



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80574

(13) C2

(51) МПК (2006)

C08F 2/12

C08L 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ГІДРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛЬНИХ КОПОЛІМЕРІВ

1

(21) а200504811

(22) 23.05.2005

(24) 10.10.2007

(72) СУБЕРЛЯК ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,
СКОРОХОДА ВОЛОДИМИР ЙОСИПОВИЧ, UA,
СЕМЕНЮК НАТАЛІЯ БОГДАНІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА
ПОЛІТЕХНІКА", UA

(56) GB 1183030, A, 18.11.1968

US 6552142, B1, 22.04.2003

US 6231876, B1, 15.05.2001

RU 2177953, C2, 27.10.1995

(57) Спосіб одержання гідрофільних гранульних кополімерів шляхом суспензійної кополімеризації у водному середовищі зі стабілізатором мономерної фази, яка складається з гідроксіетилметакрилату, етиленглікольдиметакрилату, органічного ініціатора радикальної полімеризації, інертного розчинника - суміші циклогексанолу та одноатомного насиченого спирту, який **відрізняється** тим, що до мономерної фази додатково вводять полівінілпіролідон з ММ=10...28 тис., як стабілізатор використовують гідроксид або

2

сульфат лужноземельного металу у вигляді тонкодисперсного колоїду, як органічний ініціатор радикальної полімеризації – пероксид бензоїлу або 2,2'-азо-біс(ізобутиронітрил), як одноатомний насичений спирт використовують 1-деканол при такому співвідношенні компонентів (мас.ч.):

гідроксіетилметакрилат

50...90

полівінілпіролідон ММ=10...28 тис.

40...10

етиленглікольдиметакрилат

0,1...20

гідроксид або сульфат лужноземельного металу

0,75...10,5

пероксид бензоїлу або 2,2'-азо-біс(ізобутиронітрил)

0,5...2,5

вода

150...750

інертний розчинник - суміш циклогексанолу з 1-деканолом 50...150.

Винахід відноситься до області синтезу високомолекулярних сполук, зокрема, кополімерів на основі метакрилових естерів, які можуть знайти застосування у фармацевтичній та медичній галузях для створення систем контрольованого виділення ліків, а також носіїв біологічно активних речовин.

Відомий спосіб одержання гідрофільних гранульних кополімерів шляхом радикальної суспензійної кополімеризації гліцидилметакрилату з триметилпропан триметакрилатом [Tao Qi, Akmar Sonoda, Yoji Makita, Hiroriuni Kanoh, Porous properties of poly(glycidyl methacrylate-co-trimefhyolpropane trimethacrylate) resins syntesized by suspension polymerization // J. Appt. Polym. Sci-2002.-Vol.83-P.2374-2381]. Однак, згідно цього способу, одержані гранульні матеріали відзначаються малою гідрофільністю, обмеженою можливістю регулювання пористості кополімерів, а також однотипністю функціонально активних груп

(карбоксильні та епоксидні групи), що суттєво обмежує їх сорбційно-десорбційну здатність.

Відомий спосіб одержання гідрофільних гранульних кополімерів шляхом суспензійної полімеризації гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) і етиленгліколь диметакрилату (ДМЕГ) в середовищі інертних розчинників у присутності стабілізатора та ініціатора радикальної полімеризації [D. Horak, J.Labsky. A novel hydrophilic crosslinker in preparation of hydrophilic sorbets// Reactive and functional polymers. -1997. - Vol.32. -P.277-280]. За цим способом кополімеризацію ведуть протягом 8 год. при температурі 70°C. Як стабілізатор суспензії використовували суміш полівінілпіролідону (ПВП) високої молекулярної маси (ММ=360 тис.) та полівінілового спирту.

Одержані кополімери мають ефективну площу поверхні 23мг і можуть використовуватись як сорбенти.

(13) C2

(11) 80574

(19) UA

Однак одержані комополімери мають невисоку сорбційну здатність, оскільки містять однотипні функціональні гідроксильні та карбоксильні групи, що суттєво обмежує можливість іммобілізації ними різноманітних функціонально активних речовин, у т.ч. лікарських.

В основу винаходу поставлено завдання створити спосіб одержання гідрофільних гранульних кополімерів, при якому проведення кополімеризації з використанням нових компонентів - полівінілпіролідону та стабілізатора при новому співвідношенні компонентів дало б можливість одержувати полімерні матеріали сферичної форми заданих розмірів і дисперсності, з різнотипними функціонально активними групами, що забезпечило б їх високу селективну сорбційно-десорбційну здатність і дозволило б ефективно використовувати як системи контролюваного вивільнення ліків.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання гідрофільних гранульних кополімерів шляхом суспензійної кополімеризації гідроксіетилметакрилату і етиленгліколь диметакрилату в середовищі інертних розчинників у присутності стабілізатора та ініціатора радикальної полімеризації, згідно з винаходом, для кополімеризації додатково використовують полівінілпіролідон ММ=10...28 тис., а як стабілізатор -гідроксид або сульфат лужноземельного металу у вигляді тонко дисперсного колоїду при такому співвідношенні компонентів (мас.ч):

Гідроксіетилметакрилат	50...90;
полівінілпіролідон -	40... 10;
етиленгліколь диметакрилат	0,1...20;
стабілізатор	0,75...10,5;
ініціатор радикальної полімеризації	0,5...2,5;
вода	150...750;
інертні розчинники	50...150.

