



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00263**

(22) Data de depozit: **09.04.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.03.2011** BOPI nr. 3/2011

(41) Data publicării cererii:
30.09.2008 BOPI nr. 9/2008

(73) Titular:
• **INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",
ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ NR. 41A,
IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:
• **VASILE CORNELIA, STR. PANTELIMON
NR. 29, BL. 308, SC.A, ET. 3, AP. 12, IAȘI, IS,
RO;**
• **BUMBU GINA GABRIELA,
STR. PANTELIMON NR. 29, BL. 308, SC.A,
ET. 3, AP. 12, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 6268449 B1; KR 0173089 B1

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI COMPOZIȚII
DE COPOLIMERI GREFAȚI BICOMPONENTI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un copolimer grefat, termoreceptiv, cu utilizări în industria farmaceutică, cosmetică și alimentară, și la un procedeu de obținere a acestuia. Copolimerul conform invenției este constituit din copolimer alternant acid maleic-acetat de vinil (MA-alt-VA) și poli(N-izopropil acrilamidă) (PNIPAM), în care raportul gravimetric dintre MA-alt-VA și PNIPAM este de 3/2 și de 9/1. Procedeu conform invenției constă în cuplarea

poli(N-izopropil acrilamidei) având grupe terminale cu reactivitate mărită, de 1,3-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimidă, cu copolimer alternant acid maleic-acetat de vinil, sub agitare viguroasă, la temperatura camerei, timp de 24 h și pH = 8.

Revendicări: 1
Figuri: 2



RO 123218 B1

1 Invenția de față se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții de copolimeri
2 grefați bicomponenti, pe bază de copolimer alternant acid maleic-alt-acetat de vinil (MAc-alt-
3 VA) cu poli-N-izopropil acrilamidă (PNIPAM), termoreceptivi față de diferite compoziții.

4 Copolimerii anhidridei sau acidului maleic au o gamă largă de aplicații în industria
5 maselor plastice, cernelurilor de tipărire, dispersanților/agenților de emulsifiere, inhibitorilor
6 de coroziune, floculanților, biomaterialelor, sistemelor de eliberare controlată etc.

7 Din literatura de specialitate se cunoaște un produs sensibil la temperatură, mai pre-
8 cis un lipozom, care este preparat printr-un procedeu de acoperire a suprafeței unui medica-
9 ment cu un copolimer de N-izopropilacrilamidă/octadecilacrilat/acid acrilic prin adăugarea
10 copolimerului la suspensia de lipozom cu medicamentul inclus, în raport în greutate de
11 1:0,5...1:0,2, și, incubarea suspensiei lipozom-copolimer la o temperatură de 0...10°C. Prepa-
12 rarea lipozomului termosensitiv are loc prin dizolvarea copolimerului cu AIBN într-un solvent
13 organic, eliminarea gazului format în solventul organic, dioxan, prin insuflare de azot, agita-
14 rea soluției de reacționat timp de 12 h la temperatură constantă de 70°C, pentru a induce
15 copolimerizarea, adăugare de dietiler și filtrare, pentru a obține copolimerul sintetizat.

16 Invenția rezolvă problema obținerii de noi copolimeri grefați ai copolimerului acid
17 maleic-alt-acetat de vinil cu poliN-izopropilacrilamida, în ideea de a combina caracteristicile
18 unice ale celor doi polimeri și de a obține materiale receptive la acțiunea unor stimuli externi
19 și cu proprietăți farmacologice, având în vedere această calitate a copolimerului acid maleic-
20 alt-acetat de vinil. Totodată, prin procedeul conform invenției, se obțin copolimeri grefați ai
21 acidului maleic cu poliN-izopropil acrilamida, care pot fi utilizați pentru controlul reologiei
22 fluidelor ca transportori degradabili, pentru eliberarea controlată a medicamentelor etc.

