

CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 650 009 A5

⑤① Int. Cl.4: C 08 L 39/04
A 61 M 25/00
A 61 L 17/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

// (C 08 L 39/04, 33/02)

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

<p>⑲ Numéro de la demande: 9020/80</p> <p>⑳ Date de dépôt: 15.10.1981</p> <p>⑳ Priorité(s): 27.10.1980 US 201349</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 28.06.1985</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 28.06.1985</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): The Kendall Company, Boston/MA (US)</p> <p>⑦② Inventeur(s): Shah, Kishore Ramanlal, Chelmsford/MA (US)</p> <p>⑦④ Mandataire: Kirker & Cie SA, Genève</p>
---	--

⑤④ **Composition absorbant l'eau, cathéter, suture ou plaque de verre enduits de cette composition.**

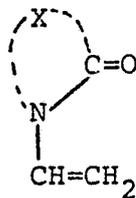
⑤⑦ La composition est capable d'absorber plus de 45 % de son poids d'eau sans dissolution à la température ambiante pour former un hydrogel optiquement clair.

On utilise la composition notamment pour la préparation de cathéters ou sutures ou plaques de verre anti-buée.

REVENDEICATIONS

1. Composition capable d'absorber plus de 45% de son poids d'eau sans dissolution à la température ambiante pour former un hydrogel optiquement clair, caractérisée en ce qu'elle se compose d'un mélange optiquement clair de (1) 40 à 98% en poids, en se basant sur le poids total du mélange, d'un polymère soluble dans l'eau d'un vinyl lactame ou d'un copolymère soluble dans l'eau de celui-ci, avec de 1 à 90 moles % d'un monomère copolymérisable contenant une insaturation éthylénique polymérisable, le dit polymère ou copolymère ayant un poids moléculaire d'au moins 10 000 et (2) 2 à 60% en poids d'un copolymère insoluble dans l'eau comportant de (A) 50 à 90% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs d'un monomère à insaturation éthylénique hydrophobe et insoluble dans l'eau, (B) 2 à 12% en poids de motifs d'un monomère à insaturation éthylénique contenant un groupe acide, et (C) de 15 à 45% en poids de motifs d'un monomère hydrophile à insaturation éthylénique dépourvu de groupes acides.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le motif vinyl lactame du composant (1) est de formule:



dans laquelle X représente un pont alcoylène ayant de trois à cinq atomes de carbone.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (1) est un copolymère soluble dans l'eau de la N-vinyl-2-pyrrolidone.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (1) est un polymère soluble dans l'eau d'une N-vinyl-oxazolidone.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le copolymère insoluble dans l'eau comporte de 55 à 70% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs d'un monomère choisi parmi le méthacrylate de méthyle, le styrène et l'acrylate de 2-éthylhexyle, de 2 à 12% en poids de motifs d'acide acrylique et de 25 à 43% en poids de méthacrylamide.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le copolymère insoluble dans l'eau comporte de 55 à 80% en poids en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs méthacrylate de n-butyle, de 2 à 12% en poids de motifs d'acide acrylique et de 15 à 35% en poids de motifs méthacrylamide.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le copolymère insoluble dans l'eau comporte de 50 à 78% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs méthacrylate de n-butyle, de 2 à 12% en poids de motifs d'acide acrylique et de 20 à 35% en poids de motifs p-styrène sulfonamide.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le copolymère insoluble dans l'eau comporte de 55 à 70% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs méthacrylate de n-butyle, de 2 à 12% en poids de motifs d'acide acrylique et de 25 à 43% en poids de motifs méthacrylate d'hydroxyéthyle.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère ou copolymère (1) a un poids moléculaire compris entre 10 000 et 1 000 000.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'un médicament y est incorporé.

11. Cathéter, caractérisé en ce qu'il est enduit d'une composition selon l'une des revendications 1 à 10.

12. Suture, caractérisée en ce qu'elle est enduite d'une composition selon l'une des revendications 1 à 10.

13. Plaque de verre, caractérisée en ce qu'elle est enduite d'une composition selon l'une des revendications 1 à 10.

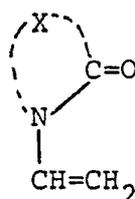
La présente invention se rapporte à une composition capable d'absorber plus de 45% de son poids d'eau sans dissolution à la température ambiante, pour former un hydrogel, et elle se rapporte plus particulièrement à un mélange optiquement clair d'un poly(vinyl lactame) soluble dans l'eau ou d'un copolymère soluble dans l'eau d'un vinyl lactame et de 1 à 90 moles % d'un monomère copolymérisable contenant une insaturation éthylénique polymérisable, avec un copolymère insoluble dans l'eau comportant de 50 à 90% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, de motifs d'un monomère à insaturation éthylénique insoluble dans l'eau et hydrophobe, de 2 à 12% en poids de motifs d'un monomère à insaturation éthylénique contenant un groupe acide; et de 15 à 45% en poids de motifs d'un monomère à insaturation éthylénique et hydrophile dépourvu de groupes acides. De préférence, le motif du vinyl lactame est la N-vinyl-2-pyrrolidone.

