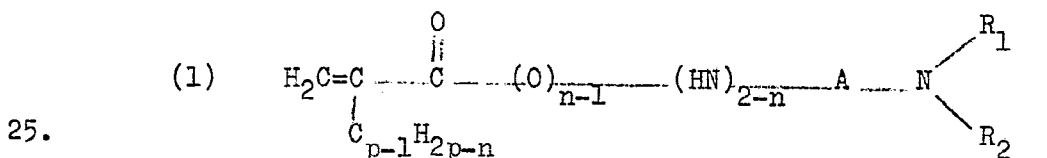




- A significa un radical hidrocarburo que forma un puente de 2 a 6 átomos de carbono entre los heteroátomos;
- R_1 y R_2 significan radicales hidrocarburos, eventualmente substituidos, con 1 a 6 átomos de carbono cada uno; o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico; y
- n y p significan cada uno un número entero por valor de 2 a lo sumo,
10. b) elementos estructurales de ácidos copolimerizables insaturados etilénicamente y
- c) elementos estructurales de monómeros copolimerizables, insolubles en agua y distintos de a) y b),
- y en ellos existen, respecto a la cantidad total de los elementos estructurales, del 15 al 30 % del componente a), la cantidad de componente b) necesaria para la neutralización del componente a) y la diferencia, respecto al 100 %, del componente c).
- 15.

- Estos copolimerizados se preparan convenientemente copolimerizando:
20. a) compuestos básicos de la fórmula





en la que

A significa un radical hidrocarburo que forma un puente de 2 a 6 átomos de carbono entre los heteroátomos;

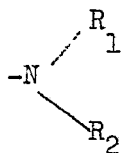
5. R_1 y R_2 significan radicales hidrocarburos, eventualmente substituídos, de 1 a 6 átomos de carbono; o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico; y
- n y p significan cada uno un número entero por valor de 2 a lo sumo,
10. b) ácidos copolimerizables, etilénicamente insaturados, y
- c) monómeros copolimerizables, insolubles en agua y distintos de a) y b),
15. para lo cual se utiliza, respecto a la cantidad total de los monómeros, del 15 al 30 % del componente a), la cantidad de componente b) necesaria para la neutralización del componente a) y la diferencia, respecto al 100%, del componente c).
20. Los monómeros de la fórmula (1) que sirven aquí de materias de partida son amidas ($n = 1$) o ésteres ($n = 2$) del ácido acrílico ($p = 1$) o del ácido metacrílico ($p = 2$). Contienen el radical hidrocarburo A. Este forma, en las amidas básicas entre ambos átomos de nitrógeno y en los ésteres básicos entre el átomo de oxígeno y el átomo de
- 25.



nitrógeno, un puente de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede hallarse, por ejemplo, en forma de un grupo $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ramificado o, preferentemente, no ramificado, en el que n significa un número entero por valor de 2 a 6 y en el

5. que los dos heteroátomos citados no deben estar ligados al mismo átomo de carbono. Se prefieren los compuestos con radicales hidrocarburos de la composición $-(\text{CH}_2)_m-$ (donde m tiene el mismo significado que antes); por ejemplo, los que tienen un radical n -butilénico o, particularmente, un radical etilénico o n -propilénico. En calidad de radicales hidrocarburos A entran además en cuenta los radicales cíclicos como el grupo fenilénico-(1,4) o el grupo ciclohexilénico-(1,4).
- 10.

15. Los grupos R_1 y R_2 ligados al átomo de nitrógeno básico pueden ser iguales uno a otro o diferentes entre sí. De preferencia, también estos grupos son radicales de hidrocarburo. Cada sustituyente R_1 o R_2 contiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede asimismo estar ulteriormente substituido, sobre todo por grupos de nitrilo, hidroxilo o metoxilo.
20. Pero R_1 y R_2 pueden también, junto con el átomo de nitrógeno básico, formar un anillo heterocíclico, de modo que la agrupación



25.



se halle, por ejemplo, en forma de anillo morfolínico o pirrolidínico.

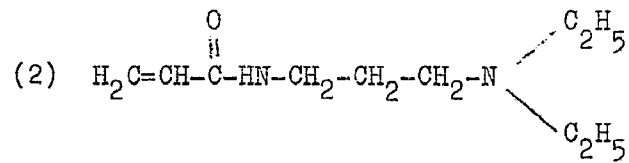
Como ejemplos de amidas o ésteres básicos de la fórmula (1) cabe señalar los compuestos siguientes:

5. la beta-dimetilaminoetilamida de ácido acrílico
la (4-dimetilaminofenil)-amida de ácido acrílico
la gamma-di-(hidroxietyl)-aminopropilamida de ácido acrílico
la beta-N-morfolinoetilamida de ácido acrílico
10. la beta-pirrolidino-etilamida de ácido acrílico
la beta-dietilaminoetilamida de ácido metacrílico
la gamma-dimetilaminopropilamida de ácido metacrílico
la (4-dimetilaminociclohexel)-amida de ácido metacrílico
15. el éster beta-dimetilamino-etílico de ácido acrílico
el éster gamma-dietilamino-propílico de ácido acrílico
el éster gamma-di-n-butilaminopropílico de ácido acrílico
el éster gamma-di-(2-cianoetyl)-aminopropílico de ácido acrílico
20. el éster gamma-difenilaminopropílico de ácido acrílico
el éster (4-dietilaminofenílico) de ácido acrílico y
el éster gamma-dietilamino-propílico de ácido metacrílico.
25. Puede lograrse en muchos casos resultados



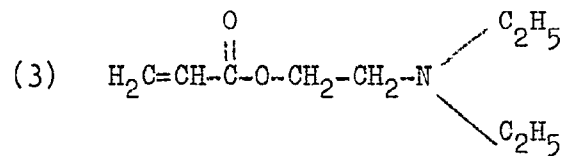
muy buenos con gamma-dietilaminopropilamida de ácido acrílico de la fórmula

5.



o con éster beta-dietilaminoetílico de ácido acrílico de la fórmula

10.



15.

