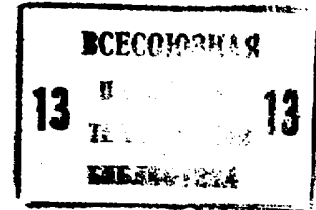




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 2925602/23-05, 3245497/23-05

(22) 26.05.80

(31) 100375; 201349

(32) 05.12.79; 27.10.80

(33) US

(46) 07.07.86. Бюл. № 25

(71) Дзе Кендалл Компани (US)

(72) Кишор Рамандал Шах (IN)

(53) 678.745(088.8)

(56) Патент США № 2901457,
кл. 260-895, 1959.

(54) (57) ГЕЛЕОБРАЗУЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ, содержащая водорастворимый полимер, имеющий звенья N-виниллактама и молекулярную массу не менее 10 000, и водорастворимое полимерное соединение с карбоксильными группами, отличающаяся тем, что, с целью варьирования гидратационных свойств получаемых гелей, в качестве водорастворимого полимера, имеющего звенья N-виниллактама, и мол.мас. не менее 10000, в ней использован полимер, выбранный из группы, включающей поли-N-винилпирролидон, сополимер N-винилпирролидона с N, N-диметилметакриламидом и/или винилацетатом, поливинилоксазолидинон, поливинил-2-пиперидон, поливинил-5-метилпирролидон, поливинил-5-этилоксазолидинон, поли-N-винил-ε-капролактан, поли-N-винил-4-метил-5-бутилоксазолидинон, а

в качестве водорастворимого полимерного соединения с карбоксильными группами в ней использован сополимер на основе 50-80 мас.% C₄-C₄-алкилметакрилата, 2-этилгексилакрилата или стирола, 5-8 мас.% акриловой кислоты и 15-40 мас.% метакриламида, гидроксизтилметакрилата или п-стиролсульфонамида при следующем соотношении компонентов, мас. %:

| | |
|---|---------|
| Полимер, имеющий звенья N-виниллактама, указанный выше | 60 - 90 |
| Полимерное соединение с карбоксильными группами, указанное выше | 10 - 40 |

Приоритет по признакам:

- 05.12.79 - в качестве водорастворимого полимера, имеющего звенья N-виниллактама и мол.мас. не менее 10000, применен поли-N-винилпирролидон;
- 27.10.80 - в качестве водорастворимого полимера, имеющего звенья N-виниллактама и мол.мас. не менее 10000, применены все остальные водорастворимые полимеры

Изобретение относится к химии высокомолекулярных соединений, конкретно к композиции, способной при комнатной температуре без растворения поглощать воду в количестве более, чем 45% с образованием гидрогеля, который может найти применение в медицине, например, для покрытия ран и ожогов, для изготовления мягких контактных линз и др., а также в других областях, в частности в автомобильной и авиационной промышленности для изготовления покрытий стеклянных поверхностей, например стекол для предохранения их от запотевания.

Целью изобретения является варьирование гидратационных свойств получаемых гелей.

Примеры 1-13. В данных примерах каждый из сополимеров получают по обычной методике полимеризации в растворе, растворяя в подходящем растворителе требуемые пропорции мономеров и при использовании в качестве инициатора полимеризации небольших количеств (0,2-0,4% от веса мономеров) свободно-радикального инициатора, такого как азобисизобутиронитрил или 2-третбутилазо-2-цианопропан. Полимеризацию проводят при 80-95°C, до высоких степеней конверсии. Состав сополимеризационной смеси описан в табл. 1. Сопolíмеры по примерам 1-3 выделяют из реакционной смеси осаждением в метаноле, собирают фильтрованием и сушат при 100°C под вакуумом, а сополимер по примеру 4 выделяют удалением летучих компонентов нагреванием под вакуумом при 100°C.

Каждую из смешанных композиций по данным примерам получают растворением в N, N-диметилформамиде нужных пропорций водонерастворимого сополимера и поливинилпирролидона (мол. масс. 360000) дС концентрации полимерной смеси в растворе, равной 10 - 15 вес.%. После этого раствор смеси нагревают при 100°C под вакуумом для удаления растворителя с получением массы оптически прозрачной твердой смеси. Термопластичную смесь прессуют в диск в нагреваемой форме при 150°C. Формованный диск помещают в деионизированную воду на 72 ч, в течение которых он поглощает воду и образует гидрогель. В табл. 2 представлены составы смесей, их физичес-

кие свойства и равновесное содержание воды в гидрогелях из этих смесей.

