de umflare la echilibru, diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta, conductivitatea electrică și susceptibilitatea magnetică determinată pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic.

Tabelul 1. Unele proprietăți fizice ale copolimerului sintetizat
P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată

Analiza termo-gravimetrică ^{a)}	Temperaturi caracteristice ^{x)}			$\Delta W, \%$
	$T_i (^{\circ}\text{C})$	$T_m (^{\circ}\text{C})$	$T_f (^{\circ}\text{C})$	
	217,5	399,7	452,5	
Grad umflare la echilibru, % ^{b)}	149			
Diametru hidrodinamic mediu, μm	2620			
Indice de polidispersitate PDI ^{c)}	1			
Potențial zeta, mV ^{d)}	-27,2			
Conductivitate electrică, mS/cm	0,584			
Magnetizări ^{e)}	Susceptibilitate magnetică σ , uem/g	3,32		
	Intensitate a câmpului magnetic H, Oe	5950		

- a) - Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30 - 580 °C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10 grade /minut. T_i , T_m , T_f - 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_i - T_f
- b) – Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH=7,2; 25 ° C; 48 ore.
- c) – Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei
- d) - Determinat la pH 5,5 și 25 ° C
- e) - Determinată pe un magnetometru cu vibrație, proba fiind înglobată în ceară pentru a se evita vibrațiile

Analizând rezultatele, se observă că în intervalul de descompunere termică, copolimerul sintetizat P(VTOxSU-HEMA) cu ferită încapsulată prezintă o treaptă de descompunere termică cu pierdere în greutate mare. Magnetizarea la saturare măsurată pe microparticule polimerice cu ferită încapsulată este de aproximativ 3,32 uem/g pentru o intensitate a câmpului magnetic de 5950 Oe.

EXEMPLUL 2

Folosind aceeași instalație, aceleași condiții de reacție și mod de lucru prezentate în exemplul 1, cu deosebirea că în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (VTOxSU) (0,035 g, corespunzător 0.165 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94 % față de monomeri) și ferita sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8 % (5,488g, corespunzător 3,73 % față de polimer), dispersați în 30 ml apă, iar în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305mmoli, 1,21 % față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietil (HEMA) (4,05 g, corespunzător 0,31 moli), metacrilat de glicidil (GMA) (0,035 g, corespunzător 0,25 mmoli) și 20 ml apă. Conținutul teoretic de substanță solidă în sistem este de maxim 8%.

Copolimerul P(VTOxSU-HEMA-GMA) cu ferită încapsulată sintetizat sub formă de microparticule în dispersie apoasă, a fost testat din punct de vedere al stabilității termice, al capacității de adsorbție / încapsulare de substanțe active, dimensiuni medii, caracteristici electrice și magnetizare. În Tabelul 2 sunt înregistrate datele de analiza termogravimetrică (intervale de descompunere, temperatura inițială de descompunere, temperatura medie de descompunere, temperatura finală de descompunere, pierderi în greutate), gradul de umflare la echilibru, diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta,

conductivitatea electrică și susceptibilitatea magnetică determinată pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic.

Tabelul 2. Unele proprietăți fizice ale copolimerului sintetizat
P(VTOxSU-HEMA-GMA) cu ferită încapsulată

Analiza termo-gravimetrică ^{a)}		Temperaturi caracteristice ^{x)}		Δ W, %	
		T _i (°C)	T _m (°C)		T _f (°C)
		232	391,8		443
Grad umflare la echilibru, % ^{b)}		179			
Diametru hidrodinamic mediu, μm		1320			
Indice de polidispersitate PDI ^{c)}		0,873			
Potențial zeta, mV ^{d)}		-28,2			
Conductivitate electrică, mS/cm		0,602			
Magnetizări ^{e)}	Susceptibilitate magnetică σ, uem/g	3,29			
	Intensitatea câmpului magnetic H, Oe	5260			

- a) - Analiza TGA s-a realizat în intervalul de temperatură 30 - 580 °C, în azot, cu o viteză de încălzire de 10 grade /minut. T_i , T_m , T_f - temperatura inițială, temperatura vitezei maxime de pierdere în greutate și temperatura finală a proceselor principale de descompunere termică; ΔW – pierderi în greutate pe intervalul $T_i - T_f$
- b) – Gradul de umflare la echilibru s-a determinat gravimetric prin imersarea probei în soluție apoasă tampon fosfat disodic/acid citric 0,2 M; pH=7,2; 25 ° C; 48 ore.
- c) – Reflectă caracterul monodispers ca dimensiune al probei
- d) - Determinat la pH 5,5 și 25 ° C
- e) - Determinată pe un magnetometru cu vibrație, proba fiind înglobată în ceară pentru a se evita vibrațiile

Din analiza rezultatelor se observă că descompunerea termică a copolimerului sintetizat P(VTOxSU-HEMA-GMA) cu ferită încapsulată se realizează într-o singură treaptă, cu temperatura inițială a procesului cu aproximativ 7% mai mare comparativ cu varianta de copolimer sintetizat conform exemplului 1, temperatura vitezei maxime și temperatura finală ne reprezentând diferențe semnificative între valori cu varianta de la exemplul 1.

Gradul de umflare la echilibru ca măsură a capacității de înglobare de substanțe active (senzor responsive și bioactive) manifestă o creștere cu aproximativ 20 % comparativ cu varianta de la exemplul 1, ceea ce reflectă formarea unei structuri polimerice cu porozitate mai mare.

Celelalte caracteristici (diametrul hidrodinamic mediu, indicele de polidispersitate, potențialul zeta, conductivitatea electrică, susceptibilitatea magnetică pentru o anumită intensitate a câmpului magnetic) se mențin în domeniul de valori înregistrate pentru varianta din exemplul 1.

REVENDICĂRI

1. Procedeu de sinteză a unui compozit magnetic sub formă de microparticule ale unui copolimer pe bază de spiro ortoester cu monomeri metacrilici și cu ferită încapsulată în matricea polimerică în sinteză, **caracterizat prin aceea că** se realizează reacția de copolimerizare prin alimentare în vasul de reacție în prima fază, a 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecanului (0,07g, corespunzător 0.33 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94 % față de monomeri) și ferita sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8 % (5,488g, corespunzător 3,73 % față de polimer) dispersați în 30 ml apă, sub agitare și încălzire la 70 ° C, iar în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305 mmoli, 1,21 % față de monomeri) dispersat în metacrilat de 2-hidroxietyl (4,05 g, corespunzător 0,31 moli) și 20 ml apă, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%, continuând reacția timp de 6 ore, cu răcire, decantare, spălare cu apă distilată în exces, liofilizare la final.
2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în prima fază se alimentează 3,9-divinil-2,4,8,10-tetra-oxaspiro[5.5] undecan (0,035 g, corespunzător 0.165 mmoli), 0,08 g agent tensioactiv dodecilbenzensulfonat de sodiu (0,23 mmoli, corespunzător 1,94 % față de monomeri) și ferita sub formă de ferrofluid stabilizat cu concentrația de 2,8 % (5,488g, corespunzător 3,73 % față de polimer) dispersați în 30 ml apă, iar în faza a doua se adaugă cantitatea de 0,05 g inițiator radicalic azoizobutironitril (0,305mmoli, 1,21 % față de monomeri) dispersat în metacrilatul de 2-hidroxietyl (4,05 g, corespunzător 0,31 moli), metacrilat de glicidil (0.035 g, corespunzător 0,25 mmoli) și 20 ml apă, pentru un conținut teoretic în substanță solidă de maxim 8%.