



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

250962

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 04 05 85
(21) PV 3209-85

(51) Int. Cl.⁴

C 08 F 220/36
C 08 F 220/28
C 08 F 220/20
C 08 F 220/12

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 03 88

(75)
Autor vynálezu

VACÍK JIŘÍ ing. CSc., BOUCHAL KAREL ing. CSc.,
OBEREIGNER BLAHOŠLAV ing. CSc., ŽŮRKOVÁ EVA ing. CSc.,
KÁLAL JAROSLAV prof. ing. DrSc., LÍKAŘOVÁ EVA PhMr.,
BOROVIČKA MILOŠ RNDr. CSc., KOBLAS KAREL ing., SAJVERA JIŘÍ RNDr.,
PAVLOVSKÁ ELIŠKA ing., CHROMÍK JINDŘICH ing. CSc., LUKÁČ JURAJ ing.,
PRAHA

(54) Způsob výroby kopolymerů na bázi akrylátů a metakrylátů vhodných
zejména pro farmaceutické aplikace

1

Vynález se týká způsobu výroby kopolymerů na bázi akrylátů a metakrylátů, které se dodatečně síťují a které jsou vhodné zejména pro farmaceutické aplikace, například pro přípravu lékových forem s řízeným uvolňováním farmak.

Pokrytí farmaceuticky aktivních látek polymerními materiály umožňuje jejich regulované uvolňování. Pro tyto účely se používají ponejvíce akrylátové a metakrylátové kopolymery rozpuštěné ve vhodném organickém rozpouštědle nebo ve formě vhodných disperzí (Brit. P. 2 135 037). Jedná se vesměs o lineární, nesíťující polymery, které vytvářejí film na povrchu farmaka pouhým odpařením rozpouštědla. Nevýhodou těchto polymerů je, že nemají vždy vyhovující mechanické parametry potřebné pro některé způsoby aplikace.

Podle vynálezu lze připravit akrylové nebo metakrylátové kopolymery rozpustné v organických rozpouštědlech schopné dodatečného zesíťování a vyvinout způsob tohoto jejich zesíťování k vytvoření trojrozměrné struktury za vzniku kopolymerů nerozpustných nebo jen částečně rozpustných v organických rozpouštědlech s úplnou ztrátou rozpustnosti ve vodě, a tím zlepšit mechanické vlastnosti kopolymerů a dostranit nebezpečí depozice polymeru v organismu.

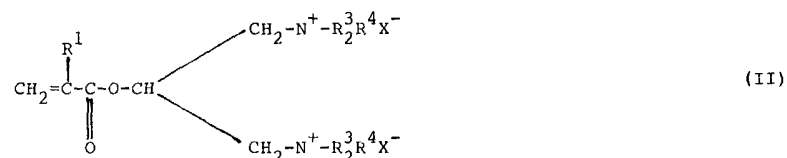
Předmětem vynálezu je způsob výroby kopolymerů dodatečně síťovatelných na bázi akrylátů a metakrylátů vhodných zejména pro farmaceutické aplikace, který spočívá v tom, že se za podmínek radikálové kopolymerace kopolymerují

a) glykolové estery kyseliny akrylové a metakrylové, kde glykol znamená etylenglykol, diethylenglykol, propylenglykol, v množství 1 až 50 % hmot.,

250962

b) alkylestery kyseliny akrylové a metakrylové, kde alkyl značí metyl, etyl, propyl, butyl až dodecyl v množství 45 až 84 % hmot.,

c) sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III:



kde

$\text{R}^1 = \text{H}; -\text{CH}_3$

$\text{R}^2 = -\text{CH}_2-; -(\text{CH}_2)_2-; -(\text{CH}_2)_3-$

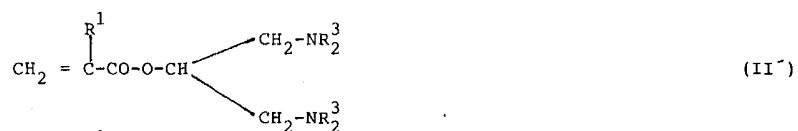
$\text{R}^3 = -\text{CH}_3-; -\text{CH}_2\text{H}_5; -\text{CH}_3\text{H}_7; -\text{C}_4\text{H}_9$

