



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	471.955	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		21-7-1978	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
818.919	25-7-1977	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C08F 1A61H	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA MEJORAR LAS CARACTERISTICAS DE FILTRABILIDAD, SECADO, Y FORMA FISICA DE LOS POLIMEROS UTILIZADOS PARA PREPARAR POLIELECTROLITOS RETICULADOS"

71 SOLICITANTE (S)

MONSANTO COMPANY

(07-21-0780A SP)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63166, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

Joseph Edward Fields y Robert Jackson Slocombe

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

(P.-69.499)

1

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a la producción de polielectrolitos mejorados, que son útiles en la fracciónación de la sangre y otras sustancias proteínáceas. Más particularmente, esta invención se refiere a polímeros de polielectrolito reticulados, insolubles en agua, agregados, que tienen grupos funcionales de amina-imida.

10

15

20

25

30

Recientemente, se ha descrito la producción de ciertos polímeros de polielectrolito que son útiles para una variedad de sistemas de separación de proteínas. Así, la patente de E. U. A. 3.554.985 describe la preparación de polímeros de polielectrolito reticulados, insolubles en agua, que tienen grupos funcionales de dialcoholo inferior-amino-alcoholo inferior-imida. Se ha encontrado que estos polielectrolitos son útiles en la fraccionación de plasma sanguíneo y suero como se describe en la patente de E. U. A. 3.555.001 y para la separación de virus de proteínas no virales como se describe en las patentes de E. U. A. 3.655.509 y 3.846.543. Estos polímeros de polielectrolito son también útiles para la inmunización de animales contra enfermedades virales como se ve de la patente de E. U. A. 3.651.213 y para la purificación de agua mediante la separación de las bacterias y virus contaminantes como se establece en la patente de E. U. A. 3.398.092.

En la patente de E. U. A. 3.554.985, los polielectrolitos, reticulados, insolubles en agua, se describen además como que son copolímeros de (a) un monómero insaturado de 2 a 12 átomos de carbono y (b) un monómero seleccionado del grupo que consiste de (1) una mezcla de un

1 ácido ó anhídrido policarboxílico insaturado y una amina-
-imida de ácido policarboxílico insaturado, y (2) una ami
na-imida de ácido policarboxílico insaturado. En un ejem-
plo típico, el copolímero de partida comprende el produc-
to de reacción de estireno y anhídrido maléico reticulado
5 con divinilbenceno (Ejemplo 1, columna 16) que se convier-
te subsiguientemente en el derivado de amina-imida por reac-
ción con dimetilaminopropilamina (Ejemplo 2, columna 16).
En otros ejemplos típicos, un polímero preformado, tal co-
mo un copolímero de etileno y anhídrido maleico, se reti-
10 cula durante la reacción con la dialcoholaminoalcoholamina
empleando también en la reacción una cantidad predetermina-
da de un compuesto difuncional, tal como etilendiamina (co-
lumna 12, líneas 27-40).

Independientemente de las propiedades favorables
15 de los polielectrolitos anteriores para los usos pretendi-
dos, se ha encontrado en la práctica que son difíciles de
manejar en el tratamiento debido a algunas de las propie-
dades físicas y químicas del polímero inicialmente prefor-
mado. Así, se ha encontrado difícil filtrar el polímero
20 preformado de las aguas madres después de la reacción de
polimerización inicial. Se forman suspensiones espesas del
polímero que son de filtración lenta y dan tortas de fil-
tro muy densas que no se trituran fácilmente. Por secado,
estos productos dan un material duro, en terrones, que re-
25 quiere molienda excesiva.

Aunque se han considerado diversos procedimien-
tos para superar estos problemas en el tratamiento del po-
límero, un uso último principal del polímero para la frac-
30 cionación proteínica siguiendo la substitución con el gru-

1 po de amina-imida funcional, exige que la capacidad de
adsorción de proteína y la selectividad de proteína del
polímero no se dañe substancialmente.

RESUMEN DE LA INVENCION

5
De conformidad con la presente invención, los
polielectrolitos del tipo general anteriormente descrito
se mejoran significativa y substancialmente por medio de
un procedimiento de agregado mediante el cual la capacidad
10 de adsorción de proteína no solo permanece sin ser dañada
sino que, sorprendentemente, es también mejorada en cier-
tos sistemas de fraccionación de sangre. En pocas palabras,
el procedimiento de agregado comprende tratar el copolíme-
ro preformado, antes de la reticulación, y añadir el grupo
15 de amina-imida funcional, con xileno a reflujo u otros di-
solventes orgánicos, inertes. Este tratamiento se realiza
a una temperatura que varía de aproximadamente 115°C. a
aproximadamente 160°C., pero menor que el punto de reblan-
decimiento del polímero, durante por lo menos aproximada-
20 mente 15 minutos, y hasta que el polímero se ha agregado
substancialmente. El producto obtenido mediante este tra-
tamiento es un polímero agregado que se filtra rápidamente
y en el cual la torta del filtro se rompe tan fácilmente
que no es ya necesaria la molienda con bolas en la mayor
25 parte de los casos. El secado del material filtrado es tam-
bién más rápido con el polímero agregado que con el políme-
ro no agregado. La capacidad de adsorción de proteína del
material reticulado subsiguientemente preparado, que con-
30 tiene el grupo funcional de amina-imida se disminuye subs-

1 — tancialmente. En un ejemplo ilustrativo preferido, la capa
2 capacidad de adsorción de albúmina del material agregado, se ha
3 encontrado que es de más de tres veces la del material no
4 agregado. Estos resultados son sorprendentes debido a que
5 podría esperarse que un material más finamente dividido
6 que tiene un área superficial mayor, tuviera también una
7 capacidad de adsorción correspondientemente mayor que un
8 material agregado.

9 Las propiedades del polielectrolito agregado en
10 el cual es innecesaria la molienda para obtener caracterís-
11 ticas de manejo adecuadas, difieren notablemente de las de
12 un polielectrolito no agregado, molido. Estos productos
13 diferentes tienen estructuras de partícula no equivalen-
14 tes. Se ha encontrado que las características de adsorción
15 de proteína de estos productos involucran tanto sus propie-
16 dades químicas como sus propiedades físicas. El polielec-
17 trolito agregado deseado se prepara con debida considera-
18 ción de la diferencia en la estructura molecular de la en-
19 volvente externa y el núcleo interno de las partículas.
20 Cuando las partículas se reducen por molienda, las rela-
21 ciones de envoltente-núcleo se cambian. Por esta razón,
22 (1) se evita preferentemente la reducción de tamaño de las
23 partículas de polielectrolito y (2) las estructuras desea-
24 das para las partículas de polielectrolito se logran median-
25 te secuencias de síntesis que desarrollan las característi-
26 cas de superficie y la estructura de núcleo básica preferi-
27 da para la adsorción y elución selectivas de las proteínas
28 específicas. Así, el agregado se refiere a la estructura
29 de partícula global y sus requerimientos de fraccionación
30 de proteína así como el aporte de ventajas de procedimien-

1 to importantes.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

En la presente invención, se consideran varias realizaciones del polímero agregado. Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que establecen particularmente y reivindican distintivamente la materia que se considera que constituye la presente invención, se cree que la invención y sus ventajas se comprenderán mejor a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas.

15

20

En general, los polímeros iniciales que se agregan de conformidad con esta invención incluyen los descritos en las patentes de E.U.A. 3.554.985 y 3.555.001 anteriormente mencionadas, siendo incorporadas dichas patentes en la presente como anterioridad. Preferiblemente, el polímero inicial comprende un copolímero de (a) monómero insaturado que tiene de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y (b) un monómero seleccionado del grupo que consiste de ácidos y anhídridos policarboxílicos insaturados, que tienen de 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A continuación del procedimiento de agregado, el polímero

25

30

07049

1 - agregado se reticula y se substituye con un grupo de amina-imida apropiado.

5 Grupos de amina-imida adecuados incluyen no solo los descritos específicamente en las patentes de E. U. A. 3.554.985 y 3.555.001, sino también grupos de amina-imida cíclicos como se definen más adelante.

10 Es crítico para la presente invención que el procedimiento de agregado deseado se realice antes de la reticulación y substitución con la proporción mayor de los grupos de amina-imida. Se ha encontrado que cuando la reticulación y/o la substitución son cantidades excesivas del grupo funcional de amina-imida se realiza antes del procedimiento de agregado intentado, el agregado deseado no se logra y las ventajas de la invención no se obtienen. Estos resultados son sorprendentes ya que son contrarios a lo esperado de que la presencia del grupo funcional debería tender a hacer el polímero más suave y por lo tanto más fácilmente susceptible al agregado por simple fusión de partículas. Mediante el término "proporción mayor" se quiere dar a entender más del 50% de dichos grupos.

