

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

-5 ENE. 1979

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | |
|---------|-----------------------|---------|
| (10) ES | (11) NUMERO | (12) AI |
| (21) | 471.862 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 19-7-78 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|---|--|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 817.404 | (32) FECHA 20 de julio de 1.977 | (33) PAIS U.S.A. |
| (37) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL B01J 3/08 J | (63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| (64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PERLAS ESFERICAS DE UN HIDROGEL INSOLUBLE EN AGUA, RETICULADO. | | |
| (71) SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY, AG. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza. | | |
| (72) INVENTOR (ES) Karl Friedrich Müller, Sonia Jaworiw Heiber, Walter Lawrence Plankl. | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| (74) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO. | | |

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de perlas esféricas, unitarias, con un tamaño hasta 5 mm de diámetro, que se componen de un hidrogel reticulado, insoluble en agua. Los hidrogeles de esta clase se obtienen por polimerización suspendida en solución acuosa concentrada de una sal en la que están contenidos un 95-30% en peso de un monómero monoolefínico (A) que se compone de como mínimo un 5% de un monómero de vinilo hidrófilo, sustituido por hidróxi, y un 5-70% en peso de un macrómero (B) di-olefínico, en posición final, como agente de reticulación, en presencia de un hidróxido de metal inorgánico, fuertemente ligador de agua, gelatinoso, insoluble en agua, como agente suspendedor bajo ausencia de alcalí en exceso. Los hidrogeles de esta clase se pueden emplear en múltiples formas para fines farmacéuticos e industriales. Las perlas esféricas presentan un grado de esponjamiento en agua de un 5 - 200%.

Los hidrogeles ya se han descrito desde el año 1956 (patente US 2.976.576), y desde esta fecha se han publicado un gran número de patentes que se basan en la obtención y empleo de hidrogeles que contienen preferentemente 2-hidroxietilmetacrilatos, y, en menor volumen, N-vinilpirrolidonas en forma característica estos hidrogeles son polímeros reticulados, esponjables en agua, que se obtienen por copolimerización de 2-hidroxietilmetacrilatos con una reducida cantidad de etilen- o butilendimetacrilatos. Estos compuestos mencionados se emplean como excipientes inertes, polímeros, para sustancias activas que son liberadas en forma lenta y controlables de estos excipientes. Tales sustancias pueden ser medicamentos, (patentes US n^{os}. 3.574.826; 3.577.512; 3.551.556; 3.520.949; 3.576.760; 3.641.237; 3.660.563); productos químicos agrarios

(patente US 3.576.760) o sustancias aromáticas (patentes US 3.567.118; 3.697.643). El empleo de estos hidrogeles para la obtención de capas anti-vaho en ambiente húmedo, implantados en el cuerpo y vendajes para heridas se han descrito en las
5 patentes US 3.577.516; 3.695.921; 3.512.183 y 3.674.901. También las lentes de contacto blandas ampliamente conocidas se fabrican de este material según las patentes US 3.488.111 y 3.660.545.

En el sector farmacéutico se encuentra el interés principal en la liberación lenta y controlada de medicamentos. Preparados de hidrogel conteniendo medicamentos se han descrito en forma de vendajes para heridas, implantados subcutáneos y dispositivos en la mucosa bucal, en el útero y en los injertos para ojos, y se obtienen con ayuda de complicados métodos de obtención. En el caso normal se vierte la solución monómero de un molde adecuado y se polimeriza en presencia de un catalizador que produzca radicales libres.
10
15

El empleo de los granulados de hidrogel conteniendo medicamentos en forma de aplicación oral ya ha sido propuesto en la patente US 3.551.556. En efecto es esta aplicación en la medicina una de las más útiles ya que de esta manera se hace posible la administración del medicamento oralmente ingerido a la sangre en forma fácilmente reproducible durante un período de varias horas. Esta aplicación elimina
20 las puntas de concentración derrochadoras y posiblemente peligrosas en la sangre y prolongan el mantenimiento de un nivel de medicamento preferente y eficaz en la sangre.
25

Para la obtención de granulados de hidrogel existen dos métodos.

30 1. Uno de los métodos consiste en la división en cubos o gra-

nulados de una lámina de hidrogel que se ha colado en forma convencional y tamizado según tamaños de partículas utilizables. Este método muestra distintas desventajas,

5 a) por ejemplo implica este método una polimerización en masa derrochadora de tiempo de grandes cantidades de material de partida en forma de láminas relativamente delgadas y

10 b) los productos finales se componen de partículas dentadas (o provistas de dientes), ásperas con gran superficie y aristas agudas que no solo desde el punto de vista estético se han de considerar inadecuadas, sino también para una liberación controlada de medicamentos ya que ésta depende de una proporción de difusión igualada y con ello también de un desarrollo de la forma de partículas igualadas con una superficie y volúmen bien definidos.

15 2. El segundo método para la obtención de granulados de hidrogel, que por lo demás es un método mejor, se efectúa por polimerización en suspensión. La polimerización en suspensión se efectúa suspendiendo una fase monómera líquida en un agente no disolvente bajo fuerte agitación (no miscible) y con
20 ayuda de un coloide protector como estabilizador y polimerizando la suspensión agitada obtenida en forma convencional. La polimerización se induce por calor o se induce catalíticamente con ayuda de radicales libres. Este método da perlas esféricas unitariamente conformadas en un procedimiento de
25 una sola etapa y se emplea principalmente en la obtención de poliestirenos, cloruros de polivinilo, poliacrilatos y acetatos de polivinilo. Un buen resumen del actual estado de la técnica figura en "Encyclopedie der Polymerwissenschaften und -technologie" editada por E. Farber, volumen 13, páginas 552-571
30 (1970), Interscience, New York. Las enseñanzas relevantes han

sido recogidas a base de referencias. En el caso de monómeros solubles en agua, que se emplean para la obtención de hidrogeles, tales como por ejemplo 2-hidroxietilmetacrilatos y N-vinilpirrolidona, se emplea como medio no soluble generalmente un líquido orgánico o una solución salina acuosa.

En la patente US 3.390.050 se describe la polimerización en suspensión de monómeros hidrosolubles en presencia de grandes cantidades de sustancias activas. Este procedimiento es, sin embargo, inadecuado para la obtención de perlas de hidrogel para medicamentos a administrar oralmente ya que es imposible purificar los polímeros obtenidos sin extraer por lixiviación los medicamentos.

La mayoría de las referencias de una polimerización en suspensión de un 2-hidroxietilmetacrilato señalar el aceite de silicona o un medio orgánico, tal como por ejemplo aceite mineral o xileno como fase insoluble (no miscible) (patentes US 3.567.118; 3.574.826; 3.575.123; 3.577.518; 3.578.822; 3.583.957). Estos procedimientos dan por lo general partículas con superficies porosas, incompletas, muy irregulares, que son inadecuadas para una utilización en la que la difusión como mecanismo de trabajo tiene un papel más importante que la adsorción y la desorción. Además de estos factores también la elaboración de los polímeros en escala industrial sería problemática. La polimerización de 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) en suspensión en presencia de un 0,5-2% de agentes reticulantes de cadena corta (un compuesto que generalmente se denomina "Hidron"), donde como medios se emplea una solución salina acuosa, se ha descrito en la patente US 3.689.634, no indicándose sin embargo un agente de suspensión como componentes imprescindiblemente necesarios de la receta.

Se puede demostrar sin embargo que sin tal agente de suspensión no se obtienen partículas o perlas utilizables sino solo grandes aglomeraciones del polímero.

5 A base del estado de la técnica es conocido que ciertos polímeros hidrosolubles, tales como por ejemplo polivinilpirrolidonas o celulosas hidroxietílicas son excelentes agentes de suspensión para una polimerización en suspensión. También es conocido que se pueden emplear ciertos compuestos inorgánicos de difícil solubilidad, tales como por ejemplo 10 sulfato de calcio, sulfato de bario, fosfato de calcio, fosfato de magnesio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.

El empleo de hidróxido de magnesio como estabilizadores de la suspensión para la polimerización de monómeros de vinilo se describen en la patente US 2.801.912, pero con 15 la indicación expresa de que ha de existir un exceso de iones alcalí o hidroxilo. El hidróxido de magnesio es ineficaz como estabilizador de la suspensión en ausencia de iones de hidroxilo (alcalí) en exceso.

Mientras el exceso de iones de alcali e iones 20 hidroxilo libres, provocados por el exceso de iones de alcali (mayor valor pH) en algunos sistemas de polimerización en suspensión no provoca reacciones secundarias perjudiciales, existen sin embargo muchos monómeros de vinilo, tales como por ejemplo ésteres de ácido acrílico, acetatos de vinilo y simi- 25 res, que están sometidos a hidrólisis indeseadas catalizadas por bases en tales sistemas con alto valor pH. En efecto es preferente realizar una polimerización de tales monómeros de vinilo bajo condiciones en caso dado neutras y no bajo las condiciones indicadas en la patente US 2.801.992.

30 Al emplear polímeros hidrosolubles como agente

de suspensión se ha descubierto que los granulados de hidrogel presentan formas muy irregulares y unas superficies muy porosas.

5 Las perlas conformadas unitariamente de esta manera tienen sin embargo un tamaño tan pequeño (por ejemplo <0,3 mm de diámetro) que no presentan ningún valor práctico para una liberación lenta de medios activos. Lo mismo vale para los agentes de suspensión inorgánicos, donde sin embargo se presenta adicionalmente un amontonamiento. De todos los
10 compuestos orgánicos solo los hidróxidos de metal gelatinosos insolubles dieron perlas regulares. En el caso de emplear poli-(2-hidroxietilmetacrilato) o también hidron se obtienen perlas de tamaño no aprovechable y de forma esférica no unitaria. Contrario a lo anteriormente indicado se obtienen en presencia de agentes de reticulación macrómeros, tal y como se describen en esta invención, perlas esféricas regulares, unitarias, de superficie suave hasta en un tamaño de 5 mm.
15

En el transcurso de estas investigaciones se ha descubierto sorprendentemente que la presencia simultánea de
20 como mínimo un 5% en peso de 2-hidroximetacrilato (HEMA) o de cualquier otro monómero de vinilo hidroxisustituido y como mínimo un 5% en peso de agentes de reticulación macrómero diolefínico en la mezcla de polimerización y en presencia de hidróxido de metal gelatinoso insoluble bajo ausencia de alcali
25 en exceso o de iones hidroxilo libres en el agente de suspensión acuoso permite la obtención de perlas esféricas unitarias hasta un diámetro de 5 mm. El agente de suspensión es una sal acuosa que disuelve el HEMA hasta un máximo de un 10%. El tamaño de partícula se puede controlar también fácilmente
30 por agitación. Velocidades de agitación lenta dan perlas gran-

des, velocidades de agitación más altas dan perlas más pequeñas.

