



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147526 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4302/80

(22) Indleveringsdag: 10 okt 1980

(41) Alm. tilgængelig: 13 apr 1981

(44) Fremlagt: 17 sep 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 okt 1979 DE 2941387

(51) Int.Cl.³: **C 08 F 8/22**
C 08 F 126/10

(71) Ansøger: *BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Ludwigshafen, DE.

(72) Opfinder: Walter *Denzinger; DE, Ferdinand *Straub; DE, Heinrich *Hartmann; DE.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af polyvinylpyrrolidon-iod**

(57) Sammen drag:

4302-80

Polyvinylpyrrolidon-iod fremstilles ved, at en polyvinylpyrrolidon med en K-værdi fra 10 til 20 underkastes en hydrering, hvorefter der omsættes med iod på i og for sig kendt måde.

Polyvinylpyrrolidon-iodet er stabilt og kan fuldstændigt udskilles af det menneskelige legeme.

DK 14/526 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af reaktionsproduktet mellem polyvinylpyrrolidon (PVP) og elementær iod, sædvanligvis betegnet som polyvinylpyrrolidon-iod, kort PVP-iod, som i stigende udstrækning finder anvendelse på grund af den germicide, baktericide, fungicide og desinficerende virkning.

PVP-iod forekommer sædvanligvis som brune pulvere i handelen, der indeholder ca. 11% tilgængelig iod, dvs. virksomt iod, der kan titreres med natriumthiosulfat, og herudover yderligere ca. 5,5% iod i form af iodidet. Ved et iod : iodid-forhold på 2 : 1 er iod-bindingen i PVP-iod-komplekset så stærk, at iodlugten ikke mere kan fornemmes, og at et i et gasrum over PVP-iod anbragt fugtet kaliumiodidstivelsepapir ikke farves. I praksis gælder det krav, at PVP-iodet, når det forarbejdes, specielt i vandig opløsning, skal tage så lidt som muligt af det tilgængelige iod ved lagring, dvs. skal være så stabilt som muligt.

Til fremstilling af et så stabilt PVP-iod som muligt er beskrevet forskellige fremgangsmåder, f.eks. det pulverformige PVP-iod beskrevet i tysk patentskrift 10 37 075, der er underkastet en efterfølgende længere temperaturbehandling ved 90 - 100° C, og i USA patentskrift 2 900 305, der til fremstilling af et stabilt PVP-iod anvender et PVP med et bestemt indhold af fugtighed. Ifølge USA patentskrift 2 826 535 anvendes en tilsætning af natriumhydrogencarbonat og i USA patentskrift 3 028 300 anvendes en tilsætning af iodid i form af hydrogeniodid eller alkaliiodid. I DE-AS 24 39 197 beskrives, at en i et vandfrit, organisk opløsningsmiddel polymeriseret polyvinylpyrrolidon er særlig egnet til fremstilling af et stabilt PVP-iod. En yderligere forbedring af iod-stabiliteten opnås ved en behandling af det i et organisk opløsningsmiddel fremstillede polyvinylpyrrolidon med vanddamp, således som det er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift 25 23 618.

