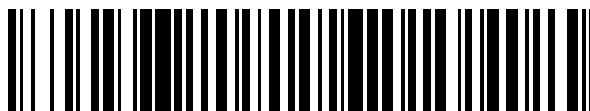


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 269**

51 Int. Cl.:

C08F 2/04 (2006.01)

C08F 220/18 (2006.01)

C08F 220/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010** **E 10763383 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2627677**

54 Título: **Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amino terciario mediante polimerización en los radicales libres en disolución**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2014

73 Titular/es:

EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

MEIER, CHRISTIAN;
WEBER, ANDREAS;
VORHOLZ, JOHANNES;
KÜKSAL, ALPERTUNGA;
KLOSENDORF, ANDREAS;
BÖHMANN, PAMELA;
DENGER, MARCUS;
HOFFMANN, NORBERT y
PAPADOPOULOS, NIKOLAOS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 517 269 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amino terciario mediante polimerización en los radicales libres en disolución

5 Antecedentes de la Técnica

10 El documento US 5.804.676 describe un procedimiento para preparar un polímero a partir de una mezcla de monómeros que comprende 75% en peso o más de metacrilato de metilo y 25% en peso o menos de un acrilato de alquilo en un estado de disolución homogénea en presencia de un iniciador de la polimerización y un agente de transferencia de cadena. El polímero puede contener 5 - 55% en peso del monómero y 5 a 65% en peso del disolvente. El polímero que contiene componentes volátiles se alimenta directamente a un orificio de alimentación de una extrusora que tiene un cilindro, un tornillo y una pluralidad de orificios de ventilación, encontrándose el cilindro a una temperatura de 170 a 270 °C. El polímero se extrude a través de la extrusora al tiempo que sustancialmente se separan todos los componentes volátiles y se recuperan a través de un primer orificio de ventilación de la extrusora y los componentes volátiles restantes se separan al ser eliminados a través de al menos otro orificio de ventilación dispuesto aguas abajo del primer orificio de ventilación. La tasa de descomposición térmica es 3,0% en peso o menos.

20 El documento EP 0 694 565 A describe un procedimiento para la polimerización homogénea de polímeros insolubles en agua que contienen más de 50% en peso de monómeros seleccionados del grupo que consiste en acrilato de alquilo C₁-C₁₈ o ésteres de metacrilato, acrílo N-sustituido o metacrilamidas y mezclas de los mismos en disoluciones sustancialmente no acuosas. Iniciadores de la polimerización solubles en agua tales como, por ejemplo, persulfato de amonio se disuelven en una cantidad suficiente de agua, en donde la cantidad de agua no excede de 25% en peso de la disolución total. Los polímeros preparados por este procedimiento están desprovistos de subproductos de descomposición iniciadores indeseables.

30 El documento US 6.624.210 B1 describe un agente de revestimiento y excipiente para formas de dosificación orales o dermales. El agente de revestimiento y excipiente comprende un copolímero que consiste en ésteres C1-C4 polimerizados en loa radicales de ácido acrílico o metacrílico y monómeros de (met)acrilato adicionales que tienen grupos amino terciarios funcionales, que puede ser EUDRAGIT® E en forma de polvo. En general se menciona que los copolímeros se pueden obtener de una manera conocida por sí misma mediante polimerización en los radicales, a granel, en disolución, en perlas o en emulsión.

35 El documento WO 2007 / 082868A1 se refiere a procedimientos para preparar polímeros que contienen 50 - 90% en peso de al menos un éster de ácido (met)acrílico, 5 - 50% en peso de al menos un compuesto anionogénico o aniónico olefinicamente insaturado y polimerizable en los radicales libres y un compuesto polimerizable en los radicales libres adicional en forma copolimerizada, mediante polimerización en los radicales libres en una disolución que comprende alcohol, en los que el iniciador de la polimerización utilizado es al menos un iniciador soluble en agua.