Si bien el procedimiento de la presente invención se puede modificar mediante rápida agitación, obteniéndose perlas pequeñas ($< 0,3$ mm) no se conocen ningún otro procedimiento para obtener perlas unitarias con un diámetro superior a 0,3 mm que el de la presente invención. El tamaño de perlas preferente para una cesión controlable de los medicamentos orales se encuentra entre 0,6 mm y 1,5 mm. Algunas composiciones de hidrogel de esta invención son objeto de la patente US nº 581.065 aún pendiente.

El objeto de la presente solicitud es la elaboración de un procedimiento mejorado para la obtención de perlas de hidrogel esféricas, unitarias, hasta un tamaño de 5 mm de diámetro, que presentan un sin número de aplicaciones farmacéuticas e industriales.

Otro objeto de la invención es la obtención de perlas de hidrogel esféricas unitarias que se componen de polímeros reticulados, que se obtienen por polimerización en suspensiones en una solución salina acuosa conteniendo un 95-30% en peso de un monómero hidrofílico (A), compuesto de un 5-100% de un monómero de vinilo sustituido por hidróxi, y un 5-70% en peso de un macrómero (B) transversalmente reticulado, diolefínico, sustituido en posición final, y en presencia de un agente de suspensión, tal como por ejemplo hidróxidos de metal y sales de hidróxi metálicos inorgánicos, insolubles en agua, gelatinosos, fuertemente retenedores de agua, bajo ausencia de alcali en exceso.

El presente procedimiento comprende el empleo de hidróxidos inorgánicos gelatinosos especiales, de compuestos

transversalmente reticulados monómeros y monómeros sustituidos por hidróxi para la obtención de perlas esféricas, unitarias, de hasta 5 mm de diámetro. Cada uno de los tres componentes mencionados demostró ser inesperadamente necesario para la obtención de perlas con tamaños hasta 5 mm.

La presente invención se refiere especialmente a un procedimiento mejorado para la obtención de perlas esféricas, sensiblemente unitarias, hasta un tamaño de 5 mm de diámetro, de un hidrogel insoluble en agua, reticulado, obtenido por polimerización en suspensión de (A) 95-30% en peso del hidrogel procedente de un monómero monocolefínico, soluble en agua, o de una mezcla de estos monómeros hidrosolubles y de 0-70% en peso, referido a la cantidad total de los macrómeros, de monómeros monocolefínicos insolubles en agua, o de una mezcla de estos monómeros insolubles en agua, o de una mezcla de estos monómeros insolubles en agua, bajo la condición de que el hidrogel final no contenga más de un 60% en peso del compuesto monómero insoluble en agua, con (B) 5 hasta 70% en peso del hidrogel de un agente transversalmente reticulado, poliolefínico, en presencia de un iniciador de la polimerización en una solución concentrada, acuosa, de una sal inorgánica, consistiendo la mejora en que la polimerización se efectúa en suspensión con un monómero monocolefínico que contiene como mínimo un 5% en peso del monómero total de un monómero de vinilo hidrófilo, sustituido por hidroxilo, donde se emplea como medio de reticulación un macrómero poliolefínico con un peso molecular de 400-8000. Además se emplean un 0,01-5% en peso, calculado sobre el hidrogel, de un medio de suspensión, por ejemplo, de un hidróxido de metal o sal hidróxi metálica insoluble en agua, gelatinosa, fuertemente ligadora de

agua, bajo ausencia de alcali en exceso e iones hidroxilo libres.

La parte hidrófila del compuesto del hidrogel se obtiene por polimerización de un monómero monoolefínico soluble en agua, o de una mezcla de tales monómeros, que contiene como mínimo un 5% en peso de un monómero de vinilo sustituido por hidróxi y que contiene 0-70% en peso, y preferentemente como máximo 50% en peso de la cantidad total de los monómeros de uno o de una mezcla de estos monómeros insolubles en agua.

En este procedimiento se emplean como monómeros solubles en agua, sustituidos por hidróxi, derivados hidrosolubles del ácido acrílico y/o metacrílico, tales como por ejemplo éster de hidroxialquilo, donde el resto alquilo contiene 2-4 átomos de carbono, por ejemplo, éster de 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo ó 2,3-dihidroxi-propilo.

Otro grupo de ésteres sustituidos por hidróxi, hidrosolubles, del ácido acrílico o metacrílico son los ésteres de hidroxialquilo etoxilados y polietoxilados, tales como los ésteres de alcoholes de fórmula .



donde m representa 2 hasta 5 y n representa 1 hasta 20, ó los ésteres de alcoholes análogos, en los cuales una parte de la unidad de óxido etilénico está sustituida por unidades de óxido propilénico. Esteres adecuados son además, por ejemplo, los ésteres de 3-(dimetilamino)-2-hidroxi-propilo.

Otra clase de derivados adecuados de tales ácidos son sus amidas o imidas hidrosolubles que están sustituidos por grupos hidroxialquilo inferior, donde un resto alquilo inferior contiene 2-4 átomos de carbono, por ejemplo,

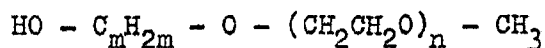
N-(hidroximetil)-acrilamida y -metacrilamida, N-(3-hidroxipropil)-acrilamida, N-(2-hidroxietil)-metacrilamida y N-[1,1-dimetil-2-(hidroximetil)-3-oxabutil]-acrilamida; los derivados de hidrazina solubles en agua, tal como por ejemplo las trialkilamino metacrilimidadas, por ejemplo, trimetilaminometacrilimida y dimetil-(2-hidroxipropil)-aminometacrilimida y los correspondientes derivados del ácido acrílico.

Además también son adecuados los monómeros hidrosolubles que para la polimerización necesita un comonómero, tales como por ejemplo los ésteres de hidroxialquilo del ácido maléico y fumárico, donde el resto alquilo lleva 2-4 átomos de carbono, tal como por ejemplo el di-(2-hidroxietil)-maleato y los hidroxialquilmaleatos alcoxilados, los hidroxialquilmonomaleatos, tales como por ejemplo, el 2-hidroxietilmonomaleato y el hidroxialquilmonomaleato alcoxilado con éteres de vinilo, ésteres de vinilo, estireno o en general monómeros que copolimerizen fácilmente con maleatos o fumaratos; los hidroxialquilviniléteres, tales como por ejemplo 2-hidroxietilviniléter, 4-hidroxibutilviniléter con maleatos, fumaratos o en general todos los monómeros que copolimerizan fácilmente con viniléteres.

Especialmente valiosos como monómeros hidrosolubles son los acrilatos y metacrilatos de hidroxialquilo, tales como por ejemplo 2-hidroxietilacrilato, 2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxipropil-acrilato, 2-hidroxipropil-metacrilato, 2,3-dihidroxipropil-metacrilato. Como monómero se puede considerar como más preferente el 2-hidroxietil-metacrilato.

Comonómeros solubles en agua, que no contienen grupos hidroxilo, son los ácidos acrílicos y metacrílicos y los alquiléteres de ésteres del hidroxialquilo polietoxilados,

tales como los ésteres de fórmula



donde m representa 2 hasta 5 n representa 4 hasta 20.

5 Son adecuados los ésteres y amidas de dialquilaminoalquilo, tales como por ejemplo el 2-(dimetilamino)-etilacrilato y -metacrilatos, así como también las amidas correspondientes.

10 Además entran en consideración las amidas sustituidas por grupos oxaalquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior, tales como por ejemplo la N-(1,1-dimetil-3-oxabutil)acrilamida; los derivados de hidrazina hidrosolubles, tales como por ejemplo las trialquilaminometacrilimidias, por ejemplo, trimetilamino-metacrilimida y los correspondientes derivados del ácido acrílico; los ácidos sulfónicos monoolefínicos y sus sales, tales como el etilen-sulfonato sódico, estireno-sulfonato sódico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropan-sulfónico; N-2-(dimetilamino)-etil-acrilamida y -metacrilamida, N-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil-metacrilamida.

20 Otra clase de monómeros solubles en agua son los derivados monoolefínicos de monómeros monocíclicos, heterocíclicos, nitrogenados, tales como por ejemplo N-vinilpirrol, N-vil-succinimida, N-vinil-2-pirrolidona, 1-vinil-imidazol, 1-vinil-indol, 2-vinil-imidazol, 4(5)-vinilimidazol, 2-vinil-1-metilimidazol, 5-vinil-pirazolina, 3-metil-5-isopropenil-pirazol, 5-metilenhidantoina, 3-vinil-2-oxazolidona, 3-metacrilil-2-oxazolidona, 3-metacrilil-5-metil-2-oxazolidona, 2- y 4-vinilpiridina, 5-vinil-2-metilpiridina, 1-óxido de 2-vinilpiridina, 2-isopropenilpiridina, 2- y 4-vinil-piperidina, 2- y 4-vinilquinolina, 2,4-dimetil-6-vinil-s-triazina, 4-acril-
30 morfolina. Es de destacar especialmente la N-vinil-2-pirrolidona.

Preferentes entre estos monómeros mencionados, que se pueden emplear en un volúmen de un 0-15% en peso de los monómeros totales son: el ácido acrílico, ácido metacrílico, 2-vinil-piridina, 4-vinil-piridina, 2-(dimetilamino)-etilmetacrilato, N-2-(dimetilamino)-etilmetacrilato, N-2-(dimetilamino)-etilmetacrilamida y estireno-sulfonato sódico.

Especialmente valiosos como monómeros hidrosolubles son el 2-hidroxietilacrilato, 2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxiopropilacrilato, 2-hidroxiopropilmetacrilato, 3-hidroxiopropilacrilato, 3-hidroxiopropilmetacrilato, 2,3-dihidroxiopropilacrilato, 2,3-dihidroxiopropilmetacrilato, N-vinil-2-pirrolidona y N-metilolacrilamida.

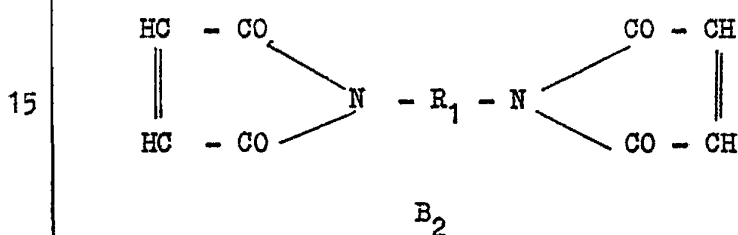
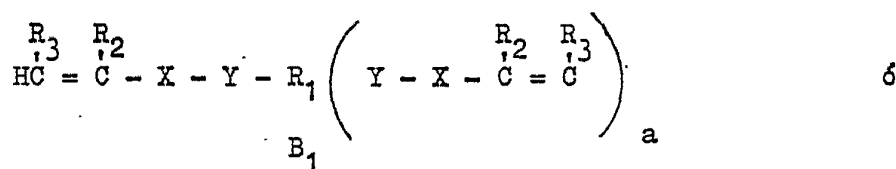
Es conocido que si se emplea una N-vinil-2-pirrolidona o cualquier otro monómero soluble en agua sin grupo hidroxilo, se hace emplear un segundo monómero con un grupo hidroxilo en compañía en el procedimiento de la presente invención.

