

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 576 601

②1 N° d'enregistrement national :

86 01079

⑤1 Int Cl* : C 08 F 220/36, 220/28, 226/10 // A 61 L 27/00;
C 08 G 18/67.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27 janvier 1986.

③0 Priorité : CS, 28 janvier 1985, n° PV 569-85.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 31 du 1^{er} août 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : ČESKOSLOVENSKÁ AKADEMIE VĚD In-
stitution d'Etat. — CS.

⑦2 Inventeur(s) : Slavko Hudeček, Iva Hudečková, Jaroslava
Otoupalová et Pavel Čefelín.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Bonnet-Thirion, G. Foldés.

⑤4 Terpolymères ayant le caractère d'hydrogels.

⑤7 Ces terpolymères comprennent de 5-20 % en poids d'un
oligouréthane ayant une double liaison, une masse moléculaire
moyenne de 1200 à 3000 et la formule générale :



R étant le diol utilisé et R' le diisocyanate utilisé, X étant H ou
CH₃, 5-60 % en poids de (méth)acrylate de 2-hydroxyéthyle ou
de 2-hydroxypropyle, et 32-90 % en poids de N-vinylpyrroli-
done. On prépare ces polymères par une polymérisation radica-
laire du mélange ci-dessus, jusqu'à un taux de conversion d'au
moins 70 % par rapport à la charge initiale totale, les hydro-
gels étant obtenus par traitement à l'eau jusqu'au gonflement
à l'équilibre.

L'invention trouve son application principale dans la fabrica-
tion des lentilles de contact et autres prothèses.

FR 2 576 601 - A1

D

TERPOLYMERES AYANT LE CARACTERE D'HYDROGELS

L'invention concerne des terpolymères ayant le caractère d'hydrogels.

On entend généralement par "hydrogels" des gels contenant
5 de l'eau, indépendamment de leur structure chimique, ou encore,
dans un sens restreint, les gels dérivant de polymères et
copolymères de méthacrylates contenant un groupe hydroxyle
dans leur chaîne latérale (Encyclopedia of Polymer Science
and Technology, H.F. Mark, N.G. Gaylord ed., vol. 15, p. 276,
10 Wiley-Interscience, New York 1971). La charpente chimique de
ces hydrogels est constituée essentiellement de poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle), et de ses homologues convenable-
ment réticulés avec des liaisons chimiques covalentes, essen-
tiellement grâce à du diméthacrylate d'éthylène (brevet tché-
15 coslovaque N° 91 918, 1959, et brevet US N° 2 976 576, 1961).
Malgré de nombreux avantages, ces hydrogels présentent aussi
certains inconvénients. Le problème fondamental concerne leur
aptitude relativement faible à fixer l'eau (au maximum jusqu'à
20 30 % en poids), avec des propriétés mécaniques relativement
faibles (par exemple, le module de cisaillement est compris
entre 0,13 et 0,16 Pa), et ce selon le degré de réticulation
lequel, par ailleurs, a un effet négatif sur le pouvoir gon-
flant. De plus, leur compatibilité à long terme avec les
organismes vivants s'est avérée insuffisante, contrairement
25 aux vues optimistes initiales. Le transport de l'oxygène à
travers ce type d'hydrogels est relativement faible.

Les inconvénients relativement graves mentionnés ci-
dessus ont conduit à des tentatives ayant pour but de les
supprimer, par modification ou copolymérisation avec la
30 N-vinylpyrrolidone, le résultat devant être une meilleure
fixation d'eau, ainsi qu'une meilleure compatibilité vis-à-vis
des organismes vivants. Ainsi, par exemple, le brevet japonais
N° 5-4 072-288 (1979) décrit la préparation d'un copolymère
de méthacrylate de 2-hydroxypropyle et de N-vinylpyrrolidone,
35 dans le cadre d'une copolymérisation en deux étapes, avec
addition facultative d'un agent de réticulation multi-
fonctionnel. Le brevet britannique N° 2 088 390 (1982) décrit
la préparation, en plusieurs étapes, d'un copolymère de