45 El documento WO 2007 / 113129A1 se refiere a procedimientos para preparar polímeros mediante polimerización en los radicales libres en una disolución, que se caracteriza por que el iniciador de la polimerización utilizado es un iniciador soluble en etanol y la polimerización en disolución se lleva a cabo en un disolvente alcohólico que contiene de 5 a 50% en peso de agua.

50 El documento CN 101475662A se refiere a un procedimiento para preparar éster de polimetacrilamida de baja temperatura formadora de membrana y permeabilidad moderada para uso farmacéutico. Un polímero de este tipo puede estar compuesto de acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. La composición de monómeros a polimerizar se disuelve en cantidades comparativamente pequeñas de disolventes, 5 - 15% en peso.

Problema y Solución

55 Se sabe, por ejemplo a partir del documento US 6,624,210 B1, que copolímeros de (met)acrilato que contienen grupos amino terciario, especialmente los del tipo bien conocido de EUDRAGIT® E, se pueden producir por polimerización en los radicales en disolución. Sin embargo, en el pasado este tipo de copolímeros han sido producidos de forma permanente por polimerización en masa con el fin de cumplir con altos estándares farmacéuticos continuos de seguridad que son requeridos por las autoridades y clientes. No se reseñan hasta la fecha detalles para una polimerización en disolución que proporcionan productos de copolímeros que cumplen los mismos requisitos que los productos farmacéuticos que están comercialmente disponibles. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contenga grupos amino terciario mediante polimerización en los radicales libres en disolución que cumpla con los altos estándares farmacéuticos reales para el producto final, especialmente, por ejemplo, en relación con el intervalo de pesos moleculares, el intervalo de índices de polidispersidad y las concentraciones de disolvente y monómero residuales. Dado que en el procedimiento se emplean tipos bastante diferentes de monómeros a polimerizar, los

autores de la invención tuvieron que ajustar y fijar una gran cantidad de etapas del procedimiento individuales al mismo tiempo para cumplir con los requisitos farmacéuticos. Por lo tanto, el procedimiento reseñado y reivindicado en esta memoria va más allá del conocimiento común de un experto en la técnica.

5 El problema se resolvió mediante un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amino terciarios mediante polimerización en los radicales libres en disolución a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de

- 10 a) 30 a 70% en peso de un éster alquílico C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico y
 b) 70 a 30% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
 c) 0 a 10% de monómeros de vinilo copolimerizables adicionales,

15 en donde uno o más iniciadores de la polimerización, opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,
 que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,

20 en que para la mezcla de polimerización, se utiliza al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes,

- 25 40 a 75% en peso de la mezcla de monómeros,
 0,01 a 5% en peso del uno o más iniciadores de la polimerización,
 0 a 2% en peso del uno o más reguladores del peso molecular,
 25 a 50% en peso del uno o más disolvente o la mezcla de disolventes en los que se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,

30 en que la mezcla de polimerización, finalmente, se polimeriza para formar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión, y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo,

35 en que la preparación de copolímero se caracteriza por

- un peso molecular (Mw) de 25.000 a 75.000 g/mol,
 un índice de polidispersidad de 2,1 a 2,9 y
 una concentración de disolvente residual de menos de 1.000 ppm, en peso.

40

Detalles de la invención

La invención se refiere a

45 un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amino terciarios mediante polimerización en los radicales libres en disolución a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de

- 50 a) 30 a 70, preferiblemente 40 a 60% en peso de un éster alquílico C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico y
 b) de 70 a 30, preferiblemente de 60 a 40% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
 c) 0 a 10% de monómeros de vinilo copolimerizables adicionales (diferentes de los monómeros a) o b)),

55 en donde uno o más iniciadores de la polimerización, uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o de una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,
 que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,

60 en que para la mezcla de polimerización se utiliza al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes

- 65 40 a 75% en peso de la mezcla de monómeros,
 0,01 a 5, preferiblemente 0,01 a 0,5% en peso del uno o más iniciadores de la polimerización,
 0 a 2, preferiblemente 0,1 a 2% en peso del uno o más reguladores del peso molecular,
 25 a 50% en peso del uno o más disolventes o la mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,

5 en que la mezcla de polimerización, finalmente, se polimeriza para dar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros al copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo,

en que la preparación de copolímero se caracteriza por

10 un peso molecular (Mw) de 25.000 a 75.000 g/mol
un índice de polidispersidad de 2,1 a 2,9, y
una concentración de disolvente residual de menos de 1.000 ppm, en peso.