Comonómeros hidrófobos adecuados, que se pueden incorporar en la mezcla de reacción son, por ejemplo, los monómeros olefínicos insolubles en agua, tales como los alquilacrilatos o -metacrilatos, donde el alquilo presente 1 hasta 18 átomos de carbono, por ejemplo, metil- y etilmetacrilato o -acrilato; los ésteres de vinilo derivados de ácidos alcancoxílicos con 1-5 átomos de carbono, por ejemplo, acetato de vinilo, propionato de vinilo o benzoato de vinilo; acrilonitrilo, estireno y vinilalquiléteres, donde el grupo alquilo de la cadena éter presenta 1-5 átomos de carbono, por ejemplo (metil-, etil-, propil-, butil- o amil)-viniléter.

Compuestos preferentes son los acrilatos o metacrilatos de alquilo donde el resto alquilo lleva 1 hasta 18 átomos de carbono. Otros compuestos preferentes son los vinil-

alquiléteres donde el resto alquilo lleva 1 hasta 5 átomos de carbono.

En los macrómeros (B) reticulados, poliolefínicos, en posición final, es la parte olefínica preferentemente un resto acilo de un ácido monocarboxílico o dicarboxílico alifático, inferior, α , β -mono-insaturado, o restos de viniloxi. Estas partes de vinilo están reticuladas por una cadena macromolecular con grupos éster, amida o uretano, repetidos, especialmente, sin embargo, grupos éter. El peso molecular de la cadena puede variar desde 400 hasta aproximadamente 8000, preferentemente entre 600 y 5000 y muy especialmente entre 1500 y 3000. Por lo tanto el componente (B) corresponde a las fórmulas



donde a significa 1 ó 2 y R_1 significa una cadena de policondensado con un peso molecular de aproximadamente 200 hasta 8000, que contiene restos hidrocarburo que están ligados por restos éter, éster, amida, uretano o úrea, R_2 significa hidrógeno, metilo o $-\text{CH}_2\text{COOR}_4$, donde R_4 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno o $-\text{COOR}_4$, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos R_2 ó R_3 sea hidrógeno, X significa Oxo, $-\text{COO}-$ ó $-\text{CONR}_5-$, donde R_5 significa hidrógeno o alquilo con hasta 5

átomos de carbono e Y significa un enlace directo o el resto $-R_6-Z_1-CO-NH-R_7-NH-CO-Z_2$ donde R_6 está enlazado con X y significa un resto alquileo ramificado o de cadena recta con hasta 7 átomos de carbono, Z_1 es oxo o $-NR_5$, Z_2 es Z_1 o un átomo de azufre y R_7 es el resto divalente de un diisocianato alifático, alicíclico o aromático, bajo la condición de que cuando X significa oxo Y no es un enlace directo y R_2 y R_3 significan hidrógeno. El símbolo a representa preferentemente 1.

En los compuestos de las fórmulas B_1 y B_2 significa R_1 especialmente una cadena de óxido polipropilénico o una cadena de óxido politetrametilénico, o una cadena que se compone de un bloque copolímero de óxido polietilénico-óxido polipropilénico, pero también puede significar una cadena derivada de ácidos dicarboxílicos, dioles, diaminas ó diisocianatos que se obtienen por procedimientos de policondensación conocidos. R_1 puede significar también una cadena conteniendo un polisiloxano. Los restos en posición final del compuesto de fórmula B_1 corresponden a las definiciones de R_2 y R_3 y, cuando X significa $-COO-$ ó $-CONR_5-$, el resto acilo se deriva del ácido acrílico o metacrílico o de los restos monoacídicos del ácido maléico, fumárico o itacóico, o de monoalquilésteres, de estos ácidos con alcoholes de cadena recta o ramificada con 1 hasta 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol diisobutílico o decanol, o, cuando X significa oxígeno, con el resto vinilóxi de viniléteres. Los compuestos de fórmula B_1 , donde Y es un enlace directo, son los diésteres de dioles macromoleculares, donde dos grupos dióxi están enlazados a la cadena de policondensado R_1 en posiciones enfrentadas en posición final o casi en posi-

ción final, con ácidos α, β -insaturados. Tales diésteres se pueden obtener de los mencionados dioles macromoleculares por procedimientos de acilación conocidos empleando derivados funcionales reactivos de ácidos adecuados, por ejemplo, cloruro de ácido acrílico o metacrílico, o de monoalquilésteres de ácido maléico, fumárico o itacóico. Los compuestos de fórmula B_1 con el grupo amida X son diamidas, que se obtienen de diaminas macromoleculares por procedimientos de acilación conocidos, por ejemplo, empleando los cloruros o anhídridos de ácido arriba mencionados. Las diaminas macromoleculares se obtienen, por ejemplo, de los correspondientes dioles macromoleculares con la cantidad dos veces molar de alquilenimina, tal como por ejemplo propilenimina. Los ácidos bis-maleinamídicos macromoleculares se obtienen según la reacción descrita empleando anhídrido de ácido maléico como agente de acilación para las diaminas macromoleculares bajo calentamiento o reacción con agentes deshidratantes para la obtención de compuestos bis-maleinimídicos macromoleculares de fórmula B_2 . En estos compuestos puede R_1 ser, por ejemplo, una de las cadenas de policondensado macromoleculares que se mencionan como componentes de los compuestos según la fórmula B_1 .

Según la definición de la fórmula B_1 Y puede ser además un resto bivalente $-R_6-Z_1-CONH-R_7-NH-CO-Z_1$. Aquí R_6 significa, por ejemplo, metileno, propileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, neopentileno, (2,2-dimetiltrimetileno), 2-hidroxitrimetileno, 1,1-dimetil-2-(1-oxo-etil)-trimetileno ó 1-(dimetilenaminometil)-etileno y, especialmente, etileno. El resto divalente R_7 se deriva de un diisocianato orgánico y es un resto alifático, tal como alquileno, por ejemplo, etileno, tetrametileno, hexametileno, 2,2,4-trimetilhexametileno, 2,4,4-

trimetilhexametileno, fumaroidietileno ó 1-carboxipentametileno; un resto cicloalifático, por ejemplo, 1,4-ciclohexileno o 2-metil-1,4-ciclohexileno; un resto aromático, tal como m-fenileno, p-fenileno, 2-metil-m-fenileno, 1,2-, 1,3-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,7-naftileno, 4-cloro-1,2- y 4-cloro-1,8-naftileno, 1-metil-2,4-, 1-metil-2,7-, 4-metil-1,2-, 6-metil-1,3- y 7-metil-1,3-naftileno, 1,8-dinitro-2,7-naftileno, 4,4'-difenileno, 3,3'-dicloro-4,4'-difenileno, 3,3'-dimetoxi-4,4'-difenileno, 2,2'-dimetil- y 3,3'-dimetil-4,4'-difenileno, 2,2'-dicloro-5,5'-dimetoxi-4,4'-difenileno, metilen-di-p-fenileno, metilen-bis-(3-clorofenileno), etilendi-p-fenileno ó hidroxidifenileno.

Cuando en la parte de la fórmula B_1 el símbolo Y no es un enlace directo R_6 deberá estar siempre enlazado con X.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula B_1 donde Y significa el resto divalente mencionado son bis-viniléteres cuando X significa oxígeno, o bis-acrilatos, bis-metacrilatos, bis-maleatos, bis-fumaratos y bis-itaconatos, cuando X es $-COO-$ ó $-CONR_5$.

R_1 se deriva especialmente de dioles macrómeros y diaminas con un peso molecular de 200-8000.

Dioles macrómeros adecuados son los dioles de óxido polietilénico con un peso molecular 500-3000, dioles de óxido polipropilénico con un peso molecular de 500-3000, dioles de óxido poli-n-butilénico con un peso molecular de 500-3000, dioles de poli-(óxido etilénico de bloque-co-óxido propilénico) con un peso molecular de 500-3000, donde la indicación del porcentaje de las unidades de óxido etilénico puede variar entre un 10 y 90%, o los poliésterdioles con un peso mo-

lecular de 500-3000, que se obtienen según los métodos conocidos de la policondensación de dioles y ácido dicarboxílico, tal como por ejemplo de propilenglicol, etilenglicol, butan-
diol o 3-tia-pentandiol y ácido adípico, ácido tereftálico,
5 ácido ftálico o ácido maléico, que también pueden contener
dioles macrómeros de los tipos de poliéter arriba mencionados.

Dicho en forma general, para esta finalidad es adecuado cualquier diol de un peso molecular 500-3000, que se pueda obtener por vía de policondensación de dioles, dia-
10 minas, diisocianatos o ácidos dicarboxílicos y contienen grupos éster, úrea, uretano o amida como miembros de enlace.

En igual forma adecuada son las diaminas con un peso molecular de 500-4000, especialmente los bis-aminopropiléteres de los dioles arriba mencionados, tales como por
15 ejemplo, los bis-3-aminopropiléteres del óxido polietilénico y del diol del óxido polipropilénico.

Una forma de ejecución preferente del procedimiento de la presente invención consiste en el empleo de un macrómero (B), donde R_1 significa una cadena de óxido polietilénico, óxido polipropilénico u óxido politetrametilénico con
20 un peso molecular de 600-4000.

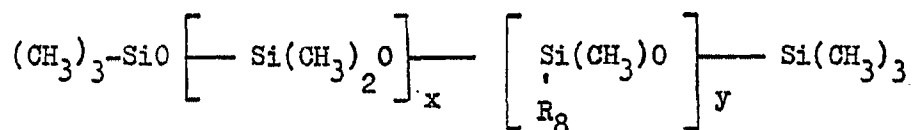
Otra forma de ejecución preferente del presente procedimiento consiste en el empleo de un macrómero (B) donde R_1 significa una cadena que se obtiene por condensación de un
25 ácido dicarboxílico alifático, alicíclico o aromático o de un diisocianato correspondiente con un diol alifático o diamina.