$\text{R}^4 = -\text{CH}_3; -\text{C}_2\text{H}_5; -\text{C}_3\text{H}_7; -\text{C}_4\text{H}_9; -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

$\text{X}^- = \text{Cl}^-; \text{Br}^-$

v množství 1 až 10 % hmot. nebo

d) sloučeniny obecného vzorce I', II' nebo III'



v množství do 10 % hmot.

v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce R^4X

kde

$\text{R}^4 = \text{CH}_3-; \text{C}_2\text{H}_5- \text{ nebo } \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2- \text{ a}$

$\text{X} = \text{Cl} \text{ nebo } \text{Br} \text{ a}$

e) síťovadla v množství do 5 % hmot. typu etylenglykoldimetakrylátu, diethylenglykoldimetakrylátu, triethylenglykoldimetakrylátu, triakryltriiazinu, 1,4-bis-akrylpiperazinu, nebo dimetakrylamidu, v přítomnosti minimálně 60 hmot. % polárního rozpouštědla, a poté se vzniklé kopolymery zesíťují, přičemž procentické údaje se vztahují k monomerní směsi jako celku. Polární rozpouštědlo, které se používá u způsobu podle vynálezu je vybrané ze skupiny zahrnující:

- a) alifatické alkoholy, jako například metanol, etanol, propanol či izopropanol
- b) ketony, jako aceton, metyletylketon
- c) halogenovaná rozpouštědla, jako dichlormetan

Polymery je možné dodatečně zesítit například zahřátím na teplotu vyšší než 50 °C prostřednictvím visících vinylických skupin pocházejících ze síťovadla. V případě, kdy se sloučeniny obecného vzorce I, II, III připravují v průběhu kopolymerace působením halogenderivátů na příslušné sloučeniny (d), síťují se kopolymery při teplotě v rozmezí 20 °C až 70 °C prostřednictvím nekvarternizovaných terc.aminoskupin působením vzdušného kyslíku nebo účinkem difunkčních halogenderivátů typu $X-(CH_2)_n-Y$, kde X a Y je chlor, brom, jod a $n = 1$ až 12; nebo $X-CH_2COO-(CH_2CH_2)_n-OCOCH_2X$, kde X je chlor, brom a $n = 1$ až 4; nebo $X-CH_2COO-(CH_2CH_2O)_n-COCH_2X$, kde X je chlor, brom a $n = 1$ až 3.

V případě použití vhodného rozpouštědla se kopolymery síťují reesterifikačními či esterifikačními reakcemi mezi jednotkami etylenglykolovými a alkylesterovými, s využitím katalytického působení jednotek kvarterních bází, generovaných na řetězcích kopolymeru modifikací jednotek kvarterních amoniových solí, působením alkalických louchů jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, atd.

Kopolymer vyrobený způsobem podle vynálezu má vyhovující fyzikálně mechanické vlastnosti, není křehký ani lepkavý, vykazuje dobrou adhezi k potahovému povrchu a je-li zesíten, je nerozpustný jak ve vodě, tak i v organických rozpouštědlech.

P ř í k l a d 1

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 16,6 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamonium chloridu a 4,0 g etylenglykoldimetakrylátu bylo smícháno v reaktoru s 2 500 ml etanolu a za přídavku 0,6 g azo-bis-isobutyronitrilu polymerováno při 60 °C.

Z roztoku vzniklého polymeru byl po přidání 0,1 g diisopropyl perkarbonátu připraven film, který po 20 minutách zahřátí na 40 °C omezeně botnal v etanolu.