Примеры 12 - 13. В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещают 20,8 г (0,10 моль) пятихлористого фосфора и при охлаждении на ледяной бане медленно добавляют 17,4 г (0,084 моль) измельченного в порошок п-стиролсульфоната натрия. Смесь тщательно перемешивают на магнитной мешалке. Через 30 мин смесь нагревают с обратным холодильником при 50-60°C в течение 2 ч. Продукт охлаждают, выливают в 100 г размолотого льда и экстрагируют 100 мл хлороформа. Органический слой, содержащий п-стиролсульфонилхлорид, отделяют, несколько раз промывают дистиллированной водой и сушат над сульфатом магния.

Раствор п-стиролсульфонилхлорида в хлороформе (100 мл) в течение приблизительно 30 мин при механическом перемешивании и одновременном охлаждении льдом прибавляют к 340 мл 30%-ной гидроокиси аммония (уд. вес. 0,90). Смесь нагревают при 50°C с обратным холодильником 5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры.

Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния, выпаривают до сухого остатка и получают твердый белый порошок грязного п-стиролсульфонамида, который очищают перекристаллизацией из водно-этанольной смеси и получают приблизительно 6,0 г сульфонамида, т.пл. 130-132°C.

В инфракрасных спектрах сульфонамида обнаруживают полосы поглощения при 3350 и 3260 см⁻¹ (колебания связи NH), 1600 см⁻¹ (ароматическая связь C=C), 1305 и 1160 см⁻¹ (колебания связи S=O) и 840 см⁻¹ (п-замещенный бензол, колебания двух соседних CH).

Сополимер из 62% н-бутилметакрилата, 30% п-стиролсульфонамида, полученного, как описано, и 8% акриловой кислоты получают обычным способом, как описано в примерах 1-4, с использованием 33% концентрации мономеров в смеси этилового спирта и диоксана. Сополимер очищают осаждением реакционной смеси в хлороформе, после чего выделяют фильтрованием и сушат под вакуумом при 100°C.

Смеси сополимера с поливинилпирролидоном (ПВП, мол. мас. 360000), получают так, как описано в примерах 5-

11, растворением сополимера и ПВП в диметилформамиде и последующим выпариванием растворителя в вакууме при 100°C. Смеси, содержащие 10 вес.% и 30 вес.% сополимера и соответствующее количество поливинилпирролидона в виде остальной части, представляют собой, как было найдено, оптически прозрачные твердые соединения. Как было найдено, формованные диски из двух смесей, полученные так же, как описано в примерах 5-11, поглощают воду и образуют прозрачные гидрогели, содержащие, соответственно, 84,6 и 62,5 вес.% воды при выдерживании до равновесия в деионизированной воде при комнатной температуре 72 ч.

Примеры 14 - 17. Гидроксипропанметакрилат (ГЭМА) очищают экстрагированием (4-6 раз) 1:1 раствора полимера в воде петролевым эфиром, после чего насыщают водный раствор мономера хлоридом натрия и экстрагируют мономер хлороформом. Объединенные хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и раствор перегоняют под вакуумом (приблизительно 0,1 мм рт.ст.) с использованием в качестве ингибитора хлорида одновалентной меди. Фракция мономера гонится при 70-82°C.

Сополимер, содержащий 52% бутилметакрилата, 40% ГЭМА и 8% акриловой кислоты, получают обычным способом, как описано в примерах 1-4, с использованием 25%-ной концентрации мономера в смеси этилового спирта и диоксана.

Оптически прозрачные смеси сополимера в различных соотношениях с поливинилпирролидоном (ПВП, мол.мас. 360000) получают, как описано в примерах 5-11, растворением сополимера и ПВП в диметилформамиде и последующим выпариванием растворителя при 100°C в вакууме. Формованием под давлением получают пластинки из смеси толщиной приблизительно 0,2032 - 0,3048 мм, которые 72 ч выдерживают в деионизированной воде при комнатной температуре до равновесия. Как найдено, смеси, содержащие 70, 80 и 90 вес.% ПВП, образуют гидрогели, содержащие соответственно 75,8, 82,3 и 88,9% воды.

Примеры 18 - 24. Сополимер из 62% бутилметакрилата, 8% акриловой кислоты и 30% мета-

криламида получают по общей методике, описанной в примерах 1-4, и также как описано в примерах 14-17, получают оптически прозрачные смеси сополимера с различными количествами одного и того же поливинилпирролидона.

Найдено, что существует линейная зависимость между долей (от 10 до 40%) сополимера в смеси и равновесным содержанием воды в гидрогеле, как это показано в табл. 3. Для того, чтобы учесть изменения в свойствах ПВП в смеси, обусловленные введением сополимера, рассчитана гидратация одной фракции ПВП, исходя из предположения, что набуханием сополимера в воде можно пренебречь. Результаты представлены в последней колонке табл. 3. Снова найдено, что равновесное содержание воды в фракции ПВП обратно пропорционально количеству сополимера в смеси.