Los macrómeros (B) preferentes se componen de glicoles de polialquilenéteres, especialmente glicoles de óxido de politetrametileno con un peso molecular de unos 600 hasta
30 unos 4000, primeramente saturados con 2,4-tolueno-diisocianato

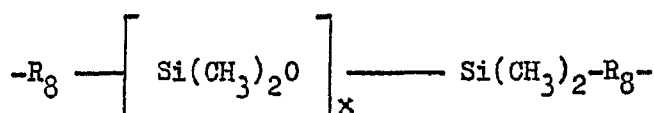
o isofofondiisocianato y con 2 moles de un acrilato o metacrilato de hidroxialquilo saturado en posición final, donde "alquilo" significa un resto con 2-4 átomos de carbono.

5 Especialmente valioso es el macrómero (B) de glicol de óxido politetrametilénico del peso molecular desde unos 1500 hasta 3000, donde el metacrilato de hidroxialquilo significa el metacrilato de 2-hidroxietilo.

10 Otros macrómeros (B₁) preferentes son aquellos donde R₁ se deriva de un polisiloxano que contiene dioles, trioles o ditioles, y tiene un peso molecular de 400-8000. Estos polisiloxanos di- o polifuncionales pueden mostrar dos estructuras diferentes:



6



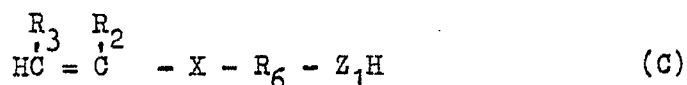
15 donde R₈ significa una cadena alquilo recta o ramificada con 1-7 átomos de carbono o un grupo $-(\text{CH}_2\text{CHO})_n$ donde n es 1

hasta 20, R₉ significa hidrógeno o metilo y X representa un número de 3 hasta 120 e Y de 2 ó 3.

20 Estos macrómeros de polisiloxano se saturan preferentemente en posición final con isofofondiisocianato ó 2,4-toluenodiisocianato y se hacen reaccionar con un exceso de 2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxietilacrilato ó 2-hidroxipropilacrilato.

Los compuestos de fórmula B₁ donde Y significa un

resto divalente $-R_6Z_1CONHR_7-NH-CO-Z_2-$ se obtienen en una reacción de dos etapas haciendo reaccionar primeramente dioles macromoleculares o diaminas, por ejemplo, compuestos que tienen dos grupos hidroxilo o amino en la cadena de policondensado, R_1 en posición enfrentada final o casi final, con una cantidad como mínimo dos veces molar de diisocianatos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, que contienen grupos isocianato que están enlazados al resto R_7 , y, en segundo lugar, los diisocianatos macromoleculares así obtenidos con un compuesto de fórmula



donde R_2 , R_3 , X , R_6 y Z_1 tienen los significados arriba indicados para B_1 .

Cuando X significa oxígeno entonces (C) significa un éter de vinilo que contiene un átomo de hidrógeno activo, tal como por ejemplo un hidroxialquilviniléter o un aminoalquilviniléter. Cuando X significa el grupo $-COO-$ ó $-CONR_5$ entonces (C) es un acrilato, metacrilato, maleato, fumarato, itaconato o una amida correspondiente, que contienen un átomo de hidrógeno activo en el grupo alquilo.

Los dioles macromoleculares o diaminas se emplean preferentemente en un pequeño exceso. Por ejemplo asciendo la proporción entre los grupos isocianato y los grupos hidroxilo o amino en la primera etapa de la síntesis de los macrómeros como mínimo a 1:1, preferentemente, sin embargo, como mínimo a 1:1,05. Cuando el compuesto de fórmula (C), que se emplea en la segunda etapa de la síntesis del macrómero, es idéntico al monómero hidrófilo de fórmula (A), entonces se puede emplear un gran exceso de este compuesto, de manera que

la solución del macrómero B₁ que se forma se puede emplear disuelta o dispersada en el compuesto C por vía directa para la obtención del hidrogel definitivo.

5 La síntesis del macrómero B se realiza en forma adecuada en un margen de temperaturas entre unos 20 y 100°C. Preferentemente se mantiene la temperatura en la zona entre 30-60°C. La transformación del grupo isocianato se sigue por espectroscopia infrarroja o titración.

10 Diisocianatos preferentes para la obtención de los macrómeros son el 2,4-toluenodiisocianato o el isoforondiisocianato. Una cadena de glicol de óxido politetrametilénico, que en posición final está dotada de 2,4-toluen-diisocianato se encuentra en el mercado bajo el nombre "Adiprene" de la firma Dupont. El 2,4-tolueno-diisocianato y el isoforondiisocianato se obtienen también en el mercado.

15 Otro procedimiento para la obtención de macrómeros consiste en hacer reaccionar prepolímeros provistos de un hidroxilo en posición final, tal como por ejemplo óxido polibutilénico u óxido polipropilénico con cloruro acrilófico, 20 cloruro metacrilófico o anhídrido de ácido maléico, formandose un macrómero sin compuestos uretano reticulantes, tal como por ejemplo un macrómero de fórmula B₂ ó B₁ donde Y significa un enlace directo.

25 En la síntesis a continuación se disuelve el macrómero en los monómeros o bien se diluye con monómeros para obtener la mezcla polimerizable definitiva.

30 Esta mezcla de monómeros-macrómeros se puede componer hasta un 95-30% en peso de monómeros de vinilo monoolefínicos que deben contener como mínimo un 5% de un monómero de vinilo hidrosoluble, sustituido por un grupo hidroxilo y, además,

puede contener un 0-20% de un monómero de vinilo insoluble en agua. Preferentemente contiene sin embargo un 20-100% de un monómero de vinilo sustituido por hidróxi y un 0-40% de un monómero de vinilo insoluble en agua, especialmente, sin embargo, un 40-100% de un monómero de vinilo sustituido por hidróxi y ningún monómero insoluble en agua. B es un macrómero poliolefinico en posición final conteniendo un 5-70% en peso como agente reticulador. La cantidad del macrómero asciende preferentemente a un 15-100%, teniendo especial preferencia la cantidad de un 25-45%.

El procedimiento mejorado de la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de perlas de hidrogel esféricas, unitarias, con un diámetro de hasta 5 mm, con ayuda de la polimerización en suspensión de una mezcla de monómeros (A)- macrómeros (B) como arriba descrito. La polimerización en suspensión se efectua en un medio que se compone de una solución acuosa de una sal inorgánica, soluble en agua, en la que se ha suspendido como agente de suspensión un hidróxido de metal o sal de hidróxido de metal inorgánico, gelatinosa, insoluble en agua, fuertemente ligadora de agua, bajo ausencia de alcali en exceso o iones hidroxilo libres.

La polimerización libre de radical se inicia mediante un catalizador que puede producir radicales peróxi o alquilo libres en concentración suficientemente alta para provocar la polimerización del monómero de vinilo empleado a la temperatura de síntesis. Estos catalizadores son, preferentemente catalizadores de peróxido ó azóicos que muestran un tiempo de valor medio de como mínimo 20 minutos a la temperatura de polimerización. Ejemplos de catalizadores adecuados

son dicarbonatos de peróxido de diisopropilo, peroctoato de terc.-butilo, peróxido de benzoilo, peróxido de decanoilo, peróxido de lauroilo, peróxido de ácido succínico, peróxido de metil-etilcetona, peroxiacetato de terc.-butilo, peróxido de propionilo, peróxido de 2,4-diclorobenzoilo, peroxipivalato de terc.-butilo, peróxido pelargonílico, 2,5-dimetil-2,5-bis(2-etilhexanoil-peróxi)-hexano, peróxido p-clorobenzofílico, peróxibutirato terc.-butílico, ácido terc.-butil-peroximaléico, terc.-butil-peroxoisopropilcarbonato, bis-(1-hidroxi-ciclohexil)-peróxido; los compuestos azóicos son: 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo, 2,2'-azo-bis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), 1,1'-azo-bis-(ciclohexancarbonitrilo), 2,2'-azo-bis-(2,4-dimetil-4-metoxivaleronitrilo).

La cantidad de catalizador varía entre 0,01 - 1% en peso del monómero (A) y del macrómero (B), preferentemente asciende la cantidad del catalizador sin embargo entre 0,03-0,3% en peso.

La polimerización se realiza en forma de gotitas de monómero-macrómero, que son insolubles en solución acuosa salina. Las gotitas se estabilizan por la presencia de agentes de suspensión que evitan una coagulación. El tamaño de las gotitas y consecuentemente con ello el tamaño de las perlas de hidrogel se determina por la velocidad de agitación. Una rápida agitación conduce por lo general a perlas más pequeñas, mientras una agitación lenta conduce a perlas mayores que, sin embargo, bajo ausencia de un hidróxido de metal gelatinoso como agente de suspensión se obtienen en forma no unitarias e irregulares.

El hidróxido de metal o la sal de hidróxido metálico gelatinosa se disuelve al final de la polimerización en

suspensión mediante adición de un ácido, por ejemplo, de ácido clorhídrico. Las perlas de hidrogel se aíslan por filtración.

5 El procedimiento se realiza normalmente en un reactor que esté dotado de refrigerador de reflujo, paso para nitrógeno, regulador térmico y, extraordinariamente importante, con un agitador de forma especial que permita una buena mezcla a velocidad baja. Preferentemente se emplean en el laboratorio los agitadores de vidrio de ancla que están conectados con un motor agitador cuya velocidad sea fácilmente regulable. Para una síntesis típica se introduce la solución acuosa de la sal primeramente en el recipiente de reacción con una sal de magnesio o de aluminio soluble. La solución se calienta entonces a la temperatura de polimerización y el hidróxido de metal gelatinoso se precipita entonces mediante adición de una cantidad calculada de una base acuosa. Después de esta etapa, si es necesario, se estrangula la velocidad de agitación para obtener perlas de tamaño dado. Velocidades más bajas conducen a perlas mayores y velocidades más altas a perlas más pequeñas. La mezcla de monómeros-macrómeros, que ya contiene el catalizador disuelto, es agregada y la reacción se mantiene a temperatura y velocidad de agitación constante como mínimo durante tres horas. Después se calienta bajo reflujo durante una hora a 100°C. Durante todo el tiempo de reacción se mantiene un envolvente de nitrógeno (atmósfera de nitrógeno). La mezcla de reacción se enfria entonces a temperatura ambiente y se agrega suficiente ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético o ácido mineral, para disolver el hidróxido de metal. Las perlas se separan entonces por filtración, se lavan del agua salina superficial y después se reblandecen en

10

15

20

25

30

agua o alcoholes para extraer los monómeros no reaccionados. Después del secado se pesan las perlas, se determina el tamaño de partículas y la distribución de los distintos tamaños de partícula por tamizado. El grado de esponjamiento (DS) se determina a continuación en distintos disolventes. Muchas etapas de este procedimiento muy general se pueden modificar para adaptarlas a las exigencias específicas de los productos. Por ejemplo, se puede efectuar la precipitación del agente de suspensión después de agregar la mezcla de monómeros-macrómeros y se pueden agregar por ejemplo monómeros continuamente durante la polimerización. Los monómeros empleados pueden ser los mismos durante todo el procedimiento o también se pueden cambiar con el resultado de obtener perlas de composición heterogénea.

