

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

65. Jahrgang · Nr. 23 · Seite 577-604 · 7. Dezember 1953

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Polyvinylpyrrolidon^{*)}

Von Prof. Dr. phil. Dr. phil. nat. h. c. Dr.-Ing. e. h. WALTER REPPE

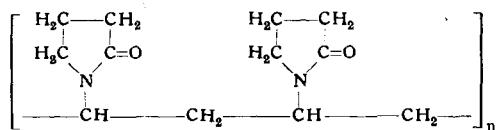
Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- u. Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen a. Rhein

Es werden Herstellung, Eigenschaften und Verwendungen des Polyvinylpyrrolidons (Blutplasma-Ersatzmittel, zur Serum- und Gewebswäsche, Depotsubstanz für Arzneimittel, Hilfsstoff in der Textil- und Kunststoffchemie) beschrieben. Einzelheiten finden sich in der demnächst erscheinenden gleichnamigen Monographie zu dieser Zeitschrift.

In den Jahren 1939–1941 wurde vom Verfasser im Rahmen seiner Arbeiten über katalytische Reaktionen des Acetylen bei erhöhtem Druck das Polyvinylpyrrolidon (Kollidon¹⁾) synthetisiert. Es stellt einen hochmolekularen Körper dar, dessen Monomeres aus Acetylen, Formaldehyd und Ammoniak über eine Reihe von Folgestufen — Äthinylierung, Hydrierung, Dehydrierung und Vinylierung — aufgebaut wird.

Zunächst werden Formaldehyd und Acetylen in Gegenwart katalytischer Mengen eines auf einem inerten Träger befindlichen Kupferacetylid-Katalysators zu Butin-2-diol-1,4 umgesetzt. Das Acetylen wird bei dieser Reaktion durch Bildung einer lockeren Additionsverbindung mit Kupferacetylid aktiviert. Das Butin-2-diol-1,4 wird an Nickel-Katalysatoren zu Butandiol-1,4 hydriert. Dieses geht beim Überleiten über erhitzte Kupferkatalysatoren unter Dehydrierung in γ -Butyrolacton über. Durch Behandlung des Lactons mit wasserfreiem Ammoniak bei erhöhtem Druck erhält man α -Pyrrolidon, das sich bei Anwesenheit von geringen Mengen seiner N-Kalium-Verbindung mit Acetylen vinylieren läßt.

N-Vinyl- α -pyrrolidon ist eine klare, farblose Flüssigkeit vom K_p _{13–14 mm} 94–96 °C. In wässriger Lösung läßt es sich in Gegenwart von Ammoniak oder aliphatischen Aminen mit Wasserstoffperoxyd als Katalysator bei verhältnismäßig niederen Temperaturen polymerisieren.



Nach Verdampfen des Wassers und Trocknen verbleibt das Polyvinylpyrrolidon als weißes Pulver. Bei der Polymerisation entstehen Gemische von Polymerisaten mit verschiedenem Molekulargewicht. Anfänglich streuten die Molekulargewichte bis zu 200000 bei einem Mittelwert von 47000. Später konnte man die höchsten polymeren Anteile so weit verringern, daß der Maximalwert bei 80000, der Mittelwert bei etwa 28000 lag. Vor kurzem entwickelten W. Reppe und Mitarbeiter ein spezielles Polymerisationsverfahren, das die polymerhomologe Einheitlichkeit so

verbesserte, daß ein Kollidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 28000 hergestellt werden kann, dessen höchstmolekulare Fraktion ein Molekulargewicht von 60000 hat.

Auf Empfehlung von W. Reppe (1940) prüfte H. Weese (Farbenfabriken Bayer) das Polyvinylpyrrolidon als Blutplasma-Ersatzmittel, da seine chemischen und physikalischen Eigenschaften es für diesen Zweck als besonders geeignet erscheinen ließen. In den Elberfelder Laboratorien der Farbenfabriken Bayer wurde die Wirkung und die Toxizität des Polyvinylpyrrolidons eingehend untersucht und das Präparat in Kombination mit einer isotonischen Salzlösung als Periston²⁾ in die ärztliche Praxis eingeführt. Im zweiten Weltkrieg bewährte sich Periston bei vielen Tausenden von lebensgefährdenden Verwundungen.

Inzwischen sind auch im Ausland Präparate im Handel, die dem Periston entsprechen: Plasdone und PVP-Macrose (USA), Plasmosan (England), Subtosan (Frankreich) usw.