N-vinylpyrrolidone et de (méth)acrylate d'alkyle, en présence d'un agent de réticulation pouvant être le méthacrylate d'allyle, le cyanurate de triallyle ou l'isocyanurate de triallyle. Dans les deux cas, il est prévu une application
 5 des produits obtenus pour la production de lentilles de contact hydrophiles. Un inconvénient des techniques décrites ci-dessus est constitué par le mode opératoire combiné utilisé. Dans le premier cas, l'amorçage radicalaire est combiné à un rayonnement UV. Un autre inconvénient porte sur l'application d'agents
 10 de réticulation, ce qui conduit à des liaisons chimiques covalentes présentant une grande instabilité mécanique dans les processus de gonflement.

Les inconvénients et désavantages ci-dessus sont supprimés grâce à des terpolymères ayant le caractère d'hydrogels, ces
 15 terpolymères étant constitués

de 5-20 % en poids d'oligouréthane ayant une double liaison terminale, ayant une masse moléculaire moyenne de 1200 à 3000 et la formule générale $H(O.R.O.CO.NH.R'.NH.CO)_nO$.
 $CH_2CH_2.O.CO.C=CH_2$, R correspondant au diol utilisé et R' au
 20 $\underset{X}{\text{C}}$ diisocyanate utilisé, X étant H ou le radical CH_3 ,

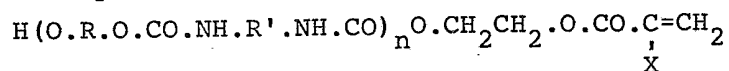
de 5-60 % en poids de (méth)acrylate de 2-hydroxyéthyle ou de (méth)acrylate de 2-hydroxypropyle, et
 de 32-90 % en poids de N-vinylpyrrolidone.

25 Un procédé pour la préparation de ces terpolymères réside dans une polymérisation radicalaire du mélange d'oligo-uréthanes ayant une double liaison terminale et une masse moléculaire moyenne de 1200-3000, de (méth)acrylate d'hydroxy-alkyle et de N-vinylpyrrolidone, grâce à un mode opératoire
 30 généralement connu, jusqu'à un taux de conversion d'au moins 70 % par rapport à la charge initiale totale.

L'oligouréthane ayant une double liaison terminale et présentant une masse moléculaire de 1200 à 3000 a le caractère d'un macromonomère, c'est-à-dire qu'il est à même de réagir
 35 sur un autre comonomère classique, en donnant des copolymères greffés, les greffes étant formées justement par l'oligo-uréthane (brevet tchécoslovaque N° 223 409). Pour ce qui est de la structure chimique, qui est complètement différente de

la structure de la charpente laquelle, selon l'invention, est constituée d'une paire d'autres monomères et qui, pour ce qui est de son caractère chimique, est déterminée par leur rapport de réactivité, il se crée une séparation des phases pendant la réaction de copolymérisation. Il se forme des micro-
 5 domaines, qui forment la base d'un réseau physique présentant de nombreuses différences fondamentales avec un réseau chimique constitué de liaisons covalentes. Dans le cas des oligo-uréthanes, qui sont caractérisées par leur forte tendance à
 10 former des structures organisées, voire même des structures cristallines, les microdomaines ont le caractère de liaisons thermiquement réversibles ; on peut briser le réseau par chauffage au-delà de la température de fusion ou de la température de transition vitreuse, et le système revient dans son
 15 état initial après refroidissement. Une autre caractéristique de ces réseaux physiques est leur élasticité relativement élevée, qui permet de maintenir non-perturbé le système dans son ensemble, même en présence de changements importants de volume se produisant au cours des processus de gonflement, tandis qu'il se crée une détérioration mécanique (rupture) dans
 20 le cas des liaisons covalentes.