På trods af dette er stabiliteten af de produkter, der befinder sig i handelen, stadig ikke tilfredsstillende, især ikke, når der kræves et forholdsmæssigt lavmolekylært PVP. PVP-iod finder stadig stigende anvendelse til desinfektion af store sår og kropshuler, og anvendelsen af handels-tilgængeligt PVP-iod ud fra et højmolekylært PVP kan føre til oplagring af PVP i legemet. Det har vist sig, at de hidtil fremstillede iodophorer, fremstillet f.eks. som beskrevet i tysk patentskrift 10 37 075, USA patentskrift 2 900 305, USA patentskrift 2 826 532, USA patentskrift 3 028 300 eller USA patentskrift 3 898 326, med et lavmolekylært PVP frembyder en utilstrækkelig iod-stabilitet, når PVP'en ifølge den hidtil anvendte teknik fremstilles ved polymerisation med vand som opløsningsmiddel. De ifølge DE-AS 24 39 197 eller tysk offentliggørelsesskrift 25 23 618 fremstillede PVP-iod giver ganske vist god iod-stabilitet, dog er fremstillingen af PVP'en ved hjælp af polymerisation i et organisk opløsningsmiddel og den efterfølgende vanddampbehandling ret arbejdskrævende og ikke økonomisk, da det til polymeriseringen anvendte opløsningsmiddel kun besværligt kan renses og anvendes igen.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer nu en økonomisk fremgangsmåde til fremstilling af et særligt i vandige opløsninger stabilt PVP-iod med et iod : iodid-forhold på i det mindste 2 : 1. PVP-ioden skal naturligvis også tilfredsstille kravene fra lægemiddelbøger, således som det f.eks. er beskrevet i United States Pharmacopoe XIX eller i Defence Medical Purchase Description (nr. 4, 1972), hvor iodtabet af en vandig PVP-iodopløsning med et indhold af tilgængelig iod på 1% efter 14 dages lagring ved 52° C ikke må være på mere end 12%.

Opfindelsen tilvejebringer således en fremgangsmåde til fremstilling af et stabilt polyvinylpyrrolidoniod ud fra polyvinylpyrrolidon og iod, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter en polyvinylpyrrolidon med en K-værdi på 10 til 50, der har været underkastet en hydrering,

med iod på i og for sig kendt måde.

Opfindelsen tilvejebringer specielt en fremstilling af et stabilt PVP-iod ud fra et forholdsvis lavmolekylært PVP med en K-værdi på fra 10 til 20, der på grund af den lave K-værdi ved anvendelsen fuldstændig udskilles igen af det menneskelige legeme.

Fremstillingen af PVP-iodet udføres hensigtsmæssigt ved at blande fast pulverformet polyvinylpyrrolidon med fint pulveriseret iod, f.eks. i en dobbelkonus- eller hvirvelblander ved stuetemperatur eller let forhøjet temperatur indtil 50° C. Hensigtsmæssigt følger herefter en temperaturbehandling på 5 til 20 timer ved 70 til 100° C.

Den anvendte iodmængde andrager som regel 5 til 25%, fortrinsvis 10 til 20%, udregnet på hele vægten af PVP-ioden.

Eventuelt kan ved fremstillingen tilsættes et iodid, specielt kalium-, natrium- eller ammoniumiodid i en mængde på fra 5 til 20%, udregnet på den samlede vægt.

Ofte er det en fordel, for at fremskynde iodid-dannelsen, at tilsætte blandingen bestående af polyvinylpyrrolidon og iod et reduktionsmiddel, idet myresyre og oxalsyre er specielt velegnet.

Også den direkte fremstilling af stabile vandige PVP-iodopløsninger er mulig ved anvendelsen af det hydrerede polyvinylpyrrolidon. Fremstillingen kan ske ved blanding af polyvinylpyrrolidonen, iod og et iodid som ovenfor nævnt i vand i en mængde på 20 til 70 vægt-% i form af vandig opløsning ved stuetemperatur, idet iod : iodid-forholdet i det mindste skal være 2 : 1. Eventuelt kan ud fra PVP-iodopløsningen fås en fast forbindelse ved en tørringsproces, f.eks. ved sprøjtetørring eller sprøjtegranulering.

Til fremstilling af det omhandlede polyvinylpyrrolidon-iod kan gås ud fra et polyvinylpyrrolidon af forskellig oprindelsesart, som f.eks. ved opløsningspolymerisering i vand eller organiske opløsningsmidler eller ved fældningspolymerisering i organiske opløsningsmidler, idet det på grund af økonomiske årsager er særligt fordelagtigt, at anvende et i vand polymeriseret polyvinylpyrrolidon, hvis ulemper er velkendte, til fremstilling af et stabilt PVP-iod.