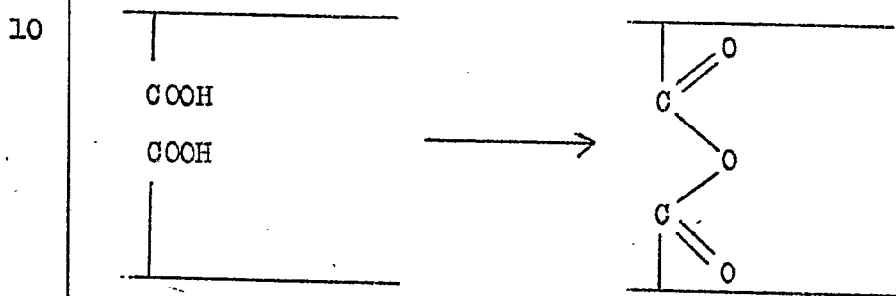
20 Aunque la invención no está limitada a la teoría, la importancia de realizar el procedimiento de agregado antes de la reticulación y/o adición de la proporción mayor del grupo funcional, puede deberse en parte a una reacción de formación de puentes para formar grupos de anhídrido acíclicos entre grupos carboxilo sobre las estructuras de base de diferentes moléculas polímeras sobre superficies de partículas adyacentes. Esta formación de puentes difiere de la formación usual de anhídrido por grupos carboxilo adyacentes sobre un esqueleto de una molécula polímera

1 dada. Estas diferencias pueden ser ilustradas estructuralmente como sigue;

En el último procedimiento:



En el procedimiento de la presente invención:



Los copolímeros de anhídrido contienen normalmente hasta 2% de humedad, y una porción de ésta reacciona con grupos anhídrido para formar grupos de ácido carbónico mientras que se asume que el resto está presente como agua libre. La última se pierde más fácilmente por secado, mientras que el primero se libera por reformación de grupos anhídrido ya sencíclicos o aciclícos. Este es un procedimiento más lento, pero sin embargo, ocurre fácilmente bajo condiciones que favorecen el agregado, v.gr., xileno a reflujo.

20

25

Para fines de conveniencia, los polímeros iniciales preferidos que se someten al procedimiento de agregado como se define en la presente, se denominarán como polímeros de tipo EMA (etileno/anhídrido o ácido maléico).

30

1 Los polímeros de tipo EMA han sido descritos previamente en las patentes de E. U. A. 3.554.985 y 3.55.001 y se ilustran ulteriormente mediante los ejemplos generales de la sección I siguiente:

5

I

Los polímeros de ácido policarboxílico pueden ser del tipo no vecinal, incluyendo los que contienen unidades monómeras, tales como ácido acrílico, anhídrido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico o sus derivados respectivos, incluyendo sales parciales, amidas y ésteres o del tipo vecinal, incluyendo ácidos maleico, itacónico, citracónico, α -dimetilmaleico, α -butilmaleico, α -fenilmaleico, fumárico, aconítico, α -cloromaleico, α -bromomaleico, y α -cianomaleico, incluyendo sus sales, amidas y ésteres. Los anhídridos de los ácidos anteriores se emplean también ventajosamente.

15

Los comonómeros adecuados para utilizarse con los monómeros de ácido policarboxílico anteriores incluyen α -olefinas, tales como etileno, 2-metilpenteno-1, propileno, isobutileno, 1- ó 2-buteno, 1-hexeno, 1-octeno, 1-deceno, 1-dodeceno, 1-octadeceno, y otros monómeros vinílicos, tales como estireno, α -metilestireno, viniltolueno, acetato de vinilo, cloruro de vinilo, formiato de vinilo, éteres alcohol-vinílicos, v.gr., éter metil-vinílico, acrilatos de alcohol, metacrilatos de alcohol, acrilamidas y alcoholacrilamidas, o mezclas de estos monómeros. La reactividad de algunos grupos funcionales en los copolímeros que resultan de algunos de estos monómeros, permite la

20

25

30

1 — formación de otros grupos funcionales útiles en el copolí-
mero formado, incluyendo grupos hidroxilo, lactona, amina y
lactama.

5 Cualquiera de los ácidos carboxílicos o deriva-
dos de los mismos mencionados, puede copolimerizarse con
cualquiera de los otros monómeros anteriormente descritos,
y cualquier otro monómero que forme un copolímero con áci-
dos carboxílicos insaturados o sus derivados. Aunque estos
10 copolímeros pueden prepararse mediante polimerización di-
recta de los diversos monómeros, frecuentemente se prepa-
ran más fácilmente mediante una modificación, después de
la reacción, de un copolímero existente. Los copolímeros
se identifican convenientemente en términos de sus cons-
tituyentes monómeros. Los nombres así aplicados se refie-
ren a la estructura molecular y no están limitados a los
15 polímeros preparados mediante la copolimerización de los
monómeros especificados.

Se conocen polímeros de ácido o anhídrido carbo-
xílico-olefina de tipo EMA representativos, especialmente
polímeros de ácido maleico o anhídrido maleico-olefina del
20 tipo anterior, por ejemplo, de las patentes de E. U. A.
2.378.629; 2.396.785; 3.157.595; y 3.340.680. Generalmen-
te, los copolímeros se preparan haciendo reaccionar etile-
no u otro monomero insaturado, o mezclas de los mismos,
con el anhídrido de ácido en presencia de un catalizador
25 de peróxido en un disolvente de hidrocarburo alifático o
aromático, para los monómeros pero no disolvente para el
interpolímero formado. Los disolventes adecuados incluyen
benceno, tolueno, xileno, benceno clorado y similares.
30 Aunque el peróxido de benzóilo es usualmente el cataliza-

1 dor preferido, son satisfactorios otros peróxidos tales
como peróxido de acetilo, peróxido de butirilo, peróxido
de dterbutilo, peróxido de lauroilo, y similares, o cua-
lesquiera de los numerosos catalizadores azoicos, ya que
son solubles en disolventes orgánicos. El copolímero con-
5 tiene preferiblemente cantidades substancialmente equimo-
lares del residuo de olefina y el residuo de anhídrido.
Generalmente, tendrá un grado de polimerización de aproxi-
madamente 8 a 100.000, preferiblemente de aproximadamente
100 a 5.000, y un peso molecular de aproximadamente 1.000
10 a 1.000.000, preferiblemente de aproximadamente 10.000 a
500.000. Las propiedades del polímero, tales como el peso
molecular, por ejemplo, se regulan mediante elección ade-
cuada del catalizador y el control de una o más de las va-
riables tales como la relación de reactivos, la temperatu-
15 ra, y la concentración de catalizador o la adición de agen-
tes reguladores de transferencia de cadena, tales como
diisopropilbenceno, ácido propiónico, alcoholaldehidos, y
similares. Numerosos polímeros de estos se encuentran co-
mercialmente disponibles.

20 El agregado de los polímeros de tipo EMA ante-
riores y otros de tales polímeros como se definen en la
presente invención, se realiza agitando el polímero en
forma de una suspensión en un disolvente orgánico a re-
flujo o calentado, que sea inerte al polímero. Este re-
25 flujo o calentamiento se realiza a una temperatura que
varía de aproximadamente 115°C. a aproximadamente 160°C.,
pero menor que el punto de reblandecimiento del polímero.
Un disolvente preferido es xileno. Otros solventes que
30 pueden usarse son, por ejemplo, etilbenceno, mono- y di-

1 - clorobenceno y cumeno. Los disolventes tales como benceno
y tolueno que tienen puntos de ebullición inferiores a
aproximadamente 115°C., no son prácticos para los fines de
esta invención. Sin embargo, el dioxano, que hierve a -
101,5°, puede producir coagulación apreciable del políme
5 ro, probablemente debido a la acción disolvente más fuer-
te sobre EMA. Se ha encontrado que el tratamiento del po-
límero en disolvente a ebullición, a temperaturas inferio-
res a aproximadamente 115°C., no proporciona ningún produc
10 to agregado significativo como se desea en la presente in-
vención, cuando se utilizan disolventes débiles tales como
hidrocarburos. El agregado puede tener lugar en disolven-
tes de alto punto de ebullición a temperaturas inferiores
al punto de ebullición, pero las temperaturas por encima
del punto de fusión del polímero son inadecuadas en vis-
15 ta del efecto perjudicial que pueden tener sobre la estruc-
tura del polímero y sobre el uso subsiguiente en la adsor-
ción de proteínas del polielectrolito.

El calentamiento del polímero en el disolvente
a reflujo durante por lo menos aproximadamente 15 minutos
20 es deseable, y se han obtenido buenos resultados calentan-
do hasta aproximadamente una hora. El calentamiento duran-
te períodos prolongados substancialmente de más de aproxi-
madamente una hora, es innecesario, pero los agregados
permanecen estables en disolventes débiles aún durante
25 dicho tratamiento prolongado con calor, hasta de 7 horas.
Los disolventes más fuertes tales como clorobenceno, di-
clorobenceno, dioxano y N,N-dimetilamina, son solventes
menos preferidos a causa de la coagulación excesiva que
30 tiene lugar para tiempos de agregado prolongados.