La fase acuosa no disolvente en el procedimiento de la presente invención es una solución salina acuosa. Teóricamente puede ser cualquier sal inorgánica soluble en agua en una concentración de un 5-25% en peso; en la práctica se emplea sin embargo un cloruro o sulfato, económico, comercial, de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, cloruro sódico, sulfato potásico, cloruro de magnesio y sulfato de magnesio. Estos se pueden emplear individualmente o también como mezcla en una concentración que se aproxime al límite de solubilidad en agua. Como sal preferente se emplea cloruro sódico o sulfato sódico en concentraciones que se encuentran entre un 5%, preferentemente sin embargo entre un 10% en peso y un 15% en peso, Como regla general vale que, contra mayor sea la concentración de sal menor es la cantidad de monómeros hidrosolubles que están disueltas en la fase acuosa y simultáneamente más unitaria será la perla esférica de hidrogel. Con especial preferencia se emplea cloruro sódico en una concentración de

un 20% en agua.

La proporción entre la fase acuosa y la fase monómeros-macrómeros varia visto volumétricamente entre 2:1 y 15:1. Para un polímero con alto grado de esponjamiento la proporción deberá ser grande y con un grado de esponjamiento menos destacado pequeña, preferentemente entre 2,5:1 hasta 3:1.

La esencia del procedimiento de la presente invención consiste en un sistema de suspensión extraordinariamente eficaz que se compone de un hidróxido de metal inorgánico, insoluble en agua, gelatinoso, fuertemente ligador de agua, o de una sal de hidróxido de metal bajo ausencia de un exceso de alcali o libre de iones hidroxilo, de un macrómero (B) y de una reducida cantidad (como mínimo un 5%) de un monómero de vinilo hidróxi-sustituido. Como átomos de metal preferente entra en consideración uno con valencias estables, de manera que no se presenten reacciones de oxidación/reducción. Preferentemente entran en consideración para ello el magnesio, aluminio y circonio.

Los hidróxidos de metal empleados como agentes de suspensión en el presente procedimiento se obtienen agregando a una solución acuosa de una sal metálica hidrosoluble (cloruro, nitrato, sulfato, etc) alcali en una cantidad que, sin embargo, no sobrepase la cantidad estequiométrica que es necesaria para la formación del hidróxido de metal o de una sal de hidróxido metálico, donde no todas las valencias del ión metal están saturadas con grupos hidroxilo. Una sal de hidróxido de metal de éstas es, por ejemplo, hidroxiclорuro de aluminio o hidroxiclорuro de magnesio. La estructura exacta de un precipitado gelatinoso insoluble en agua preparado de

esta manera no se puede determinar con exactitud, pero los compuestos de esta clase se pueden emplear con extraordinaria eficacia como estabilizadores de la suspensión.

5 Es importante que el hidróxido de metal sea de carácter fuertemente ligador de agua, tal y como es apropiado en la formación de un gel voluminoso. Las sales u óxidos cristalinas, fuertemente insoluble, que generalmente se emplean como medios de suspensión, por ejemplo, para la producción de perlas de poliestireno o cloruro de polivinilo, son total-
10 mente inadecuadas, en la obtención de perlas unitarias y grandes de polímeros que se han obtenido de 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) o de N-vinil-2-pirrolidona.

De este efecto estabilizador parece ser responsable la fuerte superposición del enlace de hidrógeno entre el
15 grupo hidróxi del HEMA, agua y del grupo hidroxilo del hidróxido. La selección del hidróxido de metal se hará solamente teniendo en consideración si se puede precipitar o no un precipitado gelatinoso voluminoso en el medio acuoso. Por ejemplo se emplearan para el presente procedimiento como agen-
20 tes de suspensión los hidróxidos de metal del magnesio, aluminio, circonio, hierro, níquel, cromo, zinc, plomo, calcio, cobalto, cobre, estaño, galio, manganeso, estroncio, bario, uranio, titanio, lantano, torio y cerio.

Los hidróxidos de ciertos metales de transición
25 tales como por ejemplo manganeso, hierro y cromo son excelentes medios de suspensión, pero sin embargo no son los hidróxidos de la selección ya que pueden entrar en conflicto con la polimerización libre de radical por reacciones de transferencia de electrones. También el color propio evita su utilización,
30 ya que éste es indeseado en las perlas de hidrogel.

5 Como agente de suspensión preferente vale el hidróxido de magnesio o de aluminio bajo ausencia de iones de alcali o de hidroxilo libre en exceso. La cantidad del agente de suspensión varia entre 0,01-5% en peso (referido al hidrogel) de hidróxidos de metal gelatinosos, insolubles en agua.

10 El agente de suspensión se prepara preferentemente in situ agregando una cantidad preescrita de base acuosa, normalmente lejía sódica 1-n (a la solución acuosa de la sal metálica) tal como por ejemplo magnesio, aluminio, níquel, etc. En general se pueden emplear el cloruro de magnesio, sulfato de magnesio y sulfato de aluminio o cualquier otra fuente que ceda iones magnesio⁺⁺ ó aluminio⁺⁺⁺.

15 Los monómeros en este procedimiento son productos comerciales normales como en el caso de las sales inorgánicas para la obtención de los hidróxidos de metal como agentes de suspensión.

20 El grado de esponjamiento (DS) en agua se determina dejando esponjar una determinada cantidad en peso de perlas hasta que se presente un equilibrio; se pesan las perlas esponjadas y las perlas secadas.

$$\text{Grado de esponjamiento DS} = \frac{\text{Peso de la sustancia esponjada} - \text{Peso de la sustancia secada}}{\text{Peso de la sustancia secada}} \times 100$$

25 El tamaño medio de las partículas (M.P.S.) se indica como el número en milímetros en el cual la línea de distribución de la granulometría obtenida por tamización de la cantidad total de la esfera a través de una serie de tamices con tamaños de malla de 8-50 mesh, corta la línea del 50%.

30 Los ejemplos siguientes se mencionan solo con el fin de dar una aclaración y no significa en forma alguna una

limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1.-

5 Un matraz de material sintético de 1000 cc de capacidad, de pared lisa, se dota de un refrigerador de reflujo, tubo de alimentación de nitrógeno, termómetro, conectado con un regulador térmico, una rejilla separadora y un agitador del tipo ancla, que se acciona por un motor regulable. Durante toda la reacción se conduce a través una lenta corriente de nitrógeno.

10 En el matraz se introducen 360 g de una solución acuosa al 20% (por ciento en peso) de cloruro sódico y 23,0 g de hexahidrato de cloruro de magnesio sólido. La solución se calienta lentamente bajo rápida agitación a 80°. A esta solución se agregan, gota a gota, 123 cc (0,123 moles) de una lejía sódica 1-n, obteniéndose en el matraz de reacción un precipitado fino, gelatinoso, de hidróxido de magnesio.

15 Después de haber agregado la cantidad total de lejía sódica se reduce la velocidad de agitación a 150 revoluciones/minuto y se agrega una mezcla del monómero (A) y macrómero (B), donde se han disuelto 0,2 g de peroctoato terc.-butílico como catalizador inicial para la obtención de los radicales libres. La mezcla del monómero y macrómero se prepara disolviendo 60 g (unos 0,024 moles) de un glicol de óxido politetrametilénico (peso molecular medio 2000), do-

20 tado en posición final de isoforondiisocianato, en 140 g (1,08 moles) de metacrilato 2-hidroxietílico (HEMA) y haciendo reaccionar durante 72 horas a temperatura ambiente.

25 Después de este período de reacción se demuestra la desaparición de los grupos isocianato en posición final

30 por la desaparición de las bandas características espectrales

infrarrojo en 2270cm^{-1} (característico para el grupo isocianato).

La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 150 revoluciones/minuto durante 3 horas a 80° . A continuación se eleva la temperatura durante una hora a 100° , se enfría a temperatura ambiente y a continuación se agregan 10 cc de ácido clorhídrico concentrado para disolver el hidróxido de magnesio como medio de suspensión. La mezcla de reacción se filtra a través de una tela muy fina (tela para la preparación de queso) y las perlas así aisladas se lavan con 2000 cc de agua y se introducen durante la noche en 500 cc de etanol para retirar los monómeros que quedaron. Las perlas obtenidas se filtran a través de un saco preparado de tela de poliéster. El saco cosido se seca con el contenido en un secador de ropa. Se obtienen perlas esféricas, unitarias, en un rendimiento de 193 g (96,5% de la teoría) con un diámetro medio de $1,02 \pm 0,3$ mm que presenta un grado de esponjamiento en agua de un 37% ($DS_{\text{H}_2\text{O}}$).

EJEMPLOS 2 hasta 4.-

Se emplea el mismo procedimiento como descrito en el ejemplo 1 pero se varía la proporción entre los monómeros (A) y macrómeros (B).

| Ejem- plo | % HEMA (% en peso) | % macrómero (B) (% en peso) | Tamaño medio (mm) de las perlas | $DS_{\text{H}_2\text{O}}$ Grado de esponja- miento |
|--------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2 | 90 | 10 | 0,48 | 51 |
| 1 | 70 | 30 | 1,02 | 37 |
| 3 | 60 | 40 | 1,19 | 24,3 |
| 4 | 40 | 60 | 2,05 | 15,0 |

Parece ser que con condiciones de reacción iguales al aumentar la cantidad de macrómeros (B) también aumenta

el tamaño medio de las perlas y disminuye el grado de esponjamiento (DS_{H_2O}).

EJEMPLOS 5 hasta 13.-

5 Empleando el mismo procedimiento como descrito en el ejemplo 1, pero con distintas velocidades de agitación y empleando diferentes mezclas de HEMA y N-vinilpirrolidona (NVP) como monómero (A) con los macrómeros (B), se obtienen perlas de hidrogel como descritas más abajo.

| 10 | Ejem- plo | Veloci- dad de agita- ción r.p.m. | % HEMA (A) | % NVP (A) | % macrómero (B) | Tamaño medio de las perlas (mm) | Grado de esponja- miento DS_{H_2O} |
|----|--------------|---|---------------|--------------|--------------------|---------------------------------------|---|
| | 5 | 150 | 47,5 | 5 | 47,5 | 1,1 | 21 |
| | 6 | 110 | 54 | 10 | 36 | 1,1 | 36 |
| | 7 | 150 | 34 | 15 | 51 | 1,3 | 24 |
| | 8 | 110 | 40 | 20 | 40 | 1,2 | 36 |
| | 9 | 100 | 55 | 25 | 20 | 1,0 | 57 |
| | 10 | 100 | 35 | 45 | 20 | 1,2 | 103 |
| 15 | 11 | 110 | 35 | 25 | 40 | 1,4 | 40 |
| | 12 | 120 | 10 | 75 | 15 | 1,5 | 212 |
| | 13 | 110 | 30 | 25 | 45 | 1,3 | 36 |

20 Una elevación de la cantidad de NVP en el hidrogel produce una elevación del grado de esponjamiento bajo mantenimiento de todas las demás condiciones de polimerización.