- Hydreringen af polyvinylpyrrolidonen sker ved almindeligt anvendte fremgangsmåder. Således kan hydreringen foretages med hydrogen i nærværelse af en hydreringskatalysator eller ved behandling med et komplekst hydrid. Hensigtsmæssigt sker hydreringen med hydrogen i 5 til 50 vægt-% vandig opløsning ved en temperatur fra 20 til 100° C, fortrinsvis 50 til 80° C og ved et hydrogentryk på fra 50 til 500 bar, fortrinsvis 200 til 300 bar, i løbet af 1 til 24 timer således som det f.eks. er beskrevet i USA patentskrift 2 914 516. Som katalysatorer er f.eks. de sædvanlige platin- og palladiumkatalysatorer, som f.eks. Raney-nikkel, velegnede.
- En særlig foretrukket udførelsesform for hydreringen er behandling af polyvinylpyrrolidonen med et komplekst hydrid, idet der udregnet på PVP'ens vægt anvendes 0,1 til 10, fortrinsvis 0,5 til 5%. Som hydrider anvender man frem for alle de, der er opløselige, som natrium- og lithiumboranat, dog kan reaktionen også gennemføres med andre, som f.eks. $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$, NaAlH_4 , LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{OCH}_3)_2$ eller $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]$. De stærkt reaktive komplekse hydrider anvendes kun i en sådan mængde, at lactam-gruppen af polyvinylpyrrolidonen ikke angribes. Foretrukket er natriumhydrid, lithiumborhydrid eller lithiumaluminiumhydrid.

Omsætningen med de komplekse hydrider gennemføres fortrinsvis i vand, hvilket kan lade sig gøre med lithium- og natriumborant. Dersom man anvender de andre forbindelser, an-

vender man fortrinsvis opløsningsmidler som lavere alkoholer, som f.eks. methanol, ethanol, iso- og n-propanol, n-butanol eller tert-butanol, ethere som dioxan eller tetrahydrofuran eller aromatiske forbindelser som benzen, toluen eller xylen. Reaktionen gennemføres ved temperaturer fra 1 til 150, fortrinsvis 15 til 80° C. Temperaturen afhænger af opløsningsmidlets kogepunkt. Dersom man arbejder i vandige eller alkoholiske opløsningsmidler, indstiller man til en pH-værdi på ca. 7 inden reaktionen. Reaktionen varighed svinger mellem 0,5 og 24, fortrinsvis 2 til 8 timer.

Det er velkendt, at der ved den oxidative virkning af de peroxider, der anvendes til polymeriseringen, kan opstå carboxylgrupper i polyvinylpyrrolidonen. Til dette specielle formål kan det være hensigtsmæssigt, at forestre disse inden omsætningen med hydridet på i for sig kendt måde, f.eks. med diazomethan.

Det har vist sig særdeles nyttigt efter omsætningen med det komplekse hydrid, at rense polymerisatopløsningen over en ionbytter. Velegnede er f.eks. ionbyttere på polystyrenbasis med sulfonsyre-, carboxylsyre- eller kvaternære ammoniumgrupper eller på basis af sure eller basiske silikater således som de f.eks. forhandles under handelsnavnene [®] AMBERLITE (Rohm & Haas Comp.) og [®] LEWATIT (Bayer AG).

Følgende eksempler belyser opfindelsen nærmere, idet eksempel 1-4 omhandler fremstillingen af PVP og eksempel 5 omhandler fremstillingen af PVP-iod. De angivne dele er vægtdelte. K-værdierne er bestemt efter H. Fikentscher, Cellulose-Chemie, 13, 58-64 og 71-74 (1932) i 5%ig vandig opløsning ved 20° C, hvorved $K = K \cdot 10^3$. Bestemmelsen af iodtabet sker ved 15 timers lagring af en vandig PVP-iodopløsning med et indhold af tilgængelig iod på 1% ved 80° C. Den forhøjede temperatur på 80° C har den fordel, at den besværligere 14 dages lagring ved 52° C undgås og kan give sammenlignelige værdier. CO-taller bestemmes som beskrevet i DGF-enheds-

metoder C-V18 (53). Den benyttede "Lewatit" S 100 er en standard kationbytter og "Lewatit" M 500 er en standard anionbytter.