15 **Mezcla de monómeros**

La mezcla de monómeros se selecciona de

- 20 a) 30 a 70, preferiblemente 40 a 60% en peso de un éster alquílico C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico y
b) 70 a 30, preferiblemente de 60 a 40% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
c) 0 a 10, 1 a 5% o hasta a 10, hasta 5, hasta 2% en peso o cualesquiera monómeros de vinilo copolimerizables adicionales (diferentes de los monómeros a) y b)).

25 El copolímero puede comprender o consistir de preferencia, esencial o exclusivamente, en 90, 95 ó 99 a 100% en peso de los monómeros mencionados en a) y b).

Preferiblemente, la mezcla de monómeros consiste en 10 – 40, preferiblemente 20 a 30% en peso de metacrilato de metilo, 10 – 40, preferiblemente 20 a 30% en peso de metacrilato de butilo y 30 – 70 preferiblemente 40 a 60% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

30 **Monómeros a)**

La expresión "un éster alquílico C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico" debe dar a entender uno o más un ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico.

Ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo y metacrilato de butilo.

40 **Monómeros b)**

La expresión "un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo" debe dar a entender uno o más ésteres alquílicos de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo.

45 Ésteres alquílicos adecuados de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo se detallan en el documento US 4 705 695, columna 3, línea 64 a columna 4, línea 13. Debería hacerse mención, en particular, a acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de (dietilamino-2,2-dimetil)propilo. Se da particular preferencia a metacrilato de dimetilaminoetilo.

50 **Monómeros c) opcionales**

55 La expresión "monómeros de vinilo copolimerizables adicionales" debe dar a entender uno o más monómeros de vinilo copolimerizables adicionales.

El copolímero puede comprender o consistir de preferencia, esencial o exclusivamente, en 90, 95 ó 99 a 100% en peso de los monómeros mencionados en a) y b).

60 Sin embargo, opcionalmente puede ser posible, sin que esto necesariamente conduzca a un deterioro de las propiedades esenciales, que estén adicionalmente presentes pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, 1 a 5% o hasta 10, hasta 5, hasta 2% en peso de monómeros de vinilo copolimerizables c) adicionales, que son diferentes de los monómeros mencionados en a) y b), capaces de copolimerización vinílica tales como, por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, en general compuestos (met)acrílicos con grupos amida o hidroxilo funcionales, por

ejemplo metacrilamida o metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o derivados de los mismos. Lo más preferiblemente, en el copolímero a polimerizar están presentes cantidades no esenciales, menores que 2% en peso o ningún monómero de vinilo copolimerizable adicional en absoluto.

5

Mezclas de monómeros preferidas

Preferiblemente, la mezcla de monómeros puede consistir en 10-40, preferiblemente 20 a 30% en peso de metacrilato de metilo, 10-40, preferiblemente 20 a 30% en peso de metacrilato de butilo y 30-70, preferiblemente 40 a 60% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

10

La mezcla de monómeros más preferida consiste en 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo. El copolímero resultante se puede utilizar para fines farmacéuticos y se denomina el "copolímero de amino metacrilato (USP/NF)", "copolímero de metacrilato butilado de carácter básico" (Ph. Eur) o "copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (JPE)", que son del tipo EUDRAGIT® E.

15

Mezcla de polimerización

Uno o más iniciadores de la polimerización, uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización, en que para la mezcla de polimerización se utiliza (se utilizó) o se consumió (respectivamente) al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de los componentes,

20

40 a 75, preferiblemente de 50 a 70% en peso de la mezcla de monómeros, 0,01 a 5, preferiblemente 0,01 a 0,5, preferiblemente más 0,05 a 0,3% en peso del uno o más iniciadores de la polimerización opcionalmente 0 a 2, preferiblemente 0,1 a 2, preferiblemente más 0,2 a 1% en peso del uno o más reguladores del peso molecular (agentes de transferencia de cadena), 25 a 50, preferiblemente 35 a 45% en peso del uno o más disolventes o la mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores de peso molecular.