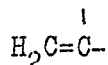
En calidad de componente b) entran sobre todo en cuenta los ácidos monocarboxílicos o monosulfónicos copolimerizables y etilénicamente insaturados, como por ejemplo el ácido vinilsulfónico. Pero son particularmente aptos los ácidos monocarboxílicos copolimerizables e insaturados etilénicamente, como por ejemplo el ácido crotonico, y preferentemente el ácido acrílico o el ácido metacrílico.

20.

En calidad de componente c) pueden emplearse cualesquiera monómeros copolimerizables distintos de a)



y b). De conveniencia se eligen aquí los compuestos que contienen igualmente un grupo



5. como los ésteres vinílicos de ácidos orgánicos (por ejemplo, éster vinílico de ácido acético, de ácido fórmico, de ácido butírico o de ácido benzoico), además de vinilalquilcetonas, haluros de vinilo (por ejemplo, cloruro de vinilo), compuestos vinilarílicos (por ejemplo, estireno), olefinas polimerizables (como el isobutileno, el butadieno: 10. y el 2-clorobutadieno) y compuestos heterocíclicos con un grupo vinílico a lo menos. De preferencia se recurre a derivados del ácido acrílico o del ácido metacrílico y entre éstos a los ésteres con alcoholes alifáticos provistos de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, el éster etílico 15. o butílico de ácido acrílico, pero en particular al éster butílico de ácido metacrílico.

Se obtienen sobre todo con este componente

- c) copolimerizados valiosos, cuando se emplea como componente a) la gamma-dietilaminopropilamida de ácido acrílico 20. y como componente b) el ácido metacrílico, o cuando se emplea como componente a) el éster beta-dietilamino-etílico de ácido acrílico y como componente b) el ácido acrílico.

De todos los tres componentes a), b) y c), puede emplearse cada vez uno solo o pueden emplearse a



- discreción dos, o incluso más de dos, compuestos de la composición a), b) y/o c); por ejemplo, como componente b) puede emplearse una mezcla de ácido acrílico y ácido metacrílico. Pero en todos los casos el contenido de componente
5. o componentes a) referido a la cantidad total de 100 % de monómeros, debe ser de 15 a 30%, y preferentemente de 17 a 25 %; de uno o más componentes b) se necesita lo preciso para la neutralización, es decir, la cantidad de ácido monocarboxílico equivalente al componente básico a). Son posibles aquí ciertas discrepancias, por ejemplo de $\pm 1,5$ %
10. molar; pero se recomienda en general actuar dentro del intervalo de 0,9 a 1,0 moles de componente b) por 1 mol de componente a).
- La polimerización puede llevarse a cabo,
15. por ejemplo, en solución o, preferentemente, en emulsión acuosa. Para la polimerización en emulsión se emplean de conveniencia emulgentes, en cuyo caso se prefieren los emulgentes cationactivos.
- En concepto de catalizadores de la polimerización pueden emplearse compuestos peroxídicos, como ^{el}peróxido de benzoílo, o catalizadores del tipo de radicales libres, Como el alfa,alfa'-azodiisobutironitrilo. Para la polimerización en emulsión se actúa ventajosamente con sistemas catalizadores Redox, como ácido ascórbico-peróxido
20. de hidrógeno, de conveniencia con adición de sulfato amó-
- 25.



nico de hierro II.

- Terminada la polimerización en emulsión, los polimerizados se pueden segregar de la mezcla reaccional en forma sólida, por ejemplo mediante dilución con disolventes orgánicos miscibles libremente con el agua, como la acetona. Los nuevos polimerizados pueden emplearse sobre todo para revestir superficies. Con tal fin se los disuelve de conveniencia en un disolvente apropiado, como el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, la ciclohexanona o el dioxano, se aplica la solución, eventualmente después de añadir otras materias (por ejemplo, pigmentos, aclaradores ópticos o agentes antiactínicos), de manera conocida (por ejemplo, mediante inmersión o rociado) al objeto que se ha de revestir y se elimina el disolvente por secado a temperatura normal o elevada, eventualmente bajo presión reducida.
- 5.
- 10.
- 15.

- En forma de emulsiones o dispersiones acuosas, los copolimerizados pueden emplearse también en la refinación del papel y los géneros textiles. Así, por ejemplo, estas emulsiones de copolimerizado son aptas para el encolado superficial de los papeles o, en el apresto textil, en combinación con agentes hidrofobantes, como fijadores.
- 20.

- En particular, los nuevos polimerizados deparan varios revestimientos antitrombógenos, con un contenido de heparina en distribución fina y uniforme. Estos revestimientos se obtienen si se aplican sobre la superficie que
- 25.



se ha de revestir (por ejemplo, sobre la cara interna de los vasos sanguíneos artificiales) soluciones de copolimerizados de la composición indicada al principio en disolventes orgánicos, se deja evaporar el disolvente y luego se
5. pone en contacto el revestimiento con una solución acuosa de heparina.

De este modo la heparina es captada sin más por la capa de copolimerizado y ésta despliega entonces muy ventajosamente la deseada acción anticoaguladora y anti-
10. trombógena.

De esta exposición, con inclusión de los ejemplos y en las reivindicaciones las partes significan partes en peso y los porcentajes, porcentajes en peso, siempre que no se indique otra cosa. Las partes en peso se refie-
15. ren a los volúmenes como el gramo al mililitro.