On a précédemment proposé d'insolubiliser des N-vinyl lactames polymériques comme la poly(vinyl pyrrolidone) par réaction avec des polymères solubles dans l'eau contenant des groupes carboxyles, le produit réactionnel précipitant de la solution lors du mélange des deux, comme cela est décrit dans le brevet US no 2 901 457 au nom de Stoner. Comme cela est indiqué par Stoner et autres à la colonne 4, lignes 56-73, le produit réactionnel décrit a toujours sensiblement les mêmes propriétés et contient les deux composants polymériques aux mêmes proportions quelles que soient les proportions des deux utilisés pour former le produit. Les compositions de la présente invention, par ailleurs, varient en propriétés et en proportions des composants selon les proportions des matières premières. Dans le brevet US no 3 700 761 au nom de O'Driscoll et autres, dans le brevet US no 3 807 398 au nom de Grucza et dans le brevet US no 4 018 853 au nom de Le Bœuf et autres, on a également proposé de former des hydrogels réticulés de façon covalente en polymérisant des monomères de méthacrylates hydrophiles en présence de poly(vinyl pyrrolidone). En outre, il a été signalé dans Boyer-kawenoki, *Compt. Rend., Sér. C*, tome 263, p. 278 (*Chem. Abs.* 65, 20283d), 1966, qu'un spectre I.R du produit d'addition de la poly(vinyl pyrrolidone) et de l'acide polyacrylique a indiqué une liaison à hydrogène entre les groupes carbonyles de la pyrrolidone et les groupes carboxyles de l'acide polyacrylique. Dans le brevet US 3 975 570 au nom de Qno et autres, il a été proposé d'améliorer la perméabilité à l'humidité des adhésifs classiques sensibles à la pression qui sont des copolymères d'acrylates d'alcoyle avec l'acide acrylique ou méthacrylique, en les mélangeant avec de l'hydroxyéthylcellulose, et il a été précisé que les mélanges de tels adhésifs avec la poly(vinyl pyrrolidone) n'a pas présenté une amélioration de la perméabilité à l'humidité. D'autres mélanges d'un poly(vinyl lactame) avec divers copolymères sont décrits et revendiqués dans les demandes de brevets US 137 297 au nom de Shah et 142 986 au nom de Shah et Temin. Les compositions selon la présente invention sont capables d'absorber plus de 45% de leur propre poids d'eau quand elles sont immergées dans l'eau à la température ambiante, et elles peuvent même absorber plus de dix fois leur propre poids d'eau. Malgré l'absorption de si grandes quantités d'eau, les compositions conservent leur cohérence et leur inté-

grité dimensionnelle et ne se dissolvent pas; ces caractéristiques les rendent particulièrement utiles dans divers domaines biomédicaux qui nécessitent que l'hydrogel vienne en contact intime avec les tissus ou cavités du corps.

Le mécanisme de l'interraction dans le mélange entre le polymère ou copolymère soluble dans l'eau de vinyl lactame (de préférence de vinyl pyrrolidone) et le copolymère insoluble dans l'eau n'est pas totalement compris, mais le mélange se comporte comme un mélange physique plutôt qu'un produit réactionnel chimique parce qu'il peut être reséparé en ses deux composants polymériques par chromatographie de perméation d'un gel. Les mélanges sont optiquement clairs et sensiblement dépourvus de voile, indiquant que le mélange est homogène malgré le fait que le polymère ou copolymère de vinyl lactame est soluble dans l'eau et que le copolymère est insoluble dans l'eau. Un examen à un fort grossissement sous un microscope électronique montre la présence de domaines de microphase (4000 Å ou moins de diamètre) du matériau insoluble dans l'eau dispersés dans la phase continue du polymère ou copolymère de vinyl lactame soluble dans l'eau. La présence de ces domaines du copolymère insoluble dans l'eau empêche la dissolution du polymère en phase continue dans l'eau, mais contrairement à une réticulation covalente de polymères, cela ne rend pas le mélange non thermostable. Au contraire, le mélange possède la capacité d'être configuré ou formé de façon répétée à une pression modérée et à une température aussi faible que 150 °C, ou même dans certains cas moins. La composition formée ou configurée conserve sa forme à la température ambiante en étant soumise à une déformation quand elle est gonflée d'eau. Les compositions selon la présente invention où les particules submicroscopiques dispersées (domaines de microphase) agissent comme des réticulations multiples pour empêcher la dissolution de la phase hydrophile continue (qui, par elle-même, est soluble dans l'eau), forment une nouvelle classe d'hydrogels, distincts de ceux où la réticulation est formée par attractions moléculaires faibles, des liaisons d'hydrogène, des liaisons ioniques ou des liaisons covalentes.

Les N-vinyl lactames dont les polymères et les copolymères peuvent être utilisés dans la présente invention comprennent ceux ayant la structure:



dans laquelle X représente un pont alcoylène ayant de 3 à 5 atomes de carbone, par exemple la 1-vinyl-2-pyrrolidone, la 1-vinyl-5-méthyl-2-pyrrolidone, la 1-vinyl-2-pipéridone et le N-vinyl-epsilon-caprolactame. Les monomères copolymérisables avec lesquels les N-vinyl lactames peuvent être copolymérisés pour former des copolymères contenant de 10 à 99, de préférence de 25 à 99, moles % de N-vinyl lactame et respectivement de 1 à 90, de préférence de 1 à 75, moles % de comonomère, comprennent le N,N-diméthylacrylamide, le méthacrylate de glycéryle, le monométhacrylate de diéthylène ou triéthylène glycol ou d'autres monomères hydrophiles, ainsi que l'acétate de vinyle, les acrylates ou méthacrylates d'alcoyle, les vinyl-alcoyléthers, l'acrylonitrile, le chlorure de vinyle ou d'autres monomères hydrophobes. Dans le cas de monomères, tels que l'acétate de vinyle, qui par eux-mêmes forment des homopolymères insolubles dans l'eau, la limite supérieure de la proportion de tels monomères pouvant être employée pour former le copolymère soluble dans l'eau désiré est beaucoup plus basse que dans le cas des monomères,

tels que le N,N-diméthylacrylamide, qui forment des homopolymères solubles dans l'eau. Ces polymères et copolymères peuvent avoir des poids moléculaires allant de 10 000 à 1 000 000 ou plus, mais ceux ayant des poids moléculaires de 100 000 à 1 000 000 sont préférés. Les polymères et copolymères de la 1-vinyl-2-pyrrolidone sont préférés.