25

30

El término "utilizado" deberá expresar que los componentes fueron utilizados inicialmente durante el proceso de polimerización como un todo. El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes aún están presentes al final del proceso de polimerización antes de que se separen las sustancias volátiles. Sin embargo, cantidades esenciales de monómeros, el uno o más iniciadores de la polimerización y los uno o más reguladores del peso molecular que se dieron (utilizaron) inicialmente en las cantidades indicadas a la mezcla de polimerización se han hecho reaccionar durante el proceso de polimerización y, por lo tanto, ya no están presentes cuantitativamente después del final del proceso de polimerización. Estas sustancias que se han utilizado han sido consumidas durante el proceso de polimerización.

35

40

Los componentes de la mezcla de polimerización se suman habitualmente a al menos 98, preferiblemente al menos 99% en peso. En este caso puede estar presente hasta 2, preferiblemente hasta 1% de sustancias adicionales, diferentes de los componentes mencionados explícitamente tales como, por ejemplo, algún tipo de aditivos tales como absorbedores de UV, tintes o colorantes. Las sustancias adicionales no son críticas para la invención. Sin embargo, lo más preferiblemente, los componentes se suman hasta 100% en peso.

45

Disolventes

La mezcla de polimerización puede comprender al final del proceso de polimerización de 25 a 50%, preferiblemente 35 a 45% en peso de uno o más disolventes o la mezcla de disolventes.

50

El disolvente o la mezcla de disolventes puede comprender o consistir en al menos más de 95% en peso, preferiblemente al menos más de 98% en peso, lo más preferiblemente hasta 100% de un disolvente o una mezcla de disolventes, que se puede seleccionar del grupo de etanol, metanol, alcohol iso-propílico, alcohol n-butílico, alcohol iso-butílico, tetrahidrofurano, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, dioxano, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo y menos de 5% en peso, preferiblemente menos de 2% en peso de otros disolventes tales como, por ejemplo, agua.

55

El disolvente o la mezcla de disolventes puede comprender o consistir preferiblemente en al menos 98% en peso de alcohol isopropílico, menos de 2% en peso de agua y menos de 1% en peso de disolventes alifáticos. Lo más preferiblemente se utiliza como el solo disolvente alcohol isopropílico.

60

El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes se elige preferiblemente de manera que los monómeros de la mezcla de monómeros, el o los iniciadores de polimerización y el o los reguladores del peso molecular son capaces de ser dispersadas o disuelto en el los mismos a las concentraciones y en las condiciones en las que se utilizan

65

durante el procedimiento.

La mezcla de disolventes monómeros empleada en el procedimiento de la invención permite la refrigeración a través de la evaporación y la condensación de los componentes de ebullición, principalmente disolventes.

5

Iniciadores de la polimerización

La expresión "iniciador de la polimerización" significa una sustancia capaz de iniciar la polimerización en los radicales libres de monómeros vinílicos mediante activación térmica o espectral.

10

La mezcla de polimerización comprende o contiene uno o más iniciadores de la polimerización. Preferiblemente, el o los iniciadores de la polimerización se eligen de manera que se descompongan cerca del punto de ebullición de los disolventes utilizados.

15

Preferiblemente, los iniciadores de la polimerización que se pueden utilizar no son solubles en agua. Iniciadores solubles en agua son a 20 °C y 1013 mbar hasta al menos 1 g, preferiblemente a al menos 10 g solubles en 1 litro de agua.

20

Iniciadores de la polimerización adecuados en el sentido de la invención puede ser, en general, iniciadores del tipo peróxido o del tipo azo. Determinados iniciadores de la polimerización adecuados en el sentido de la invención pueden ser azobisisobutironitrilo (AIBN), 2-2'-azobis-isobutirato de dimetilo, perpivalato de terc.-butilo o per-2-etilhexanoato de terc.-butilo, o mezclas de los mismos.