Примеры 25 - 32. Серии водорастворимых сополимеров N-винилпирролидона, содержащих различные количества винилацетата, N, N-диметилметакриламида и смесей этих последних двух получены растворением нужных пропорций мономеров в равных объемах метанола и с использованием в качестве инициатора приблизительно 0,15 вес.% (по отношению к весу мономеров) свободно-радикального инициатора, такого как 2,2-азобис-изобутиронитрил. Полимеризацию проводят при кипячении растворителя с обратным холодильником до степени конверсии приблизительно 90-95% и после выпаривания растворителя и остаточного мономера под вакуумом при 100°C получают сополимер в виде хрупкого прозрачного и бесцветного твердого остатка.

Водонерастворимый сополимер получают из смеси 62 вес.ч. n-бутилметакрилата, 30 вес.ч. метакриламида и 8 вес.ч. акриловой кислоты по методике, описанной в примерах 1-4.

Смеси водорастворимого и водонерастворимого сополимеров получают так, как описано в примерах 14-17.

В табл. 4 указаны составы сополимеров винилпирролидона, количества сополимеров в смеси с водонерастворимым сополимером и равновесное содержание воды в каждой гидрогелевой смеси при выдерживании в воде в течение 72 ч при комнатной температуре. В каждом случае смеси представляют

собой оптически прозрачные твердые соединения, образующие оптически прозрачные гидрогели при равновесном выдерживании в воде.

Смеси по изобретению обладают такими свойствами, как термопластичность, способность плавиться, растворимость в органических растворителях и способность гидратироваться. Хотя они сохраняют термопластичность, способность плавиться и растворимость в органических растворителях полимерной или сополимерной виниллактанной части смеси, они обладают различными гидратационными свойствами в зависимости от количества присутствующего сополимера.

Пример 33. Повторен каждый из примеров 6-13, заменяя ПВП равным по весу количеством поли-ε-капролактама (максимальная мол.мас. 33000). Этот полилактан получают следующим образом: 200 мг азобисизобутиронитрила (АИБН) растворяют в 100 г N-винил-ε-капролактама, который предварительно нагревают до 45°C в дробилке. Раствор выдерживают в печи при 75°C 4 ч и в течение этого времени состав полимеризуется до твердой массы. Твердую массу растворяют в одном литре хлороформа и раствор по каплям добавляют к 10 л петролейного эфира (с температурой кипения 30-60°C) при перемешивании, получая гранулированный осадок полимера. Полимер отделяют фильтрованием и сушат в вакуумной печи (50°C в течение 3 ч при 10 мм рт.ст.). Выход равен 75 г полимера, чья максимальная молекулярная масса, определенная гельпроникающей хроматографией, равна 36000. ИК-спектр показал наличие поглощения при 1640 см⁻¹, что является характеристикой карбонила лактама.

Результаты примера 33 сравнимы с теми, которые получаются в примерах 5 - 11.

Пример 34. Повторяя пример 33, используют поливинилкапролактан с более высокой молекулярной массой (максимальная мол. мас. 800000). Этот

полилактан получают путем полимеризации в растворе в метиловом спирте. Так, в растворе 100 г N-винил-ε-капролактама в 550 мл метилового спирта растворяют 100 мг избытисобутиронитрила в качестве инициатора. Раствор полимера сушат в вакуумной печи при 50°C и 10 мм рт.ст. Максимальная мол.мас. 500000. Результаты аналогичны получаемым в примерах 5 - 11.

Пример 35. Снова повторен пример 33, используя поли-N-винил-ε-капролактан, приготовленный в воде аналогично тому, как получен полимер в примере 34, но используя воду вместо метилового спирта и 1,2 г персульфата калия и 0,6 г раствора метабисульфата вместо АИБН. Температурно-временной режим: 50°C 3 ч и затем 60°C - 17 ч (вместо 50°C в течение 20 ч). Максимальная мол. мас. равна 600000.

Пример 36. Вновь повторены примеры 5-11, используя вместо ПВП следующие полимеры: поливинилоксазолидинон (М.М. 40000); поливинилоксазолидинон (М.М. 350000); поливинил-2-пиперидон (М.М. 250000); поливинил-5-метил-пирролидон (М.М. 360000) поливинил-5-этил-оксазолидинон (М.М. 340000).

Результаты аналогичны тем, которые получены в примерах 5-11.

Пример 37. Повторены примеры 14-24, за исключением того, что вместо ПВП применяют полимеры из примеров 33 - 36. Результаты сопоставимы с более ранними примерами.