23 Procedeul de obținere a unei compoziții de copolimeri grefați bicomponenti, conform
24 invenției, constă în aceea că se supune unei reacții de cuplare un amestec în soluție apoasă
25 de concentrație 10% de copolimer alternant al acidului maleic cu acetat de vinil, cu poli(N-
26 izopropil acrilamidă) având grupe terminale de 1-3-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimidă
27 în raport de 3/2...9/1, la o temperatură de 23...25°C, un timp de 24 h, la un pH de 8, rezultând
28 o soluție apoasă de concentrație 0,5% din copolimeri grefați cu o viscozitate de 0,1 Pas la
29 temperatura de 23...25°C, care la încălzire până la temperatura de 50°C are o viscozitate de
30 10 000 Pas.

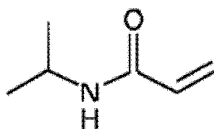
31 Aplicarea procedurii conform invenției prezintă avantajul că se obțin copolimeri gre-
32 fați cu proprietăți speciale, pe bază de copolimer acid maleic-alt-acetat și poli(N-izopropil-
33 acrilamidă), receptivi la acțiunea unor stimuli externi ca temperatură și pH, ce se pot utiliza
34 ca senzori și în diferite ramuri ale industriei farmaceutice, cosmetice și alimentare.

35 În continuare, se dau 2 exemple de realizare a procedurii conform invenției, cu
36 referire și la datele prezentate în tabelul 1, unde sunt date caracteristicile copolimerilor obți-
37 nuți, iar în fig. 1 și 2 este redată variația viscozității soluțiilor acestor copolimeri cu tempera-
38 tura, concentrația și, respectiv, pH-ul soluției.

39 Se vor folosi simbolurile: MAc-VA-g-PNIPAM27 și MAc-VA-g-PNIPAM10, care indică
40 compoziția lor gravimetrică în unități de NIPAM.

41 **Exemplul 1.** Prima etapă a procesului constă în polimerizarea N-isopropilacrilamidei
42 (NIPAM), polimer necesar apoi în reacția de grefare.

43 N-isopropilacrilamida (NIPAM) a fost furnizată de Aldrich și s-a folosit ca atare. Ea
44 are următoarele proprietăți fizico-chimice: solid cristalin de culoare albă, cu masa moleculară:
45 113.16 g/mol, cu punct de topire 62°C, punct de fierbere 89...92°C la p=3 torri, formula
46 moleculară C₆H₁₁NO, formula structurală:



47 Este parțial solubilă în apă rece.

48 Persulfatul de potasiu (KPS), 2-aminoetanetiol hidroclorurat (AET.HCl), 1-3~(3~
49 dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida hidroclorurată 98% (EDC) (Aldrich), clorura de litiu
50 (Sigma) au fost de puritate analitică.

RO 123218 B1

Apa s-a purificat cu ajutorul unui aparat Seralpur Pro 90C.

Reacția de polimerizare radicalică a NIPAM prin procedeul discontinuu se realizează într-un reactor de 500 mL, echipat cu agitator tip ancoră, termometru de imersie, condensator pentru reflux și tub capilar pentru introducerea azotului, reacția având loc în atmosferă inertă. Încălzirea vasului de reacție se realizează în baie termoreglabilă cu apă, cu dispozitiv de preaplin, pentru menținerea nivelului constant și pentru răcirea finală.

Fig. 1 prezintă schema instalației de laborator pentru sinteza PNIPAM.

Sinteza poli(N-izopropilacrilamidei) (PNIPAM)