Les copolymères insolubles dans l'eau qui peuvent être employés en mélange avec le polymère ou copolymère de vinyl lactame dans les compositions selon l'invention comprennent des copolymères insolubles dans l'eau d'un monomère à insaturation éthylénique insoluble dans l'eau et hydrophobe comme des alkyl esters d'acides acryliques ou méthacryliques où le groupe alcoyle a de 1 à 16 atomes de carbone, du styrène, de l'acrylonitrile, de l'acétate de vinyle, du butyrate de vinyle, du chlorure de vinyle, du chlorure de vinylidène, de l'éthylène, du propylène, du butylène, du butadiène et autres alkadiènes polymérisables, des vinylalkyléthers et des vinylalkyl cétones où le groupe alcoyle a 3 atomes de carbone ou plus. Les copolymères contiennent également, comme autre monomère essentiel, un monomère à insaturation éthylénique contenant un groupe acide comme un groupe acide carboxylique, sulfonique ou phosphonique; parmi les monomères acides appropriés, on peut citer l'acide acrylique, l'acide méthacrylique, l'acide crotonique, l'acide maléique, le méthacrylate de 2-sulfo éthyle et l'acide 1-phénylvinylphosphonique. Le troisième monomère est choisi dans un groupe de monomères hydrophiles à insaturation éthylénique possédant un paramètre de solubilité supérieur à 11 [calories/cm³]^{1/2}, dépourvus de groupes acides, comme le méthacrylamide, l'acrylamide, le p-styrène sulfonamide, le méthacrylate d'hydroxyéthyle, le monométhacrylate de diéthylène glycol, le monométhacrylate de triéthylène glycol et le méthacrylate de glycéryle.

Dans le cas de chacun des trois types de monomères, on peut utiliser un mélange de deux monomères individuels ou plus du même type.

La compatibilité ou l'incompatibilité du copolymère insoluble dans l'eau avec le polymère ou copolymère soluble dans l'eau de vinyl lactame, sous la forme hydratée du mélange, c'est-à-dire son adaptabilité à une utilisation dans la présente invention, peut facilement être déterminée, dans chaque cas, par examen visuel d'un mélange des deux polymères après équilibrage dans l'eau à la température ambiante. Si le mélange est transparent et optiquement clair et reste ainsi après immersion dans l'eau à 20 °C sans dissolution dans l'eau, il forme un hydrogel satisfaisant. Si le mélange est brumeux ou opaque après équilibrage dans l'eau, ou s'il se dissout dans l'eau à 20 °C, le mélange formé de ce copolymère n'est pas satisfaisant et possède de mauvaises propriétés mécaniques. Pour qu'une composition de mélange possède des propriétés mécaniques satisfaisantes sous forme hydratée, la dimension des domaines de microphase du terpolymère dans l'hydrogel ne doit pas être supérieure à 4000 Å, et de préférence inférieure à environ 1000 Å.

Les proportions relatives des différents monomères dans le copolymère insoluble dans l'eau peuvent largement varier; le monomère hydrophobe à insaturation éthylénique et insoluble dans l'eau peut atteindre 50% à 90% en poids, en se basant sur le poids total du copolymère, tandis que le monomère à insaturation éthylénique contenant un groupe acide peut atteindre 2 à 12% en poids; le monomère hydrophile à insaturation éthylénique peut atteindre 15 à 45% en poids. Les proportions exactes des trois types de monomères sont déterminées par l'équilibre hydrophobehydrophile requis dans chaque cas.

Ainsi, dans le cas d'une classe préférée de copolymères insolubles dans l'eau, la quantité de méthacrylate de méthyle (ou de styrène ou d'acrylate de 2-éthylhexyle) est de l'ordre

de 55 à 70% en poids en se basant sur le poids total du copolymère, la quantité d'acide acrylique est de 2 à 12% en poids et la quantité de méthacrylamide est de 25 à 43% en poids.

Dans le cas d'un autre copolymère insoluble dans l'eau préféré, la quantité de méthacrylate de n-butyle est de 65 à 80% en poids en se basant sur le poids total du copolymère, la quantité d'acide acrylique est de 2 à 12% en poids et la quantité de méthacrylamide est de 15 à 35% en poids.

Dans le cas d'un autre copolymère insoluble dans l'eau préféré, la quantité de méthacrylate de n-butyle est de 50 à 78% en poids du copolymère total, la quantité d'acide acrylique est de 2 à 12% en poids et la quantité de p-styrène sulfonamide hydrophile est 12% en poids et la quantité d'acide acrylique est de 2 à 12% en poids et la quantité de p-styrène sulfonamide hydrophile est de 20 à 35% en poids. Dans un autre copolymère insoluble dans l'eau préféré, la quantité de méthacrylate de n-butyle est de 55 à 70% du poids total du copolymère, l'acide acrylique représente de 2 à 12% et le méthacrylate d'hydroxyéthyle de 25 à 43%.

Les proportions relatives du polymère ou copolymère soluble dans l'eau de vinyl lactame et du copolymère insoluble dans l'eau dans le mélange varient sur une large gamme, de 40 à 98% en poids, de préférence de 50 à 98%, en se basant sur le poids total du mélange, pour le premier et de 2 à 60% en poids, de préférence de 2 à 50% pour le copolymère insoluble dans l'eau; les proportions optimales de chacun dans les gammes indiquées varient selon les propriétés particulières souhaitées dans le mélange ainsi que selon l'identité du polymère ou copolymère particulier présent dans le mélange. Plus la proportion du copolymère insoluble dans l'eau est importante dans le mélange, plus la teneur en eau à l'équilibre du gel résultant est faible. La teneur en eau dans les hydrogels selon l'invention peut varier de l'ordre de 30 à 95% ou plus par un choix judicieux du copolymère et de sa proportion dans le mélange, particulièrement lorsque la poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) est le composant hydrosoluble du mélange.