Aufgabe eines Blutersatzmittels ist, das Blutplasma zeitweilig zu ersetzen. Ein solches Präparat muß folgende Eigenschaften besitzen:

Ungiftigkeit und Indifferenz gegenüber den physiologisch-chemischen Reaktionen des Organismus, leichte Sterilisierbarkeit und Konstanz seiner Zusammensetzung; gleicher kolloidosmotischer Druck gegenüber den Kapillarwänden, gleiches Wasserbindungsvermögen und gleiche Ionenkonzentration wie das Blutplasma. Ferner muß das Präparat nach nicht zu langer Zeit wieder aus dem Körper ausgeschieden und darf nicht in den Organen gespeichert werden.

All diesen Forderungen wird das Periston gerecht.

Mit Hilfe des neuen Polymerisationsverfahrens ist es gelungen, die Bildung höchstmolekularer Fraktionen von Polyvinylpyrrolidon zu vermeiden. Diese allein kommen nach medizinischen Forschungsergebnissen für eine Speicherung in den Organen in Frage, da die Verweilzeit im Körper abhängig vom Molekulargewicht ist. Kollidon mit einem Molekulargewicht unter 60000 wird innerhalb weniger Tage vollständig wieder durch die Niere ausgeschieden, während bei höherem Molekulargewicht nur 50–75% im Harn nachgewiesen werden konnten.

Periston kann billig und in großen Mengen technisch hergestellt werden, während für die Beschaffung von

¹⁾ Geschütztes Warenzeichen der Badischen Anilin- u. Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen a. Rhein.

²⁾ Geschütztes Warenzeichen der Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen.

Plasma- und Serumpräparaten eine weitverzweigte Organisation von Blutspendern erforderlich ist.

Da Periston sich in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften dem Blutplasma ähnlich verhält, kann es dessen Transportfunktionen übernehmen. Es lagert albumin- und globulin-affine Verbindungen an und befördert sie zu den betreffenden Organen.

Eine Vollbluttransfusion ist vielfach nicht mehr notwendig. Vielmehr genügt zur Auffüllung des Blutvolumens häufig eine Zufuhr von Plasma oder Plasma-Ersatzmitteln.

Außer für Plasmaersatz werden Periston-Präparate auch für andere medizinische Zwecke verwendet. Zur Serum- und Gewebswäsche dient Periston N mit niedriger-molekularem Kollidon (mittleres Molekulargewicht etwa 20000), das besonders schnell vom Organismus ausgeschieden wird. Polyvinylpyrrolidon hat die Eigenschaft, Stoffe, die für sich allein weder durch die Leber noch durch die Niere ausgeschieden werden können, durch lockere Bindung wasserlöslich zu machen und durch die Niere zu schleusen. Es werden nicht nur Stoffe aus der Blutbahn entfernt, sondern sogar Stoffe, die schon in das Gewebe abgewandert waren. Auf diese Weise werden bei Infektionen wie Diphtherie, Scharlach, Tetanus die Toxine nierengängig gemacht und ausgeschieden. Durch sein starkes Wasserbindungsvermögen eignet sich Kollidon bzw. Periston auch für die Ausschwemmung von Ödemen.

Polyvinylpyrrolidon wird als Depotsubstanz für die verschiedensten Arzneimittel, für Hormone, Antibiotica,

Anästhetika und Alkaloide verwendet. So wird z. B. die Wirkungsdauer von Pantocain durch Zusatz von Kollidon annähernd verdoppelt. Seit Jahren hat sich dieses Kombinationspräparat in der Gynäkologie bewährt.

Polyvinylpyrrolidon hat auch in der Textil- und Kunststoffchemie Bedeutung erlangt. Durch seine Fähigkeit, Additionsverbindungen zu bilden, ist es zu einem wertvollen Hilfsmittel der Färbereitechnik geworden. Seine 30 proz. wäßrige Lösung ist als „Albigen A“ im Handel und wird zum Abziehen von Küpenfärbungen und -drucken, besonders auf Cellulosefasern, verwendet. Substantive Färbungen werden aufgehellt. Bei Mischgeweben lässt sich durch „Albigen A“ eine partielle Farbstoffablösung vom Celluloseanteil erreichen. Im Gegensatz zu den sonst üblichen Abziehmitteln der Färbereitechnik wird der Farbstoff durch Albigen A nicht auf der Faser chemisch zerstört, sondern unverändert von der Faser abgelöst. Das Anbluten der weißen Teile unecht substantiv gefärbter Waren beim Waschen wird durch Albigen A-Zusatz verhindert. Auch als Bindemittel in der Anstrichtechnik ist es geeignet.