25

Reguladores del peso molecular

La mezcla de polimerización puede comprender o contener opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular (agentes de transferencia de cadena).

30

La expresión "reguladores del peso molecular" significa una sustancia capaz de limitar el peso molecular de un polímero durante la polimerización en los radicales libres de monómeros vinílicos por reacciones de transferencia de cadena.

35

Un regulador del peso molecular adecuado es, por ejemplo, n-butilmercaptano, n-dodecilmercaptano, 2-mercaptoetanol o tioglicolato de 2-etilhexilo, el más preferido es dodecilmercaptano.

Polimerización

40

La mezcla de polimerización se puede polimerizar a temperaturas de 30 a 120, preferiblemente de 50 a 100, preferiblemente más de 55 a 90 °C.

45

La mezcla de polimerización se puede polimerizar a lo largo de un período de 2 a 24, preferiblemente de 4 a 16 o de 6 a 10 horas.

50

La polimerización puede llevarse a cabo utilizando las siguientes etapas

55

Un reactor de polimerización, por ejemplo, un recipiente agitado de 100 l, se inertiza mediante la adición de un gas inerte tal como argón. La agitación puede ser de alrededor de 60 a 80 rpm.

60

La mezcla de monómeros, por ejemplo alrededor de 30 kg, sin la adición de disolvente o sólo con una pequeña adición de disolvente (menos de 8% en peso) se carga en el reactor.

La temperatura del reactor se eleva a aproximadamente 60 hasta 100 °C.

65

Cuando la temperatura dentro del reactor ha alcanzado aproximadamente 52 a 58 °C, se añaden el uno o más reguladores del peso molecular (agentes de transferencia de cadena), por ejemplo aproximadamente 0,1 a 0,3 kg.

70

Se añade una disolución que contiene el uno o más iniciadores de la polimerización en una mezcla de disolventes. El contenido en disolventes de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización puede ser de 90 a 95% en peso de disolvente. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores) puede ser, por ejemplo, 0,05 a menos de 0,1 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores puede aumentarse a 0,1 hasta menos de 0,3 kg/h, y después de 2 a 3 horas, a 0,3 hasta 0,5 kg/h.

75

El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes, por ejemplo isopropanol, se puede añadir simultáneamente en una dosis de 2 a 4 kg/h (alimentación de disolvente).

La dosificación de la alimentación de iniciador y de la alimentación de disolvente se puede detener después de 4 a 8 o 5 a 6 horas.

La reacción de polimerización puede considerarse como terminada después de 6 a 10, o 7 a 9 horas, cuando la mezcla de polimerización se ha convertido en un jarabe de polimerización muy viscoso con una tasa de conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso.

5

Jarabe de polimerización

La mezcla de polimerización se polimeriza finalmente para dar un jarabe de polimerización con una tasa de conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso de conversión.

10

Etapa de desgasificación

El jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión para eliminar las sustancias volátiles. Las sustancias volátiles a eliminar pueden ser el o los disolventes, trazas residuales de monómeros que no han sido polimerizados y también trazas restantes y productos de reacción del o de los iniciadores o el o los reguladores del peso molecular.

15

Preferiblemente, la etapa de desgasificación se lleva a cabo en una extrusora de doble husillo de co-rotación o de rotación antagonista con uno o más, preferiblemente al menos dos zonas de desgasificación a temperaturas de 100 a 200 °C con el 2 a 10% en peso de agua añadida como agente de arrastre (soporte) al jarabe de polímero.

20

Los husillos de la extrusora de doble husillo pueden ser de co-rotación o de rotación antagonista.

Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están exentas de hierro o contienen sólo una pequeña cantidad de hierro.

25

Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están refinadas. Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están cromadas o cromo-nitradas o titanio-nitradas.

Esto tiene la ventaja o sustenta que el índice de amarillez (extinción a 420 nm) del producto polimérico sea comparativamente bajo, preferiblemente menor que 0,1, preferiblemente menor que 0,05.