También si las composiciones de los ejemplos 1, 6, 8 y 13 se registran en disposición de triángulos sobre papel milimetrado, registrándose las distintas coordenadas como % de NVP, % de HEMA y % de macrómero se obtiene una línea rec-
25 ta que indica una composición de igual grado de esponjamiento. El mismo grupo de ejemplos señala también que un incremento del contenido en NVP tiene como consecuencia un crecimiento del tamaño medio de las partículas.

EJEMPLOS 14 hasta 19.-

30 Empleando el mismo procedimiento como descrito en

el ejemplo 1, pero utilizando macrómeros (B), diferentemente sustituidos, que se derivan de glicoles de óxido politetrametilénico, que están saturados en posición final con isoforon-diisocianato (IPDI) se obtienen perlas de hidrogel de las siguientes propiedades:

5

| Ejem- plo | %HEMA (% en peso) (A) | %NVP (% en peso) (A) | Dioles saturados en posición fi- nal con IPDI | % en peso | Tamaño medio de las per- las (mm) | DS _{H₂O} (%) |
|--------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--------------|--|-------------------------------------|
| 14 | 36 | 10 | óxido polipro- pilénico (peso molecular:1165) | 54 | 2,5 | 20,2 |
| 15 | 55 | - | óxido polipro- pilénico (peso molecular:1950) saturado con etoxi | 45 | 3,1 | 31,8 |
| 16 | 60 | - | óxido polieti- lénico (peso molecular:1570) | 40 | 1,8 | 86,3 |
| 17 | 36 | 10 | Pluronic L-64 | 54 | 3,5 | 85,6 |
| 18 | 60 | - | Pluronic L-42 | 40 | 2,0 | 33,5 |
| 19 | 60 | - | Adipato polie- tilénico (peso molecular 1900) | 40 | 2,1 | 14,4 |

10

15

20

Pluronic: óxido polipropilénico polietoxilado

L-64: Peso molecular 3490; PPO/PEO = 21/20 unidades

L-42: peso molecular 2020; PPO/PEO = 30/40 unidades

EJEMPLO 20.-

25

Empleando el mismo proceso de trabajo como descrito en el ejemplo 1 se emplean 3,15 g (0,005 moles) de hexadecahidrato de sulfato de aluminio en lugar del hexahidrato de cloruro de magnesio y 31 cc (0,031 moles) de lejía sódica 1-n para la obtención del hidróxido de aluminio como agente de suspensión.

30

La mezcla de los monómeros (A) y macrómeros (B) se prepara disolviendo 96 g de glicol de óxido politetrameti-

lénico (peso molecular medio unos 2000) que en posición final está saturado con isoforondiisocianato, en 64 g de 2-hidroxietilmetacrilato y 40 g de ácido acrílico y neutralizando y ésta cada ión hidróxi libre antes de que comience la polimerización.

Se obtienen perlas esféricas unitarias que tienen un diámetro medio de $1,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ en un rendimiento de 180 g (90% de la teoría). El grado de esponjamiento depende del pH obteniéndose a un pH de 3 un grado de esponjamiento de 65,4 y a un pH de 8 uno de 75,8%.

EJEMPLO 21.-

Empleando el mismo proceso de trabajo como descrito en el ejemplo 1 se emplean sin embargo 0,2 g de azobisisobutironitrilo en lugar de peroctoato terc.-butílico como catalizador de iniciación para la catálisis de peróxi.

La mezcla de monómeros (A) y macrómeros (B) empleada se obtiene disolviendo 84 g de glicol de óxido politetrametilénico (peso molecular medio 2000), saturado en posición final con isoforondiisocianato, en 56 g de 2-hidroxietilmetacrilato y 60 g de N-(2-dimetilamino)-etilmetacrilato.

Se obtienen 193 g de perlas esféricas unitarias (rendimiento 96,5% de la teoría) con un diámetro medio de $1,02 \pm 0,4 \text{ mm}$. El grado de esponjamiento depende del pH obteniéndose los siguientes valores: $DS_{\text{pH}3} 83,2\%$ y $DS_{\text{pH}8} 71,1\%$.

EJEMPLO 22.-

Empleando el modo de trabajo descrito en el ejemplo 1, empleando sin embargo en lugar de 140 g de 2-hidroxietilmetacrilato una mezcla de 40 g de 2-hidroxietilmetacrilato y 100 g de 3-hidroxipropilmetacrilato, se obtienen perlas esféricas unitarias en un rendimiento de 193 g (96,5% de la teoría)

con un diámetro medio de $1,02 \pm 0,3$ mm y un grado de esponjamiento en agua de DS_{H_2O} de un 37,9%.

EJEMPLO 23.-

5 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se preparan perlas de hidrogel disolviendo como mezcla de monómeros-macrómeros 24 g de glicol de óxido politetrametilénico (peso molecular 2000) que está saturado en posición final con isoforondiisocianato, en 42 g de 2-hidroxiethylmetacrilato, 54 g de N-vinil-2-pirrolidona y 80 g de metacrilato de glicolmetoxipoliethylénico, que en promedio contiene 9 unidades etoxi. Se obtienen perlas redondas unitarias con un diámetro medio de 0,72 mm y un grado de esponjamiento (DS_{H_2O}) de 272%.

EJEMPLO 24.-

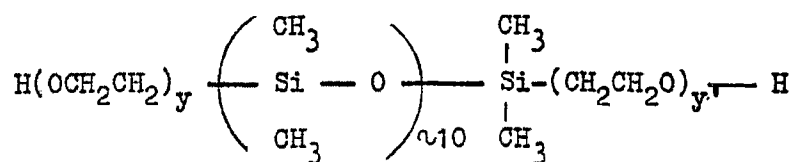
15 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se preparan perlas de hidrogel reaccionando 33,3 g de una solución acuosa al 60% de N-metilolacrilamida con 171 g de una mezcla de un 40% de glicol de óxido politetrametilénico (peso molecular 2000) saturado en posición final con 2 moles de isoforondiisocianato, y un 60% de 2-hidroxiethylmetacrilato y se obtienen 180 g (85% de la teoría) de perlas redondas unitarias con un diámetro de 1,10 mm y un grado de esponjamiento (DS_{H_2O}) de un 32%.

EJEMPLO 25.-

25 Se emplea el procedimiento general como descrito bajo el ejemplo 1 sustituyéndose sin embargo la mezcla de monómeros (A)-macrómeros (B).

La mezcla de monómeros (A)-macrómeros(B) aquí empleada se obtienen disolviendo 80 g de un polisiloxanpoliol de fórmula:

30



$$y + y' = 26$$

adquerible de Dow Corning como Q-4-3667, saturado en posición final con isoforondiisocianato, en 107,5 g de 2-hidroxietilmetacrilato.

5 Se obtienen perlas esféricas unitarias (200 g, 93% de la teoría), que presentan un diámetro medio de $1,66 \pm 0,5$ mm y un grado de esponjamiento $\text{DS}_{\text{H}_2\text{O}}$ de un 28,1%.

EJEMPLOS 27 hasta 31.-

10 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1, empleando los mismos reactantes con excepción de los hidróxidos de metal como agentes de suspensión se preparan los siguientes hidrogeles:

| Ejem- plo | Sal me- tálica g | NaOH 1-n cc | Hidrogel rendimiento g en % | Diámetro medio mm | $\text{DS}_{\text{H}_2\text{O}}$ (%) | |
|--------------|--|----------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------|
| 15 1 | cloruro de magnesio. $6\text{H}_2\text{O}$ 23 ² | 123 | 193 | 96,5 | 1,02 | 37 |
| 27 | sulfato de circonio . $4\text{H}_2\text{O}$ 11 ² | 123 | 194 | 97 | 0,94 | 35,5 |
| 20 28 | cloruro de níquel . $6\text{H}_2\text{O}$ 14,7 | 123 | 198 | 99 | 1,00 | 36 |
| 29 | cloruro de hierro . 6,6 | 123 | 192 | 96 | 0,97 | 36,3 |
| 30 | sulfato de aluminio . $16\text{H}_2\text{O}$ 13,2 | 123 | 192 | 96 | 0,98 | 36 |
| 25 31 | cloruro de cromo . $6\text{H}_2\text{O}$ 10,9 | 123 | 195 | 97,5 | 0,96 | 35,8 |

Para reducir en lo posible la hidrólisis de 2-hidroxietilmetacrilato y otros ésteres de ácido acrílico similares como monómeros es deseable realizar la polimerización de suspensión en un pH lo más neutro posible (como mínimo en las proximidades de la zona neutra), no empleando más lejía alcalina a la que es necesaria para la obtención y precipitación de hidróxido de metal o la sal del hidróxido de metal.

En el ejemplo 1 con cloruro de magnesio se emplea aproximadamente la mitad de la cantidad estequiométrica de la lejía necesaria para obtener un precipitado de hidróxido de magnesio que formalmente también se puede denominar como cloruro de hidróxido de magnesio. El pH en la realización de la polimerización de suspensión asciende a 7,8.

EJEMPLO 31 a.-

También se pueden emplear iones de aluminio para obtener directamente perlas de hidrogel. En el ejemplo 30 se empleó la cantidad estequiométrica para preparar hidróxido de aluminio como medio de suspensión.

Se repite el ejemplo 30 pero se emplean solo un 90% de la cantidad estequiométrica (equivalente) de lejía alcalina (lejía sódica, 0,112-equivalente) para preparar con el hexadecahidrato de sulfato de aluminio (0,123-equivalentes) el sulfato de hidróxido de aluminio como medio de suspensión. El pH asciende a 7. Se obtienen perlas redondas con un diámetro medio de 1 mm, en buen rendimiento.

Empleando en otro ensayo un 5% de exceso (medido estequiométricamente) de lejía sódica para precipitar hidróxido de aluminio como precipitado, se ajusta en la polimerización en suspensión un pH de 10,5, decisivamente demasiado alcalino, presentándose el riesgo de la saponificación de éster del

monómero como reacción secundaria.

EJEMPLO 32.-

5 Sustituyendo los hidróxidos inorgánicos fuertemente ligadores de agua, gelatinosos, insolubles en agua empleados en el ejemplo 1 y en los ejemplos 27-31 por distintos
10 productos inorgánicos, finamente repartidos, tal como por ejemplo fosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio u oxalato de calcio, entonces si bien se desarrolla la polimerización el producto obtenido
15 se conglomerada formando grumos grandes. No se obtiene ninguna perla de hidrogel esférica unitaria. Los ejemplos a continuación indican que en caso normal, al emplear los medios de suspensión polímeros en general usuales, no se obtienen perlas de hidrogel.