1 Después del procedimiento de agregado, el polí-
mero agregado se reticula y se substituye con los grupos
de amina-imida deseados en cualquier secuencia que optimi-
ce las propiedades deseadas confeccionando la distribución
de grupos específicos dentro de las partículas. Estos gru-
5 pos son grupos esencialmente básicos que pueden ser grupos
alifáticos de cadena recta o pueden ser grupos alicíclicos
o aromáticos. Los grupos alifáticos de cadena recta son
preferiblemente grupos dialcoholo inferior-amincalcoholo
inferior-imida o uniones de alcoholo inferior-imino-di(al-
10coholo inferior-imida) como se describió previamente en
las patentes de E. U. A. 3.554.985 y 3.555.001. Tales pro-
ductos se ilustran además mediante los ejemplos generales
en la siguiente sección II:

15

II

Los copolímeros iniciales de anhídridos y otro
monómero pueden convertirse en copolímeros que contienen
carboxilo, mediante reacción con agua, y en sales de amo-
20nio, de metal alcalino y alcalino-térreo y de alcoholamina
de los mismos por reacción con compuestos de metal alcali-
no, compuestos de metal alcalino-térreo, aminas o amoní-
co. Otros derivados adecuados de los polímeros anteriores
incluyen los ésteres alcohólicos u otros ésteres, alcohola-
25midas, dialcoholamidadas, fenilalcoholamidadas o fenilamidadas
preparadas por reacción de grupos carboxilo sobre la cade-
na polímera con las aminas o alcohol alcohólico o fenilal-
cohólico seleccionados, así como aminoésteres, aminoamidadas,
30hidroxiamidadas e hidroxieésteres, en donde los grupos funcio

1. nales están separados por grupos alcohileno, fenilo, fenil
alcohilo, fenilalcohilfenilo, o alcohilfenilalcohilo u
otros grupos arilo. Los restos que llevan amina o sales de
amina que incluyen grupos de sal cuaternaria se forman con
5 venientemente mediante reacción de los carboxilos de sus
precursores de anhídrido si es aplicable, con aminas poli-
funcionales tales como dimetilaminopropilamina a tempera-
turas superiores, formando una unión de imida con carboxi-
los vecinales. Tales grupos de amina libres, pendientes,
pueden convertirse luego, si se desea, en sus sales sim-
10 ples o cuaternarias.

Las imidas parciales de un polímero que contiene
carboxilo o anhídrido de ácido carboxílico de partida, v.gr.,
EMA, se producen por:

(A) Calentando una cantidad limitadora de una
15 aminoalcohilo inferior-amina secundaria o terciaria con
una forma de polímero que contiene anhídrido o carboxilo,
en un disolvente adecuado (v.gr., xileno) a una temperatu-
ra de aproximadamente 140 a 150°C., hasta que no se des-
prende ya más agua. Dicha reacción da como resultado simul-
20 táneamente la formación de grupos de imida en proporción
a la cantidad de amina añadida y la formación de grupos an-
hídrido para el resto de las unidades polímeras. De esta
manera, se forman productos de imida-polímero que poseen
típicamente 2 a 100% de uniones de imida, estando en la
25 forma de anhídrido los grupos carboxilo restantes, cuando
están presentes.

(B) Alternativamente, un producto de amida-polí-
mero parcial puede convertirse en el producto de imida-po-
30 límero parcial calentando un producto de amida-polímero

1 parcial al vacío a 140-150°C. hasta que no se desprende ya
más agua. Dicho producto de imida-polímero posee asimismo
proporciones semejantes de grupos imida y anhídrido depen-
diendo del número de grupos de amida contenidos original-
mente en el producto de amida-polímero parcial de partida.

5 Las amino-alcoholo inferior-amidas secundarias o
terciarias, parciales del polímero de partida que contiene
carboxilo o anhídrido de ácido carboxílico, v.gr., EMA, se
obtienen poniendo en contacto el polímero con una cantidad
limitante de la amina seleccionada en suspensión en un di-
10 solvente tal como benceno o hexano, dando como resultado
la formación de un derivado parcial de amida-anhídrido de
ácido del polímero, o un correspondiente derivado de amida-
-carboxilato del mismo. El número de grupos amida depende
de la cantidad de amina utilizada en comparación con la
15 cantidad de polímero empleado. Tales productos de amida-
-polímero comprenden típicamente de 2 a 100% de grupos de
amida, estando presentes los grupos carboxilo restantes
como grupos de ácido o de anhídrido.

El bloqueo o desbloqueo adecuado del resto de
20 amina del reactivo empleado para preparar las aminas o
imidas, puede efectuarse cuando se requiera. Las unidades
polímeras no modificadas, residuales, pueden convertirse
opcionalmente a grupos o unidades neutros mediante unión
a la molécula polímera, de compuestos que incluyen alcohol
25 aminas, aminoalcoholes y alcoholes.

Alternativamente, el carácter catiónico adicio-
nal puede proporcionarse en el polímero a través de incor-
poración de monómeros que imparten un carácter básico o
30 catiónico, tales como C-vinilpiridinas, vinilamina, los

1 varios vinilbencenos amino-substituidos (o toluenos y similares), acrilatos que contienen amina (o metacrilatos y similares), vinilimidazol y similares de tales monómeros.

5 Así, en cualquier caso, el producto polímero tendrá grupos activos o reactivos residuales que pueden ser de diversos tipos, incluyendo mezclas, pero estos grupos activos o reactivos residuales o "sitios reactivos" residuales en el polímero, comprenderán en uno u otro modo, cierto porcentaje que son de naturaleza básica, de tal manera que impartan la naturaleza básica requerida del producto polímero.

10 Los polímeros especialmente preferidos sujetos a los requerimientos previamente mencionados, se seleccionan del grupo que consiste en copolímeros de etileno/ácido o anhídrido maleico, copolímeros de estireno/ácido o anhídrido maleico, y copolímeros de isobutileno/ácido o anhídrido maleico.

15 Según será evidente de lo que antecede, los grupos básicos esenciales del polielectrolito policationico o polianfolítico (PE) empleado, son de una naturaleza de imida, que involucra agrupamientos de dialcoholo inferior-aminoalcoholo inferior-imida, según se producen haciendo reaccionar una dialcoholo inferior-aminoalcoholo inferior-amina con los grupos carboxilo de un polímero preformado o polimerizando una olefina insaturada con un anhídrido o ácido insaturado que tiene tales grupos de imida preformados en por lo menos una porción del reactivo de ácido policarboxílico insaturado. De conformidad con la invención, tales grupos se prefieren para los fines de la invención.

20 25 30 Alternativamente, ya sea que tales grupos prefer

1 mados estén o no presentes, los grupos de imida pueden pro
porcionarse por reticulación del polímero con una alcohilo
inferior-imino-bis(alcohilo inferior-amina) que, en el pro
cedimiento de reticulación por reacción entre los grupos
de amina terminales del reticulante y los grupos carboxilo
5 en la cadena polímera, produce grupos imido en ambos extre
mos de la cadena de reticulación, con formación de las unio
nes de alcohilo inferior-imino-bis(alcohilo inferior-imida)
deseadas. Otros grupos, tales como grupos dialcohilo infe
rior-aminoalcohilo inferior-imida, de los cuales pueden ob
10 tenerse los grupos de imida deseados, por calentamiento a
temperaturas elevadas, pueden también estar presentes. Tam
bién, pueden estar presentes grupos de éster de dialcohilo
inferior-aminoalcohilo inferior, así como otros grupos, en
tanto estén también presentes los porcentajes prescritos
15 de grupos de imida del tipo prescrito en la molécula de
polielectrolito, así como los grupos ácido residuales del
ácido o anhídrido insaturado de partida, cuando el polielec
trolito es un poliamfolito. Según se reconocerá, tanto los
grupos de ácido como los grupos de imida no necesariamente
20 necesitan estar presentes en el polielectrolito como ta
les, sino que pueden estar presentes en la forma de sus
derivados simples, v.gr., sales, según se indicó ya.

Los grupos alicíclicos o aromáticos que pueden
substituirse sobre los polímeros agregados de tipo EMA
25 son por ejemplo, aminoalcohilo inferior-piridina, piperi
dina, piperazina, picolina, pirrolidina, morfolina e imi
dazol. Estos grupos pueden substituirse sobre el polímero
agregado de una manera análoga a las aminas de cadena ali
fática pero utilizando, en vez de ello, aminas cíclicas ta
30

1 les como por ejemplo:

2-aminopiridina

2-amino-4-metilpiridina

2-amino-6-metilpiridina

2-(2-aminoetil)-piridina

5

4-(aminoetil)-piperidina

3-amino-N-etilpiperidina

N-(2-aminoetil)-piperidina

N-(2-aminoetil)-piperazina

3-picolilamina

10

4-picolilamina

2-(aminometil)-1-etilpirrolidina

N-(3-aminopropil)-2-pirrolidina

N-(2-aminoetil)-morfolina

N-(3-aminopropil)-morfolina

15

4-imidazol

Los siguientes ejemplos específicos ilustrarán además la producción y uso de los polímeros de polielectrolito agregado de esta invención, aunque deberá comprenderse que la invención no está limitada a estos ejemplos específicos. Los resultados obtenidos en varios ejemplos se establecen en forma tabular conveniente después de los ejemplos respectivos. En estos ejemplos, las abreviaturas de los varios materiales se definen como sigue:

25

MIBPA = metil-imino-bis-propilamina

DMAPA = dimetilaminopropilamina

DEAEA = dietilaminoetilamina

HOETA = monoetanolamina

30

HMDA = hexametilendiamina

1 Los agregados poliméricos son una multiplicidad
de partículas individuales pequeñas, mantenidas juntas en
conglomerados sin fusión. En general, la mayor porción
del polímero no agregado tiene un tamaño de partícula que
5 varía de aproximadamente 0,1 micras a aproximadamente 10
micras, mientras que la porción mayor del polímero agrega-
do tiene un tamaño de partícula que varía de entre aproxi-
madamente 50 a aproximadamente 200 micras.