Ejemplo 1

Sacudiendo bien, se prepara una emulsión previa de 70,6 partes de éster butílico de ácido metacrílico, 20 partes de gamma-dietilaminopropilamida de ácido acrílico,
20. 9,4 partes de ácido metacrílico, 20 partes de metosulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio y 136 partes de agua. Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la refrigera a 18° C de temperatura interna. Tan pronto como la tempera-
25. tura interna se mantiene constante, se añaden 1,8 volúme-



- nes de peróxido de hidrógeno (al 36 % en peso), 0,152 partes de ácido ascórbico, disueltas en 1,6 partes de agua desionizada, y 0,0005 partes de sulfato amónico de hierro II, disueltas en 1,6 partes de agua desionizada. A la emulsión
5. previa que se halla en el matraz de reserva se añaden 1,8 volúmenes de peróxido de hidrógeno (al 36 % en peso) y, en cuanto la temperatura interna a subido en 5 ó 6° C, se instala en el curso de 30 minutos la otra mitad de la emulsión previa. Al mismo tiempo se instilan por dos embudos
 10. de goteo separados 0,608 partes de ácido ascórbico, disueltas en 6,4 partes de agua desionizada, y 0,002 partes de sulfato amónico de hierro II, disueltas en 6,4 partes de agua desionizada. Dos horas más tarde se calienta hasta 60° C de temperatura interna y se polimeriza finalmente a esta temperatura
 15. durante 6 horas todavía.

Se obtiene una emulsión pura, de viscosidad mediana. Se precipita la resina (copolimerizado A) por vertimiento en acetona, se la lava bien con agua y luego se la seca. Con ella se prepara una solución al 15 % en tetra-

20. hidrofurano.

De la manera que se ha descrito antes pueden prepararse también los copolimerizados B a F de la tabla I que sigue (las cifras significan partes en peso).

= 12 =

= 13 =

Tabla I

| Copolimerizado | A | B | C | D | E | F | G | H | I | K | L | M |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mónomero | | | | | | | | | | | | |
| 5. a) γ -amino-propilacrilato de ácido acrílico | 20,0 | 25,0 | 30,0 | 20,0 | 20,0 | | | | | | | |
| éster beta-dietilaminoacrilico de ácido acrílico | | | | 20,0 | 20,0 | 15,0 | 25,0 | 30,0 | 20,0 | | | |
| 10. éster beta-dietilaminoacrilico de ácido metacrílico | | | | | | | | | | | 20,0 | 20,0 |
| b) ácido acrílico | | | | 7,8 | | 8,4 | 6,3 | 10,5 | 12,6 | | 7,8 | |
| ácido metacrílico | 9,4 | 11,7 | 14,0 | | | | | | | 10,0 | | 9,3 |
| ácido crotonico | | | | | 2,4 | | | | | | | |
| c) éster n-butílico de ácido metacrílico | 70,5 | 63,3 | 56,0 | 72,2 | 70,6 | 71,6 | 78,7 | 64,5 | 57,4 | 70,0 | 72,2 | 70,7 |
| | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

20.

Tabla I

| Copolimerizado | | | | | |
|----------------|--|-------|-------|-------|-------|
| Mónomero | | A | B | C | D |
| 5. | a) gamma-dietilaminopro- pílamida de ácido acrílico | 20,0 | 25,0 | 30,0 | 20,0 |
| | éster beta-dietilami- noetílico de ácido acrílico | | | | |
| 10. | éster beta-dietilami- noetílico de ácido metacrílico | | | | |
| | b) ácido acrílico | | | | 7,8 |
| 15. | ácido metacrílico | 9,4 | 11,7 | 14,0 | |
| | ácido crotonico | | | | |
| | c) éster n-butílico de ácido metacrílico | 70,6 | 63,3 | 56,0 | 72,2 |
| 20. | | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |



Ejemplo 2

Polimerizado mixto anfótero de acetato de vinilo/
acrilato de N,N-dietilo/ácido metacrílico = 71,9/18,7/

Sacudiendo bien, se prepara una emulsión previa

5. de 71,9 partes de acetato de vinilo, 18,7 partes de acrilato de N,N-dietilaminoetilo, 9,4 partes de ácido metacrílico, 5 partes de metosulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio, 0,5 partes de isooctanol y 136 partes de agua, Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la calienta a 65° C de temperatura interna. Luego se añade una solución de 0,2 partes de disulfito sódico en 2 partes de agua y una solución de 0,1 partes de persulfato potásico en 3 partes de agua. Cuando la temperatura interna ha subido en 3° C, se instila la otra mitad de la emulsión previa. Al mismo tiempo se instilan 0,4 partes de persulfato potásico disueltas en 12 partes de agua y se acaba polimerizando todavía durante 12 horas.

- Se obtiene una emulsión completamente pura, de viscosidad mediana.

Ejemplo 3

Polimerizado mixto anfótero de cloruro de vinilideno/
acrilato de N,N-dietilaminoetilo/ácido metacrílico = 71,9/
18,7/9,4



- Agitando bien, se prepara una emulsión previa de 71,9 partes de cloruro de vinilideno, 18,7 partes de acrilato de N,N-dietilaminoetilo, 9,4 partes de ácido metacrilico 5 partes de metosulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio, 0,5 partes de isooctanol y 136 partes de agua.
5. Se pasa esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la enfría hasta 20° C de temperatura interna. Tan pronto como la temperatura interna se mantiene constante, se agregan 1,8 volúmenes de peróxido
10. de hidrógeno (al 36% en peso), 0,152 partes de ácido ascórbico, disueltas en 1,6 partes de agua, y 0,0005 partes de sulfato amónico de hierro II, disueltas en 1,6 partes de agua. 30 minutos después del inicio de la polimerización, se añaden 1,8 volúmenes de peróxido de hidrógeno (al 36 %
15. en peso) y, por dos embudos de goteo separados, se instilan 0,608 partes de ácido ascórbico, disueltas en 6,4 partes de agua, y 0,002 partes de sulfato amónico de hierro II, disueltas en 6,4 partes de agua. A continuación se acaba polimerizando a la temperatura ambiente durante 8 horas to-
20. davía.

Se obtiene una emulsión viscosa completamente pura.

Ejemplo 4

Polimerizado mixto de acrilato de n-butilo/vinilpirroli-



dona/N,N-dietilaminopropilacrilamida/ácido metacrílico
40/30,6/20/9,4.