L'oligouréthane selon l'invention, possédant une double liaison terminale et le caractère d'un macromonomère, s'obtient par la réaction de diisocyanates aliphatiques, aromatiques ou alkyl-
 25 aromatiques, et de diols aliphatiques à faible masse moléculaire (en C₂-C₄), selon le brevet tchécoslovaque N° 723 409. La double liaison terminale insaturée est introduite dans la molécule d'oligouréthane en faisant réagir 0,03 à 0,25 mole de (méth)acrylate d'hydroxyalkyle sur 1 mole de diisocyanate,
 30 selon le brevet tchécoslovaque mentionné ci-dessus. Les oligouréthanes ont la structure suivante, qui a été confirmée par spectroscopie IR et RMN ¹H :



35 dans laquelle R correspond au diol utilisé et R' au diisocyanate utilisé, et X est H ou CH₃.

On prépare le terpolymère, constitué de 5 à 20 % en poids d'oligouréthane (macromonomère), 5 à 60 % en poids de (méth)-

acrylate d'hydroxyéthyle ou de (méth)acrylate de 2-hydroxypropyle, et 30 à 90 % en poids de N-vinylpyrrolidone, par une copolymérisation radicalaire et le mode opératoire bien connu, c'est-à-dire soit en présence d'initiateurs à base de peroxydes, 5 de peroxocarbonates, de composés azoïques et de systèmes rédox, soit par rayonnement UV, et assimilé, jusqu'à un taux de conversion d'au moins 70 %, calculé sur la base de la charge initiale.

On obtient les hydrogels à base des terpolymères préparés 10 selon l'invention, en immergeant les terpolymères dans de l'eau distillée et en les faisant gonfler jusqu'à l'état d'équilibre. L'eau doit être changée, car des composants solubles (monomères intacts, homopolymères de N-vinylpyrrolidone) sont extraits et s'y incorporent simultanément. Les hydrogels 15 préparés de cette manière contiennent 40 à 85 % en poids d'eau et présentent des propriétés mécaniques relativement convenables (voir Tableaux II et IV), ce qui montre que la structure du réseau est restée intacte même pour une variation de volume de 50 à 490 %.

20 Les hydrogels à base des terpolymères préparés selon l'invention présentent une très bonne compatibilité avec les tissus vivants, du fait de leur composition chimique, et ils conviennent donc essentiellement au remplacement des tissus lésés, comme implants et différentes prothèses.

25 L'invention sera mieux comprise en regard des exemples ci-après, qui ne veulent en aucune façon en limiter le cadre.

Exemple 1

Préparation d'oligouréthane. (macromonomère), de masse moléculaire 2300.

30 On a introduit du diisocyanate d'hexaméthylène (82,4 ml ; teneur en NCO 98,3 % de la teneur théorique), 9,15 ml de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle et 1,5 ml de tétrabutylétain dans un réacteur en verre de 1000 ml de volume, équipé d'une enveloppe raccordée à un bain thermostaté, d'un réfrigérant à 35 reflux avec joint en chlorure de calcium, d'un orifice d'entrée pour l'azote, et d'un thermomètre. On a chauffé le mélange à 50°C pendant 2 heures sous agitation dans une atmosphère d'azote, puis on a ajouté 300 ml de diméthyl-

formamide. Après homogénéisation, on a ajouté 53 g de 2,2'-oxy(diéthanol) dissous dans 300 ml de diméthylformamide contenant 4,5 ml de tétrabutylétain. On a laissé le mélange réagir pendant encore 6 heures. On a ensuite fait précipiter le produit en versant le mélange réactionnel dans 8 l d'eau distillée et sous agitation, et on a laissé le précipité dans l'eau jusqu'au lendemain à la température ambiante. Le précipité a été filtré, lavé à l'eau et séché sous vide jusqu'à poids constant.

10 On a obtenu 108 g d'un produit pulvérulent sec, dont la masse moléculaire moyenne a été déterminée par RMN à partir de la teneur en doubles liaisons terminales (11 % molaire).