10

EJEMPLO 1

15

20

En un matraz de reacción de 5 litros, equipado
con condensador de reflujo, extractor de agua de Dear-
-Stark, agitador, recipiente de adición de reactivo, ter-
mómetro y conexiones de purga de nitrógeno, se cargan ---
25 193,05 g. de copolímero de etileno/anhidrido maléico (EMA)
(1,5 moles, con base en el anhidrido) y 2700 ml de xileno.
La carga se agita a 200 rpm con un agitador del tipo de pa-
letas de 16,5 cm mientras se calienta a la temperatura de
reflujo. Esta temperatura de reflujo variará de 135 a 139°C.,
30 dependiendo del contenido de agua del EMA y de que este ---

07049

1 - agua se separe azeotrópicamente durante el período de re-
flujo entrante. En el ejemplo presente, la suspensión se
mantuvo a un reflujo total durante 60 minutos, bajo reflu-
jo de retorno total, a una temperatura de 135°C. Después
de una hora, el reactor se enfrió a 125°C. bajo nitrógeno
5 y se agregó una mezcla en solución de 10,89 g de MIBPA
(0,075 moles) y 1,5 ml de agua. La mezcla se calentó a re-
flujo (134°C.) y se mantuvo a reflujo durante 1 hora mien-
tras se separaba continuamente el azeótropo de agua (la
temperatura final fue de 137°C.). La mezcla de reacción se
10 bajó nuevamente a 125°C., bajo nitrógeno y se agregó una
mezcla en solución de 153,3 g de DMAPA (1,5 moles) y 4,5
ml de agua. La suspensión se calentó después a 133°C. y se
mantuvo a esta temperatura (1-10 minutos) hasta que empezó
el reflujo como consecuencia de que se formara agua durante
15 la reacción química. La agitación y el reflujo de la sus-
pensión de reacción se continuó hasta que se completó la
separación de agua mediante destilación azeotrópica. La
temperatura final fue de 139°C.

20

TRATAMIENTO DEL PRODUCTO

Para el tratamiento como la forma de amina libre,
la suspensión anterior se filtró en caliente y la torta del
producto se volvió a suspender en 2700 ml de una mezcla
25 3:1 de xileno y etanol, se agitó a temperatura de reflujo
durante una hora y después se filtró en caliente. Esto se
repitió una segunda vez durante un período de dos horas y
una tercera vez durante un período de reflujo de tres ho-
30 ras, en cada caso seguida por filtración en caliente. La

1 - torta de producto extraída, resultante, se suspendió des-
pués en 2700 ml de hexano durante una hora a temperatura
ambiente, y se filtró. La extracción con hexano se repitió
un total de cuatro veces. El producto final se secó al
5 aire durante 30 minutos y finalmente se secó en un horno
de vacío a 55°C.

Para tratamiento como la forma de sal clorhidra-
to, la suspensión de reacción final se filtró en caliente
y la torta del producto se volvió a suspender a reflujo
10 en xileno-alcohol 3:1 tres veces, como antes, seguida por
dos extracciones durante una hora a temperatura ambiente
con 2700 ml de acetona. El producto filtrado se convirtió
en el clorhidrato volviéndolo a suspender ya sea en 2700
ml de alcohol o acetona y añadiendo gradualmente con agita-
15 ción (durante 10 minutos) 112 ml de ácido clorhídrico con-
centrado (12N) y agitando a temperatura ambiente durante
dos horas. El producto filtrado se lavó subsiguientemente
(suspensión con agitación) tres veces consecutivas con 10
litros de agua (desionizada) durante dos horas cada vez,
20 y finalmente se filtró. La torta de sal filtrada se vol-
vió a suspender cuatro veces en 2700 ml de acetona (una
hora cada vez) para separar el agua, se filtró, se secó
al aire durante 30 minutos y se secó en un horno de vacío
a 55°C.

25 El producto secado final, ya sea como amina li-
bre o como sal, se tamizó sin molienda pasando el 95% del
producto a través de un tamiz de 0,149 mm de abertura de
malla antes del envasado para uso.

1

EJEMPLO 2

Se preparó el derivado dietilaminoetílico agregado usando el procedimiento idéntico al Ejemplo 1, excepto que la DMAPA se substituyó por 174,32 g de DEAEA (1,5 moles) en el Ejemplo 1. El producto final se obtuvo como la forma de amina libre utilizando el procedimiento de tratamiento del Ejemplo 1 en el que el producto de reacción se extrajo consecutivamente con tres extracciones con xilenoálcohol 3:1 seguidas por cuatro extracciones con hexano. El producto se tamizó sin molienda, a través de un tamíz de 0,149 mm de abertura de malla para producir 229 g de material más fino que 0,149 mm y 13,0 g de material más grueso que 0,149 mm.

15

EJEMPLO 3

Este ejemplo utilizó el mismo equipo, el mismo procedimiento de agregado y la misma carga inicial (EMA y xileno) descritos en el Ejemplo 1. Después del período de agregado (una hora de reflujo), la temperatura de la suspensión se bajó a 125°C. y se agregaron 10,89 g (0,075 moles) de MIBPA. La suspensión se agitó a 120-125°C. durante una hora sin reflujo. Después de una hora, se agregaron 7,66 g (0,075 moles) de DMAPA y la suspensión se agitó de nuevo a 120-125°C. durante una hora, sin reflujo. Después de este período, la suspensión se calentó a reflujo y el agua total de la reacción de condensación se separó por destilación como el azeótropo. La temperatura final fue de 139°C. La mezcla de reacción se enfrió

30

1 después a 120°C., se agregaron 87,05 g de HOEtA, y la sus
pensión se mantuvo a 120° durante una hora. La temperatura
se elevó después a la de reflujo y el agua de esta reacción
de condensación final se separó completamente durante un
5 período de 6 horas, mediante destilación como el azeótropo.
La temperatura final fue de 140°C. El producto se trató co
mo la amina libre como se describe en el Ejemplo 1, para
el procedimiento de tratamiento de amina libre. Se obtuvie
ron 230 g de producto que pasaron a través de un tamiz de
10 0,149 mm de abertura de malla, sin moler; se retuvieron
17 g de producto sobre el tamiz.

EJEMPLO 4

15 Con el fin de mejorar las características de dis
persión del producto del Ejemplo 3, se invirtió el orden
de adición de MIBPA y DMAPA después de la etapa de agre
gado.

20 Se utilizaron las mismas cantidades de aminas y
otros materiales de partida del Ejemplo 3. El procedimien
to fue idéntico hasta la etapa de agregado. Después de en
friar la suspensión de agregado a 125°C., se añadieron
7,66 g de DMAPA y la suspensión se mantuvo a 120-125°C. du
rante una hora. Después se añadieron 10,89 g de MIBPA y la
25 suspensión se mantuvo de nuevo a 120-125°C. durante una
hora. Desde este punto en adelante, el procedimiento fue
exactamente igual al descrito en el Ejemplo 3. El producto
final se trató como la forma de amina libre.

30

09088

1

EJEMPLO 5

5

Se repitió el procedimiento idéntico del Ejemplo 4, excepto que el producto final se trató como la sal de ácido clorhídrico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Para este fin, se usaron en el Ejemplo 1 únicamente 14 ml de ácido clorhídrico concentrado (12N) en lugar de los 112 ml usados. Después de secado, se obtuvieron 240 g del producto.

10

EJEMPLO 6

15

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que el agua de la reacción de condensación se separó mediante destilación azeotrópica, después de cada una de las reacciones con amina y de cada uno de los tiempos de manipulación, es decir, después de la reacción con MIBPA, después de la reacción con DMAPA y después de la reacción con HOEtA en vez de hacerse como en el Ejemplo 3. El producto se obtuvo como la sal clorhidrato con un rendimiento de 240 g.

20

EJEMPLO 7

25

Se hicieron muchos ejemplos de preparación en los cuales la composición se varió con respecto a las diversas aminas usadas como resto de reticulación o funcional tanto en el tipo como en la concentración. Estas composiciones de agregados se resumen en la siguiente tabla:

30

1
5
10
15
20
25
30

Operación	Composición, relación molar (con base en la amina [#])					Procedimiento del ejemplo	Forma de producto
	MIBPA	HMDA	DMAFA	DEAEA	HOETA		
1	7		5		81	3	A.L.
2	9		5		77	6	A.L. y Cl-trato
3		5		5	85	6	A.L.
4		5			85	6	A.L.
5		5			85	4	A.L.
6	7		3		83	6	A.L.
7	9		3		79	6	A.L.
8	7		7		79	6	A.L.
9	9		7		75	6	A.L.
10	5		3		87	4	A.L.
11	5		1		89	4-5	HCL.
12	9				82	3	A.L.
13		5	90			1	HCL.