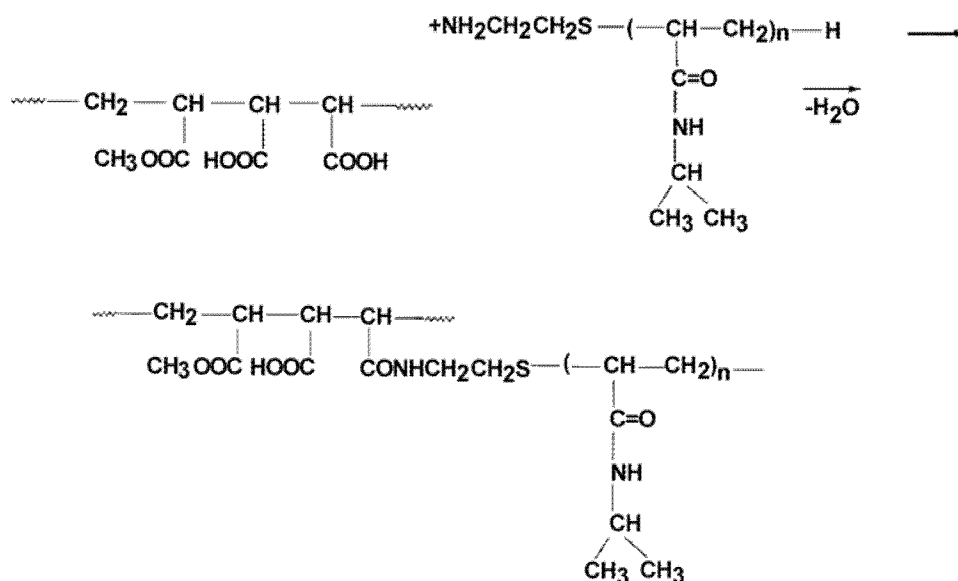
PNIPAM s-a preparat prin polimerizare radicalică în soluție apoasă, folosind un agent de cuplare și sistemul redox KPS/AET.HCl cu $K_2S_2O_8$ (KPS) ca inițiator. Polimerizarea s-a realizat într-un balon cu trei gâturi, echipat cu un condensator de refluxare, un agitator magnetic în atmosferă de azot. Monomerul s-a dizolvat în apă (0,108 mol în 120 ml apă) în care s-a barbotat azot. Temperatura s-a ajustat la 29°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) cu ajutorul unei băi de apă. Inițiatorul (KPS (0,3 g în 12 mL apă) și AET.HCl (0,0022 mol în 12 ml apă) s-a dizolvat separat în apă și s-a adăugat repede la soluția de monomer la o oră după începerea procesului. Timpul de reacție a fost de aproximativ 3 h. Polimerul rezultat s-a purificat prin dializă (membrana ~ 12 000 daltons - cumpărată de la Sigma) și apoi uscat prin liofilizare. Masa lui moleculară medie gravimetrică, determinată prin viscozimetrie într-o soluție de 0,5 M $LiNO_3$, a fost de 43000 și s-a evaluat cu relația:

$$[\eta] = 0,047 [M_w]^{0,61}$$

stabilită prin măsurători de GPC - viscozimetrie.

Reacția de grefare

Copolimerul grefat MAC-alt-VA-g-PNIPAM s-a preparat printr-o reacție de cuplare între MAC-alt-VA și PNIPAM, folosind ca agent de condensare 1-3-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida hidroclorurată 98% (EDC). Pentru sinteza copolimerului cu un raport gravimetric între componenți de 2 MAC-alt-VA/1 PNIPAM și condițiile de sinteză au fost de exemplu: 2,68 g CMC și 1,32 g PNIPAM s-au dizolvat în 160 ml și, respectiv, 35 ml (sau 70 ml) apă, sub agitare viguroasă, la temperatura camerei, pentru 24 h. Cele două soluții s-au amestecat și pH-ul sistemului s-a ajustat la valoarea $pH = 8$, prin adăugarea câtorva picături de soluție de 2M NaOH. 1 mL din mediu s-a prevalat pentru analiza SEC. 0,202 g sau 0,404 g de EDC dizolvat în 5 (sau 10) mL apă s-au adăugat la mediu de reacție. Evoluția reacției s-a urmărit cu ajutorul temperaturii de separare în faze a PNIPAM. Dacă soluția nu a devenit tulbure după 4 h de reacție, s-a mai adăugat o nouă cantitate de EDC. După 4 sau 8 h de reacție, la temperatura camerei, produsul de reacție s-a dializat față de apă timp de 48 h, pentru a înlătura compușii cu masa moleculară mică până la valoarea minimă a conductibilității apei separate (< 10 mS) și apoi s-a liofilizat. Producții rezultate s-au extras în clorform timp de 8 h, pentru a înlătura PNIPAM nereacționată. Schema reacției de grefare este următoarea:



RO 123218 B1

1 Compoziția copolimerilor a fost stabilită prin spectroscopie $^1\text{H-NMR}$ și IR, analiza
elementară, titrarea grupelor carboxil.