En général, les propriétés mécaniques de l'hydrogel deviennent de moins en moins bonnes avec l'augmentation de la teneur en eau.

Le mélange peut être obtenu en mélangeant ensemble des solutions ou dispersions du polymère ou copolymère soluble dans l'eau et du copolymère insoluble dans l'eau dans tout véhicule ou solvant souhaité miscibles les uns avec les autres, puis en retirant le véhicule ou solvant, par exemple par évaporation. Il peut également être possible de mélanger les deux composants sur un broyeur à cylindre chaud dans une extrudeuse ou autre équipement traditionnel de mélange. Des articles en forme du mélange peuvent être préparés en coulant d'un solvant approprié ou par un processus de moulage sous l'influence de la chaleur et de la pression.

La thermoplasticité de ces mélanges formant un hydrogel leur confère un avantage spécial de traitement par rapport aux hydrogels synthétiques réticulés de façon covalente. La détermination des propriétés mécaniques et physiques (c'est-à-dire teneur en eau, perméabilité du soluté et de l'eau, mollesse, flexibilité, résistance à la traction) de l'hydrogel est facilement accomplie en contrôlant les caractéristiques physico-chimiques et la proportion dans le mélange, du copolymère insoluble dans l'eau. De plus, on peut modifier les propriétés physiques du mélange en y incluant un plastifiant liquide compatible, soluble dans l'eau, tel que l'éthylène glycol, le diéthylène glycol, le glycérol ou les poly(oxyéthylène)glycols liquides ayant des poids moléculaires pouvant s'élever jusqu'à 600 et vendus sous la marque «Carbowax».

Etant donné ces avantages, les compositions d'hydrogel selon l'invention se prêtent à plusieurs applications comme des pansements pour brûlures ou blessures, des revêtements pour cathéters et sutures chirurgicales, des lentilles molles de

contact, des implants pour administration des médicaments à des doses contrôlées, et autres articles venant en contact intime avec les tissus ou les cavités du corps (comme des prothèses vitrées et cornéales).

Ces nouveaux matériaux formant un hydrogel peuvent également être utilisés pour la fabrication de dispositifs pour l'administration contrôlée de médicaments à peine solubles dans l'eau. Quand un médicament (soluble dans le copolymère insoluble dans l'eau) est incorporé dans ces hydrogels, il reste dispersé dans des centaines de milliers de «dépôts» de domaines insolubles dans l'eau. Le taux d'administration du médicament est en conséquence réglé par le coefficient de répartition du médicament dans les phases aqueuse et non aqueuse, la géométrie de la membrane et la dimension et le nombre des domaines dispersés. Un tel dispositif présente un avantage parce qu'une rupture mécanique ou un trou d'épingle ne peut provoquer aucune augmentation de la vitesse d'administration du médicament.

Les nouvelles compositions selon l'invention présentent un usage non médical pour enduire des surfaces en verre, comme les côtés internes de pare-brise d'automobile et d'avion, pour les rendre anti-buée. Cela est accompli en coulant d'un solvant approprié un revêtement mince d'une composition du mélange, comme celle décrite à l'exemple 18, sur une surface en verre. La formation du revêtement du mélange polymérique peut également être accomplie par une pulvérisation de sa solution diluée dans un solvant approprié. Le revêtement a une bonne adhérence au verre, il est incolore, optiquement clair et anti-buée lors d'une exposition à de l'air chaud et humide.

Les exemples spécifiques qui suivent sont destinés à mieux illustrer la nature de la présente invention sans cependant en limiter le cadre.

Exemples 1 à 11

Chacun des copolymères de ces exemples a été préparé par un processus traditionnel de polymérisation en solution en dissolvant les proportions souhaitées des monomères dans un solvant approprié et en employant, comme initiateur de polymérisation, une faible quantité (0,2-0,4% en poids des monomères) d'un générateur de radicaux libres comme de l'azobisisobutyronitrile ou du 2-t-butylazo-2-cyanopropane. La polymérisation a été effectuée à 80-95 °C jusqu'à un degré élevé de conversion. La composition des mélanges de copolymérisation est indiquée au tableau I. Les copolymères des exemples 1 à 3 ont été isolés du mélange réactionnel par précipitation dans le méthanol, recueillis par filtration et séchés à 100 °C sous vide, tandis que le copolymère de l'exemple 4 a été isolé par enlèvement des produits volatils en chauffant sous vide à 100 °C.

Tableau I

Ingrédients de réaction	Exemple No			
	1	2	3	4
55 Comonomères – grammes				
méthacrylate de méthyle	65	–	–	–
méthacrylamide	30	30	15	30
styrène	–	65	–	–
acide acrylique	5	5	5	5
60 méthacrylate de n-butyle	–	–	80	–
acide	–	–	–	–
2-acrylamido-2-méthyl-propane sulfonique	–	–	–	65
65 Solvants – millilitres				
éthanol	100	100	100	100
dioxane	100	100	100	–
N,N-diméthylformamide	–	–	–	100

Chacune des compositions de ces exemples a été préparée en dissolvant, dans du N,N-diméthylformamide, les proportions souhaitées du copolymère insoluble dans l'eau et de poly(vinyl pyrrolidone) (qualité K-90, poids moléculaire 360 000) pour obtenir une solution contenant 10–15% en poids du mélange polymérique. La solution du mélange fut alors chauffée à 100 °C sous vide pour évaporer le solvant, laissant une masse d'un matériau solide mélangé et optiquement transparent. Le mélange, qui était thermoplastique, fut pressé en un disque dans un moule chauffé à 150 °C. Le disque moulé fut placé dans de l'eau désionisée pendant 72 heures, et pendant ce temps, il absorba l'eau et gonfla pour former un hydrogel. Les compositions des mélanges, leur aspect physique et la teneur en eau à l'équilibre des hydrogels sont décrits au tableau II.