- Agitando bien, se prepara una emulsión previa de 40 partes de acrilato de n-butilo, 30,6 partes de vinil-
5. pirrolidona, 20 partes de N,N-dietilaminopropilacrilamida, 9,4 partes de ácido metacrílico, 5 partes de metosulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio, 0,5 partes de isooctanol y 136 partes de agua. Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con ni-
10. trógeno y se la calienta a 65° C de temperatura interna. Luego se añade una solución de 0,2 partes de disulfito sódico en 2 partes de agua y una solución de 0,1 partes de persulfato potásico en 3 partes de agua. Cuando la
15. temperatura interna ha subido en 5° C, se instila en el curso de 30 minutos la otra mitad de la emulsión previa. Al mismo tiempo se instilan, por un embudo de goteo separado, 0,4 partes de persulfato potásico disueltas en 12 partes de agua. A continuación se acaba polimerizando durante 8 horas todavía.
20. Se obtiene una emulsión pura, de viscosidad mediana.

Ejemplo 5

- Polimerizado mixto anfótero de acrilato de isobutilo/estireno/N,N-dietilaminopropilacrilamida/ácido vinil-
25. sulfónico = 42,25/26/20/11,75



- Agitando bien, se prepara una emulsión previa de 42,25 partes de acrilato de isobutilo, 26 partes de estireno, 20 partes de N,N-dietilaminopropilacrilamida, 11,75 partes de ácido vinilsulfónico, 4 partes de metosulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio y 136 partes de agua. Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la calienta a 65° C de temperatura interna. Luego se añaden 0,2 partes de trisulfito sódico, disueltas en 2 partes de agua, y
5. 0,1 parte de persulfato potásico, disuelta en 3 partes de agua. Cuando la temperatura interna a subido en 5° C, se instila la otra mitad de la emulsión previa, en el curso de 30 minutos. Al mismo tiempo se instilan 0,4 partes de persulfato potásico, disueltas en 12 partes de agua,
10. por un filtro de goteo separado. A continuación se acaba polimerizando durante 12 horas todavía.

Se obtiene una emulsión pura, flúida.

Ejemplo 6

- Polimerizado mixto anfótero de metacrilato de butilo/
20. N,N-dietilaminopropilacrilamida/ácido vinilsulfónico
= 68,25/20/11,75

Sacudiendo bien, se preparar una emulsión previa de 68,25 partes de metacrilato de butilo, 20 partes de N,N-dietilaminopropilacrilamida, 11,75 partes de ácido

**POOR
QUALITY**



- vinilsulfónico, 5 partes de metosulfato de lauroilamido-propiltrimetilamonio y 136 partes de agua. Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un matraz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la enfría hasta 20° C de
5. temperatura interna. Tan pronto como la temperatura interna se mantiene constante, se añaden 1,8 volúmenes de peróxido de hidrógeno (al 36 % en peso), 0,152 partes de ácido ascórbico, disueltas en 1,6 partes de agua, y 0,0005 partes de sulfato de hierro II, disueltas en 1,6
10. partes de agua. A la emulsión previa en el matraz de reserva se agregan 1,8 volúmenes de peróxido de hidrógeno (al 36 % en peso) y, cuando la temperatura interna a subido en 5 ó 6° C, se instila en el curso de 30 minutos la otra mitad de la emulsión previa. Al mismo tiempo se
15. instilan, por dos embudos de goteo separados, 0,608 partes de ácido ascórbico, disueltas en 6,4 partes de agua, y 0,002 partes de sulfato amónico de hierro II, disueltas en 6,4 partes de agua. Luego se polimeriza todavía durante 6 horas.
20. Se obtiene una emulsión pura, de viscosidad mediana. La resina se precipita vertiéndola en acetona, se lava bien con agua y luego se seca. Con ella se prepara una solución al 15 % en tetrahidrofurano.

Ejemplo 7

25. Polimerizado mixto anfótero de acrilato de iso-



butilo/estireno/N,N-dietilaminopropilacrilam
metacrílico = 44,6/26/20/9,4

Agitando bien, se prepara una emulsión previa de 44,6 partes de acrilato de isobutilo, 26 partes de 5. estireno, 20 partes de N,N-dietilaminopropilacrilamida, 9,4 partes de ácido metacrílico, 5 partes de metcsulfato de lauroilamidopropiltrimetilamonio y 136 partes de agua. Se pasa la mitad de esta emulsión previa a un ma- 10. traz agitador que se ha barrido con nitrógeno y se la calienta a 60° C de temperatura interna. Luego se añaden 0,2 partes de disulfito sódico, disueltas en 2 partes de agua, y 0,1 parte de persulfato potásico en 12 partes de agua. Cuando la temperatura interna ha subido en 3° C, se instila en el curso de 25 minutos la otra mi- 15. tad de la emulsión previa. Al mismo tiempo se instilan 0,4 partes de persulfato potásico disueltas en 12 partes de agua. A continuación se acaba polimerizando durante 6 horas todavía.

Se obtiene una emulsión pura, de viscosidad me- 20. diana.

Ejemplo 8

Se efectúa el encolado superficial de papel con:

50 g/litro de almidón desintegrado oxidativamente



- 20 g/litro de emulsión acuosa que contiene 38,6% de polimerizado mixto según el Ejemplo 7, a base de
- 44,6 partes de acrilato de hidrobutilo
5. 20 partes de estireno
- 26 partes de N,N-dietilaminopropilacrilamida
- y
- 9,4 partes de ácido metacrílico.

Se pasa por éste baño la tira de papel que se ha de tratar, se exprime el exceso de líquido y se seca el papel a 120° C durante 2 minutos.

Para el encolado se tomó como criterio el tiempo de flote en tinta; éste es en esta prueba 60 minutos.

Ejemplo 9

15. Apresto textil en combinación con agentes hidrofobantes:
- 60 g/l de una mezcla que contiene,
- 45 % de parafina
- 10 % de tetracloroetileno
20. 45 % de producto de condensación de trietanolamina y el éster a base de hexametilolmelamina muy eterificada y ácido esteárico,
- 15 g/l de una mezcla de glicolato de aluminio y ácido glicólico,



- 25 g/l de emulsión acuosa que contiene 36,4 % de polimerizado mixto según el Ejemplo 2, a base de:
- 71,9 partes de acetato de vinilo
 - 18,7 partes de acrilato de N,N-dietilaminoetilo
5. y
- 9,4 partes de ácido metacrílico.