Die Eigenschaften des Polyvinylpyrrolidons lassen sich durch Mischpolymerisation mit anderen Monomeren noch mannigfach abwandeln. Darüber hinaus bestehen noch zahlreiche andere interessante Anwendungsmöglichkeiten u. a. auf dem Gebiet der Kosmetik.

Eingeg. am 21. November 1953 [A 536]

Zur Abgrenzung der Existenzgebiete der Dicalciumphosphate und des Apatites im System $\text{H}_2\text{O}-\text{Ca}(\text{OH})_2-\text{H}_3\text{PO}_4$ bei 25°C

Von Prof. Dr.-Ing. J. D'ANS und Dr. R. KNÜTTER

Technisch-chemisches Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

Es wurden die stabilen und die metastabilen Löslichkeiten des $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ sowie die stabilen des Hydroxylapatites und die des CaHPO_4 für 25°C ermittelt. Die Verhältnisse bei der Umwandlung $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaHPO}_4 + (2 \text{H}_2\text{O-Lösung})$ werden erläutert. Es wird eine einfache Methode zur quantitativen Fällung des Calciums als Oxalat in Gegenwart von Phosphat-Ionen beschrieben.

Die Arbeit von S. Gericke¹⁾ „Zur Kenntnis der Phosphate VIII“ veranlaßt uns, eine im vorigen Jahre abgeschlossene Untersuchung mitzuteilen, weil die mit besonderen Methoden erhaltenen Ergebnisse jenen von Gericke bestens entsprechen und ältere Feststellungen des Schrifttums ergänzen.

Wir wollten etwas Genaueres über die immer noch umstrittenen Existenzgebiete der Calciumphosphate $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ und vielleicht des $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ in wässriger Lösung erfahren. Zur Bestimmung der Löslichkeiten wurde die Methode angewandt, bei der man ausgehend von übersättigten Lösungen die Kristallisationswege verfolgt. Dieses Verfahren ist in anderen schwierigen Fällen mit Vorteil angewandt worden²⁾.

Unsere Versuchsergebnisse sind:

1.) Die ermittelten Löslichkeiten bei 25°C im System $\text{H}_2\text{O}-\text{Ca}(\text{OH})_2-\text{H}_3\text{PO}_4$ zeigt Bild 1. Ausgezogen sind die stabilen Äste, gestrichelt die beiden metastabilen Äste

¹⁾ S. Gericke, diese Ztschr. 65, 59–61 [1953]. (Es werden jeweils nur die allerwichtigsten der älteren und die neuesten der hierhergehörigen Arbeiten angeführt).

²⁾ J. D'Ans, „Metastabile Löslichkeiten in Systemen der Salze ozeanischer Salzablagerungen“, Kali 1939 u. ff. J. D'Ans u. H. Eick, „Über basische Zirkonsulfate“, Z. Elektrochem. 55, 19–28 [1951]; „Das System $\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{H}_2\text{O}$ “, Zement, Kalk und Gips [1953].

der Löslichkeitskurve des $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$. Die schrägen Geraden, die zu den Kurven hin führen, geben die Kristallisationswege von den markierten übersättigten Lösungen ausgehend wieder. Ihre Neigung zeigt an, welcher Bodenkörper auskristallisiert ist. Die Konzentrationen sind in Mol/l aufgetragen. Die punktiert gezeichnete Kurvenschar hat die Einheit g/l. Man kommt von ersterer zur zweiten, wenn man Gerade mit dem Neigungsverhältnis 1 $\text{PO}_4 : 1,485 \text{ Ca}$ in g/l zieht.

2.) Der graphisch interpolierte Übergangspunkt $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaHPO}_4 + (2 \text{H}_2\text{O-Lösung})$ liegt bei 25°C bei Mol/l 0,0040 Ca und 0,0075 PO_4 (g/l 0,16 Ca und 0,71 PO_4). Bei höheren Konzentrationen an freier Phosphorsäure ist das Dihydrat gegenüber dem Anhydrid metastabil, dennoch konnte die Löslichkeitskurve des Dihydrates im ganzen untersuchten Intervall bis zu 0,025 Mol/l PO_4 hin leicht bestimmt werden.

3.) Der Übergangspunkt 10 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + (4 \text{H}_3\text{PO}_4 + 19 \text{H}_2\text{O-Lösung})$ liegt graphisch interpoliert bei rund Mol/l 0,0061 Ca und 0,0120 PO_4 (g/l 0,244 Ca und 0,71 PO_4). Aber auch noch unterhalb dieser Phosphorsäure-Konzentration lässt sich die metastabile Löslichkeitskurve des Dihydrates verfolgen. Stabiler Bodenkörper ist allerdings der Apatit.