Eksempel 1

- 5 1a) 750 dele vinylpyrrolidon opløses i 250 dele vand, der er tilsat 0,5 dele 0,01% kobber-II-chloridopløsning og 30 dele 30% vandig hydrogenperoxidopløsning, og der polymeriseres 6 timer ved 70° C og en pH-værdi på 7,6. Derefter frysetørres polymerisatopløsningen. Den fremstillede PVP udviser en K-værdi på 17, et CO-tal [DGF-enhedsmetode C-V18 (53)] på 23 og et vandindhold på 2,6%.
- 10
- 1b) 100 g PVP fremstillet i eks. 1a opløses i 100 ml vand, indstilles med vandig ammoniak til pH-værdi på 7, tilsættes 5 g Raney-nikkel og hydreres 8 timer ved 50° C og et hydrogentryk på 200 bar i hydreringsautoklaven. Raney-nikkel fra-
- 15 filtreres, og man frysetørres PVP'en. Det har et CO-tal på 7 samt et vandindhold på 2,9%.
- 1c) 100 dele PVP fremstillet som beskrevet i eks. 1a opløses i 160 dele vand, indstilles med 10 rumdele ammoniak til en pH-værdi på 7,5. Opløsningen tilsættes portionsvis 2 dele natriumborant. Man omrører ca. 1 time ved stuetemperatur, hvorefter man lader henstå natten over og renser efter hinanden, først over 2000 dele "Lewatit" S 100 og dernæst 2000 dele "Lewatit" M 500. Herefter frysetørres opløsningen. CO-tallet er 5, og vandindholdet er 2,3%.
- 20
- 25 1d) 200 dele PVP fra eks. 1a opløses i 250 rumdele ethanol og tilsættes for at forestre eventuelle carboxylgrupper med diazomethan indtil blivende gulfarvning. Man lader henstå 2 dage ved stuetemperatur, afdestillerer ethanolen med vanddamp og tørrer den vandige opløsning ved sprøjtetørring. Man
- 30 får 140 dele PVP. Heraf opløses 50 dele i 225 dioxan og til-

sættes 0,5 dele natriumborant og 1,15 dele lithiumbromid, således at lithiumborantet er det egentlige reduktionsmiddel.

- 5 Der dannes en uklarhed, hvorefter man lader henstå natten over, tilsætter 80 dele vand og afdestillerer dioxanen med vanddamp. Den vandige opløsning renses efter hinnan- den, først over 2000 dele "Lewatit" S 100 og dernæst 2000 dele "Lewatit" M 500 og sprøjtetørres. CO-tallet er 2, og vandindholdet er 3%.

Eksempel 2

- 10 2a) 500 dele vinylpyrrolidon opløses i 400 dele vand, tilsættes 1 del 0,01% kobberchloridopløsning og 125 dele 30% hydrogenperoxidopløsning, hvorefter der polymeriseres ved 70° C i 7 timer. For at få en pH-værdi på 7,5 under polymeriseringen tilsættes 27 rumdele 25% ammoniak. Det faste
15 PVP udvindes ved frysetørring. CO-tallet er 34, og vandindholdet er 2,3%.

- 2b) Polymeriseringen sker som beskrevet under 2a. Polymerisatopløsningen tilsættes herefter ved stuetemperatur portionsvis 25 dele natriumborant og omrøres i 5 timer. Man
20 lader henstå natten over og renser opløsningen, idet man behandler den med 2000 rumdele "Lewatit" S 100 og 2000 rumdele "Lewatit" M 500 (ionbytter). PVP'en udvindes ved frysetørring. Polymerisatet har en K-værdi på 14, et CO-tal på 4,3 og et vandindhold på 2,6%.