Con éste baño se imbebe sarga de algodón, que luego se fulardea con 69 % de efecto de expresión, que se seca a 80° y se endurece a 140° C durante 5 minutos.

10. La prueba de rociado Ciba muestra una absorción de agua de 5,2 % y, después del lavado, una absorción de agua de 7,4 %.

Ejemplo 10

- Se enjuagan con agua destilada unas copelas redondas de poliestireno, de 30 mm de diámetro y 23 mm de profundidad, se sumergen en una solución al 15% en tetrahydrofurano de uno de los copolimerizados A a M descritos en el Ejemplo 1 y, después de varias horas de secado previo a la temperatura ambiente, si se quiere en vacío, se
15. las libra por completo del disolvente a 80° C durante 1 a 3 días. Luego se llenan las copelas con una solución diluída de heparina (250-E ml de agua destilada) y se la deja reposar durante 24 horas. Para eliminar por completo la heparina no absorbida por la capa de polimerizado, se
- 20.



- llenar luego tres veces las copelas con agua destilada y se hecha el agua cada vez después de un minuto. A continuación se las baña durante 24 horas con agua destilada y por último se repite el triple enjuague con agua destilada durante un minuto cada vez. Como demuestran los datos que se exponen a continuación, las capas de copolimerizado así tratadas tienen buena acción antitrombógena, que constituye una mejora importante respecto al estado actual de la técnica.
- 5.
10. En 1963, Gott y colaboradores [2] han descrito un método que permite inhibir la formación de coágulos sobre materiales extraños al cuerpo que estén en contacto con la sangre. Para ello, las superficies pertinentes se recubren con grafito coloidal. Después de adsorción de una
15. substancia tensioactiva catiónica (una base amónica cuaternaria, por ejemplo cloruro de benzalconio), esta capa de grafito puede fijar iónicamente por unidad de superficie cantidades relativamente grandes de heparina cargada negativamente. Aún después de 3 a 6 meses de exposición de
20. una prótesis in vivo apropiadamente tratada, eran todavía demostrables cantidades suficientes de la heparina presente en el inicio (Whiffen y Beeckler [15], Whiffen y Gott [14]).

Desde entonces han aparecido diversas comunicaciones que confirman la eficacia de este principio antitrombógeno para el tratamiento de materiales exógenos ([3], [4], [5], [6], [11], [12], [13], [14], [15]. El método del

25.



grafito tiene, sin embargo, algunas desventajas esenciales:

1. El revestimiento es sólido y duradero únicamente si la superficie del material que se ha de revestir se puede reblandecer por medio de un disolvente apropiado.
5. El recubrimiento de grafito sobre el material flexible y elástico es quebradizo.
3. La sangre que entra en contacto con las superficies de grafito se hemoliza con relativa intensidad ([6], [7]).
10. 4. El recubrimiento de grafito es opaco.
5. El uso del método del grafito resulta demasiado complicado para la utilización clínica sin limitaciones.

En los últimos tiempos han aparecido trabajos fundamentalmente importantes que tratan de obviar estos inconvenientes. Cabe señalar aquí sobre todo los esfuerzos de Merrill y colaboradores/[10], Leininger y colaboradores [8], [9] y Fourt [1], quienes han logrado alcanzar una fijación eficaz de la heparina sobre la celofana [10], el poliestireno [8], [9], el polietileno [8], [9], el polipropileno/[9], el colodión [1] y la polivinilpiridina [1]. A diferencia de estos trabajos, la finalidad del invento que aquí se expone consiste en adsorber directamente heparina en la superficie de los vasos sanguíneos artificiales, con ayuda de los nuevos copolimerizados y sin modificación química



ni otro tratamiento previo y conferir así a dicha superficie eficaces propiedades antitrombógenas.

Metódica

Se utilizaron para la prueba preparados que se di-

5. solvieron la mayoría de las veces en tetrahidrofurano y algunas veces también en dimetilformamida, dioxano y ciclohexanona. Como comparación sirvieron de una parte el poliestireno y el vidrio no siliconizado, y de otra parte el método del grafito con Dag 154 y Dag 35 [3]. Para realizar
10. los ensayos se emplearon copelas redondas de poliestireno (diámetro, 30 mm; profundidad, 23 mm) que se recubrieron de una a varias veces con uno de los diversos materiales sintéticos. Al cabo de varias horas de secado a la temperatura del laboratorio (parcialmente en vacío), se dejó evaporar el disolvente a 80° C en el curso de 1 a 3 días.

- El recubrimiento de las copelas de poliestireno con Dag 154, (o Dag 35) se efectuó con ayuda del mismo disolvente orgánico que se utilizó para los preparados de material sintético de la serie de ensayos respectiva. Para
20. lograr un revestimiento homogéneo de grafito opaco se necesitó siempre el recubrimiento repetido. A tenor de las indicaciones de Gott y colaboradores [3], se dejó actuar sobre el grafito cloruro de benzalfonio (Zephirol, de la firma BAYER A.G. de Leverkusen) en solución al 0,1 %,
 25. durante 24 horas.



Las copelas de ensayo así preparadas se dispusieron para la prueba de coagulación de la manera siguiente:

1. Llenado de las copelas con solución diluida de heparina (250 E/ml de Liquemin "Roche" en agua destilada) durante 24 horas. Controles sin Liquemin.
2. Llenado por tres veces con agua destilada y reposo durante un minuto.
3. Baño con agua destilada durante 24 horas.
10. 4. Llenado por tres veces con agua destilada y reposo de un minuto.
5. Llenado de las copelas con agua destilada (ensayos A) o respectivamente plasma sanguíneo (ensayos B) y reposo durante 24 horas. Para demostrar el contenido de heparina en estas soluciones de lavado (= tiempo de trombina de la solución de lavado), se mezclaron 0,5 cc de plasma sanguíneo con 0,1 g de la solución de lavado y se determinó por el procedimiento ordinario el tiempo de trombina.
15. 5. Llenado de las copelas con agua destilada (ensayos A) o respectivamente plasma sanguíneo (ensayos B) y reposo durante 24 horas. Para demostrar el contenido de heparina en estas soluciones de lavado (= tiempo de trombina de la solución de lavado), se mezclaron 0,5 cc de plasma sanguíneo con 0,1 g de la solución de lavado y se determinó por el procedimiento ordinario el tiempo de trombina.
20. 6. Llenado por tres veces con agua destilada y reposo de un minuto.
7. Secado.