Tableau II

Exemple No	Composition Copolymère de l'exemple no	Parties en poids de PVP (K-90) pour 100 parties du mélange	Aspect physique		Teneur en eau à l'équilibre, % en poids
			forme sèche	forme hydratée	
5	1	70	trans-parent, solide	trans-parent, fort	68
6	1	90	trans-parent, solide	trans-parent, fort	91
7	2	70	trans-parent, solide	trans-parent, fort	58
8	2	90	trans-parent, solide	trans-parent, fort	80
9	3	90	trans-parent, solide	trans-lucide, cohérent	90
10	4	70	trans-parent, solide	trans-parent, fort	77
11	4	90	trans-parent, solide	trans-parent, fort	90

PVP = poly(vinyl pyrrolidone)

Exemples 12–13

On plaça une portion de 20,8 g (0,10 mole) de pentachlorure phosphoreux dans un ballon à fond rond de 500 ml et on ajouta lentement, avec refroidissement par bain de glace, 17,4 g (0,084 mole) de p-sodium styrènesulfonate pulvérisé. Le mélange fut agité précautionneusement au moyen d'un agitateur mécanique. Au bout de 30 minutes, il fut chauffé sous reflux à 50–60 °C pendant 2 heures. Le produit fut refroidi et versé dans 100 g de glace broyée et extrait avec 100 ml de chloroforme. La couche organique contenant du chlorure de p-styrènesulfonyle fut séparée, lavée plusieurs fois avec de l'eau distillée et séchée sur du sulfate de magnésium.

La solution dans le chloroforme (100 ml) contenant le chlorure de p-styrènesulfonyle fut ajoutée, sous agitation

mécanique, à 340 ml d'ammoniaque à 30% (densité 0,90) tout en refroidissant avec de la glace sur une période de l'ordre de 30 minutes. Le mélange fut chauffé à 50 °C pendant 5 heures sous un condenseur à reflux puis il fut refroidi à la température ambiante.

La couche organique fut séparée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre puis évaporée à siccité pour donner une poudre blanche et solide de p-styrène-sulfonamide brut, qui fut purifié par recristallisation dans un mélange méthanol-eau pour donner environ 6,0 g de sulfonamide, point de fusion: 130–132 °C.

Le spectre infrarouge du sulfonamide montra des absorptions à 3350 et 3260 cm^{-1} (étirement NH), 1600 cm^{-1} (aromatique $\text{C}=\text{C}$), 1305 et 1160 cm^{-1} (étirement $\text{S}=\text{O}$) et 840 cm^{-1} (benzène p-disubstitué, agitation de 2 CH adjacents).

Un copolymère composé de 62% de méthacrylate de n-butyle, de 30% de p-styrènesulfonamide préparé comme décrit ci-dessus, et de 8% d'acide acrylique fut préparé à la façon traditionnelle, comme décrit aux exemples 1–11, en employant une concentration de 33% des monomères dans un mélange d'alcool éthylique et de dioxane. Le copolymère fut purifié par précipitation du mélange réactionnel dans le chloroforme, puis isolé par filtration et séché sous vide à 100 °C.

On prépara des mélanges du copolymère avec de la poly(vinyl pyrrolidone) (PVP, qualité K-90, poids moléculaire 360 000), comme on l'a décrit aux exemples 1 à 11, en dissolvant le copolymère et la PVP dans du diméthylformamide et par évaporation subséquente du solvant à 100 °C sous vide.

Des mélanges contenant 10% et 30% en poids du copolymère respectivement, le restant étant de la poly(vinyl pyrrolidone), dans chaque cas, se révélèrent être des solides optiquement transparents. Les disques moulés des deux mélanges, préparés comme décrit aux exemples 1 à 11, se révélèrent absorber l'eau et former des hydrogels transparents contenant 84,6 et 65,2% en poids d'eau respectivement, lors d'un équilibrage avec de l'eau désionisée à la température ambiante pendant 72 heures.

Exemples 14–17

Du méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) fut purifié par extraction (4 à 6 fois) d'une solution à 1:1 du polymère dans l'eau avec de l'éther de pétrole, puis en saturant la solution aqueuse du monomère avec du chlorure de sodium et en extrayant le monomère avec du chloroforme. Les extraits combinés dans le chloroforme furent séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et la solution fut distillée sous vide (0,1 mm de Hg) en utilisant du chlorure cuivreux comme inhibiteur. La fraction monomérique se distilla à 70–82 °C.

Un copolymère de 52% de méthacrylate de butyle, 40% de HEMA et de 8% d'acide acrylique fut préparé à la façon habituelle, comme décrit aux exemples 1–11 en employant une concentration à 25% des monomères dans un mélange d'alcool éthylique et de dioxane.

On prépara des mélanges optiquement clairs du copolymère à des proportions variables avec de la poly(vinyl pyrrolidone) (PVP, qualité K-90, poids moléculaire: 360 000), comme on l'a décrit aux exemples 1–11 en dissolvant le copolymère et la PVP dans du diméthylformamide et par évaporation subséquente du solvant à 100 °C sous vide. Des feuilles du mélange ayant une épaisseur de 0,203 à 0,305 mm furent moulées par compression, ensuite elles furent équilibrées dans de l'eau désionisée à la température ambiante pendant 72 heures. On trouva que les mélanges contenant 70, 80 à 90% en poids, respectivement, de PVP, formaient des hydrogels contenant respectivement 75,8%, 82,3% et 88,9% en poids d'eau.