Exemple 2

15 Préparation de terpolymères I-III et d'hydrogels à partir de ces derniers.

On a préparé une série de trois terpolymères, à l'aide de l'oligouréthane obtenu selon l'Exemple 1. Le Tableau I présente leur composition et les quantités des constituants de départ. Les mélanges de départ ont été homogénéisés et versés entre des verres plats de 15x15 cm revêtus d'une couche de poly(tétrafluoréthylène) et un cadre de caoutchouc siliconé, qui servait de pièce d'insertion et d'écartement. La polymérisation s'est déroulée dans un four thermostaté à $50 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 48 heures. Les plaques obtenues, de 1 mm d'épaisseur, ont été extraites du moule, et on les a laissées gonfler dans l'eau distillée en excès, laquelle a été changée plusieurs fois

25 Les hydrogels obtenus après gonflement à l'équilibre présentaient une teneur en eau telle que reprise sur le Tableau II. On a ensuite découpé des éprouvettes à partir des plaques d'hydrogel, et on les a utilisées pour mesurer la résistance à la traction, l'allongement à la rupture et le module de cisaillement. Les résultats sont eux aussi repris sur le Tableau II.

TABLEAU I - Composition et charges initiales servant à la préparation des terpolymères I-III en utilisant l'oligo-uréthane préparé selon l'Exemple 1.

	Terpolymère					
	I		II		III	
	%	g	%	g	%	g
Oligouréthane	5,0	1,0	10,0	2,0	15,0	3,0
N-vinylpyrrolidone	47,5	9,5	45,0	9,0	42,5	8,5
HEMA	47,5	9,5	45,0	9,0	42,5	8,5
ABIN	0,1	0,02	0,1	0,02	0,1	0,02

HEMA : méthacrylate de 2-hydroxyéthyle ;

ABIN : 2,2'-azobis(isobutyronitrile)

TABLEAU II - Propriétés mécaniques des hydrogels à base des terpolymères I-III

Terpolymère	Teneur en eau, %	Résistance à la traction MPa	Allongement à la rupture %	Module de cisaillement MPa
I	70	0,31 ± 0,04	260 ± 32	0,077
II	59	0,60 ± 0,04	203 ± 20	0,132
III	54	0,99 ± 0,12	180 ± 30	0,265

Exemple 3

Préparation d'un oligouréthane (macromonomère) ayant une masse moléculaire M_n de 2800, à base de diisocyanate de diphenylméthane.

On a introduit dans le réacteur en verre décrit dans l'Exemple 1 60 g de 4,4'-méthylènebis(isocyanate de phényle) (MDI), 440 g de diméthylformamide et 4,68 g de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA). Le mélange a été chauffé sous atmosphère d'azote à 50°C et maintenu à cette température pendant 2 heures. Puis on a ajouté le mélange de 15,26 g de 2,2'-oxydiéthanol (diéthylèneglycol = DEG) et de 8,47 g de 1,4-butanediol (BD). La réaction s'est poursuivie pendant 4 heures.

La proportion molaire entre les constituants de départ

était la suivante : MDI:HEMA:DEG:BD = 1,0:0,15:0,6:0,4. Après achèvement de la réaction, on a refroidi le mélange réactionnel à la température ambiante, et on a fait précipiter le produit dans 10 l d'eau distillée sous vigoureuse agitation
5 avant de le traiter d'une manière analogue à l'Exemple 1. Après séchage, on a obtenu 85 g (98 % du rendement théorique) d'un macromonomère pulvérulent, ayant une M_n de 2827 (déterminée par la méthode de détermination de la teneur en groupes terminaux, par RMN 1H).

10 Exemple 4

Préparation des terpolymères IV-VIII et d'hydrogels à partir d'eux.

On a utilisé le produit préparé selon l'Exemple 3 pour synthétiser les terpolymères IV-VIII, dont les constituants
15 initiaux sont présentés sur le Tableau III. Les plaques obtenues, de 1 ml d'épaisseur, ont été immergées dans un excès d'eau distillée pendant plusieurs jours, et on a changé l'eau plusieurs fois. Les plaques d'hydrogel obtenues ont été
20 utilisées pour découper des éprouvettes destinées à la mesure de certaines propriétés physiques et chimiques (voir Tableau IV).