Eksempel 3

- 25 3a) I en glaskolbe, der er udstyret med tilbagesvaler og omrører, anbringes 500 dele vinylpyrrolidon, der tilsættes 214 dele isopropanol, og herefter tilsættes 5 dele tert-butylhydroperoxid, der opvarmes til kogepunktet (96° C). Efter at kogepunktstemperaturen er nået sættes
30 0,5 ppm kobberacetylacetonat til, beregnet i forhold til

- vinylpyrrolidonens vægt, i form af en stærkt fortyndet opløsning i 10 dele isopropanol, og den samlede mængde opvarmes så længe, at restindholdet af vinylpyrrolidon er mindre end 0,5%. Herefter indstilles opløsningen med vand til et PVP-indhold på 30%, og der gennemluftes med vanddamp, indtil man ved en overgangstemperatur på 98° C får 180% destillat beregnet på PVP. Halvdelen af opløsningen sprøjtetørres nu. Det faste produkt har en K-værdi på 30,5, et CO-tal på 2,5 og et vandindhold på 2,1%.
- 10 3b) Den anden halvdel af den i eks. 3a fremstillede polymerisatopløsning indstilles med 10 rumdele ammoniak til en pH-værdi på 7,5, og der tilsættes portionsvis 2,5 dele natriumborant. Man omrører 1 time ved stuetemperatur. Herefter lader man henstå natten over, og der renses først over 1000 "Lewatit" S 100 og dernæst over 1000 dele "Lewatit" M 500, hvorefter opløsningen sprøjtetørres. Den fremstillede polymer har et CO-tal på mindre end 1 og et vandindhold på 3,6%.

Eksempel 4

- 4a) I en kolbe af glas med omrøring anbringes 225 dele heptan, 111 dele vinylpyrrolidon, 1,4 del polyvinylethylether med K-værdi 50 som dispergeringshjælpemiddel, og der gennemvaskes 1/4 time med en svag nitrogenstrøm, hvorefter man opvarmer hele mængden til 70° C, tilsætter 0,6 dele azoisobutyronitril, hvorefter man opvarmer 6 timer ved 70 til 75° C. Polymeren udfælder som fine korn, der frafiltreres efter afkøling og tørres under formindsket tryk ved 50° C. K-værdien af polymeren er 49, og CO-tallet er 2,0.

- 4b) Polymeriseringen gennemføres således som beskrevet under 4a, og polymeren opløses efter tørring i 400 dele destilleret vand. Herefter tilsættes 2 g natriumborant, og der omrøres natten over ved stuetemperatur. Herefter behandles opløsningen først med 250 rumdele "Lewatit" S

100 og dernæst med 250 rumdele "Lewatit" M 500. Efter frysetørring har polymerisatet et CO-tal på 1,0 og et vandindhold på 1,6%.

EKSEMPEL 5

5 Fremstilling af PVP-iod ud fra polyvinylpyrrolidon fremstillet i eks. 1 - 4:

83 dele polyvinylpyrrolidon blandes med 17 dele fint formalet iod i en hvirvelstrømsblander i 5 timer, hvorefter der opvarmes til 90° C og tempereres i 20 timer ved 90° C. Derefter bestemmes iodtabet.

Tabel 1

nr.	Polyvinylpyrrolidon ifølge eks.			PVP-iod
	K-værdi	CO-tal	H ₂ O-indhold (%)	iodtab (%)
1a	17	23	2,6	70
b	17	7	2,9	35
c	17	5	2,3	14
d	17	2	3,0	8
2a	14	34	2,3	>90
b	14	4,3	2,6	31,5
3a	30,5	2,5	2,1	7,5
b	30,5	<1	3,6	1,8
4a	49	2,0	0	14,3
b	49	1,0	3,7	4,8

10 Tabellen viser, at PVP-iod fremstillet ud fra ubehandlet PVP (1a, 2a, 3a og 4a) hver gang udviser det højeste iodtab, medens det ud fra hydreret PVP fremstillede PVP-iod (alle øvrige forsøg) efter eventuelt efterfølgende rensning udviser et iodtab, der er ca. 3 til ca. 9 gange lavere.

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af polyvinylpyrrolid-
oniod ud fra polyvinylpyrrolidon og iod, k e n d e -
t e g n e t ved, at man omsætter en polyvinylpyrro-
lidon med en K-værdi på 10-50, der har været underkas-
5 tet hydrering, med iod på i og for sig kendt måde.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at man anvender en polyvinylpyrrolidon med en
K-værdi på fra 10 til 20.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 2914516, 4137383.