Exemples 18-24

On prépara un copolymère de 62% de méthacrylate de butyle, 8% d'acide acrylique et 30% de méthacrylamide, par la même méthode générale que celle décrite aux exemples 1-11, et on prépara des mélanges optiquement clairs du copolymère résultant avec des quantités variables de la même poly(vinyl pyrrolidone), qualité K-90, comme cela est décrit aux exemples 14-17.

On trouva qu'il existait une relation linéaire entre la proportion (10 à 40%) du copolymère dans le mélange et la

teneur en eau à l'équilibre des hydrogels comme cela est indiqué par la colonne A du tableau III ci-dessous. Afin de tenir compte du changement des propriétés de la PVP dans le mélange du fait de l'incorporation du copolymère, l'hydratation de la fraction PVP seule fut calculée en supposant que le gonflement du polymère dans l'eau était négligeable, comme cela est indiqué à la dernière colonne du tableau III. On trouva de nouveau que la prise d'eau à l'équilibre de la fraction PVP était inversement proportionnelle à la quantité du copolymère dans le mélange.

Tableau III

Composition du mélange		Compositions de l'hydrogel			
Copolymère % en poids	PVP % en poids	A*	B*	C*	$\frac{100 \times P_{H_2O}}{P_{PVP} + P_{H_2O}} = \frac{A \times 100}{A + C}$
% H ₂ O dans PVP hydratée					
10	90	83,5	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	26,92	67,34

$$A^* = \frac{100 \times P_{H_2O}}{P_{mélange} + P_{H_2O}} \quad B^* = \frac{100 \times P_{mélange}}{P_{mélange} + P_{H_2O}} \quad C^* = \frac{100 \times P_{PVP}}{P_{mélange} + P_{H_2O}}$$

P = poids

Exemples 27-34

On a préparé une série de copolymères de la 1-vinyl-2-pyrrolidone solubles dans l'eau contenant diverses proportions d'acétate de vinyle, de N,N-diméthylacrylamide et des mélanges de ces deux derniers en dissolvant les proportions désirées des monomères dans des volumes égaux de méthanol et en employant comme initiateur environ 0,15% en poids (basé sur les monomères) d'un générateur de radicaux libres tel que le 2,2'-azobisisobutyronitrile. La polymérisation a été effectuée sous reflux du solvant jusqu'à un degré de conversion d'environ 90-95% et le copolymère a été obtenu sous la forme d'un solide résiduel cassant, transparent et incolore après évaporation du solvant et des monomères résiduels par chauffage du mélange réactionnel à 100 °C sous vide.

On a préparé un copolymère insoluble dans l'eau à partir d'un mélange de 62 parties en poids de méthacrylate de n-butyle, 30 parties de méthacrylamide et 8 parties d'acide acrylique par la méthode décrite dans les exemples 1-13.

On a préparé des mélanges des copolymères soluble et insoluble dans l'eau comme décrit dans les exemples 16-19.

Les compositions des copolymères de vinyl pyrrolidone, les proportions des copolymères dans le mélange avec le copolymère insoluble dans l'eau et la teneur en eau à l'équilibre de chaque hydrogel dans l'eau desionisée à la température ordinaire après 72 heures, sont données dans le tableau suivant. Dans chaque cas, les mélanges étaient de solides optiquement transparent, formant des hydrogels optiquement transparents lorsqu'ils étaient équilibrés dans l'eau.

Tableau IV

Exemple No	Copolymère soluble dans l'eau, rapport molaire			Mélange: parties en poids de copolymère soluble dans l'eau pour 100 partie mélange	Teneur en eau à l'équilibre, % en poids
	DMA	VP	AV		
27	-	50	50	90	70
28	-	50	50	70	59
29	90	10	-	90	77
30	90	10	-	70	65
31	70	30	-	90	79
32	70	30	-	70	67
33	50	25	25	90	76
34	50	25	25	70	65

DMA = N,N-Diméthylacrylamide, VP = N-Vinyl Pyrrolidone, AV = Acétate de vinyle

Exemples 35-42

On prépare une série de copolymères de 1-vinyl-2-pyrrolidone solubles dans l'eau contenant diverses proportions d'acétate de vinyle, de N,N-diméthylacrylamide ou des mélanges de ceux-ci, en dissolvant les monomères selon les proportions désirées dans des volumes égaux de méthanol et en utilisant comme initiateur environ 0,15% en poids (calculé sur le poids des monomères) d'un générateur de radicaux

libres tel que le 2,2'-azobisisobutyronitrile. La polymérisation est effectuée sous reflux des solvants jusqu'à un degré de transformation d'environ 90-95%, le copolymère étant obtenu sous la forme d'un solide transparent cassant et incolore après l'évaporation du solvant et des monomères résiduels provoquée par un chauffage du mélange réactionnel à 100 °C sous vide.

On prépare de manière habituelle par polymérisation en solution un copolymère insoluble dans l'eau en prenant comme produits de départ 62 parties en poids de méthacrylate de n-butyle, 30 parties de méthacrylamide et 8 parties d'acide acrylique et en les dissolvant dans un mélange 1:1 en poids d'alcool éthylique et de dioxanne et en utilisant comme initiateur de la polymérisation une petite quantité (0,2 à 0,4% du poids des monomères) d'un générateur de radicaux libres comme l'azobisisobutyronitrile ou le 2-t-butylazo-2-cyanopropane. La polymérisation est effectuée à 80-95 °C jusqu'à un fort degré de conversion. On sépare le copolymère du mélange réactionnel en le faisant précipiter dans du méthanol puis on le recueille par filtration et on le sèche à 100 °C sous vide.