1

5

10

15

20

25

30

continuación ...

Opera- ción	Composición, relación molar (con base en la amina*)					Procedimien- to del ejemplo	Forma de producto
	MIBPA	HMDA	DMAPA	DEABA	HOETA		
14		7	86			1	HCl.
15		9	82			1	HCl.
16		3	94			1	HCl.
17	9		82			1	HCl.
18	11		78			1	HCl.
19	20		60			1	A.L.

A.L. = Amina libre.

HCl. = Sal clorhidrato

* = Todas las relaciones molares de la composición en éste y en ejemplos sucesivos se dan sobre una base de amina. Ya que el agente de reticulación reacciona en ambos extremos, los moles de agente de reticulación serán el doble de los mostrados cuando la relación molar se convierte en una base de anhídrido.

1

EJEMPLO 8

Se utilizó el mismo equipo y la misma carga inicial de EMA y xileno que en el Ejemplo 1. El agregado, como se obtiene del Ejemplo 1, se evitó mediante uno de dos métodos: (a) se calienta la suspensión de EMA a 200 rpm, a 90°C. y se agregan 10,89 g de MIBPA más 1,5 ml de agua, se continúa la agitación a 90°C. durante una hora, se eleva la temperatura a reflujo (136°C.) y se recoge el total del agua de reacción en el separador de Dean-Stark mediante reflujo continuo (temperatura final de 139°C.); ó (b) se calienta la suspensión de EMA a 200 rpm, a 125°C. y se agrega el MIBPA y el agua y se eleva inmediatamente a la temperatura de reflujo de 136°C. y se continúa el reflujo hasta que toda el agua de reacción ha sido separada por destilación azeotrópica a una temperatura final de 139°C. Después de o bien el procedimiento (a) ó el (b) anteriores, la temperatura de los contenidos del matríz se bajó a 125°C. y se agregaron 153,3 g de DMAPA más 4,5 ml de agua. La suspensión se calentó a 133°C. hasta que empezó el reflujo y el flujo se mantuvo hasta que toda el agua de reacción se separó por destilación azeotrópica a una temperatura final de 139-140°C. La suspensión final se filtró en caliente (por encima de 100°C.). El tiempo de filtración en este punto requirió de 30 a 60 minutos en contraste con tiempos de filtración de menos de 5 minutos para los productos agregados preparados mediante procedimientos de los Ejemplos 1 a 7. El producto filtrado se trató ya sea como la amina libre o como la sal clorhidrato mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. De nuevo, durante el tratamiento,

09088

1 los tiempos de filtración fueron prolongados (30 minutos
a dos horas) en contraste con los tiempos de filtración
de tratamiento asociados con los productos agregados de
los Ejemplos 1 a 7 en que estos tiempos varían de 5 a 10
5 minutos. Finalmente, los productos no agregados, prepara-
dos mediante este procedimiento y otros que siguen, se se-
caron deficientemente y tuvieron que molerse o triturarse
en un molino de bolas antes del tamizado a través de un
tamiz de 0,149 mm de abertura de malla en contraste con
10 los productos agregados de los Ejemplos 1 a 7 que no re-
quirieron molienda ni trituración en un molino de bolas
antes del tamizado a través de tamices de 0,149 mm de abe-
tura de malla después del secado.

EJEMPLO 9

15 Este ejemplo utiliza el mismo equipo y la misma
carga de EMA y xileno que en el ejemplo 8. La suspensión
se calentó a 90-95°C. y se agregaron 10,89 g (0,075 moles)
de MIBPA y se agitó a 95°C. durante una hora. Después se
20 agregaron 7,66 g (0,075 moles) de DMAPA y se agitó a 95°C.
durante una hora. La suspensión se calentó a reflujo -
(134°C.) y se separó completamente el agua de reacción me-
diante destilación azeotrópica a una temperatura final de
139°C. La suspensión se enfrió después a 95°C. y se agre-
25 garon 87,05 g de hidroxietilamina y la suspensión se agitó
a 95°C. durante una hora. La temperatura de la suspensión
se elevó después a 134°C. y el agua de reacción total se
separó completamente por destilación azeotrópica a una
30 temperatura final de 139 a 140°C. La suspensión final se

1 filtró en caliente (30 minutos) y se trató como la amina
libre mediante el procedimiento del Ejemplo 1, se secó, se
molió mediante molienda prolongada en un molino de bolas, y
se tamizó a través de un tamiz de 0,149 mm de abertura de
5 rían de 219 a 244 g., dependiendo de la eficiencia de la
molienda en el molino de bolas antes del tamizado.

EJEMPLO 10

10 Este procedimiento es el mismo que el del Ejemplo
8, excepto que el agua de reacción no se separó después de
la adición del MIBPA, sino que se dejó permanecer en la
suspensión de reacción hasta después de la adición del -
DMAPA y después se separa el agua de reacción total de am
15 bas reacciones de amina en una sola destilación azeotrópi-
ca final. La temperatura final de la suspensión era de 140°C.
El producto se trató como la amina libre.

EJEMPLO 11

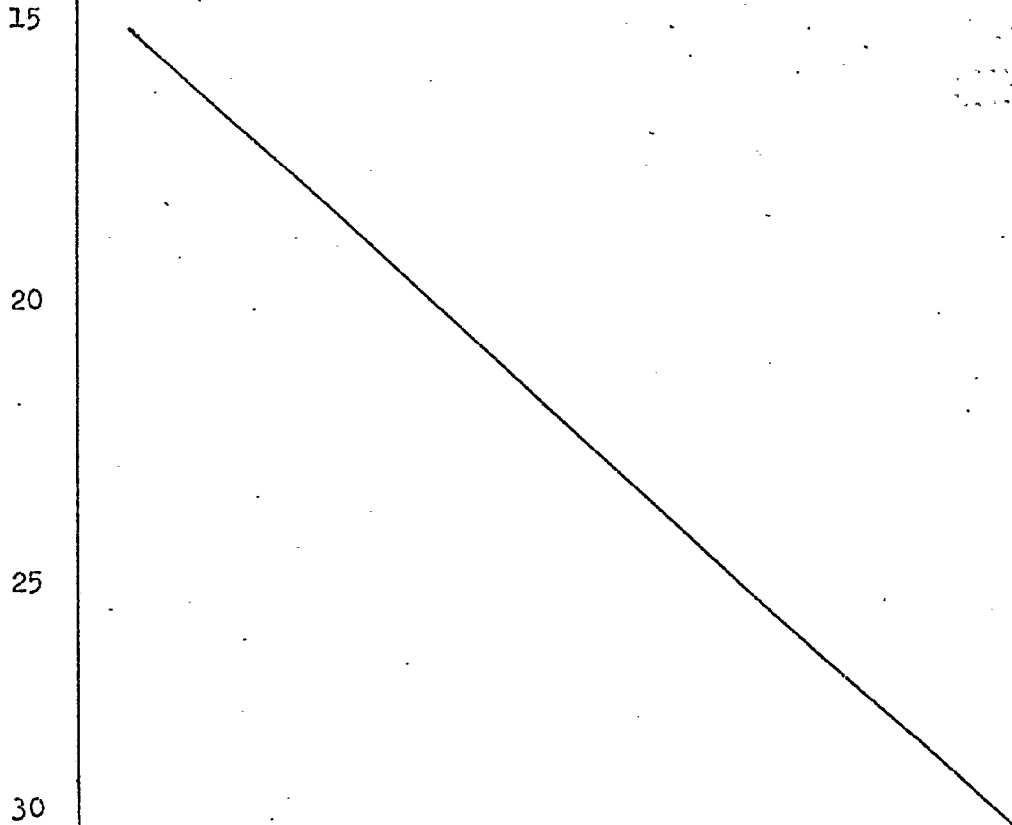
20 Este procedimiento fue idéntico al del Ejemplo 1,
excepto en que el agua de reacción no se separó después de
la adición de MIBPA, después del agregado, sino que se de-
25 jó permanecer en la suspensión de la mezcla de reacción has-
ta después de la adición de DMAPA y después se separó el
agua de reacción total de ambas reacciones de amina en una
sola destilación azeotrópica final. La suspensión final se
30 filtró en caliente en menos de 5 minutos y el producto se
trató como la amina libre mediante el procedimiento del -

1 Ejemplo 1.

EJEMPLO 12

5 Los efectos del tiempo y la velocidad de agitación durante el agregado se consideraron con respecto a las velocidades de filtración de la suspensión en caliente, finales.

10 Se hizo una serie de operaciones semejantes utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, en que se variaron el tiempo de agregado y la velocidad de agitación. Los productos se acabaron todos como la amina libre siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla siguiente en comparación con un producto no agregado preparado mediante el ejemplo 8.