30

Los husillos de la extrusora de doble husillo pueden ser de co-rotación o de rotación antagonista. El uso del agente de arrastre es ventajoso, ya que se enfría la masa y se reduce la fricción. Por lo tanto la degradación del copolímero es menor en comparación con una extrusión sin la adición de agua como agente de arrastre.

Preparación de copolímeros

35

El jarabe de polimerización desgasificado puede ser triturado adicionalmente a una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo. El término "granulado" también incluirá granulados porosos, estructurados a modo de espuma.

40

La preparación de copolímeros puede ser analizada por métodos analíticos conocidos y pueden caracterizarse por un peso molecular (M_w) de 25.000 a 75.000, preferiblemente 40.000 a 60.000 g / mol,

un índice de polidispersidad de 2,1 a 2,9,

una concentración de disolvente residual de menos de 1.000 ppm, preferiblemente menos de 500 ppm en peso,

45

una extinción a 420 nm (índice de amarilleamiento) menor que 0,1, preferiblemente menor que 0,05.

un contenido en monómero residual total de menos de 1.000 ppm, preferiblemente menos de 500 ppm en peso.

Métodos analíticos

50

Métodos analíticos para determinar el peso molecular (M_w = peso molecular medio ponderal) son bien conocidos por una persona experta. En general el peso molecular M_w se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel o por un método de dispersión de la luz (véase, por ejemplo, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2ª Edición, vol. 10, páginas 1 y siguientes., J. Wiley, 1989).

55

De la manera más preferida, el peso molecular (M_w = peso molecular medio ponderal) de los polímeros descritos en esta memoria se determina por medio de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC – siglas en inglés) utilizando el empaquetamiento basado en poliéster como la fase estacionaria y dimetilacetamida (DMAC) como fase estacionaria, según se describe en detalle en Adler et al. (2005): *Molar mass characterization of hydrophilic polymers, 2 Size exclusion chromatography of cationic (meth)acrylate copolymers, e-Polymers. no. 057, p. 1 - 11* (<http://www.e-polymers.org>, ISSN 1618-7229).

60

El índice de polidispersidad (PDI – siglas en inglés) es bien conocido por una persona experta y se determina mediante el cálculo de la relación M_w/M_n (peso molecular medio ponderal/peso molecular medio numérico). La polidispersidad puede determinarse por cromatografía de permeación en gel o de exclusión por tamaño, mediciones de dispersión de la luz, cálculo directo de la desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI – siglas en inglés) o de espectrometría de masas por electroproyección.

65

La concentración de disolvente residual puede determinarse por cromatografía de gases (GC). La determinación de la concentración de disolvente residual mediante GC es bien conocida por una persona experta.

5 La extinción a 420 nm (índice de amarillez) puede ser determinada por espectrometría mediante el uso de una disolución de polímero al 12,5% en peso en alcohol isopropílico / acetona (60:40 p/p) y una cubeta de 1 cm. El ensayo se puede realizar de acuerdo con la Ph. Eur .2.2.25.

10 Los contenidos total e individual de monómeros residuales pueden determinarse preferiblemente mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC). La determinación de los contenidos total e individual de monómeros residuales por HPLC es bien conocida para una persona experta.

15 El ensayo para la determinación del valor álcali AV puede realizarse de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.20 "Titulación potenciométrica" o USP <541>. 0,2 g de polímero (en función de la cantidad de monómero de metacrilato de amino) se disuelven en 96 ml de ácido acético glacial y 4 ml de H₂O. Como reactivo de titulación se utiliza ácido perclórico 0,1 N (DS = sustancia seca).

$$20 \quad AV \text{ (mg de KOH / g de DS)} = \frac{\text{ml de HClO}_4 \text{ 0,1N} - 561}{\text{peso de la muestra (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$

Ejemplos

Métodos analíticos

25 La tasa de conversión de los monómeros en el polímero se determinó mediante el cálculo de los monómeros totales utilizados al comienzo del proceso en relación a los monómeros residuales detectadas por HPLC en una muestra al final del procedimiento de polimerización antes de la eliminación de sustancias volátiles.