15 EJEMPLO 33.-

El procedimiento descrito en el ejemplo 1 se repite con ligera modificación. En lugar del hidróxido de magnesio se emplea polivinilpirrolidona (PVP-K 90 de GAF-Corporation) y ésta se disuelve en una concentración de un 0,08%,
20 referido al peso de la mezcla de monómero-macrómero en la fase acuosa.

La polimerización se desarrolla en un 100%, pero se forman unos granulados desiguales en lugar de perlas esféricas igualmente conformadas, acumulándose una cantidad
25 considerable de material coagulado en el vástago del agitador y en la pared del recipiente de reacción.

EJEMPLO 34.-

30 Se repite el procedimiento como descrito en el ejemplo 1, pero en lugar de hidróxido de magnesio se emplea celulosa hidroxietílica (HEC QP 32000, Union Carbide), que se

disuelve en la fase acuosa en una concentración de un 0,01%, referido al peso de la mezcla de monómero-macrómero. La polimerización se efectúa presentándose en esencial la reacción y obteniéndose un 68% de perlas con un diámetro de < 0,4 mm. La reducción de la velocidad de agitación o bien la reducción de la cantidad de la dispersión no conduce a perlas esféricas mayores. Se forman grandes aglomeraciones en racimos y granulados.

EJEMPLOS 35 hasta 41.-

El procedimiento se repite como en el ejemplo 1. Para la obtención de las perlas de hidrogel de una mezcla de monómero (A)-macrómero (B) se emplea una solución de 24 g del glicol de óxido politetrametilénico del peso molecular 2000, saturado en posición final, con isoforondiisocianato, en 42 g de 2-hidroxietilmetacrilato, 54 g de N-vinil-2-pirrolidona y 80 g de uno de los comonómeros insolubles en agua mencionados más abajo.

| Ejemplo | Comonómero | % | Tamaño de perla | DS _{H₂O} % |
|---------|----------------------|------|-----------------|--------------------------------|
| 35 | etilacrilato | 90 | 0,90 | 63 |
| 36 | 2-etilhexilacrilato | 95 | 0,86 | 32 |
| 37 | etilmetacrilato | 91,5 | 0,92 | 61 |
| 38 | metilmetacrilato | 93 | 0,78 | 60 |
| 39 | metilacrilato | 95 | 0,78 | 83 |
| 40 | octadecilmetacrilato | 95 | 0,50 | 41 |
| 41 | diocetilfumarato | 95 | 0,85 | 32 |

Las reacciones se desarrollan en forma llana y dan perlas con un grado de esponjamiento y diámetro que se pueden considerar como valores medios.

EJEMPLO 42 hasta 46.-

Se realiza el procedimiento como descrito en el ejemplo 1 empleándose sin embargo otra sal en lugar del cloruro sódico para la polimerización en medio acuoso. El efecto de

las sales sobre el tamaño medio de las perlas y el grado de esponjamiento en agua figuran en la tabla a continuación.

| Ejem- plo | Sal | Solución acuosa % | Tamaño medio mm | DS _{H₂O} % | |
|--------------|-----|----------------------|--------------------|--------------------------------|----|
| 5 | 42 | sulfato sódico | 10 | 0,65 | 35 |
| | 43 | sulfato de magnesio | 10 | 1,00 | 47 |
| | 44 | sulfato potásico | 10 | 0,88 | 36 |
| | 45 | cloruro potásico | 10 | 0,75 | 36 |
| | 46 | cloruro sódico | 10 | 0,68 | 32 |

10 En todos los casos se obtienen perlas de hidrogel esféricas unitarias (Rendimiento: 96 - 97% de la teoría).

EJEMPLOS 47 hasta 49.-

15 Se realiza el procedimiento como en el ejemplo 1, empleándose sin embargo distintas concentraciones de cloruro sódico en el medio de polimerización acuoso. El efecto sobre el rendimiento, tamaño medio de las perlas y el grado de esponjamiento figuran a continuación.

| Ejem- plo | % de cloruro sódico en el medio acuoso | Tamaño medio mm | Grado de esponja- miento en agua % | Rendimien- to % | |
|--------------|---|--------------------|---|-----------------------|----|
| 20 | 47 | 5 | 1,00 | 31,5 | 95 |
| | 46 | 10 | 0,68 | 32,0 | 96 |
| | 48 | 15 | 0,99 | 37,9 | 97 |
| | 49 | 20 | 1,00 | 37,8 | 97 |

25 Ejemplos en los cuales como agente de reticulación se emplean compuestos de bajo peso molecular.

30 Los ejemplos 50 y 51 describen la obtención de hidrogeles donde en general se emplea el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con la mezcla de monómero (A)-macrómero (B) actual, que está sustituida por un compuesto de hidrogel tradicional, esto es, por un monómero, tal como por ejemplo 2-hidroxietilmetacrilato, que está reticulado por un agente re-

ticulador monómero, tal como por ejemplo divinilbenceno o etilen-bis-metacrilato.

En los siguientes ejemplos 50 y 51 no está presente ningún macrómero (B). Se obtienen productos de hidrogel pero que sin embargo en su tamaño se han de considerar en todos los casos como no unitarios y pequeños.

EJEMPLO 50.-

Se mantiene en general el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La mezcla monómera aquí empleada se compone de 199,4 g de 2-hidroxietilmetacrilato, 2 g de divinilbenceno y 0,2 g de terc.-butilperoxipivalato como catalizador inicial. La polimerización se realiza a 70° durante 35 horas a una velocidad de agitación de 100 r.p.m. La temperatura se eleva durante una hora a 100°.

Se forman perlas pequeñas, no unitarias, en un rendimiento de 190,8 g (95% de la teoría), con un diámetro medio de 0,43 ± 0,2 mm y un grado de esponjamiento en agua de un 78%.

EJEMPLO 51.-

Se realiza el procedimiento como descrito en el ejemplo 1. La mezcla monómera aquí empleada se compone de 199,7 g de 2-hidroxietilmetacrilato, 2 g de etilen-bis-metacrilato y 0,2 g de peroxipivalato terc.-butílico y 0,1 g de peroxoato terc.-butílico como catalizador inicial. La polimerización se realiza a 65° durante una hora, a 85° durante dos horas y finalmente a 100° durante una hora y a una velocidad de agitación de 100 r.p.m. Se forman perlas pequeñas, no unitarias, en un rendimiento de 195,3 g (97% de la teoría) con un diámetro medio de 0,62 ± 0,2 mm y un grado de esponjamiento en agua de un 79%.

El ejemplo a continuación demuestra que es necesaria la combinación de un monómero hidróxi-sustituido, tal como por ejemplo 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) con un hidróxido gelatinoso, tal como por ejemplo hidróxido de magnesio, y un agente reticulador macrómero, para obtener perlas redondas.

EJEMPLO 52 (a hasta c).-

Un matraz de material sintético de 1000 cc de capacidad, de pared lisa, se dota de un refrigerador de reflujo, tubo de introducción de nitrógeno, termómetro, que está conectado con un regulador de temperatura, una rejilla de separación y un agitador del tipo ancla, que se acciona por un motor regulable.

En el matraz se introducen 180 cc de una solución acuosa al 20% de cloruro sódico y 12,5 g de hexahidrato de cloruro de magnesio. La solución se calienta lentamente a 85° y bajo fuerte agitación se agregan gota a gota 62 cc de una lejía sódica 1-n. Una lenta corriente de nitrógeno fluye a través del matraz. Después de agregar la cantidad total de lejía sódica se reduce la velocidad de agitación a 150 r.p.m. y se agregan 100 g de una mezcla totalmente reaccionada, compuesta de un 20% en peso de un glicol de óxido poli-n-butilénico (peso molecular 2000) que se ha reaccionado con 2 moles de isoforondiisocianato y después se ha saturado en posición final con dos moles de 4-hidroxibutilviniléter, y de un 80% en peso de una mezcla monómera, tal como indicado en la tabla, en la que se han disuelto 0,065 g de peroctoato terc.-butílico como catalizador inicial. Durante tres horas se mantiene la temperatura a 85° agitándose constantemente a 150 r.p.m. bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas se eleva la tempe-

ratura a 100° durante una hora y después de este tiempo se enfria el matraz a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregan 5 cc de ácido clorhídrico concentrado para disolver el hidróxido de magnesio. El contenido del matraz se filtra a través de una tela de quesería de mallas finas, se lava con dos litros de agua y se introduce durante la noche en 500 cc de etanol para retirar los monómeros residuales. Las perlas se separan por filtración a través de un saco fabricado de tela de poliéster que se cose, y se seca en un secador de ropa.

| Ejem- plo | HEMA % | MMA % | NVP % | Macrómero % | Rendimiento % | Tamaño medio de las per- las mm | DS _{H₂O} % |
|--------------|-----------|----------|----------|----------------|------------------|--|-----------------------------------|
| a | 40 | - | 40 | 20 | 72 | 0,62 | 304 |
| b | - | 40 | 40 | 20 | - | - | - |
| c | 10 | 30 | 40 | 20 | 79 | 0,92 | 169 |

Solo los ejemplos a) y c) dan perlas; el ejemplo b) conduce a una conglomeración.

HEMA: 2-hidroxietilmetacrilato

MMA: metilmetacrilato

NVP: N-vinil-2-pirrolidona

Como macrómero se emplea un macrómero de vinil-éter en posición final.