Пример 38. Повторены примеры 25-32, за исключением того, что вместо N-винил-пирролидона, используемого в качестве компонента сополимера (примеры 25-30) для терполимера (примеры 31 и 32), применяют: N-винилоксазолидинон; N-винил-2-пиперидон; N-винил-5-метил-пирролидон; N-винил 4-метил-5-бутилоксазолидинон.

Результаты аналогичны другим примерам.

Т а б л и ц а 1

| Реакционные ингредиенты | Пример | | | |
|--------------------------------|--------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Сомомеры-граммы | | | | |
| Метилметакрилат | 65 | - | - | - |
| Метакриламид | 30 | 30 | 15 | 30 |
| Стирол | - | 65 | - | - |
| Акриловая кислота | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Н-бутилметакрилат | - | - | 80 | - |
| 2-Этилгексилакрилат | - | - | - | 65 |
| Растворители-миллилитры | | | | |
| Этанол | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Диоксан | 100 | 100 | 100 | - |
| N, N-Диметилформамид | - | - | - | 100 |

Т а б л и ц а 2

| При- мер | Композиция | | Физические свойства | | Равновесное со- держание воды, вес. % |
|-------------|------------------------------|--|------------------------|---------------------------|---|
| | Сополи- мер по примеру | масс.ч. ПВП* на 100 мас.ч. смеси | Сухая форма | Гидратированная форма | |
| 5 | 1 | 70 | Прозрачная, твердая | Прозрачная, прочная | 68 |
| 6 | 1 | 90 | - " - | - " - | 91 |
| 7 | 2 | 70 | - " - | - " - | 58 |
| 8 | 2 | 90 | - " - | - " - | 80 |
| 9 | 3 | 90 | - " - | Полупрозрачная, липкая | 90 |
| 10 | 4 | 70 | - " - | Прозрачная, прочная | 77 |
| 11 | 4 | 90 | - " - | - " - | 90 |

* ПВП - поливинилпирролидон.

Т а б л и ц а 3

| Сополи- мер, вес. % | Состав смеси | | | | Состав гидрогеля | |
|---------------------------|----------------|------|------|--------|---|------------------------------|
| | ПВП, вес. % | А * | В * | С * | $\frac{100 \times \text{Вес } H_2O}{\text{Вес ПВП} + \text{Вес } H_2O}$ | $\frac{A \times 100}{A + C}$ |
| | | | | | % H ₂ O в гидратированном ПВП | |
| 10 | 90 | 84,5 | 16,5 | 14,85 | 84,90 | |
| 15 | 85 | 79,1 | 20,9 | 17,765 | 81,67 | |
| 20 | 80 | 77,7 | 22,3 | 17,84 | 81,33 | |
| 25 | 75 | 69,6 | 30,4 | 22,80 | 75,32 | |
| 30 | 70 | 64,3 | 35,7 | 24,99 | 72,01 | |
| 35 | 65 | 61,7 | 38,3 | 24,895 | 71,25 | |
| 40 | 60 | 55,3 | 44,7 | 26,82 | 67,34 | |

П р и м е ч а н и е . $A^* = \frac{100 \times \text{Вес } H_2O}{\text{Вес смеси} + \text{Вес } H_2O}$;
 $C^* = \frac{100 \times \text{Вес ПВП}}{\text{Вес смеси} + \text{Вес } H_2O}$;
 $B^* = \frac{200 \times \text{Вес смеси}}{\text{Вес смеси} + \text{Вес } H_2O}$.

Т а б л и ц а 4

| При- мер | Водорастворимый сополимер, молярное соотношение | | | Смесь частей (весовых) водораств- воримого сополимера на 100 час- тей смеси | Равновес- ное содер- жание воды, вес. % |
|-------------|--|-----|-----|--|--|
| | ДМА* | ВП* | ВА* | | |
| 25 | - | 50 | 50 | 90 | 70 |
| 26 | - | 50 | 50 | 70 | 59 |
| 27 | 90 | 10 | 2 | 90 | 77 |
| 28 | 90 | 10 | - | 70 | 65 |
| 29 | 70 | 30 | - | 90 | 79 |
| 30 | 70 | 30 | - | 90 | 67 |
| 31 | 50 | 25 | 25 | 90 | 76 |
| 32 | 50 | 25 | 25 | 70 | 65 |

П р и м е ч а н и е . ДМА* - N, N-диметилакриламид;

ВП* - N-винилпирролидон;

ВА* - N-винилацетат.

ВНИИПИ Заказ 3722/60 Тираж 470 Подписное
 Произв.-полигр. пр-тие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4