30 El peso molecular (Mw = peso molecular medio ponderal) de los polímeros descritos en esta memoria se determinó por medio de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) tal como se describe en detalle en *Adler et al. (2005) e-Polymers, no. 057, p. 1 - 11* (<http://www.e-polimeros.org>, ISSN 1618-7229).

35 El índice de polidispersidad se determinó mediante el cálculo de la relación Mw/Mn (peso molecular medio ponderal/peso molecular medio numérico (determinado mediante SEC)).

La concentración de disolvente residual se determinó por cromatografía de gases (GC).

40 El contenido de agua residual se determinó mediante titulación según Karl Fischer (véase, por ejemplo, Eugen Scholz: *Karl-Fischer-Titration*. Springer-Verlag 1984, ISBN 3-540-12846-8 o K. Schöffski: *Die Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Titration*, en: *Chemie in unserer Zeit* **2000**, 34, 170-175. Resumen).

45 La extinción a 420 nm (índice de amarillez) puede determinarse mediante espectrometría mediante el uso de una disolución de polímero al 12,5% en peso en alcohol isopropílico / acetona (60:40 p/p) y una cubeta de 1 cm. El ensayo se puede realizar de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.25.

50 Los contenidos total e individual de monómeros residuales se determinaron mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Las muestras se disolvieron en metanol. Al añadir tampón de metanol/KH₂PO₄ (0,625 m, pH 2) 50:50, el polímero se precipitó y el sobrenadante se analizó mediante HMPC utilizando preparaciones de referencia estándares de los monómeros para la calibración.

Procedimiento de polimerización

55 La polimerización se llevó a cabo en un reactor de 100 litros utilizando las siguientes etapas

El reactor de polimerización, un recipiente agitado de 100 l, se inertizó mediante la adición de argón. La agitación fue de 70 rpm.

60 La mezcla de monómeros, tal como se muestra en la tabla 1 se introduce en el reactor.

La temperatura del reactor se elevó a aproximadamente 80 °C.

Cuando la temperatura dentro del reactor había alcanzado aproximadamente 55 °C se añadió 0,2175 kg del dodecilmercaptano regulador del peso molecular.

65 Se añadió el iniciador de la polimerización de perpivalato de terc.-butilo en una mezcla de disolventes tal como se muestra en la tabla 2. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización

(alimentación de iniciadores) fue 0.08 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores se ajustó a 0,16 kg/h y después de 2,5 horas a 0,36 kg/h.

- 5 Directamente después de la alimentación inicial de iniciador, se añadió isopropanol como disolvente en una dosis de 3,0 kg/h (alimentación de disolvente).
La dosificación de la alimentación de iniciador y de la alimentación de disolvente se detuvo al cabo de 6 horas.

La reacción de polimerización se consideró finalizada después de 8 horas.

- 10 La composición global de la mezcla de polimerización que se utilizó respectivamente consumida durante el procedimiento se muestra en la tabla 3.

Etapas de desgasificación

- 15 El jarabe de polimerización resultante se alimentó a una extrusora de doble husillo con husillos co-rotativos (Fabricante Berstorff). La extrusora comprendía una zona de desgasificación trasera y tres zonas de desgasificación delanteras. Como agente de arrastre se añadió 5% en peso de agua a la masa de jarabe de polimerización después de la primera zona de desgasificación delantera. Los parámetros de extrusión relevantes se resumen en la tabla 4.

20 Copolímero

Después de la extrusión, la masa fundida se extrajo en forma de un cordón, se enfrió haciendo pasar un baño de agua y subsiguientemente se trituró en gránulos.

- 25 La tasa de conversión de los monómeros en el copolímero era 99,4% en peso.

El peso molecular (M_w) era de 49.300 g/mol.

El índice de polidispersidad era de 2,5.

- 30

La concentración de disolvente residual de isopropanol era de 250 ppm en peso.