P ř í k l a d 2

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20 g 1,3-bis(trimetylamonio)isopropyl metakrylátdichloridu a 4 g etylenglykoldimetakrylátu bylo polymerováno analogicky příkladu 1. Síťování filmu bylo provedeno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 3

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 15 g 2-(metakrylamido)-etyltrimetylamoniumchloridu a 4 g etylenglykoldimetakrylátu bylo polymerováno a síťováno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 4

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 10 g N,N-dimetylaminoethylmetakrylátu a 4 g etylenglykoldimetakrylátu bylo polymerováno v přítomnosti 10 g etylbromidu analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 5

Směs 151,5 g metylmetakrylátu, 51,2 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20,9 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu, 2 g azo-bis-isobutyronitrilu byla polymerována analogicky příkladu 1; z roztoku vzniklého kopolymeru byl po přidání 10 ml 20% alkoholického roztoku hydroxidu draselného vytvořen film, který po 10 minutách zahřátí na 100 °C omezeně botná v etanolu.

P ř í k l a d 6

130 g butylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20 g 2-(metakryloyloxy)etyltrimetylamoniumchloridu, 4 g etylenglykoldimetakrylátu, 2 g azo-bis-isobutyronitrilu bylo polymerováno analogicky příkladu 1; síťovací reakce dle příkladu 1.

P ř í k l a d 7

80 g dodecylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20 g 2-(metakryloyloxy)etyltrimetylamoniumchloridu, 4 g etylenglykoldimetakrylátu a 2 g azo-bis-isobutyronitrilu bylo polymerováno analogicky příkladu 1, síťovací reakce dle příkladu 1.

P ř í k l a d 8

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu 16,6 g (2-metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu, 4,5 g 1,4-bis(akryloyl)piperazinu a 0,6 g azo-bis-isobutyronitrilu bylo smícháno s 2 000 ml etanolu a polymerováno při 60 °C 24 hodin.

Z roztoku vzniklého kopolymeru byl po přidavku 0,1 g diisopropylperkarbonátu připraven film, který po 20 minutách zahřívání na 80 °C omezeně botnal v etanolu.

P ř í k l a d 9

100 g glykolakrylátu, 110,1 g metylmetakrylátu, 20 g 2-(metakryloyloxy)etyltrimetylamoniumchloridu, 4 g etylenglykoldimetakrylátu a 0,6 g azo-bis-isobutyronitrilu bylo polymerováno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 10

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu, 4 g etylenglykoldimetakrylátu a 0,6 g azo-bis-isobutyronitrilu bylo polymerováno v 2 000 ml metyletylketonu při 60 °C po dobu 24 hodin. Síťováno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 11

Směs 151,5 g metylmetakrylátu, 51,2 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 20,9 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu a 2 g azo-bis-isobutyronitrilu byla polymerována analogicky příkladu 1; k roztoku vzniklého kopolymeru byly přidány 2 g 1,4 dibrombutanu. Odpařením rozpouštědla vytvořený film botnal v etanolu.

P ř í k l a d 12

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 10 g N,N-dimetylaminoethylmetakrylátu a 4 g etylenglykoldimetakrylátu bylo polymerováno za současného uvádění metylchloridu ve stechiometrickém množství analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 13

110,1 g metylmetakrylátu, 100 g dietylglykolmonometakrylátu, 20,9 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu a 4 g etylen glykoldimetakrylátu bylo polymerováno a síťováno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 14

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 23,2 g 2-(metakryloyloxy)-etyltrimetylamoniumchloridu a 4 g etylen glykoldimetakrylátu bylo polymerováno a síťováno analogicky příkladu 1.

P ř í k l a d 15

110,1 g metylmetakrylátu, 104,1 g 2-hydroxyethylmetakrylátu, 10 g N,N-dimetylamino-ethylmetakrylátu, 10 g etylbromidu polymerováno analogicky příkladu 1 a po přidavku 2 g dietylglykolbischloracetátu síťováno. Byl připraven film, který po 20 minutách zahřívání na 50 °C omezeně bobtnal v etanolu.