On prépare des mélanges du copolymère soluble dans l'eau et du copolymère insoluble dans l'eau en dissolvant ceux-ci selon les proportions voulues dans de la N,N-diméthylformamide, de manière à obtenir une solution contenant entre 10 et 15% en poids de mélange des polymères puis on évapore le solvant à 100 °C sous vide, ce qui laisse une masse solide de matériau optiquement transparent. Des feuilles de 0,2 à 0,3 mm d'épaisseur (8-12 mil) ont été obtenues par moulage sous pression de ce mélange et on les laisse s'équilibrer dans de l'eau désionisée pendant 72 heures à température ambiante.

La composition des copolymères de vinyl-pyrrolidone, les quantités des copolymères dans les mélanges avec le copolymère insoluble dans l'eau et le contenu en eau à l'équilibre dans chaque hydrogel après un séjour de 72 heures dans de l'eau désionisée à température ambiante sont reportés dans le Tableau V qui suit. Dans chaque cas, les mélanges étaient des solides optiquement transparents qui forment des hydrogels optiquement transparents lorsqu'ils ont été mis à l'équilibre dans l'eau.

Tableau V

Exemple No	Rapport molaire de copolymère soluble dans l'eau			Mélange: parties en poids de copolymère soluble dans l'eau pour 100 parties de mélange	Contenu en eau à l'équilibre, % en poids
	DMA	VP	VA		
35	-	50	50	90	70
36	-	50	50	70	59
37	90	10	-	90	77
38	90	10	-	70	65
39	70	30	-	90	79
40	70	30	-	70	67
41	50	25	25	90	76
42	50	25	25	70	65

DMA = N,N-diméthylacrylamide, VP = N-vinylpyrrolidone, VA = acétate de vinyle

Exemple 43

On prépare du poly-ε-caprolactame (poids moléculaire moyen 36 000) de la manière suivante:

On dissout 200 mg d'azobisisobutyronitrile (AIBN) dans 100 g de N-vinyl-ε-caprolactame qui a été chauffé au préalable à 45 °C dans un bécher. On maintient la solution à 75 °C

dans un four, ceci pendant 4 heures, au bout desquelles la solution s'est polymérisée en une masse solide. Ce solide est dissous dans un litre de chloroforme et on ajout goutte à goutte cette solution à 10 litres d'éther de pétrole (P.E. 30-60 °C) en agitant, ce qui permet d'obtenir le polymère sous la forme de précipité en grains. Le polymère est isolé par filtration et on le sèche sous vide (3 heures à 50 °C sous 100 mm Hg). Le rendement est de 75 g de polymère dont l'analyse par chromatographie sur gel donne un poids moléculaire moyen de 36 000. Le spectre infrarouge présente une absorption à 1640 cm⁻¹ qui est caractéristique d'un groupe carbo-

Exemples 44-47

Chacun des polymères de ces exemples a été préparé par polymérisation en solution de la manière habituelle, en dissolvant des proportions désirées de monomères dans un solvant approprié, les compositions des mélanges réactionnels étant reportées dans le Tableau II, et en utilisant comme initiateur de la polymérisation une petite quantité (0,2 à 0,4% du poids des monomères) d'un générateur de radicaux libres tel que de l'azobisisobutyronitrile ou du 2-t-butylazo-2-cyanopropane. La polymérisation se déroule à 80-95 °C jusqu'à un haut degré de conversion. On isole les copolymères des Exemples 44 à 46 par précipitation dans le méthanol, puis on les recueille par filtration et on les sèche à 100 °C sous vide, alors que le copolymère de l'Exemple 47 est isolé par l'élimination des substances volatiles, ceci par un chauffage à 100 °C sous vide.

Tableau II

Composants du mélange réactionnel	Exemples No			
	44	45	46	47
Comonomères, en g				
méthacrylate de méthyle	65	-	-	-
méthacrylamide	30	30	15	30
styrène	-	65	-	-
acide acrylique	5	5	5	5
méthacrylate de n-butyle	-	-	80	-
acide	-	-	-	-
2-acrylamido-2-méthylpropane-sulfonique				
acrylate de 2-éthylhexyle	-	-	-	65
Solvants, en millilitres				
éthanol	100	100	100	100
dioxanne	100	100	100	-
N,N-diméthylformamide	-	-	-	100

Exemples 48-54

Chacun des mélanges de ces Exemples a été préparé en dissolvant dans de la N,N-diméthylformamide des proportions désirées de copolymère insoluble dans l'eau et de poly-ε-caprolactame de l'Exemple 43, de manière à obtenir des solutions contenant de 10 à 15% en poids de mélange de polymères.

La solution est ensuite chauffée à 100 °C sous vide de manière à évaporer le solvant et on recueille une masse solide de mélange qui est optiquement transparente.

Ce mélange, qui est thermoplastique, est pressé pour en faire un disque, cela dans un moule chauffé à 150 °C. Ce disque moulé est placé dans de l'eau désionisée pendant 72 heures où il absorbe de l'eau et forme ainsi un hydrogel. La composition des mélanges, leur apparence physique et le contenu en eau à l'équilibre de leurs gels hydratés sont reportés dans le Tableau III.