Para el ensayo de coagulación se dejaron afluir libremente a las copelas 40 gotas de sangre, en todo lo po-



- sible sin contacto con tejido lesionado. La extracción de sangre se efectuó con ayuda de una aguja de inyección de luz ancha y pulida por dentro, a la que se conectó un tubo de Silastik (Dow Corning Corp., Midland, Michigan, Estados Unidos) de 5 cm de longitud y 1,5 mm de diámetro interno. Después de mezclas suavemente, se humectó con la sangre varias veces y del modo más completo posible, por basculación y giro definido de las copelas, una superficie de material sintético de 850 mm². Con la aparición del primer coágulo visible sin ganchitos se determinó el tiempo de coagulación espontánea de las muestras sanguíneas (= TC). Si al cabo de 1 y $\frac{1}{2}$ a 2 horas no apareció ningún signo de coagulación, se determinó el tiempo de trombina (= TT de la sangre) como expresión de la concentración existente de heparina. Para ello se añadieron a 0,2 ml de sangre 0,2 ml de una solución patrón de trombina (se disuelven 100 mg de trombina Roche en 100 cc de tampón de acetato de veronal (pH 7,2) y se ajusta de manera que esta solución, en cantidad de 0,2 cc y dilución de 1 : 10, haga coagular 0,2 cc de plasma en 10 a 12 segundos), en dilución de 1 : 10 y respectivamente 1 : 1, y se midió el tiempo hasta la aparición del primer hilo de fibrina. Cuanto más alta fué la concentración necesaria de trombina para producir la coagulación, tanto mayor fué el contenido de heparina de la muestra sanguínea.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

Valoración de los ensayos

La tabla II presenta el acta de los ensayos de



- dos experimentos que se efectuaron con las mismas copo-
las y con la sangre del mismo sujeto. Entre la prueba I
y la prueba II no se realizó ninguna heparinización, sino
únicamente una limpieza a fondo con agua destilada. La
5. tabla III da los valores medios de 6 ensayos iguales en
todo lo posible. El procedimiento correspondió a los dos
experimentos de la tabla II: Se efectuaron tres ensayos
sin nueva heparinización. El sentido de usar por segunda
vez las muestras de ensayo consistió en obtener, por el
10. consumo de heparina durante el ensayo I, diferencias más
claras entre los diversos materiales. Cuando en una mues-
tra de sangre no se presentaron hasta las 2 horas signos
de coagulación, se determinó el tiempo de trombina. Los
valores medios de los tiempos de trombina (TT) de la san-
15. gre en la tabla III se calcularon a base de los valores pre-
sentes (1 : 10 y respectivamente 1 : 1). el índice (por
ejemplo, /5x) indica a base de cuantos ensayos se ha cal-
culado el valor expresado. Para el juicio, se la he de
comparar con la rúbrica TC de la sangre en el curso de 2
20. horas y con el número total de ensayos (n = 6).

Resultados

1. La tabla III muestra, en contraste con el polies-
tireno y el vidrio, el efecto antitrombógeno reproduci-
ble del método del grafito [3] y asimismo de los copoli-
25. merizados A, F, H e I.



2. El retardo observado de la coagulación sanguínea parece estar condicionado con la cantidad de heparina que se suministra al contacto de la sangre con la superficie del material sintético (tabla II). A diferencia
5. de la tabla II, la cual presenta un solo experimento, los valores medios del tiempo de trombina de la sangre indicados en la tabla III deben ponerse predominantemente en relación con el número de ensayos con un tiempo de coagulación superior a 2 horas. Se reconoce que tanto en los
10. ensayos A como en los ensayos B el polimerizado A especialmente, pero también el polimerizado F, son aptos para suministrar a la sangre cantidades de heparina reproduciblemente importantes, que superan las del método del grafito (dag 154-BE-H), de la substancia H y de la substancia I.
15. 3. El efecto antitrombógeno se reduce (tabla III) por el lavado de las superficies de ensayo con plasma (ensayos B). En forma correspondiente, se produce también una prolongación de los tiempos de trombina de la solución de lavado; la heparina se desprende ya parcialmente duran-
20. te el lavado. Sobre todo con Dag 154-BE-H y con la substancia A, sorprende la enorme prolongación de los tiempos de trombina de la solución de lavado. En el mismo sentido han de valorarse los tiempos de coagulación del ensayo II de la tabla II; están abreviados en todos los materiales,
25. salvo en el producto A, resistente al contacto de la sangre. Estos hallazgos corresponden a las observaciones ex-



puestas por Merrill [10] y Fourt [1] en el empleo del método del grafito.

4. El efecto antitrombógeno de las más diversas muestras de material no se halla en ninguna relación con la
5. masa del copolimerizado aplicada por cada copela de ensayo (véase la tabla III, rúbrica "Incremento de peso por el revestimiento").
5. Los materiales A y F parecen particularmente idóneos, pues a causa de los tiempos de trombina de la
10. sangre medidos por unidad de superficie se dispone de cantidades de heparina relativamente grandes aún después de contacto repetido y prolongado con plasma y sangre.

Conclusiones

15. Al contacto de la sangre con la superficie del copolimerizado se entrega heparina a la sangre. Con ello se inhibe la formación de coágulos. Los copolimerizados aquí descritos tienen respecto al método del grafito una a lo menos de las ventajas siguientes:

1. La cantidad de heparina de que se dispone por unidad
20. superficie parece ser mayor.
2. La reducción del efecto antitrombógeno por el contacto precedente con plasma o sangre es más debil.
3. Los materiales sintéticos son transparentes.