EJEMPLO 53.-

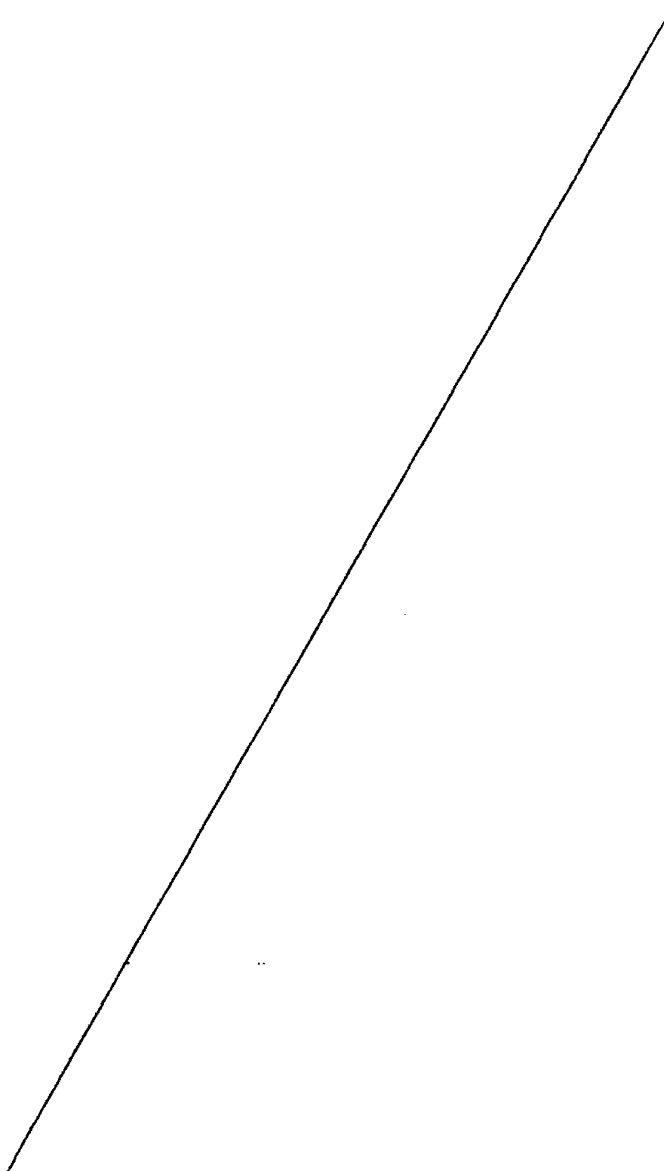
Un matraz de material sintético de 1000 cc de capacidad, de pared lisa, se dota de un refrigerador de reflujo, de tubo de introducción de nitrógeno, de termómetro, dotado de un regulador de temperatura, de una rejilla de separación y de un agitador del tipo ancla, que se acciona por un motor regulable.

En el matraz se introducen 360 g de una solución

acuosa al 20% de cloruro sódico y 13,2 g de hexadecahidrato de sulfato de aluminio. La solución se calienta lentamente a 80° y bajo fuerte agitación se gotean 160 cc de lejía sódica 1-n. En el matraz se mantiene una lenta corriente de nitrógeno. Después de agregar toda la lejía sódica se reduce la velocidad de agitación a 150 r.p.m. y se agregan 196 g de una mezcla totalmente reaccionada compuesta de un 29,4% de óxido poli-n-butilénico (peso molecular 2000), que se ha saturado en posición final con 2 moles de isoforondiisocianato, 68,6% de 2-hidroxietilmetacrilato, 2% de sulfonato de estireno sódico, al que se le agregaron 2g de agua y 0,2 g de peroctoato terc-butílico como catalizador inicial. Durante 3 horas se mantiene la temperatura en 80°, agitando constantemente a 150 r.p.m. bajo un envolvente de nitrógeno. Después de tres horas se eleva la temperatura durante una hora a 100°C y a continuación se enfría el matraz a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se agregan 100 cc de ácido clorhídrico concentrado para disolver el hidróxido de aluminio. El contenido del matraz se filtra como arriba descrito a través de una tela de quesería (de malla fina), se lava con 2 litros de agua y se reblandece durante la noche en 500 cc de etanol para extraer los monómeros residuales. Como descrito en los ejemplos anteriores se filtran las perlas y se seca. Se obtienen 130 g de perlas esféricas unitarias con un diámetro medio de 0,85 cc. El grado de esponjamiento depende del pH y asciende con un pH 1 (DS_{pH1}) a un 30,7% y con un pH 8 a un 51,1%.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no al-

teren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

5
10
15
20

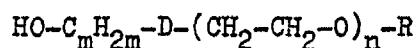
1.- Procedimiento para la obtención de perlas esféricas de un hidrogel insoluble en agua, reticulado, sensiblemente unitarias, con hasta un tamaño de 5 mm de diámetro, obtenido por polimerización en suspensión de (A) un 95-30% en peso del hidrogel procedente de un monómero, monoolefínico, soluble en agua o de una mezcla de estos monómeros solubles en agua u de un 0-70% en peso, referido a la cantidad total de monómeros, de monómeros insolubles en agua, con la condición de que el hidrogel final no contenga más del 60% en peso de compuestos monómeros insolubles en agua, con (B) 5 a 70% en peso del hidrogel de un agente reticulador poliolefínico, en presencia de un iniciador de la polimerización en una solución concentrada acuosa de una sal inorgánica, caracterizado porque la polimerización se efectúa en suspensión con un monómero mono-olefínico, el cual contiene al menos un 5% en peso del monómero total de un monómero de vinilo hidrofílico, hidroxisustituido, empleándose como agente reticulador un macrómero poliolefínico con un peso molecular de 400 a 8000 y como medio de suspensión un 0,01 a 5% en peso, basado en el hidrogel, de hidróxidos metálicos, o sales de hidróxidos metálicos, insolubles en agua, de tipo gelatina, fuertemente retenedores de agua, inorgánicos, bajo ausencia de alcali en exceso o de hidroxiliones libres.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como monómero soluble en agua se emplea un compuesto monoolefínico, monocíclico, azacíclico.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque como monómero insoluble en agua se emplea un éster de hidroxialquilo de los ácidos acrílico o metacrílico, en el que el resto alquilo contiene de 2 a 4 átomos de carbono.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como monómero soluble en agua se emplea ácido acrílico ó éster del ácido metacrílico, que se deriva de un alcohol de fórmula



en la que R significa hidrógeno o metilo, m representa un número entero de 2 a 5 y n es número de 1 a 20.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como monómero soluble en agua se emplea una amida N-sustituida o una imida N-sustituida del ácido acrílico o metacrílico, donde el N-sustituyente es un grupo hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque como monómero soluble en agua se emplea ácido acrílico, ácido metacrílico, 2-hidroxietil- ó 2- ó 3-hidroxipropilacrilato o -metacrilato, 2,3-dihidroxipropilacrilato, 2,3-dihidroxipropilmetacrilato, N-vinil- ó terc.-amino-metacrilamida.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 6, caracterizado porque como monómero soluble en agua se

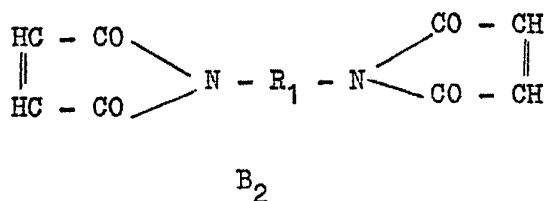
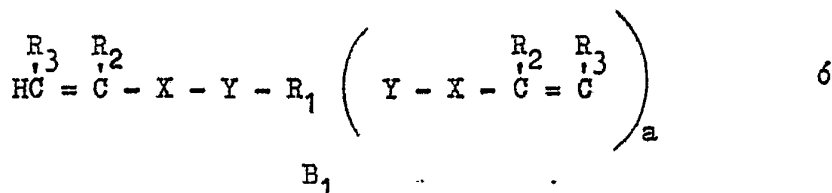
emplea 2-hidroxietilmetacrilato o N-vinil-2-pirrolidona.

5 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como monómero insoluble en agua se emplea un éster vinílico de un ácido carboxílico con 2 a 7 átomos de carbono.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como monómero insoluble en agua se emplea un vinilalquiléter en el que el resto alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

10 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como monómero insoluble en agua se emplea nitrato de acrílo o estireno.

15 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como macrómeros se emplean los compuestos B₁ ó B₂ de fórmulas:



20 donde a es 1 ó 2 y R₁ significa una cadena policondensada con un peso molecular de aproximadamente 200 a 8000 que contiene ligados restos de hidrocarburo, restos de éter, éster, amida,

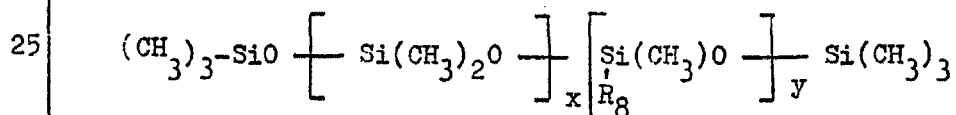
5 uretano o úrea, R_2 es hidrógeno, metilo o $-\text{CH}_2\text{COOR}_4$, donde R_4 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, R_3 es hidrógeno ó $-\text{COOR}_4$ con la condición de que al menos uno de los restos R_2 ó R_3 sea hidrógeno, X es oxo,

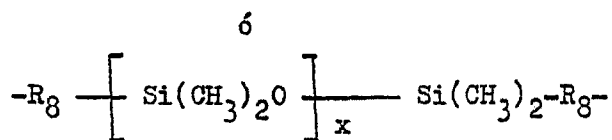
10 $-\text{COO}-$ ó $-\text{CONR}_5-$, donde R_5 significa hidrógeno o alquilo con hasta 5 átomos de carbono e Y es un enlace directo o el resto $-\text{R}_6-\text{Z}_1-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_7-\text{NH}-\text{CO}-\text{Z}_2-$, donde R_6 está unido a X y significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada con hasta 7 átomos de carbono, Z_1 y Z_2 es oxo ó $-\text{NR}_5$; Z_2 es Z_1 o un átomo de azúfre y R_7 es el resto divalente de un diisocianato alifático, aliéclico, o aromático, con la condición de que, cuando X es oxo, Y no es un enlace directo y R_2 y R_3 significan hidrógeno.

15 12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque se emplea un macrómero en el que R_1 significa una cadena de óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de politetrametileno, con un peso molecular de aproximadamente 600 a aproximadamente 4000, o donde R_1 significa una cadena obtenida por condensación de un ácido dicarboxílico alifático o carbocíclico, aromático o de un diisocianato con un diol alifático o diámina.

20

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque se emplea un macrómero en el que R_1 significa una cadena polisiloxano de fórmulas:





donde R_8 significa una cadena alquilo, recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo $-(\text{CH}_2\underset{\text{R}_9}{\text{CHO}})_n-$, donde n es 1 a

20, R_9 significa hidrógeno o metilo, y X significa un número de 3 a 120 e Y es 2 ó 3.

10 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque como macrómero se emplea un glicol de óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 600 hasta aproximadamente 4000, saturado en posición final con 2,4-toluendiisocianato o isoforondiisocianato y reaccionado con 2 moles de un acrilato de hidroxilo o metacrilato de hidroxilo con 2 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo.

15 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 11 y 14 caracterizado porque como macrómero se emplea un glicol de óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 1500 hasta aproximadamente 3000, saturado en posición final con 2,4-toluendiisocianato y reaccionado con aproximadamente 2 moles de 2-hidroxietilmetacrilato.

20 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como medio de suspensión se emplea un hidróxido de metal o sal de hidróxido metálico, tipo gelatina insoluble en agua del magnesio, aluminio, circonio, hierro, níquel, cromo, zinc, plomo, calcio, cobalto, cobre, galio, manganeso, estroncio, bario, urano, titanio, lantano, torio o