El contenido en agua residual era de 0,2% en peso.

- 35 La extinción a 420 nm (índice de amarilleamiento) era 0,019.

El contenido en monómero residual para metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de butilo y metacrilato de metilo era 117/169 y 129 ppm en peso.

40 **Tablas**

Tabla 1: Mezcla de monómeros

Monómero	kg	% en peso
Metacrilato de metilo (MMA)	7,2	24,3
Metacrilato de butilo (BUMA)	14,7	49,4
Metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA)	7,8	26,3
Total	29,8	100

Tabla 2: Iniciador de la polimerización en una mezcla de disolventes

45

Iniciador/disolvente	kg	% en peso
Perpivalato de terc.-butilo	0,15	7,5
Compuestos alifáticos	0,05	2,5
Isopropanol	1,8	90
Total	2,0	100

Tabla 3: Mezcla de polimerización total tal como se utiliza

Componentes	kg	% en peso
MMA	7,2	14,5
BUMA	14,7	29,5
DMAEMA	7,8	15,7
Isopropanolo	20	39,6
Dodecilmercaptano	0,2	0,4
Perpivalato de terc.-butilo	0,1	0,2
Compuestos alifáticos	0,04	0,02
Total	50	100

Tabla 4: Parámetros de extrusión

5

T _{PWT} / °C	130
P _{PWT} / mbar	aprox. 15 bar
T _{desgasificación trasera} / °C	140
P _{desgasificación trasera} / mbar	1,000
T _{desgasificación delantera 1-3} /	180
P _{desgasificación delantera 1} / mbar	100
P _{desgasificación delantera 2+3} / mbar	50
Caudal de copolímero g/h	6,300
Agente de arrastre (H ₂ O) % en peso	5
Velocidad de rotación / rpm	220

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amino terciarios mediante polimerización en los radicales libres en disolución a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de
- 10 a) 30 a 70% en peso de un éster alquílico C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico y
 b) 70 a 30% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amino terciario en el radical alquilo y
 c) 0 a 10% de monómeros de vinilo copolimerizables adicionales,
- 15 en donde uno o más iniciadores de la polimerización, opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,
 que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,
- 20 en que para la mezcla de polimerización se utiliza al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes,
 40 a 75% en peso de la mezcla de monómeros,
 0,01 a 5% en peso de uno o más iniciadores de la polimerización,
 0 a 2% en peso de uno o más reguladores del peso molecular,
 25 a 50% en peso del uno o más disolventes o la mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,
- 25 en que la mezcla de polimerización, finalmente, se polimeriza para formar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión, y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo,
- 30 en que la preparación de copolímero se caracteriza por
 un peso molecular (Mw) de 25.000 a 75.000 g/mol,
 un índice de polidispersidad de 2,1 a 2,9 y
 una concentración de disolvente residual de menos de 1.000 ppm, en peso.
- 35 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de monómeros consiste en 10-40% en peso de metacrilato de metilo, 10-40% en peso de metacrilato de butilo y 30-70% en peso de metacrilato de dimetilaminuetoilo.
- 40 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes comprende al menos más de 95% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de etanol, metanol, alcohol iso-propílico, alcohol n-butílico, alcohol iso-butílico, tetrahidrofurano, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, dioxano, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo y menos de 5% en peso de otros disolventes.
- 45 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes comprende hasta al menos 98% en peso de más de 95% en peso de alcohol isopropílico, menos de 5% en peso de agua y menos de 1% en peso de disolventes alifáticos.
- 50 5. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el iniciador de la polimerización es peróxido de dilaurilo, 2-2'-azobis-isobutirato de dimetilo, perpivalato de terc.-butilo o per-2-etilhexanoato de terc.-butilo o mezclas de los mismos.
- 55 6. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el regulador del peso molecular es dodecilmercaptano.
- 60 7. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa de desgasificación se realiza en una extrusora de doble husillo con dos zonas de desgasificación, a temperaturas de 100 a 200 °C, con 2 a 10% en peso de agua añadida como un soporte al jarabe de polímero.