Tableau III

Exem- ple No	Composition du copolymère de l'exemple No	parties en poids de poly-ε- caprolactame pour 100 parties de mélange	Apparence physique		Con- tenu en eau à l'équi- libre
			sec	hydraté	
48	44	70	transpa- rent solide	transpa- rent résist.	68
49	44	90	transpa- rent solide	transpa- rent résist.	91
50	45	70	transpa- rent solide	transpa- rent résist.	58
51	45	90	transpa- rent solide	transpa- rent résist.	80
52	6	90	transpa- rent solide	trans- lucent coherent	90
53	47	70	transpa- rent solide	trans- lucent coherent	77
54	47	90	transpa- rent solide	trans- lucent coherent	90

Exemple 55

On répète les Exemples 48 à 54 en utilisant cette fois un caprolactame polyvinylique de plus haut poids moléculaire (poids moléculaire moyen de 8 000 000). Ce poly lactame est préparé par polymérisation en solution dans du méthanol. Ainsi, dans une solution de 100 g de N-vinyl-ε-caprolactame dans 550 ml de méthanol on dissout 100 mg d'azobisisobutyronitrile qui agit comme initiateur de la réaction.

On brasse la solution pendant 20 heures à 50 °C sous azote dans un ballon muni d'un condenseur à reflux. Cette solution de polymère est amenée à sec sous vide dans un four porté à 50 °C et sous 10 mm Hg de pression. Le poids moléculaire moyen était de 500 000. Les résultats étaient similaires à ceux des Exemples 48 à 54.

Exemple 56

On répète à nouveau les Exemples 48 à 54 en utilisant cette fois un poly-N-vinyl-ε-caprolactame préparé dans l'eau de manière semblable à celle de l'Exemple 55 mais en utilisant de l'eau au lieu de méthanol, 1,2 g de persulfate de potassium et 0,6 g d'une solution de métabisulfate à la place de l'AIBN. Les conditions étaient les suivantes: chauffage à 50 °C pendant 3 heures puis à 60 °C pendant 17 heures (au lieu de 20 heures à 50 °C). Le poids moléculaire moyen était de 600 000.

Exemple 57

On répète à nouveau les Exemples 48 à 54 en utilisant cette fois les polymères suivants au lieu du polyvinyle-caprolactame:

- (a) polyvinyl-2-pipéridone (Poids mol. 250 000)
- (b) polyvinyl-5-méthyl-pyrrolidone (Poids mol. 360 000)
- (c) polyvinyl-oxazolidinone (Poids mol. 40 000)

(d) polyvinyl-oxazolidinone (Poids mol. 350 000)

(e) polyvinyl-5-éthyl-oxazolidinone (Poids mol. 340 000)

Les résultats obtenus étaient similaires à ceux des Exemples 48 à 54.

Exemple 58

On purifie du méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) en extrayant (4 à 6 fois) une solution 1:1 du polymère dans de l'eau au moyen d'éther de pétrole puis on sature la solution aqueuse du monomère avec du chlorure de sodium et on extrait le monomère avec du chloroforme. Les extraits chloroformés combinés sont séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et on distille sous vide (0,1 mm Hg) en utilisant du chlorure cuivreux comme inhibiteur. La fraction du monomère passe à 70–82 °C.

On prépare de manière usuelle un copolymère comprenant 52% de méthacrylate de butyle, 40% d'HEMA et 8% d'acide acrylique, comme cela est décrit dans les Exemples 44–47, en utilisant une concentration de 25% des monomères dans un mélange d'alcool éthylique et de dioxanne.

On prépare des mélanges optiquement clairs du copolymère en proportions variées avec chacun des polymères des Exemples 43, 55, 56 et 57 (a) à (e) comme cela a été décrit dans les Exemples 48 à 54, à savoir en dissolvant le copolymère et le polymère dans de la diméthylformamide et en évaporant ensuite le solvant à 100 °C sous vide. Des feuilles d'environ 0,2 à 0,3 mm d'épaisseur (8–12 mils) ont été formées par compression des différents mélanges, après quoi on les laisse s'équilibrer dans de l'eau désionisée à température ambiante pendant 72 heures. On a découvert que les mélanges contenant 70, 80 et 90% en poids de polymère forment des gels hydratés qui contiennent respectivement 75,8%, 82,3% et 88,9% en poids d'eau.

Exemple 59

On prépare selon la même méthode générale décrite dans les Exemples 44 à 47 un copolymère contenant 62% de méthacrylate de butyle, 8% d'acide acrylique et 30% de méthacrylamide et on prépare des mélanges optiquement clairs du copolymère obtenu avec diverses quantités de chacun des polymères des Exemples 43, 55, 56 et 57 (a) à (e) variant entre 60 et 90% par incréments de 5%, comme cela a été décrit dans les Exemples 35–42.

On découvre qu'il existe une relation linéaire entre la proportion (10 à 40%) de copolymère dans le mélange et le contenu en eau à l'équilibre du gel hydraté résultant.

Exemple 60

Les Exemples 35 à 42 ont été répétés, à l'exception du fait u' à la place du 1-vinyl-2-pyrrolidone qui est utilisé comme composant du copolymère (Exemples 35–40) ou du terpolymère (Exemples 41 et 42), on utilise les corps suivants:

- (a) N-vinyl-2-pipéridone
- (b) N-vinyl-5-méthyl-pyrrolidone
- (c) N-vinyl-4-méthyl-5-butyl-oxazolidone
- (d) N-vinyl-oxazolidone

Les résultats obtenus sont similaires à ceux des autres Exemples.

Les mélanges selon l'invention possèdent les propriétés de thermoplasticité, fusibilité et solubilité dans les solvants organiques ainsi que d'hydratabilité. Mais tandis qu'ils conservent la thermoplasticité, la fusibilité et la solubilité dans les solvants organiques de la portion polymère ou copolymère de vinyl lactame du mélange, ils présentent des caractéristiques variables d'hydratation de cette portion selon la quantité du copolymère présent.