Exemple 5

Préparation d'un macromonomère du type oligouréthane, ayant une masse moléculaire M_n de 1760, à base de diisocyanate
25 de diphenylméthane, et d'un terpolymère à partir de ce macromonomère.

La proportion molaire initiale était dans ce cas de 0,15 HEMA/1,0 MDI/1,0 1,4-butanediol. On a introduit dans un ballon en verre de 50 ml, pourvu d'un agitateur, d'un thermomètre,
30 d'un orifice d'entrée pour l'azote et d'un réfrigérant à reflux avec joint en chlorure de calcium, 6,0 g de MDI et 44 ml de diméthylformamide. Au bout de 5 minutes, on a ajouté 0,468 g de HEMA. On a chauffé le mélange dans un courant d'azote sec pendant 3 heures, puis on a ajouté sous agitation 2,14 g de
35 1,4-butanediol et on a poursuivi le chauffage pendant encore 5 heures.

Le mélange réactionnel a été refroidi et versé dans 1000 ml d'eau distillée, sous vigoureuse agitation. On a laissé le

TABLEAU III - Composition et charges initiales pour la préparation des terpolymères IV-VIII sur la base de l'oligouréthane selon l'Exemple 3.

Terpolymère	Oligouréthane %	N-Vinylpyrrolidone %	HEMA g	ABIN g	Composés ex- tractibles, %
IV	5	47,5	1,90	0,004	25
V	10	45	18,0	0,04	27
VI	12,5	43,75	8,75	0,02	15
VII	15	42,5	0,85	0,002	14
VIII	20	40	0,9	0,002	17

TABLEAU IV - Propriétés des hydrogels préparés à partir des terpolymères IV-VIII (composition, cf Tableau III), au gonflement à l'équilibre dans l'eau.

Terpolymère	Teneur en eau %	Résistance à la traction MPa	Allongement à la rupture MPa	Module de ci- sailllement MPa
IV	57	0,515 ± 0,03	220 ± 20	0,114
V	67	1,13 ± 0,04	200 ± 10	0,216
VI	51	1,88 ± 0,13	215 ± 20	0,251
VII	50	1,77 ± 0,11	170 ± 15	0,344
VIII	40	1,43 ± 0,14	85 ± 7	0,605

précipité obtenu reposer pendant 24 heures dans l'eau, puis on l'a filtré, lavé et séché sous vide jusqu'à poids constant. On a obtenu 8,28 g d'un produit pulvérulent sec (96 % du théorique).

5 On a utilisé cet oligouréthane pour préparer des terpolymères ayant les compositions données sur le Tableau V. La polymérisation s'est déroulée dans des ampoules de verre à 50°C. On a utilisé comme initiateur radicalaire du 2,2'-azo-bis(isobutyronitrile) pour les terpolymères IX, X et XII, et
10 du peroxyde de benzoyle pour les terpolymères XI et XIII, toujours à raison de 0,1 % en poids.

On a obtenu les hydrogels par immersion des terpolymères dans de l'eau distillée, jusqu'à gonflement à l'équilibre. Les hydrogels avaient les teneurs en eau suivantes (en % en
15 poids) :

IX : 43	XII : 48
X : 55	XIII : 41
XI : 58	

Exemple 6

20 Préparation du terpolymère XIV.

On introduit dans un bécher les monomères suivants :
Macromonomère selon l'Exemple 1 : 0,2 g (5 % en poids)
Méthacrylate de 2-hydroxyéthyle : 0,2 g (5 % en poids)
N-vinylpyrrolidone : 3,6 g (90 % en poids)

25 On a homogénéisé les monomères, et on a ajouté au mélange 0,004 g (0,1 % en poids) d'azobis(isobutyronitrile). Après dissolution, le mélange a été placé dans une ampoule de verre, on a fait barboter de l'azote dans le mélange, puis on a scellé l'ampoule. Les conditions de polymérisation étaient les mêmes
30 que dans l'exemple précédent. Le terpolymère, après gonflement dans l'eau, a donné un hydrogel contenant à l'équilibre 83 % d'eau.