Tabla II

Se exponen los resultados de un ensayo doble con sangre del mismo sujeto y con las mismas copelas. Entre el ensayo I y el ensayo II no se efectuó ninguna nueva heparinización, sino tan sólo una limpieza con agua destilada. Cantidad de sangre por copela = 40 gotas.

Tabla II

| Material | Ensayo I | | | Ensayo II | | |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | TC de la sangre | TT de la sangre | TC de la sangre | TT de la sangre | TC de la sangre | TT de la sangre |
| Control de vidrio* | 60 min. | V=1:10 V=1:1 | | 60 min. | V=1:10 V=1:1 | |
| Poliestireno (A) | 45 min. | - | - | 65 min. | - | - |
| (B) | 60 min. | - | - | 70 min. | - | - |
| (Ko) | 60 min. | - | - | 60 min. | - | - |
| Dag 154-BE-H (A) | >18 horas | >300 seg. | 21 seg. | >18 horas | >300 seg. | 16 seg. |
| (B) | 180 min. | 171 seg. | - | 90 min. | - | - |
| (Ko) | 60 min. | - | - | 35 min. | - | - |
| Polimerizado A (A) | >18 horas | >300 seg. | 64 seg. | >18 horas | >300 seg. | 48 seg. |
| (B) | >18 horas | >300 seg. | 11 seg. | >18 horas | 188 seg. | - |
| (Ko) | 60 min. | - | - | 60 min. | - | - |
| Polimerizado F (A) | >18 horas | >300 seg. | 37 seg. | 90 min. | - | - |
| (B) | >18 horas | >300 seg. | 59 seg. | 90 min. | - | - |
| (Ko) | 65 min. | - | - | 60 min. | - | - |
| Polimerizado H (A) | ~10 horas | 270 seg. | - | 90 min. | - | - |
| (B) | 100 min. | - | - | 90 min. | - | - |
| (Ko) | 60 min. | - | - | 65 min. | - | - |
| Polimerizado I (A) | ~10 horas | 263 seg. | - | 65 min. | - | - |
| (B) | 90 min. | - | - | 80 min. | - | - |
| (Ko) | 60 min. | - | - | 60 min. | - | - |



Leyendas

- TC = tiempo de coagulación de la sangre
- TT = tiempo de trombina de la sangre (valor normal:
13 segundos para V = 1:10,
5 segundos para V = 1:1)
5. (A) = Liquemin "Roche" 250 E/ml de agua destilada,
solución de lavado con agua destilada
- (B) = Liquemin "Roche" 250 E/ml de agua destilada,
solución de lavado con plasma
10. (Ko) = control sin Liquemin "Roche", solución de lavado
con agua destilada
- BE-H = cloruro de benzalconio 1:1000, 24 horas, 20°C.
Heparinización como para los demás ensayos en una
dilución de 1:20 en agua destilada
15. V = dilución de la solución patrón de trombina
- * = sin heparinización



Tabla III

Se exponen 6 ensayos de coagulación efectuados en condiciones idénticas. El procedimiento correspondió a los dos experimentos de la tabla II: tres ensayos se realizaron con las copelas recién preparadas y tres ensayos, en cambio, sin nueva heparinización, únicamente después de limpieza a fondo con agua destilada. Cantidad de sangre por copela = 40 gotas.

| Material | TC de la sangre (n = 6) | | TT de la sangre para TC > 2 horas | | TT de la solución de lavado (n = 4) | P |
|--|--------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|----------|
| | < 2 horas | 2 horas | V=1:10 | V=1:1 | V = 1:10 | |
| control de vidrio ⁺ | 50 min. | - | - | - | - | |
| poli (A) esti (B) reno (Ko) | 70 min. 70 min. 60 min. | - - - | - - - | - - - | 13 seg. 14 seg. 13 seg. | 2,88 g |
| Dag (A) 154- (B) BT-H (Ko) | 120 min. 80 min. 60 min. | 5x 3x - | 180seg./1x 225seg./x - | 15seg./4x - - | 13 seg. 180 seg. 12 seg. | + 0,79 g |
| poli (A) meri (B) zadō (Ko) A | - - 65 min. | 6x 6x - | 195seg./1x 260seg./3x - | 15seg./5x 10seg./3x - | 13 seg. 240 seg. 13 seg. | + 0,25 g |
| poli (A) meri (B) zadō (Ko) F | 90 min. 90 min. 70 min. | 4x 3x - | - - - | 25 seg./3x 35 seg./2x - | 14 seg. 14 seg. 13 seg. | + 0,45 g |
| poli (A) meri (B) zadō (Ko) H | 90 min. 85 min. 60 min. | 3x - - | 290seg./3x - - | - - - | 13 seg. 14 seg. 12 seg. | + 0,62 g |
| poli (A) meri (B) zadō (Ko) I | 85 min. 75 min. 65 min. | 3x - - | 285seg./2x - - | 12 seg./1x - - | 13 seg. 14 seg. 13 seg. | + 0,22 g |



Leyendas

- TC = tiempo de coagulación de la sangre
- TT = tiempo de trombina de la sangre (valor normal: 13 segundos para V = 1:10)
5. (A) = Liquemin "Roche" 250 E/ml de agua destilada, solución de lavado con agua destilada
- (B) = Liquemin "Roche" 250 E/ml de agua destilada, solución de lavado con plasma
- (Ko) = control sin Liquemin "Roche", solución de lavado con agua destilada
10. BE-H = cloruro de benzalconio 1:1000, 24 horas, 100°C.
- V = dilución de la solución patrón de trombina
- P = incremento de peso de las copelas por el revestimiento
15. + = sin heparinización