Використання ПВП у заявленій кількості забезпечує наявність додаткових високополярних, здатних до гідратації та йонізації карбаматних груп, які сприяють покращенню селективних сорбційно-десорбційних властивостей гранульних кополімерів і підвищенню їх пористості, що дає змогу застосовувати їх в фармацевтичній та медичній галузях як ефективні системи контролюваного виділення ліків і носії біологічно активних сполук. Використання вказаних стабілізаторів у поєднанні із співвідношенням ГЕМА:ДМЕГ:ПВП дозволяє регулювати розміри і полідисперсність гранульних матеріалів.

Для кополімеризації використовували: ГЕМА, очищений та перегнаний у вакуумі (залишковий тиск 13Н/м^2 , $T_{\text{кип}}=351\text{К}$); ДМЕГ ($T_{\text{кип}}=70^\circ\text{C}$ при залишковому тиску 40Н/м^2); ПВП ММ 10...28тис. - медичний, високої очистки. Як ініціатор полімеризації використовували пероксид бензоїлу (ПБ) та динітрil азо-біс-ізомасляної кислоти (ДАК). Їх двічі перекристалізовували з етанолу і одержували кристалічні порошки. Як стабілізатори суспензії використовували тонко дисперсні колоїди магнію гідроксиду та барію сульфату. Інертними

розчинниками є суміш циклогексанолу (ЦГ) з 1-деканолом (ДК).

Основними дисперсними характеристиками одержаних гранульних матеріалів є середній діаметр (кількісний d_n та ваговий d_w) полімерних частинок, синтезованих суспензійною кополімеризацією, який визначали шляхом вимірювання розмірів щонайменше 200 частинок на мікроскопі МБС-9, та показник полідисперсності (PDI) [D. Horak. Magnetic polyglycidylmethacrylate microspheres by dispersion polymerization // J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.-2001.-Vol.39.-P.3709].

Приклад 1. Окремо в 50мас.ч. ГЕМА розчиняють 10 мас.ч. ДМЕГ, 40мас.ч. ПВП і 1мас.ч. ПБ. Композицію змішують з 113мас. ч. суміші ДК з ЦГ-У полімеризаційний реактор при перемішуванні завантажують 150мас.ч. H_2O , 2,25 мас. ч. гідроксиду магнію і попередньо приготований розчин.

Кополімеризацію ведуть протягом 5год. і швидкості перемішування 240об/хв. при температурі 75°C . Одержані гранульні кополімери сферичної форми після промивання водою, спиртом та етером мають кількісний середній діаметр частинок 0,617мм і показник полідисперсності 1,333. Дисперсні характеристики отриманих кополімерів наведено в таблиці.

Дисперсні характеристики гідрофільних гранульних кополімерів

№ прикладу	d_n , мм	d_w , мм
1	0,617	0,8
2	0,640	0,7
3	0,830	0,9
4	0,535	0,7
5	0,474	0,5
6	0,583	0,7
7	0,484	0,5
8	0,530	0,6
9	0,577	0,6
10	0,331	0,4
11	0,398	0,5
12	0,567	0,6
13	0,503	0,5

Приклад 2. Кополімеризація здійснюється аналогічно прикладу 1, співвідношення ГЕМА:ДМЕГ:ПВП=72:8:20мас.ч.

Приклад 3. Здійснюється аналогічно прикладу 2, ПБ взятий у кількості 2,5мас.ч.

Приклад 4. Здійснюється аналогічно прикладу 2, ПБ взятий у кількості 0,5мас.ч.

Приклад 5. Гідрофільні гранульні кополімери одержують згідно прикладу 2, як ініціатор використовували ДАК.

Приклад 6. Одержання гранульних матеріалів здійснюється згідно прикладу 2, концентрація магнію гідроксиду 0,75 мас. ч.

Приклад 7. Кополімеризація здійснюється згідно прикладу 2, як стабілізатор суспензії

використовували барію сульфат у кількості 10,5мас. ч.

Приклад 8. Кополімеризація здійснюється аналогічно прикладу 1, співвідношення ГЕМА:ДМЕГ:ПВП=90:8:10мас.ч.

Приклад 9. Здійснюється аналогічно прикладу 1, співвідношення ГЕМА:ДМЕГ:ПВП=60:20:20мас.ч.

Приклад 10. Здійснюється аналогічно прикладу 1, співвідношення ГЕМА:ДМЕГ:ПВП=80:0,1:20мас.ч.

Приклад 11. Здійснюється аналогічно прикладу 2, при використанні 750мас.ч. H_2O .

Приклад 12. Здійснюється аналогічно прикладу 2, при використанні 50мас. ч. суміші ДК з ЦГ-

Приклад 13. Здійснюється аналогічно прикладу 2, при використанні 150мас. ч. суміші ДК з ЦГ.