3 Randamentul de reacție raportat la masa celor doi polimeri este de ~81%. Spectrele
IR (KBr) prezintă următoarele benzi caracteristice: 1700-1680, 1420 (s, C=O, COOH), 1655
5 (s, C=O, amida I) 1623 (s, C=C) și 1555 cm^{-1} (s, NH, amida II). Spectrele IR ale copolimerilor
7 grefați prezintă nu numai benzile de absorbție caracteristice componentilor, ci și grupe -
CONH₂ (1650 cm^{-1}), indicând că prin grefare s-au legat catene de PNIPAM. Spectrele ^1H
9 NMR (D_2O) prezintă următoarele semnale: $\delta=3,75$ ppm (m, grupa metine a PNIPAM) 3,12-
3,22 ppm (m, 2H, NHCH₂), 2,26 ppm (t, 2H, CH₂COOH), 1,28-1,64 ppm (m, 6H, 3CH₂),
11 0,98 ppm (brs. - grupa metil a NIPAM). Câteva caracteristici ale copolimerilor grefați în raport
cu cele ale homopolimerilor sunt date în tabelul 1.

Tabelul 1

13 *Caracteristicile copolimerilor grefați MAc-VA-g-PNIPAM în raport cu cele ale*
15 *componentilor MAc-VA și PNIPAM*

17 Proba	19 Notație	21 Raportul între polimeri în amestecul de reacție wt. %	[η] ml/g	$M_v \times 10^4$	Fracția gravimetrică a unităților de PNIPAM grefate evaluate din spectrul $^1\text{H-RMN}$
23 Copolimer alternant al acidului maleic - acetat de vinil	MAc-VA			8,6 ^a	
25 Sare de Na a copolimer alternant al acidului maleic - acetat de vinil			1459 ^c		
27 Poli(N-isopropilacrilamida)	PNIPAM		31,5 ^b	4,3	
29 Copolimer alternant al acidului maleic-acetat de vinil-g-Poli(N- isopropilacrilamida)	Mac-VA-g- PNIPAM 26	2/1	574 ^c		26
31 Copolimer alternant al acidului maleic -acetat de vinil -g-Poli(N- isopropilacrilamida)	Mac-VA-g- PNIPAM 10	9/1	1699 ^c		10

35 ^a calculată din masa moleculară numerică a copolimerului inițial de anhidridă maleică ^b 20°C în soluție apoasă de
0,5 M LiNO₃;

37 ^c metoda punctului unic pentru determinarea viscozității intrinseci, la 25°C, folosind relația Solomon Gottesman¹⁰

$$[\eta] = \frac{\sqrt{2(\eta_{sp} - \ln \eta_{rel})}}{c}$$

39 unde η_{sp} este viscozitatea specifică, η_{rel} este viscozitatea relativă și c este concentrația.

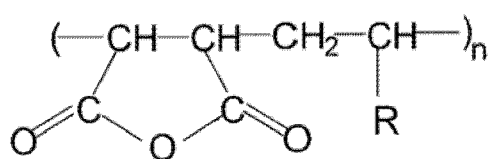
41 **Exemplul 2.** Se procedează ca în exemplul 1, dar folosind următoarele cantități în
amestecul de reacție: 4,472 g copolimer alternant MAc-alt-VA, 0,497 g poli-N-isopropil acril-
43 amidă PNIPAM), 0,345 g agent de condensare 1-3-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida
hidroclorurată 98% (EDC), dizolvate în 150 mL apă. Randamentul de reacție a fost de
45 82,2%. Caracteristicile copolimerului(lor) obținut sunt date în tabelul 1.

47 Ambii copolimeri prezintă o creștere însemnată a viscozității la creșterea tempera-
turii, această creștere fiind dependentă de concentrația și pH-ul soluției după cum rezultă
din fig. 2.

RO 123218 B1

Creșterea de viscozitate a copolimerului (MAc-alt-VA)-g-PNIPAM 26 (cu un conținut mai mare de PNIPAM) este de 12...14 ori mai mare decât cea prezentată de copolimerul (MAc-alt-VA)-g-PNIPAM 10, prin urmare lanțurile grefate de PNIPAM controlează asocierea în soluții semidiluate. Dependența de pH este mult mai importantă în cazul copolimerului (MAc-alt-VA)-g-PNIPAM 26, care este prin urmare mult mai sensibil la variațiile de temperatură și pH din mediul înconjurător.