1

5

10

15

20

25

30

09088

Producto de:	Variación de Agregado			Disolvente utilizado para la suspensión	Tiempo de filtración de la suspensión del producto, 100°C minutos
	Tiempo, min.	Temperatura, °C.	Velocidad de agitación, rpm.		
Ejemplo 8	0	—	200	Xileno	30-60
Ejemplo 1 Variación	60	136-138	150	Xileno	menos de 5
"	60	136-138	200	Xileno	menos de 5
"	60	136-138	230	Xileno	menos de 5
"	10	136-138	250	Xileno	menos de 5
"	7 hr.	139	200	Xileno	menos de 5
"	10	132-134	200	95/3 xileno/ benceno*	menos de 5

* esta composición de disolvente es tal que mantiene la temperatura de reflujo en 132-134°C.

1

EJEMPLO 13

Con el fin de caracterizar más completamente los requerimientos de disolvente y temperatura para el agregado, se realiza una serie de pruebas sobre EMA como material de partida recibido en una variedad de disolventes y sobre un intervalo de temperaturas y velocidades de agitador. Se encontró que la variación en las velocidades del agitador de 150 a 400 rpm. afecta solo el tamaño del agregado formado. Es de más importancia la naturaleza del disolvente y el intervalo de temperatura a la que tiene lugar el agregado.

Para este ejemplo, se utiliza un matraz de un litro y la carga es de 700 ml de disolvente y 50 g de EMA. A diversos tiempos y temperaturas, se separó una alícuota de 20 ml de la suspensión, y se colocó en frascos. Después de enfriar, los frascos se agitaron y se midió con un cronómetro el tiempo para que sedimente el polímero a partir del disolvente, como una indicación del desarrollo del agregado. Los resultados se registran a continuación.

20

Solvente	Condiciones de Agregado		Tiempo de sedimentación, min.
	Temperatura, °C	Tiempo, hr:min.	
Xileno	130	0	más de 15 minutos
(p.e.139)	130	0:15	10
	130	0:40	6-7
	134	0	6
	134	0:10	4
	134	0:25	3

25

30

1 Ejemplo 13 (continuación)...

	Solvente	Condiciones de Agregado		Tiempo de sedimentación. min.
		Temperatura, °C	Tiempo, hr:min.	
5		138	0:01	2,5-3
		139	0:05	2-2,5
		139	0:10	2
		139	0:60	1,5
10	Tolueno (p.e. 111°C.)	24	0:00	por encima de 60 *
		108	0:00	por encima de 60 *
		110	1:00	por encima de 45 *
		110	2:00	por encima de 45 *
		110	6:00	por encima de 45 *
15	Benceno (p.e. 80°C.)	24	0:00	por encima de 45 *
		79	0:00	por encima de 45 *
		80	1:00	por encima de 45 *
		80	2:00	por encima de 45 *
20	Dioxano (p.e. 102°C.)	23	0:00	por encima de 15 *
		100	0:00	por encima de 15 *
		102	1:00	por encima de 15 *
		102	3:00	por encima de 15 *
25	Monoclorobenceno (p.e. 132°C.)	23	0:00	23 min.
		130	0:00	23 min.
		131	0:15	4 min. 26 seg.
		131	0:30	3 min. 26 seg.
30	O-diclorobenceno	131	1:00	2 min. 40 seg.
		131	2:00	2 min. 36 seg.
		24	0:00	23 min.

1 Ejemplo 13(continuación)...

Solvente	Condiciones de Agregado		Tiempo de sedimentación, min.
	Temperatura, °C.	Tiempo, hr:min.	
5 (p.e. 180°C.)	140	0:00	23 min.
	140	0:15	5 min.
	140	1:00	3 min. 30 seg.
	145	2:00	3 min. 30 seg.
	Etilbenceno	23	0:00
10 (p.e. 136°C.)	134	0:00	29 min.
	134	0:15	5 min. 30 seg.
	134	1:00	3 min. 30 seg.
	134	2:00	3 min.
	Cumeno	24	0:00
15 (p.e. 152°C.)	140	0:00	29 min.
	140	0:15	2 min. 30 seg.
	140	1:00	2 min. 15 seg.
	145	0:00	1 min. 38 seg.
	145	0:30	1 min. 14 seg.
20	150	0:00	1 min. 10 seg.
	150	0:15	0 min. 36 seg.

* El ensayo de sedimentación se desconectó después del período establecido.

25

1

EJEMPLO 14

Una medida del tamaño de partícula en la dispersión, ya sea agregada o no agregada, es el índice de hinchamiento definido como los gramos de dispersante acuoso o de otro tipo que es absorbido, en el equilibrio, por gramo de derivado polímero. Una muestra adecuadamente dimensionada se dispersa en un exceso de dispersante y se ajusta a un pH 4 ó cualquier otro valor de pH deseado. La dispersión se deja llegar al equilibrio durante un período de 1 hora y se centrifuga después a 750 x g. durante 30 minutos en una botella de centrífuga previamente pesada. El sobrenadante se decanta y se determina el peso del gel hinchado y centrifugado. Todos los valores se reportan utilizando solución salina 0,04 molar como dispersante a un pH de 4. El número de índice de hinchamiento es así el peso de solución salina 0,04M absorbida por un gramo de polímero.

Se sabe que el hinchamiento es inversamente proporcional a la densidad de reticulación para resinas insolubles, reticuladas. Para una serie de derivados con MIBPA creciente, el hinchamiento disminuye como se espera, siendo iguales todos los demás parámetros.

Sin embargo, para los materiales agregados de la presente invención, se encontró que el hinchamiento del agregado a cualquier concentración constante de MIBPA, en una densidad de reticulación igual, podría variarse fácilmente, y difiere notablemente de los derivados no agregados, variando la cantidad de agua añadida durante la preparación del polielectrolito agregado, y variando las eta

09088

1 pas de separación de agua de la reacción.

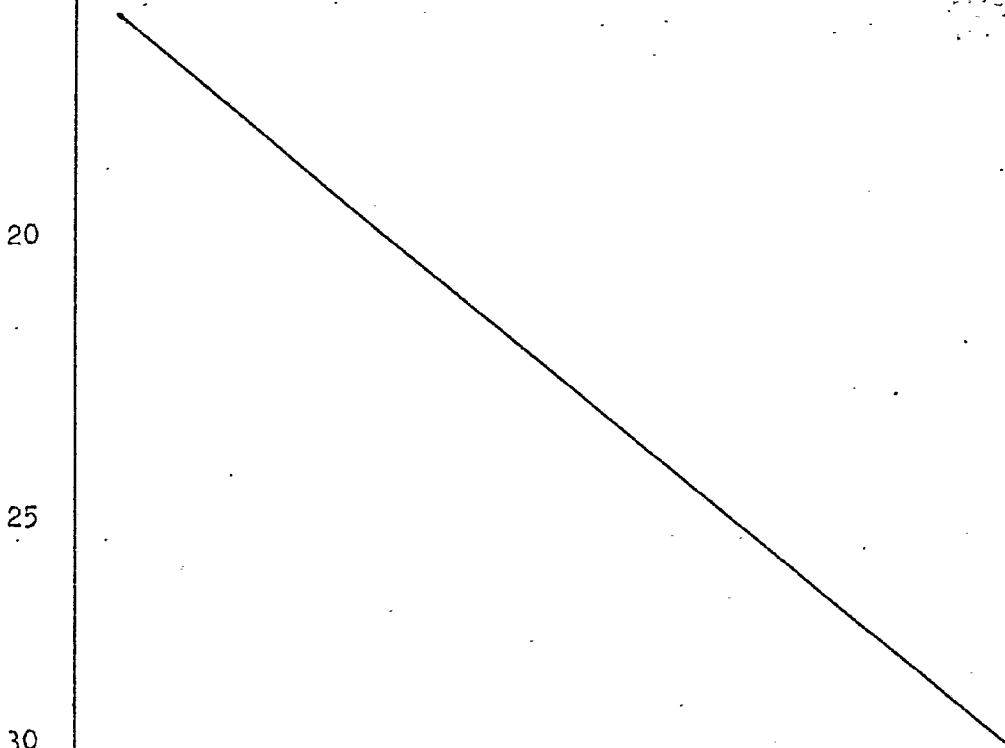
Se muestran varias preparaciones de polímero agregado y no agregado con la composición de carga de MIBPA y DMAPA de los ejemplos 1, 8, 10 y 11, pero con cantidades variables de agua añadidas ya sea con MIBPA o DMAPA, en la
5 tabla siguiente, con la variación resultante en el hinchamiento del producto.

TABLA

10

EJEMPLO 14

Agregado vs no Agregado vs Hinchamiento en función de agua añadida y de las etapas de separación de agua. Todos los productos contienen 5% en moles de MIBPA y 90% en
15 moles de DMAPA.



1

Método del ejemplo	Agua total añadida	Pasos de separación de agua	Índice de Hinchamiento	
			Agregado	No Agregado

Sin agua añadida, ya sea con MIBPA o DMAPA

5

11	ninguna	1	9,54	---
1	ninguna	2	10,05	---
10	ninguna	1	---	9,44
8	ninguna	2	---	8,91

10

Sin agua añadida, con MIBPA; 1,0 ml de agua añadida con DMAPA

11	1,0	1	10,71	---
1	1,0	2	11,23	---
10	1,0	1	---	8,85
8	1,0	2	---	8,99

15

1,5 ml de agua añadida con MIBPA; 4,5 ml de agua añadida con DMAPA

11	6,0	1	12,98	---
1	6,0	2	13,00	---
10	6,0	1	---	8,88
8	6,0	2	---	9,43

20

25

30

09088

1

EJEMPLO 15

5

Como el hinchamiento varía con cantidades variables de agua añadida con MIBPA y DMAPA y con el método de separación de agua, también varía la capacidad de adsorción de proteína de la resina producida.