Literature

- [1] Fourn, Lyman, A.M. Schwartz, Alan Quasius y. R.L. Bowman:
Heparin-bearing surfaces and liquid sur-
faces in relation to blood coagulation.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 12,
1966, 155-165
5. [2] Gott, Vincent L., James D. Whiffen y. Robert C. Dutton:
Heparin bonding on colloidal graphite
surfaces.
Science 142, 1963, 1297-1298
- [3] Gott, Vincent L., James D. Whiffen, Donald E. Koepke,
Ronald L. Daggett, William C. Boake y.
William P. Young:
10. Techniques of applying a graphite-benzal-
konium-heparin coating to various plastics
and metals.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 10,
1964, 213-217
- [4] Gott, Vincent L., Ronald L. Daggett, James D. Whiffen,
Donald E. Koepke y. William P. Young:
15. A hinged-leaflet valve for total replace-
ment of the human aortic valve.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 48, 1964,
713-722
- [5] Gott, Vincent L.: The causes y. prevention of throm-
bosis on prosthetic materials.
J. Surg. Res. 6, 1966, 274-283
- [6] Indeglia, Robert A., Frank D. Dorman, Aldo R. Castaneda,
Richard L. Varco y. Eugene F. Bernstein:
20. Use of GBH-coated tygon tubing for experi-
mental prolonged perfusions without syste-
mic heparinization.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 12,
1966, 166-173
- [7] Koller, Th. jr.: Haemolyzing properties of some exo-
genous materials.
Acta Haematologica, in press 1967
25. [8] Leininger, R.I., M.M. Epstein, R.D. Falb y. G.A. Grode:
Preparation of nonthrombogenic plastic
surfaces.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 12,
1966, 151-154



- [9] Leininger, R.I., C.W. Cooper; M.M. Epstein, R.D. Falb
and G.A. Grode:
Nonthrombogenic plastic surfaces.
Science
5. [10] Merrill, E.W., E.W. Salzman, B.J. Lipps, jr. E.R.
Guilliland, W.G. Austen and J. Joison:
Antithrombogenic cellulose membranes
for blood dialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 12,
1966, 139-150
- [11] Whiffen, James, D., Robert Dutton, William P. Young
and Vincent L. Gott:
Heparin application to graphite-coated
intravascular prosthesis.
Surgery 56, 1964, 404-412
10. [12] Whiffen, James D. and Vincent L. Gott:
Effect of various surface active agents
on heparin binding and clot formation on
graphite surfaces.
Proc. Soc. exp. biol. Med. 116, 1964, 314-317
- [13] Whiffen, James D. and Vincent L. Gott:
Prosthetic thoracic vena cava grafts.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50, 1965,
31-34
15. [14] Whiffen, James D. and Vincent L. Gott:
Bacteriological and radioactive benzal-
konium studies of the graphite-benzal-
konium-heparin surface.
J. Surg. Res. 5, 1965, 51
- [15] Whiffen, James D. and Donald C. Beeckler:
The fate of the surface heparin of GBH-
coated plastics after exposure to the
blood stream.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52, 1966,
121-125
- 20.



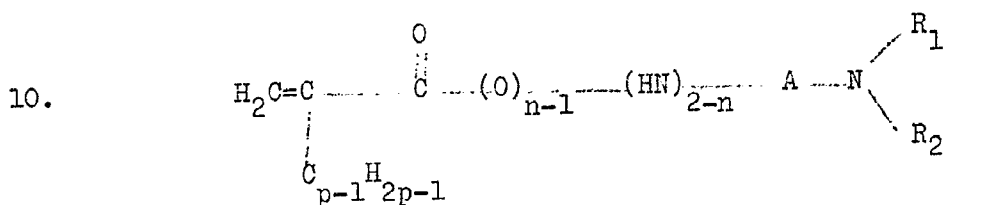
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 2977/67 del 1.3.67 y 904/68

5. del 22.1.68.

1. Procedimiento para preparar nuevos copolimerizados, caracterizado por copolimerizarse

a) compuestos básicos de la fórmula



donde

15. A significa un radical hidrocarburo que forma entre los heteroátomos un puente de 2 a 6 átomos de carbono,

R₁ y R₂ significan radicales hidrocarburos, eventualmente sustituidos, de 1 a 6 átomos de carbono; o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocí-

20.



clico,

mientras que

n y p significan cada uno un número entero por valor de 2 a lo sumo,

5. b) ácidos copolimerizables etilénicamente insaturados
y
c) monómeros distintos de a) y b), insolubles en agua y copolimerizables,
utilizando, respecto a la cantidad total de los monómeros,
10. de 15 a 30% del componente a), la cantidad del componente b) necesaria para la neutralización del componente a) y la diferencia, respecto al 100 %, del componente c).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, como componente b), ácidos monocarboxílicos o monosulfónicos copolimerizables, etilénicamente insaturados.
15.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por emplearse, como componente b), ácidos monocarboxílicos copolimerizables, insaturados.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que la cantidad del componente a) es de 17 a 27 %.
20.

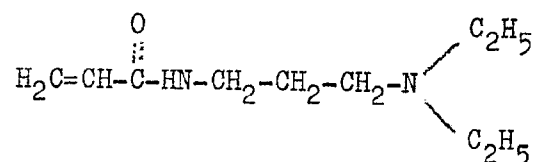
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones



3 y 4, caracterizado por emplearse como componente c) un éster alquílico de ácido metacrílico cuyo radical alquílico contiene de 1 a 8 átomos de carbono.

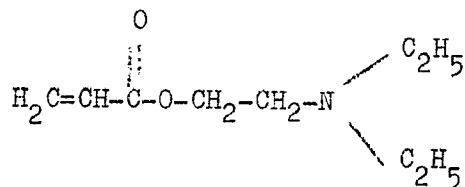
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado por emplearse, como componente a), gamma-dietilamino-propilamida de ácido acrílico, de la fórmula
- 5.

10.



y, como componente b), ácido metacrílico.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado por emplearse, como componente a), éster beta-dietilaminoetílico de ácido acrílico, de la fórmula
- 15.



20. y, como componente b), ácido acrílico.



8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado por efectuarse la polimerización en emulsión acuosa.

5. 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por efectuarse la polimerización en presencia de un emulgente cationactivo.

10. Procedimiento para preparar nuevos copolimerizados.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Febrero de 1968

p.a.


JAIME ISERN

ALMACÉN JOSÉ RODRIGUEZ