Copolimerul alternant la anhidridei maleice cu acetatul de vinil, MA-alt-VA s-a sintetizat prin copolimerizare radicalică în benzen la 80°C. După sinteză, copolimerul s-a extras în cloroform. Masa lui moleculară s-a determinat viscozometric pentru soluții în acetonă la 30°C și a fost găsită ca fiind 78 000 daltons. MA-alt-VA s-a transformat prin hidroliză în apă a grupărilor anhidridei maleice timp de 24 h, în copolimerul acidului maleic cu acetatul de vinil. MAc-alt-VA este complet solubil în apă. Produsul de hidroliză a fost purificat prin dializă față de apă și apoi uscat prin liofilizare. Formula moleculară a copolimerului anhidridei maleice cu acetatul de vinil este:



Copolimer binar, R = OCOCH₃

Schema 3. Structura chimică a copolimerului MA-alt-VA și MAc-alt-VA

PNIPAM cu grupări terminale de amină s-a preparat prin polymerizarea radicalică a N-isopropilacrilamidei (Aldrich), în soluție apoasă, folosind ca agent de cuplare redox - aminoetanetiol hidroclicurat (Aldrich) și persulfatul de amoniu (Serva) ca inițiator. Masa sa moleculară, determinată viscozometric la 20°C într-o soluție de 0,5 M LiNO₃, a fost de 43 000 daltons.

Procedee de obținere a copolimerilor grefați ai copolimerului acid maleic-alt-acetat de vinil cu poli(N-izopropilacrilamida), conform invenției, constă în aceea că copolimerul grefat MAc-alt-VA-g-PNIPAM a fost sintetizat printr-o reacție de cuplare la temperatura camerei între grupările NH₂-terminale ale lanțurilor de PNIPAM și grupările -COOH ale copolimerului MAc-alt-VA, folosind 1-3-(3-dimethylaminopropil)-3-etil-carbodiimida hidroclicurată 98% (Aldrich) în exces, ca agent de condensare. pH-ul amestecului de reacție a fost ajustat la 5. După 8 h, reacția a fost completă; amestecul de reacție a fost complet neutralizat cu un exces de NaOH, supus dializei față de apă și apoi liofilizat. Produsul de reacție a fost extras în cloroform timp de 8 h, pentru a înlătura lanțurile reziduale de PNIPAM. După spălare, gelurile au fost înghețate timp de 2 h, după care au fost uscate timp de 10 h, prin liofilizare cu ajutorul unui sistem LABCONCO FreeZone. Compoziția copolimerilor grefaților a fost investigată prin ¹H-NMR, spectroscopie IR și analiză elementară.

Soluțiile apoase ale copolimerilor prezintă fenomenul de îngroșare la creșterea temperaturii, care este dependent de concentrația soluției și pH. La pH-uri mari nu se observă separare în faze, datorită interacțiunilor electrostatice dintre lanțurile polimere încărcate electric. Acești polimeri suferă o tranziție de fază discontinuă sau continuă ca răspuns la variația temperaturii, pH-ului, compoziției solventului etc. Aceștia prezintă LCST în medii apoase unde schimbul în hidratare/deshidratare are loc rapid și este reversibil pentru schimbări mici

RO 123218 B1

1 în temperatură. Sub LCST, lanțurile polimere se hidratează și formează structuri extinse, în
timp ce la temperaturi mai mari decât LCST, polimerii formează structuri compacte, des-
3 hidratându-se. Astfel de tranziții reversibile au fost utilizate larg în diferite domenii, în special,
pentru sisteme cu eliberare controlată a principiilor active. În sistemele inteligente de elibe-
5 rare controlată a medicamentelor, majoritatea polimerilor receptivi sunt preparați să fie recep-
tivi la acțiunea unui singur stimul, totuși cele mai efective medicamente utilizabile pentru
7 terapii complicate necesită materiale care să fie interschimbabile, cu funcții variabile și
responsive la acțiunea simultană a mai multor stimuli.