10

15

20

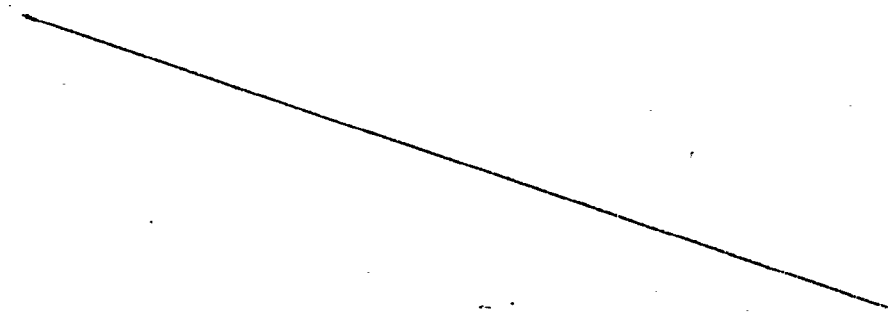
La capacidad de adsorción de proteína se midió mediante el método siguiente. Se dispersaron 40 mg de albúmina humana y 10 mg de producto polímero en la forma de amina o de sal, en 1,1 ml de solución salina 0,04 molar, y el pH se ajustó a 7,0. La suspensión se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía el pH en 7,0. Después del período de adsorción de 30 minutos, el complejo de resina-albúmina se centrifugó mientras se guardaba el sobrenadante. Los sólidos se lavaron tres veces con 1,0 ml de agua (5 minutos de agitación, centrifugación) y los sobrenadantes reunidos se analizaron en cuanto al contenido de proteína mediante el método de Miller-Lowry, Analytical Chemistry, 31, 964 (1959). Los valores de capacidad de la albúmina se dan en términos de mg de albúmina adsorbida por mg de producto polímero.

25

30

09088

Las preparaciones enumeradas en el Ejemplo 14 se resumen en la tabla siguiente, en donde se da su capacidad de albúmina como resultado de la variación de la preparación.



1

TABLAEJEMPLO 15

5

Agregado vs No Agregado vs Capacidad de Albúmina en función del agua añadida y de las etapas de separación de agua. Todos los productos contienen 5% en moles de MIBPA y 90% en moles de DMAPA.

10

Método del ejemplo	Agua total añadida	Etapas de separación de agua	Capacidad de Albúmina	
			Agregado	No Agregado
Sin agua añadida ya sea con MIBPA o DMAPA				
11	ninguna	1	1,53	---
1	ninguna	2	1,79	---
10	ninguna	1	---	0,90
8	ninguna	2	---	1,02
Sin agua añadida con MIBPA; 1,0 ml de agua añadida con DMAPA				
11	1,0	1	1,35	---
1	1,0	2	1,63	---
10	1,0	1	---	0,87
8	1,0	2	---	1,28
1,5 ml de agua añadida con MIBPA; 4,5 ml de agua añadida con DMAPA				
11	6,0	1	2,75	---
1	6,0	2	2,40	---
10	6,0	1	---	1,80
8	6,0	2	---	2,10

25

30

1

EJEMPLO 16

Los productos agregados del tipo descrito no solamente tienen características de filtración mejoradas durante los procedimientos de síntesis, sino que se ha encontrado que dan características de flujo elevado durante los procedimientos de fraccionación de plasma. Así, los polímeros no agregados usados para la fraccionación de plasma mediante adsorción de las proteínas deseadas a partir de soluciones de plasma, tuvieron que separarse de las aguas madres mediante procedimientos de centrifugación debido a la obstrucción inmediata de los papeles y telas de filtración. Los productos agregados de la presente invención, con su carácter de filtración mejorado y estable, fueron susceptibles de ser utilizados en procedimientos de fraccionación de plasma y de separarse de las aguas madres por procedimientos convencionales de filtración al vacío, con tiempos de filtración rápidos y poca o ninguna obstrucción del filtro en presencia del material proteínico, evitando así la necesidad de aparatos de tipo de centrifugación costosos.

Las propiedades de flujo rápido de los polielectrolitos descritos fueron demostradas además en columnas cargadas con flujo por gravedad solamente. Para este fin, se prepararon columnas de vidrio, de 2,2 cm de diámetro interno, por 30 cm de longitud, tapadas apropiadamente para mantener la resina, con un tapón de vidrio de fibra pequeña, sobre la parte superior de la salida del fondo. - Las resinas descritas en la tabla siguiente se equilibraron durante la noche en solución salina 0,04 molar a un

30

1 - pH de 4 y la columna se llenó o se cargó a una altura de
8,5 a 10 cm. Todas las resinas utilizadas contenían 5% en
moles de MIBPA, manteniendo así constante el factor de den-
sidad de reticulación. Las diferencias en el hinchamiento
5 resultan de las variaciones en el agua añadida y las eta-
pas de separación de agua como se indicó.

Se midieron las velocidades de flujo de solución
salina 0,04 molar para tipos de polielectrolito agregados
y no agregados. El valor expresado de "régimen de flujo re-
lativo" se da en cm^3 por hora por unidad de volumen del le-
10 cho de resina en la columna, bajo flujo por gravedad y man-
teniendo una altura de solución salina de 20 cm sobre la
parte superior de la resina durante el ensayo.

15

20

25

30

09088

TABLA
EJEMPLO 16

Método del ejemplo	Agua añadida, ml.		Etapas de separación de agua	Indice de hinchamiento	Capacidad de albúmina	Velocidad de flujo ⁽¹⁾
	con MIBPA	con DNAPA				
8 [#]	1,5 ^{###}	4,5	2	9,4	2,10	0,22
11	ninguna	1,0	1	9,3	1,70	0,59
1	1,5	4,5	2	11,5	2,14	0,88
1	3,4	3,0	2	13,1	2,89	1,39
1 ^{###}	3,4 ^{###}	3,0	2	16,4	3,31	1,75
9 [#]	ninguna	ninguna	2	3,05	--	0,12
5	ninguna	ninguna	2	3,20	--	1,88

⁽¹⁾ Velocidad de flujo = cc./hr./unidad de volumen(cc) de resina del lecho.

[#] no agregado.- Todos los demás agregados.

^{###} Agregado 7 horas.- Todos los otros durante 1 hora.

~~###~~ MIBPA añadido a 90a - Todos los otros a 120-125a0.

1

EJEMPLO 17

Se hicieron varias preparaciones de polielectrolitos agregados utilizando el procedimiento del Ejemplo 4, excepto que se varió la tercera amina usada para reaccionar con todos los anhídridos, excepto los hechos reaccionar con NIBPA y DMAPA, es decir, diferentes de HOEtA como en el - Ejemplo 4. Las composiciones y otras variaciones, si es que hay alguna, de estos productos agregados se enumeran en la siguiente tabla.