Exemple 7

Préparation du terpolymère XV.

35 On a mélangé dans un bécher en verre les constituants suivants :
0,717 g d'un oligouréthane selon l'Exemple 1
3,24 g de N-vinylpyrrolidone

TABLEAU V - Composition des terpolymères IX-XIII (% en poids)

Terpolymère	Oligouréthane	N-vinyl- pyrrolidone	HEMA	HEA	HPMA	Composés extractibles
IX	10	10	80	-	-	15
X	10	45	22,5	22,5	-	14
XI	10	45	-	45	-	28
XII	10	45	-	-	45	23,5
XIII	10	45	-	-	-	26

3,24 g de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle
0,007 g de 2,2'-azobis(isobutyronitrile)

On a homogénéisé le mélange avant de le verser dans un moule plat en poly(tétrafluoréthylène), lequel avait été
5 mis en position horizontale à l'aide d'un niveau à bulle. Le moule a été recouvert d'une plaque de poly(méthacrylate de méthyle) équipée d'un orifice d'entrée pour l'azote, et l'ensemble a été exposé à une source de lumière UV (Mikrolux-Chirana) pendant 20 heures, à 25 cm de distance. La feuille
10 rigide, trouble et laiteuse, obtenue a donné après gonflement à l'équilibre une plaque pliable contenant 60 % en poids d'eau.

Essai de compatibilité vis-à-vis des tissus vivants

Pour effectuer les tests de compatibilité vis-à-vis des
15 organismes vivants, on a stérilisé dans un stérilisateur 60 éprouvettes obtenues à partir du terpolymère de type V à l'état gonflé, ayant la forme d'un disque de 15 mm de diamètre, puis on les a placées d'une manière sous-cutanée dans le dos de rats Wistar, de même sexe, selon la méthode décrite
20 précédemment (1,2), et en respectant toutes les règles de l'aseptie. Il y avait en tout 60 rats. Les échantillons ont été toujours extraits de groupes de 10 rats, après 10, 30, 60, 90 et 180 jours à compter de l'implantation, puis on a fixé l'implant, avec les tissus environnants, avec du formaldéhyde
25 à 10 %, avant noyage dans de la paraffine. Les lamelles de paraffine ont été soumises au traitement selon Gieson, puis au traitement selon Masson.

Il s'est avéré, par comparaison avec un échantillon de référence, que le terpolymère n'est pas toxique, et qu'il est
30 parfaitement compatible avec les tissus vivants, car aucune altération histologique n'a été observée.

Références

1. Sprincl L., Vacik J., Kopecek J., Lim D.: J. Biomed. Mater. Res. 5, 197 (1971)
35 Sprincl L., Kopecek J., Lim D.: ibid 5, 447 (1971).

Revendications

1. Terpolymères ayant le caractère d'hydrogels, caractérisés en ce qu'ils sont constitués

de 5-20 % en poids d'un oligouréthane ayant une double
 5 liaison terminale, ayant une masse moléculaire moyenne de
 1200-3000 et la formule générale $H(O.R.O.CO.NH.R'.NH.CO)_nO$.
 $CH_2CH_2.OCO.C=CH_2$, où R correspond au diol utilisé et R' au
 $\underset{X}{|}$

diisocyanate utilisé, X étant H ou CH_3 ,

10 de 5-60 % en poids de (méth)acrylate de 2-hydroxyéthyle
 ou de (méth)acrylate de 2-hydroxypropyle, et
 de 32-90 % en poids de N-vinylpyrrolidone.

2. Procédé pour la préparation du terpolymère selon la
 revendication 1, caractérisé en ce qu'on soumet le mélange de
 15 l'oligouréthane ayant une double liaison terminale et une
 masse moléculaire moyenne de 1200-3000, de (méth)acrylate
 d'hydroxyalkyle et de N-vinylpyrrolidone à une polymérisation
 radicalaire par un mode opératoire habituellement connu,
 jusqu'à un taux de conversion d'au moins 70 % sur la base de
 20 la charge initiale totale.