RO 123218 B1

Revendicare

1

Procedeu de obținere a unei compoziții de copolimeri grefați bicomponenți, **caracterizat prin aceea că** se supune unei reacții de cuplare un amestec în soluție apoasă de concentrație 10% de copolimer alternant al acidului maleic cu acetat de vinil, cu poli(N-izopropil acrilamidă) având grupe terminale de 1-3-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimidă în raport de 3/2...9/1, la o temperatură de 23...25°C, un timp de 24 h, la un pH de 8, rezultând o soluție apoasă de concentrație 0,5% din copolimeri grefați cu o viscozitate de 0,1 Pas la temperatura de 23...25°C, care la încălzire până la temperatura de 50°C are o viscozitate de 10 000 Pas.

3

5

7

9

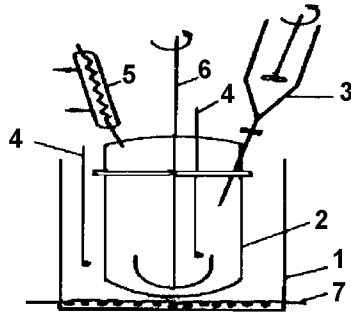


Fig. 1

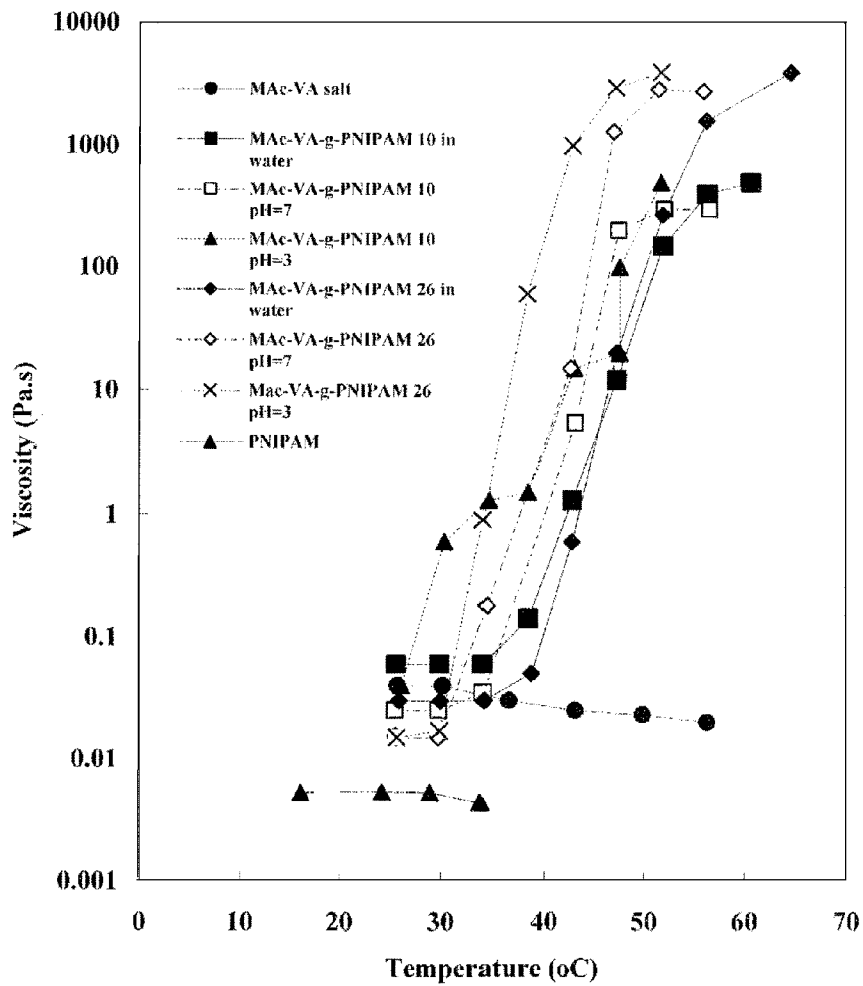


Fig. 2