5

10

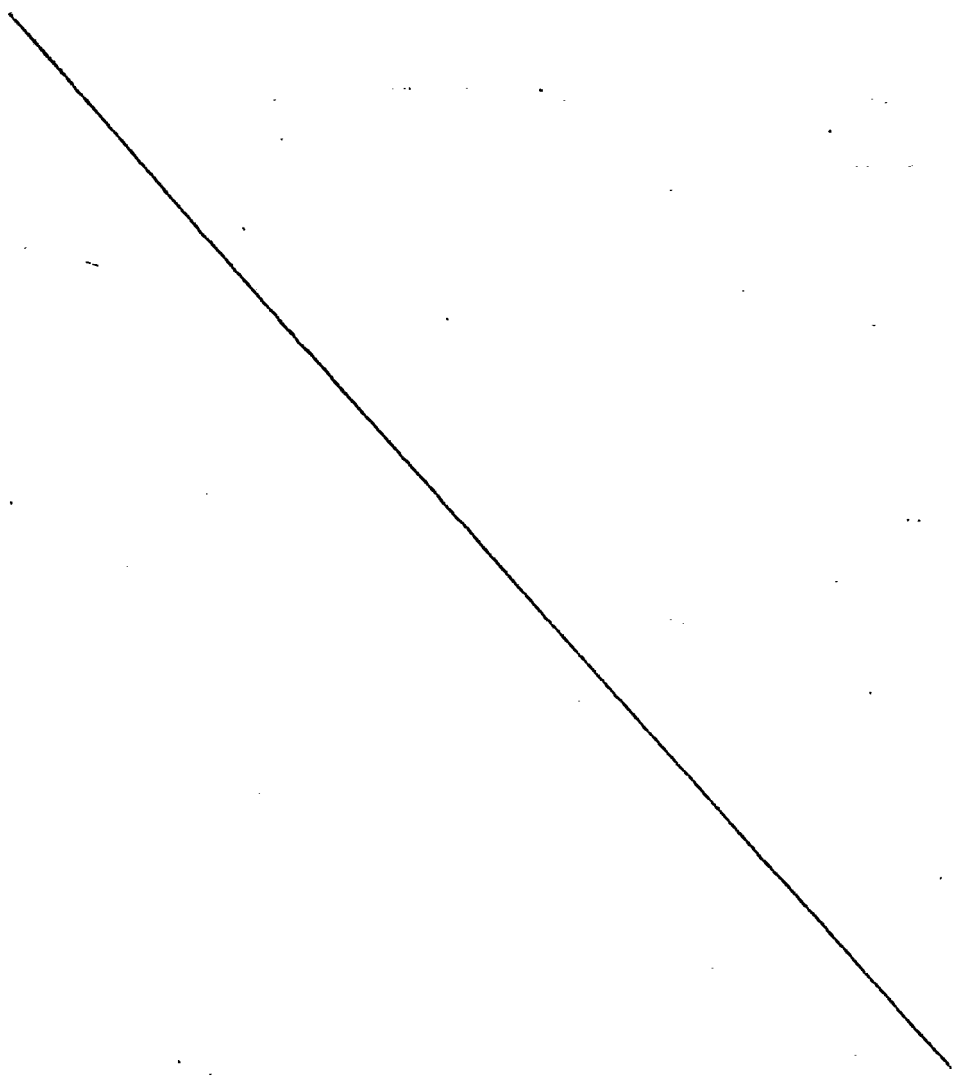
15

20

25

30

09088



1
5
10
15
20
25
30

Operación	Composición, % molar			Forma de Producto
	MIBPA	DMAPA	Tercera Amina	
1	5 (10,9g)	5 (7,66g)	85 (107,3g) 3-hidroxi-propilamina	A.L.
2	5	5	85 (107,3g) 3-hidroxi-propilamina	HCl ^{MSK}
3	5	5	85 (113g) 2-hidroxi-propilamina	A.L.
4	5	5	85 (127g) 3-metoxi-propilamina	A.L.
5	5	5	85 (127g) 3-metoxi-propilamina	HCl ^{MSK}
6	20 (43,57g)	5	55 (86,9g) 3-metoxi-propilamina	A.L.
7	10 (21,79g)	5	75 (113,7g) 3-metoxi-propilamina	A.L.
8	10	10 (15,33g)	70 (107,0g) 3-metoxi-propilamina	A.L.
9	20	10	50 (80,3g) 3-metoxi-propilamina	A.L.
10	10	5	75 (95,8g) 2-metoxi-etilamina	A.L.
11	10	5	75 (95,8g) 2-metoxi-etilamina	HCl ^{MSK}
12	5 (2,91g) ^{MSK}	10 (5,1g)	80 (40,6g) 3-metoxi-propilamina	HCl ^{MSK}
13	5 (7,26g)	5 (5,1g)	85 (84,7g) 3-metoxi-propilamina	HCl ^{MSK}

1 ~~XX~~ Hexametildiamina
~~XXX~~ Preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 4; terminado mediante el procedimiento del Ejemplo 5.
~~XXXX~~ Operaciones 1 a 12 utilizaron 1,5 moles (193g) de EMA como en el Ejemplo 4; en la operación 12, el EMA fue substituído por 0,5 moles (101g) de copolímero de estireno/anhidrido maleico; y en la operación 13, el EMA fue substituído por 1,0 mol (154g) de copolímero de isobutileno/anhidrido maleico como material polímero de partida.

5
10 Todas estas preparaciones de polielectrolito poseían propiedades de filtración rápida características de las resinas agregadas. Todas se agregaron durante un período de una hora.

15 EJEMPLO 18

El DMAPA utilizado en varios de los Ejemplos anteriores ilustra un ejemplo de un substituyente de dialcohilaminoalcoholimida sobre el polielectrolito. Otros de tales substituyentes es de DEAEA (dietilaminoetilamina) utilizado en los Ejemplos 2 y 7 (operación 3). Estas dos aminas se utilizaron para representar substitución de polielectrolito de dialcohilaminoalcoholimida agregado con 5% en moles de MIBPA en una composición 5/90 y con 5% en molar de HMDA y 85% en moles de HOETA en una composición 5/5/85.

25
30 Se hicieron otras preparaciones de dialcohilaminoalcoholimida no agregadas utilizando el procedimiento del Ejemplo 9 para las composiciones 5/5/85 y el procedimiento del Ejemplo 8 para las composiciones 5/90, excepto que en

1 ningún caso se añadió agua con cualquiera de las aminas.
Las aminas utilizadas fueron dimetilaminoetilamina, dietil
aminoetilamina, dietilaminopropilamina, dimetilaminopropil
amina, di-n-butilaminopropilamina, dihidroxietilaminopro-
5 pilamina y 2-amino-5-dietilaminopentano. También se utili-
zó N-feniletilendiamina para preparar las resinas no agre-
gadas anteriores.

Se prepararon composiciones no agregadas simila-
res, utilizando los procedimientos de los Ejemplos 8 y 9,
usando diversas aminas heterocíclicas para dar substituyen
10 tes aminoalcoholimida heterocíclica. Estas aminas incluyen
2-(aminometil)-etilpirrolidina, 3-amino-N-etilpiperidina,
N-(2-aminoetil)-piperidina, N-(3-aminopropil)-2-pirrolido-
na, N-(2-aminoetil)-morfolina, N-(3-aminopropil)-morfolina,
N-(2-aminoetil)-piperazina y 2-(2-aminoetil)-piridina.

15 Dos de estas aminas de tipo heterocíclico se uti-
lizaron para preparar las composiciones de polielectrolito
agregado del tipo 5/5/85, utilizando los reactivos enumera-
dos en la tabla siguiente. Se siguió el procedimiento del
Ejemplo 4. En todos los casos, los productos se obtuvieron
20 como sales clorhidrato (de conformidad con el procedimiento
del Ejemplo 5) y poseían propiedades de filtración rápida
características de los derivados agregados en contraste con
propiedades de filtración extremadamente lenta para las pre-
paraciones no agregadas, comparativas, anteriormente des-
25 critas.

1

TABLA
EJEMPLO 18

5

Opera ción	Composición, % molar		Tercera amina
	MIBPA	Amina Heterocíclica	
1	5	5(9,62g) 3-amino-N- etilpiperidina	85(87,05g) HOEtA
2	5	5(9,62g) 3-amino-N- etilpiperidina	85(127g) 3-metoxi propilamina
3	5	5(10,82g) N-(3-amino- propil)-morfolina	85(87,05g) HOEtA
4	5	5(10,82g) N-(3-amino- propil)-morfolina	85(127g) 3-metoxi propilamina

10

15

Serán evidentes otros diversos ejemplos para las personas expertas en la técnica después de leer la descripción anterior, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, y se pretende que todos tales ejemplos sean incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

20

25

30

09088

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

15

20

25

1ª.- Un método de mejorar las características de filtrabilidad, secado, y forma física de los polímeros utilizados para preparar polielectrolitos reticulados, insolubles en agua, que contienen grupos funcionales de amina-imida sin disminuir substancialmente la capacidad de adsorción de proteína de dichos polielectrolitos, que comprende calentar dicho polímero en un disolvente orgánico inerte o en una mezcla de solventes a una temperatura que varía de aproximadamente 115°C. a aproximadamente 160°C., pero inferior al punto de reblandecimiento del polímero durante por lo menos aproximadamente 15 minutos y hasta que dicho polímero se agrega substancialmente, comprendiendo dicho polímero un copolímero de (a) un monómero insaturado que tiene de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y (b) un monómero seleccionado del grupo que consiste de ácidos o anhídridos policarboxílicos insaturados que tienen de 4 a 12 átomos de carbono, y siendo así agregado dicho polímero antes de la reticulación y substitución con la mayor porción de dichos grupos funcionales de amina-imida.

30

2ª.- El método de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que el disolvente orgánico inerte se selecciona del grupo que consiste de xileno, etilbenceno, mono- y diclorobenceno, cumeno y mezclas de los mismos.

1 3ª.- El método de conformidad con la reivindi-
cación 1ª, en el que el calentamiento se realiza durante
aproximadamente 15 minutos a aproximadamente una hora.

5 4ª.- El método de conformidad con la reivindi-
cación 1ª, en el que el polímero es un copolímero de ácido
o anhídrido maleico y el monómero se selecciona del grupo
que consiste en etileno, estireno e isobutileno.

10 5ª.- El método de conformidad con la reivindi-
cación 4ª, en el que el polímero es un copolímero de eti-
leno y anhídrido y/o ácido maleico.

6ª.- "UN METODO PARA MEJORAR LAS CARACTERIS-
TICAS DE FILTRABILIDAD, SECADO, Y FORMA FISICA DE LOS PO-
LIMEROS UTILIZADOS PARA PREPARAR POLIELECTROLITOS RETICULA-
DOS".

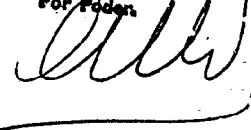
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10. ABR. 1979

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Fidei



25

30

07049

JMS