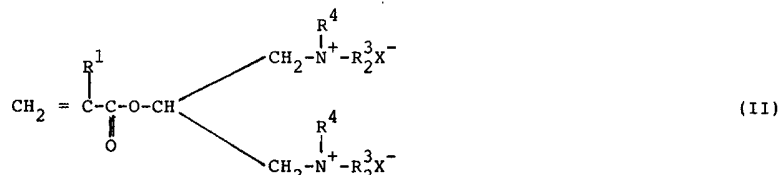
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby kopolymerů na bázi akrylátů a metakrylátů vhodných zejména pro farmaceutické aplikace vyznačený tím, že se za podmínek radikálové kopolymerace kopolymerují

a) glykolové estery kyseliny akrylové a metakrylové, kde glykol značí etylen glykol, dietylen glykol, propylen glykol, v množství 1 až 50 % hmot.

b) alkylestery kyseliny akrylové nebo metakrylové, kde alkyl značí metyl, etyl, propyl, butyl až dodecyl v množství od 45 do 84 hmot %,

c) sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III



kde

$\text{R}^1 = -\text{H}; -\text{CH}_3$

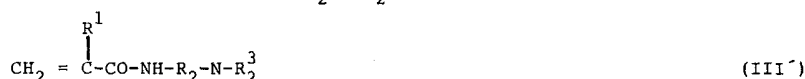
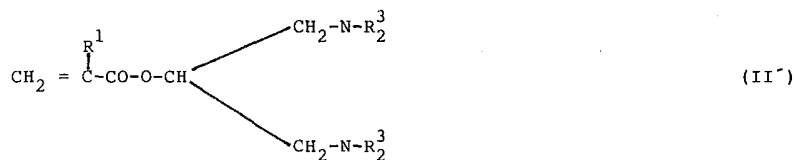
$\text{R}^2 = -\text{CH}_2-; -(\text{CH}_2)_2-; -(\text{CH}_2)_3-$

$\text{R}^3 = -\text{CH}_3-; -\text{C}_2\text{H}_5-; -\text{C}_3\text{H}_7-; -\text{C}_4\text{H}_9-$

$\text{R}^4 = -\text{CH}_3-; -\text{C}_2\text{H}_5-; -\text{C}_6\text{H}_5-; -\text{C}_3\text{H}_7-; -\text{C}_4\text{H}_9-; -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-$

$X^- = Cl^-, Br^-$, v množství 1 až 10 % hmot. nebo

d) sloučeniny obecného vzorce I⁻, nebo II⁻, III⁻



v množství do 10 hmot. % v přítomnosti obecného vzorce R^4X

kde

$R^4 = CH_3-, C_2H_5- \text{ nebo } C_6H_5-CH_2-, \text{ a}$
 $X = Cl \text{ nebo } Br \text{ a}$

e) v množství do 5 % hmot. síťovadlo typu etylenglykoldimetakrylátu, diethylenglykoldimetakrylátu, triethylenglykoldimetakrylátu, triakryloyltriazinu, 1,4-bis(akryloyl)piperazinu, dimetakrylamidu, v přítomnosti minimálně 60 % hmot. polárního rozpouštědla a poté se vzniklé kopolymeru zesíťují, přičemž procentické údaje se vztahují k monomerní směsi jako celku.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že polární rozpouštědlo je vybrané ze skupiny zahrnující:

- a) alifatické alkoholy, jako například metanol, etanol, propanol či izopropanol,
- b) ketony jako aceton nebo, metyletylketon,
- c) halogenovaná rozpouštědla, jako dichlormetan.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se kopolymeru síťují zahřátím na teplotu vyšší než 50 °C prostřednictvím visících vinylických skupin pocházejících ze síťovadla.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se kopolymeru síťují při teplotách v rozmezí 20 °C až 70 °C prostřednictvím aminoskupin působením vzdušného kyslíku nebo účinkem difunkčních halogenderivátů typu $X-(CH_2)_n-Y$, kde X a Y je chlor, brom a $n = 1$ až 12; nebo $X-CH_2COO-(CH_2CH_2)_n-OCOCH_2X$, kde X je chlor nebo brom a $n = 1$ až 4; nebo $X-CH_2COO-(CH_2CH_2O)_n-COCH_2X$, kde X je chlor, brom a $n = 1$ až 3.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že v případě použití vhodného polárního rozpouštědla se kopolymeru zesíťují reesterifikačními reakcemi mezi jednotkami etylenglykolovými a alkylesterovými s využitím katalytického působení jednotek kvarterních bází, generovaných na řetězcích kopolymeru modifikací jednotek kvarterních amoniových solí, působením alkalických louhů jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný.