

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

476.214

FECHA DE PRESENTACION

21-12-1978

A1

~~5 MAR 1979~~

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
863.759	23-12-1977	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C08G	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO DE REFINAR COPOLIMEROS DE α -OLEFINA/ACIDO MALEICO"

71 SOLICITANTE (S)
MONSANTO COMPANY (07-21-0791A SP)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
800 North Lindberg Boulevard, St. Louis, Missouri 63166, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)
Robert Arthur Heimsch y John Harpster Johnson

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.691)

jga

MEMORIA DESCRIPTIVA

1 / La presente invención se refiere a un método para aislar y purificar copolímeros de olefina/ácido maleico y se refiere particularmente al uso de dicloroetano para efectuar precipitación fraccionada en una solución de un copolímero de olefina superior. Los polímeros se proveen en una forma sustancialmente libre de materiales de bajo peso molecular y adecuados para uso medicinal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los copolímeros de olefina/ácido maleico han sido mostrados como eficaces como agentes para controlar los niveles de colesterol en la sangre como se describe en la patente de EE.UU. de Fields y Johnson, nº 3.923.972, expedida el 2 de diciembre de 1975. Los copolímeros de olefina/ácido maleico pueden prepararse en la forma de anhídrido mediante los métodos de polimerización descritos en la patente anteriormente mencionada, o en las patentes allí citadas, por ejemplo, la patente de EE.UU. de Fields y Johnson, 3.340.680. Tales métodos de polimerización utilizan frecuentemente un disolvente para la reacción, que disuelve los monómeros, pero no el copolímero resultante, de manera que el copolímero precipita. Este es un método efectivo para preparar y aislar el polímero para usos industriales normales, aunque con las olefinas superiores puede ser difícil obtener el polímero en forma fácilmente filtrable. Sin embargo, el polímero obtenido en tales procedimientos contiene generalmente cantidades sustanciales de monómeros residuales y materiales polímeros de bajo peso molecular. La patente de EE.UU. de Hazen y Heilman, 3.560.456, describe un método en el cual un copolímero anhídrido maleico y una olefina de 16

1 a 18 átomos de carbono, se precipita en solución mediante
alcohol propílico con el fin de tener el polímero en forma
de partículas para filtración. El procedimiento es útil pe
ro el producto contiene aún cantidades sustanciales de ma-
5 teriales de bajo peso molecular y algunas cantidades resi-
duales del polímero esterificado. El producto obtenido me-
diante el procedimiento descrito, si se desea, puede ser
utilizado para refinación ulterior de conformidad con la
presente invención.

10 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención implica un procedimiento
para refinar copolímeros de olefina/ácido maleico precipi-
tando el mismo en una solución con 1,2-dicloroetano quími-
camente inerte. La invención se refiere también a un proce-
15 dimiento para refinar los copolímeros por lavado con 1,2-
-dicloroetano. La invención se refiere también al procedi-
miento para hidrolizar copolímeros de olefina/anhídrido ma-
leico, seguida por varias etapas de disolución-precipita-
ción, filtración, lavado, hidrólisis y secado, para obte-
20 ner el copolímero de olefina/ácido maleico, refinado, y al
producto refinado.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El producto de polimerización de copolímero ole-
fínico/maleico contiene generalmente monómeros residuales
25 y algunas fracciones de bajo peso molecular. Es deseable
separar aquellos materiales del producto destinado a uso
medicinal. Aunque los copolímeros de olefina/ácido maleico
como una clase tienen algunas propiedades útiles en común
y son de interés en la presente invención, los copolímeros
30 de olefina superior/ácido maleico son de interés particular.

1 - Las olefinas superiores tienen una cadena de hidrocarburo
más larga y tienden a dar a los copolímeros propiedades
más lipófilas, haciéndolos más útiles como agentes para
5 controlar los niveles de colesterol en la sangre. La cade-
na de hidrocarburo influye también en las propiedades de
solubilidad y en la eficacia de los procedimientos de refi-
nación como se describe en la presente. Los copolímeros de
interés particular en la presente serán generalmente de
olefinas de por lo menos 8 átomos de carbono, a menudo de
20 aproximadamente 10 a aproximadamente 22 o más átomos de
carbono. Los procedimientos de la presente están dirigidos
particularmente a usarse con tales copolímeros de tales
olefinas con ácido maleico. Aunque se conocen varios deri-
vados de la porción maleica y pueden ser útiles, la forma
15 ácida tiene propiedades especialmente apropiadas para los
procedimientos de precipitación con disolvente de la presen-
te. La forma ácida puede obtenerse convenientemente por hi-
drólisis de la forma de anhídrido, pero pueden emplearse
otros métodos de obtención del copolímero de olefina/ácido
20 maleico que se va a usar en la presente. Se reconocerá,
por supuesto, que los polímeros de alto peso molecular no
son generalmente materiales completamente homogéneos, y
pueden variar en cierto grado en los grupos funcionales,
así como en la estructura y en el peso molecular. La forma
25 de ácido del copolímero exhibe una tendencia a convertirse
al anhídrido, y los copolímeros utilizados en la presente,
así como el producto refinado, contienen generalmente peque-
ñas cantidades de la porción de anhídrido maleico, que pue-
den variar hasta 20 a 25% o más de las porciones maleicas
30 en el polímero. Se preferirá generalmente trabajar con y

1 - producir un producto con aproximadamente 5 a 10% o más del contenido de anhídrido.

5 Los procedimientos de la presente están destinados primariamente a separar los polímeros de bajo peso molecular, el monómero olefínico o maleico residual, u otro material no polímero. En uso medicinal, los materiales de bajo peso molecular o monómeros podrían tener un efecto fisiológico diferente del que posee el polímero de alto peso molecular. El polímero de alto peso molecular es no sistémico cuando se administra oralmente, es decir, no es absorbido del tracto gastrointestinal. El grado de susceptibilidad a la absorción de los monómeros y polímeros de bajo peso molecular no ha sido determinado con precisión, y no se han establecido límites para su presencia en el polímero de calidad farmacéutica. Sin embargo, los procedimientos aquí descritos producen un polímero que es aceptable desde un punto de vista de toxicidad en pruebas en animales. El contenido de monómero puede reducirse a la gama de partes por millón, tal como menos de 500 ppm, y a menudo mucho menos, v.gr, menos de 10 ppm de ácido maleico, y los polímeros de bajo peso molecular pueden reducirse a casi no más de 0,1% en peso por debajo del peso molecular de 2000 como se mide mediante cromatografía de penetración en gel, o aún menos si así se desea.

25 Los copolímeros de alfa-olefina/ácido maleico utilizados en y refinados por la presente invención son insolubles en 1,2-dicloroetano, bajo condiciones normales de temperatura. Sin embargo, el dicloroetano sirve bien como un medio de precipitación, y se usa para precipitar los polímeros de una solución, mientras que algunos de los mate-

1 riales de peso molecular bajo o monómeros en el polímero
crudo, permanecen en solución. El dicloroetano tiene sufi-
ciente efecto solubilizador sobre tales materiales para
que no sean precipitados generalmente de la solución me-
5 diante adición de dicloroetano.

La presente invención implica una precipitación selectiva del polímero en solución. Los polímeros son solu-
bles en un número de disolventes y las soluciones resultan-
tes son en general satisfactorias para usarse en la presen-
10 te si la adición del dicloroetano causará precipitación
del polímero. Por supuesto, la precipitación ha de ser se-
lectiva con el fin de efectuar la separación de los mate-
riales indeseables, pero éste es generalmente el caso si
ocurre precipitación. Se reconocerá que los disolventes va-
15 riarán en cierto modo en los resultados obtenidos con res-
pecto a la recuperación del polímero frente a la separa-
ción del contaminante. Sin embargo, un número de disolven-
tes dará resultados similares y satisfactorios, y las con-
centraciones del polímero y la cantidad relativa del di-
20 cloroetano pueden también variarse para dar la separación
deseada. En general se ha logrado alguna separación si el
polímero recuperado es algo inferior al colocado en la so-
lución. Por supuesto, la recuperación deseable variará con
la cantidad de contaminante en el polímero original. Si se
25 recupera sólo una cantidad relativamente baja del polímero,
la separación será generalmente buena, mientras que la efi-
cacia es menos que la deseable. Por supuesto, pueden tomar
se pasos adicionales para recuperar polímero adicional. Se
reconocerá también que, en general, pueden usarse procedi-
30 mientos de disolución y precipitación en etapas múltiples,

1 - si se desea, para lograr un alto grado de separación.

5 Aunque se hace hincapié en la presente en procedimientos para la precipitación del polímero en solución, es también un aspecto de la invención el hecho de que el dicloroetano pueda ser usado para lavar o disolver los materiales contaminantes del copolímero de olefina/ácido maleico, ya sea junto con o separadamente de los procedimientos de precipitación. Cuando se provee un sistema en el cual el polímero sólido está en contacto con dicloroetano líquido, la separación del líquido arrastrará algunos materiales disueltos con el mismo. Así, pueden usarse procedimientos de suspensión, lavado, extracción y filtración.

10 Uno de los aspectos principales de la presente invención es el hecho de que el dicloroetano es un buen disolvente de precipitación para usarse en la refinación de copolímero de olefina/ácido maleico. Es suficientemente eficaz como un no disolvente para el polímero, con el fin de que se cause la precipitación de éste a partir de la mayor parte de las soluciones del mismo, muy fácilmente. Sin embargo, el dicloroetano es un disolvente eficaz para un número de materiales, y comúnmente no causa precipitación en la solución de contaminantes tales como constituyentes polímeros de bajo peso molecular y monómeros.

20 Los diversos disolventes pueden usarse para colocar el polímero en solución, pero será generalmente deseable emplear un disolvente regularmente bueno para el polímero. El polímero puede usarse en soluciones de cantidades relativamente bajas tales como 10% o así, hasta aproximadamente la cantidad máxima que puede emplearse sin que la viscosidad se haga demasiada excesiva para manipulación con

1 -veniente, pero comúnmente será muy conveniente operar con
una concentración de polímero de aproximadamente 30% a
aproximadamente 60% o así en peso, en la solución, y a me-
nudo aproximadamente 40% a 50% o así, o en las cercanías
5 de 50%. La cantidad del disolvente de precipitación puede
variarse también, pero está a menudo en la gama de aproxi-
madamente 3 a aproximadamente 12 partes en peso de dicloro-
roetano por parte en peso de solución polímera, si se usa
acetona, por ejemplo, u otro disolvente en la solución, y
10 es preferiblemente de aproximadamente 6 partes cuando el
disolvente es acetona, pero estos intervalos pueden variar
se o extenderse dependiendo del tiempo, la temperatura, la
concentración del polímero, o las variaciones en el proce-
dimiento. Con una concentración de polímero de aproxima-
15 damente 50%, la relación de dicloroetano a disolvente en las
gamas anteriormente mencionadas es de aproximadamente 6 a
24 partes de dicloroetano por parte de disolvente, y esto
es ilustrativo de gamas usuales, y, por ejemplo, puede usar
se una relación de dicloroetano a acetona de 12:1 como una
20 solución de lavado.

La precipitación del polímero en el procedimien-
to de la presente, ocurre por mezcla de la solución políme-
ra con dicloroetano, generalmente añadiendo la solución po-
límera a exceso de dicloroetano. Después de que el políme-
25 ro ha precipitado, se presenta un sistema de dos fases en
el cual el polímero sólido está en contacto con un líquido
que comprende dicloroetano y un disolvente para el políme-
ro. El líquido comprende también contaminantes que van a
ser separados, tales como impurezas de bajo peso molecular
o monómeras. Los disolventes para el polímero que forman
30

1 dicho sistema con el polímero y el dicloroetano son satis-
factorios. La recuperación del polímero variará con disol-
vientes diferentes, y en cierto grado, por supuesto, con la
cantidad de contaminantes en el polímero. Sin embargo, se-
5 rá generalmente deseable obtener recuperaciones mejores
que 80% o así, y esto es factible con un número de disol-
vientes, según se determina con soluciones polímeras al
50%, y empleando 1,2-dicloroetano en una relación de 12:1
con el disolvente. En la práctica comercial, será deseable
10 lograr una recuperación regularmente elevada, tan alta co-
mo sea factible cuando se equilibre con los factores desea-
dos de separación y económicos en el procedimiento.

Después de la precipitación, el polímero sólido
se separa del líquido mediante procedimientos usuales de
15 separación de líquido-sólido, tales como filtración, cen-
trifugación, etc. Los contaminantes se retienen en el lí-
quido, constituido de dicloroetano y otro disolvente, mien-
tras que el sólido es el producto polímero. El polímero
puede lavarse ulteriormente o tratarse de otro modo como
20 se describe en la presente.

Un número de disolventes son adecuados para usar
se en la presente junto con el dicloroetano, incluyendo va-
rias cetonas, éteres, ésteres, particularmente ésteres ali-
fáticos, hidrocarburos aromáticos, etc., por ejemplo, ace-
25 tona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona,
éter diisopropílico, tolueno, xileno y cloroformo. Puede
también usarse tetrahidrofurano, aunque tiene tendencia a
causar formación de gel.

30 El polímero como se obtiene de los procedimien-
tos usuales de polimerización y recuperación, puede conte-

ner de 3 a 5% o así en peso de monómero olefínico. Este puede reducirse a menos de aproximadamente 0,5% poniendo en suspensión o lavando el polímero hidrolizado con 1,2-dicloroetano y separando el polímero del dicloroetano. El polímero se refina ulteriormente por precipitación en una solución como se describe en la presente.

EJEMPLO 1

Se empleó un copolímero de octadeceno-1/ácido maleico (copolímero de octadeceno-1 hidrolizado/anhídrido maleico) para las determinaciones de solubilidad. Se colocaron muestras de 1 g de polímero en tubos de ensayo, se añadieron 5 ml de disolvente, se agitó, y se dejó reposar durante 48 horas. Los resultados fueron como sigue:

<u>Disolvente</u>	<u>Resultados</u>
tetrahidrofurano	soluble
metiletilcetona	soluble
tolueno	solución viscosa; (10 ml de solubles)
alcohol metílico	lodo que se sedimenta
alcohol isopropílico	soluble
hexano	insoluble
éter de petróleo	insoluble

EJEMPLO 2

En las determinaciones de solubilidad, el copolímero de octadeceno-1/ácido maleico fue soluble para formar soluciones al 40% en peso en acetona, alcohol isopropílico y etanol. Se prepararon soluciones del polímero en varios disolventes, y se ensayó la efectividad de los varios disolventes para la precipitación, con los resultados siguientes. El polímero separado es aquel obtenido después

1 de filtración y secado, y el residuo del filtrado se obtuvo evaporando el filtrado.

Solución		No disolvente, ml	Polímero separado (gramos)	Residuo filtrado (gramos)
Cantidad (gramos)	Concentración del disolvente			
10	40%, isopropanol	40, dicloruro de etileno	0	4
10	40%, acetona	40, dicloruro de etileno	3,8	0,1
10	40%, acetona	40, dicloruro de propileno	0	4
10	40%, acetona	80, dicloruro de etileno	3,4	0,3
10	40%, isopropanol	40, hexano	0	4
20	20%, acetato de etilo	80, dicloruro de etileno	3,4	0,2
10	40%, acetato de etilo	80, hexano		separación de fases

1 El dicloruro de etileno fue muy efectivo para
causar precipitación en soluciones de acetona y acetato de
etilo.

EJEMPLO 3

5 Una cantidad de 35,5 g (0,1 moles) del copolíme-
ro de octadeceno-1/anhídrido meleico se hidrolizó calentan-
do a reflujo con aproximadamente 200 ml de solución de hi-
dróxido de sodio conteniendo 8 g (0,2 moles) de hidróxido
de sodio. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a
10 70°C, se añadieron 17 ml de ácido clorhídrico concentrado
(conteniendo 0,2 moles de HCl), la mezcla se enfrió a
40°C, se filtró al vacío, y la torta del filtro húmeda se
trató con 400 g de acetona para formar una solución. La
acetona se destiló para dejar 100 ml de solución que des-
15 pués se añadieron a 400 ml de 1,2-dicloroetano a 5°C, cau-
sando la precipitación. El material se filtró y los sólidos
sobre el filtro se lavaron con una mezcla de 40 ml de
1,2-dicloroetano y 6 ml de acetona. Los sólidos se secaron
en un horno de vacío, obteniéndose 33,5 g. El filtrado se
20 evaporó a sequedad bajo vacío para dejar 0,9 g de residuo.

EJEMPLO 4

Una cantidad de 35,1 g de copolímero de octadeceno-1/anhídrido maleico, se calentó en 140 ml de agua que
25 contenían 1 g de sal y 1 g de agente tensioactivo, a 65°C
durante varias horas. El material se filtró, se lavó en
100 ml de agua, se filtró y se secó al aire durante 2 ho-
ras para obtener 38 g de producto. El producto se disolvió
en 38 g de acetona a 35°C (85 ml de solución) y se vertió
en 350 ml de 1,2-dicloroetano y se mezcló en un mezclador
30 a velocidad moderada durante 5 minutos. El material se fil

1 tró, y los sólidos se lavaron en una solución de 9,5 g de
 acetona, 85 ml de 1,2-dicloroetano, se filtró y se secó
 al aire durante 20 minutos para producir 36 g de material.
 Después de 15 minutos más de secado al aire sobre un fil-
 5 tro, el peso fue de 34,5 g. La destilación del disolvente
 a sequedad dejó un residuo de 3 g.

EJEMPLO 5

10 Se obtuvieron muestras de varios copolímeros de
 olefina/ácido maleico diferentes, mediante hidrólisis de
 los correspondientes copolímeros de alfa-olefina/anhídri-
 do maleico, siendo las alfa-olefinas de C₁₀, C₁₄, C₁₈ y
 C₂₀. Las muestras se refinaron mediante un procedimiento
 en el cual se disolvieron 20 g de muestra en 20 g de ace-
 tona, a temperatura ambiente, y la solución resultante se
 15 vertió en 240 g de dicloroetano a temperatura ambiente,
 con buena mezcla, para precipitar el polímero. Los materia-
 les se filtraron, se lavaron con 20 g de una solución con
 una relación en peso de 12/1 de dicloroetano a acetona, y
 el producto se secó y el peso del producto y el residuo
 20 del filtrado se determinaron, con los resultados siguien-
 tes:

Nº de C	Producto (gramos)	Residuo (gramos)	Recuperación total (gramos)	Producto, % del total
10	16,2	0,5	16,7	97,0
14	16,2	0,4	16,6	97,6
18	16,8	1,2	18,0	93,3
20	15,4	1,7	17,1	90,1

25 Se hicieron determinaciones infrarrojas sobre todos los
 productos, y dieron gráficas comparables, indicando conte-
 nido similar de material polímero y anhídrido. Un cálculo

1 con base en el producto de C_{18} mostró un contenido de anhí-
 drido de 11,3%. Todos los productos polímeros tuvieron ma-
 yor contenido de anhídrido que las muestras de copolímero
 de ácido maleico de partida. La cromatografía por penetra-
 5 ción de gel de todos los productos, mostró un mayor peso
 molecular que el polímero de partida, mientras que todos
 los residuos mostraron componentes de bajo peso molecular.

EJEMPLO 6

10 Se disolvieron muestras de copolímero de octade-
 ceno-1/ácido maleico en un número de disolventes, usando
 50 g de polímero por 50 g de disolvente. Las soluciones se
 vertieron después en 600 g de dicloroetano y si resultó
 precipitación, los sólidos se filtraron, se lavaron con 50
 g de dicloroetano, y se secaron.

15 Los resultados y las recuperaciones del polímero
 fueron como sigue:

<u>Disolvente</u>	<u>% de recuperación</u>
acetato de etilo	87
dimetilformamida	gel
20 sulfóxido de dimetilo	no precipitó
éter diisopropílico	89
metilisobutilcetona	88,9
metiletilcetona	89,6
ciclohexanona	87,1
25 xileno	83,8
acetona	87,6
etilenglicol	no hubo solución
alcohol isopropílico	no precipitó
tetrahidrofurano	69,6 (semi-gel)
30 tolueno	92,9
cloroformo	97,8

Los resultados demuestran que son obtenibles buenas recuperaciones con la mayor parte de los disolventes. Ocorre fácilmente formación de gel en varios disolventes, por ejemplo, de la dimetilformamida precipitó un gel que fue difícil de separar eficientemente en operaciones a gran escala. Con el tetrahidrofurano, se formó un gel, pero la adición de 500 g más de dicloroetano disminuyó las características de gel, y se separó una cantidad regular de producto por filtración. Del alcohol isopropílico, se formó un gel que no se separó sobre el filtro. Con un disolvente de sulfóxido de dimetilo, la cantidad usual de dicloroetano no causó precipitación.

EJEMPLO 7

Se prepararon soluciones de copolímero de octadeceno-1/ácido maleico, al 50% en peso, en acetona, y se añadieron partes alícuotas de 2 g a temperatura ambiente a muestras de 12 g de no disolvente seleccionados para observar si se efectúa precipitación. Las muestras se enfriaron después a -20°C , se observaron, y se volvieron a calentar a temperatura ambiente. Los resultados son como sigue:

<u>No disolvente</u>	<u>Solubilidad, temperatura ambiente</u>	<u>Solubilidad, -20°C</u>	<u>Solubilidad, de nuevo a temperatura ambiente</u>
Cloruro de metileno	Soluble	Pulposa	Soluble
cloropropano	Soluble	"	Soluble
1,2-dicloropropano	Ligeramente turbia	"	Ligeramente turbia
isooctano	Soluble	"	" "
ciclohexano	Soluble	"	" "
metilciclohexano	Soluble	"	Ligeramente turbia (gel por reposo durante la noche)

1 (Continuación)

	<u>No disolvente</u>	<u>Solubilidad, tem- peratura ambiente</u>	<u>Solubi- lidad, -20°C</u>	<u>Solubilidad, de nuevo a temperatura ambiente</u>
5	heptano	Soluble	Pulposa	Ligeramente turbia
	dicloroetano	Precipitado	-----	

La superioridad del dicloroetano como un disolvente de precipitación se demuestra claramente en este en sayo, aunque se indica algún potencial para el 1,2-dicloropropano. Se realizaron ensayos similares con estos no disolventes mediante el mismo procedimiento, a temperatura ambiente en otros disolventes, por ejemplo tolueno, acetato de etilo, cloroformo y dipenteno. La ventaja del dicloroetano se demostró nuevamente, obteniéndose una bue na precipitación en cada caso. Con unas cuantas excepciones, el polímero permaneció en solución con los otros no disolventes. El 1,2-dicloroetano dio un pequeño precipitado en acetato de etilo y cloroformo. (La concentración del polímero fue de 33% en las soluciones clorofórmicas). El diclorometano dio una solución turbia con algún precipitado en acetato de etilo. Por reposo durante la noche, el heptano produjo un gel en dipenteno y un vidrio en tolueno.

25 Lo siguiente ilustra un procedimiento que puede utilizarse para realizar la presente invención, a partir del copolímero de anhídrido bruto.

Una porción de 45 kg de copolímero de octadeceno-1/anhídrido maleico, se hidroliza con 90 kg de agua con teniendo 0,9 kg de cloruro de sodio a 60°C, empleando un recipiente agitado bajo nitrógeno. La extensión de conver

1 - sión puede supervisarse mediante análisis infrarrojo, sien
do el tiempo usual de 18 a 24 horas para una conversión de
90%. La suspensión se enfría a 30°C y se filtra a través
de un filtro-prensa, o se separa por centrifugación. La
5 torta del filtro puede secarse en un secador de bandejas
a vacío a 45°C y 20 mm de vacío durante una noche, hasta
un contenido de agua de 20%. Como una alternativa, la tor-
ta del filtro puede fluidizarse sin presecado parcial. El
polímero se pone después en suspensión con 226 kg de 1,2-
10 -dicloroetano durante 3 horas a 20-25°C. La suspensión se
filtra sobre un filtro-prensa para aislar el polímero, que
después se lava dos veces con 113 kg de dicloroetano. Las
etapas de suspensión y de lavado pueden repetirse. El fil-
tro-prensa puede sustituirse por una centrífuga para perm
15 tir un lavado más efectivo. El polímero se disuelve des-
pués en 45 kg de acetona por agitación a 20-25°C, hasta du-
rante 1 hora. La solución en acetona se clarifica haciéndo
la pasar a través de un filtro de línea, y se añade a un
recipiente agitado conteniendo 544 kg de 1,2-dicloroetano.
20 El polímero precipita y la fracción de bajo peso molecular
(aproximadamente aquella de menos de 2.000 Daltons) perman-
ece en solución. El recipiente se agita durante media ho-
ra a 20-25°C. El polímero se aísla por filtración, preferi-
blemente mediante centrifugación. El dicloroetano residual
25 se separa en un secador de bandejas a vacío a 50°C, a una
presión de 10-20 mm, y el producto se muele en un molino
para romper cualesquiera terrones antes de la nueva hidró-
lisis. En este punto, el contenido de anhídrido puede ser
de 15 a 20%. El polímero se hidroliza de nuevo en 113 kg
30 de agua a 50°C durante 6 horas, bajo nitrógeno, con análi-

1 - sis infrarrojo para supervisar el progreso a un nivel de
anhídrido de menos de 10%. Esta etapa elimina también las
huellas de sal, y el dicloroetano, y reduce cualquier áci
do maleico presente. El producto se filtra después a tra-
5 vés de un filtro prensa o se centrifuga, y se seca como
se describió anteriormente, pero se controla para retener
10 a 15% de agua para evitar la deshidratación al anhídri
do. El producto se muele luego dos veces, primero en un
molino de martillos hasta 20 mallas o menor, y después en
10 un micropulverizador. El producto puede entonces envasar-
se en bidones recubiertos con polietileno, y almacenarse,
preferiblemente a temperaturas no mayores que 25°C. El
procedimiento que parte de 45 kg del copolímero de anhídri
do producirá generalmente de 43 a 45 kg del copolímero de
15 ácido refinado que tiene un contenido de humedad de aproxi
madamente 10%.

Los polímeros utilizados en la presente inven-
ción tienen comúnmente una distribución de peso molecular
regularmente amplia como es típico de polímeros formados
20 por polimerización mediante radicales libres. Las muestras
típicas pueden tener pesos moleculares promedio en peso
(M_w) de aproximadamente 55.000 a 65.000 y pesos molecula-
res promedio en número (M_n) de aproximadamente 24.000 a
28.000 Daltons. Estas caracterizaciones de peso molecular,
25 y M_w/M_n que es una medida de la heterogeneidad tienen cier
to valor, pero no se designan específicamente para medir
la cantidad de material de peso molecular bajo, v.gr, en
la gama de hasta 1.000 ó 2.000 M_w que se separa en el pre-
sente procedimiento. Además del valor supuesto de la sepa-
30 ración de tales especies de bajo peso molecular, no hay na

1 da respecto a la distribución de los pesos moleculares, o
acerca de la presencia de los pesos moleculares particula-
res, ya sea muy por debajo de M_w 50.000, o por arriba de
5 M_w 65.000 ó 100.000 o más. Los polímeros se consideran efec-
tivos y adecuados para usarse sobre intervalos amplios,
aun a pesos moleculares extremadamente elevados, de más
del millón o más, y se dan intervalos particulares para
ilustración. El polímero típico tiene M_w de sobre 50.000 y
 M_n de sobre 22.000.

10 Los polímeros utilizados en, y como se refinan
mediante la presente invención, pueden caracterizarse por
cromatografía de penetración en gel. Las partículas de gel
de resina de poliestireno rígida, altamente porosas, tales
como las partículas de gel de la marca Styrogel[®], compac-
15 tamente rellenas en tubos, pueden utilizarse. Se mide el
tiempo de tránsito del polímero en solución, saliendo más
rápido las moléculas mayores. Por ejemplo, en una penetra-
ción particular, sobre el producto refinado como se descri-
bió en la presente, el total del polímero pasa en aproxima-
20 damente 10 a 12 minutos, con un máximo en aproximadamente
10,75 minutos, mientras que el residuo obtenido del frac-
cionamiento con disolvente (residuo filtrado) tiene un
tiempo de tránsito de aproximadamente 11 a 14 minutos con
una distribución regularmente amplia sobre este intervalo,
y se obtuvo un resultado similar del residuo de líquidos
25 de lavado usados para lavar el producto sólido.

El polímero utilizado aquí puede tener el total
de la olefina residual separada por suspensión con diclo-
roetano, y puede entonces tener menos de 0,5% de monómeros
residuales, con muy poco ácido maleico, y comúnmente no
30 más de 0,3% en peso de moléculas de un peso molecular de

1 menos de 2.000. Después de refinar como se describió en
la presente, el contenido de monómero no será típicamente
mayor que 400 partes por millón de alfa-olefina, posible-
mente en la gama de 30 a 200 partes por millón, no más de
5 20 partes por millón de ácido maleico, y menos de 0,1% en
peso de moléculas de un peso molecular inferior a 2.000,
no midiéndose ninguna en un peso molecular inferior a
1.000, y es posible alcanzar medidas nominales de 0 molé-
culas de menos de 2.000. Las medidas pueden implicar un
10 error de ± 10 a 15% en estas gamas. Además de separar los
monómeros y materiales de bajo peso molecular, los proce-
dimientos de la presente separan también inevitablemente
algunos materiales de peso molecular mayor o de anhídri-
do, pero las pérdidas están en intervalos aceptables.

15 En la preparación del polímero refinado de con-
formidad con la presente invención, es deseable que el
producto se muele o reduzca de otro modo a un tamaño de
partículas finas con el fin de tener un producto muy ade-
cuado para uso farmacéutico. El polímero puede molerse en
20 un molino de Fitz a un tamaño de 20 mallas o menor, y des-
pués reducirse ulteriormente, por ejemplo mediante molien-
da en aire en un micropulverizador o similar, para obte-
ner la mayor parte del producto final en la escala de 200
a 325 mallas (0,074-0,043 mm). Se prefiere moler con aire
25 el material hasta una extensión en la que el 70% o aun
95% o así del producto pase a través de 325 mallas y sea
generalmente de un tamaño de partícula mucho menor que
0,043 mm.

30 El uso del material en forma de partículas de ta-
maño pequeño tiene la ventaja de disminuir a un mínimo la

1 - sensación "granulosa" por administración oral. Además,
existe evidencia de que el tamaño de partícula pequeño con-
tribuye notablemente a la eficacia del material. El mate-
rial es esencialmente un agente no sistémico, el efecto
5 del cual puede implicar ciertos fenómenos de superficie.
Los productos polímeros descritos en la presente son úti-
les para controlar los niveles de colesterol en la sangre,
independientemente de la forma de acción, pero lo anterior
proporciona una explicación del efecto del tamaño de partí-
10 cula.

Con el fin de retener las ventajas del producto
de tamaño de partícula fino como se describe en la presen-
te, no es necesario administrar el material como un polvo
fino. El material puede ser prensado a tabletas u otras
15 formas de dosis o transformarse de otro modo en una compo-
sición en donde las partículas retengan su identidad en un
grado suficiente para disminuir a un mínimo la sensación
granulosa y para desintegrarse fácilmente de modo que ten-
gan la ventaja de los tamaños de partícula pequeños fina-
20 les. Por supuesto, los procedimientos de refinación son
aquí ventajosos para separar los materiales indeseables,
independientemente de que el producto sea usado en forma
muy finamente dividida, y el producto puede utilizarse en
cualquier forma adecuada para administración oral, inclu-
25 yendo las formas de dosis unitarias usuales para adminis-
tración oral de los productos farmacéuticos, con el políme-
ro solo o con excipientes, y los polímeros pueden también
incorporarse en varios alimentos, o inclusive, en formula-
ciones líquidas.

30 El procedimiento de la presente invención produce

1 un copolímero de olefina superior/ácido maleico de calidad
farmacéutica, sin contener más de 20% de anhídrido, no más
de 400 partes por millón de alfa-olefina, ni más de 20 par-
tes por millón de ácido maleico, menos de 0,1% en peso de
5 moléculas de un peso molecular de menos de 2.000, y prefe-
riblemente con tamaños de partícula con por lo menos el
70% del máximo de no más de 0,043 mm. Puesto que el polí-
mero resulta de una polimerización por radicales libres,
tiene la distribución de peso molecular heterogénea, típi-
ca de los mismos, excepto por la separación de los materia-
les de menor peso molecular.

10 Para realizar el procedimiento de la presente in-
vención, particularmente en operaciones en gran escala,
puede ser conveniente emplear procedimientos de manipula-
ción y separación de partículas que se encuentren ventajo-
15 sos. Las suspensiones o soluciones de los polímeros como
se describe en la presente, se someten a posible formación
de gel por separación del disolvente, tal como acetona, de
los mismos. La formación de gel es influenciada por la tem-
peratura, el tiempo, el cizallamiento y la presión, y la
20 formación de gel puede ser evitada limitando apropiadamen-
te las variables anteriores, de manera que su efecto combi-
nado no cause gelificación. Para manejo conveniente y efi-
caz, particularmente en operaciones en gran escala, será
25 apropiado someter las soluciones o suspensiones polímeras
a varias fuerzas, por ejemplo mediante bombeo de un sitio
a otro y usar presión en un filtro-prensa o una centrífuga
para filtración. El uso de bombas de bajo cizallamiento,
tales como bombas de diafragma o de pistón, es deseable pa-
30 ra alimentar el cizallamiento, y las presiones en una ope-

1 - ración con centrifuga a fuerzas en la canasta hasta de 200
G, pueden ser apropiados, si la temperatura se controla su-
ficientemente, por ejemplo en aproximadamente 0°C. Por
ejemplo, una centrifuga a escala de laboratorio, de 12,7
5 cm de diámetro, que opere a 1.700 rpm. Pueden obtenerse
temperaturas bajas mezclando una solución del polímero en
acetona, con dicloroetano que ha sido enfriado a la tempe-
ratura deseada. El tiempo que la mezcla resultante se man-
tiene a una temperatura particular provoca también influen-
10 cia, y con volúmenes grandes de materiales que pueden re-
querir un número de horas para filtración, es deseable te-
ner condiciones que permitan tales tiempos. Sin embargo,
pueden usarse procedimientos que acorten el tiempo de la
precipitación a la filtración, como el uso de un mezclador
15 estático en línea para mezclar cantidades en incrementos
de solución del polímero en acetona y dicloroetano sobre
una base continua, y para filtrar inmediatamente. Por ejem-
plo, se ha encontrado que, a escala de laboratorio, la so-
lución y el dicloroetano pueden pasar por una junta T a
20 través de un mezclador Kenec que es de un diámetro de 0,95
cm y de una longitud de 25,4 cm, y contienen paletas o man-
paras estriadas para mezcla, usando regímenes de flujo ta-
les como 20 ml por minuto. Evitar o disminuir la formación
de gel contribuye a la eficacia de la operación evitando
25 filtraciones indebidamente largas o difíciles.

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

1^a. - Un método para refinar copolímeros de α -olefina/ácido maleico, en donde la olefina es una olefina superior, caracterizado porque comprende precipitar selectivamente dicho copolímero de una solución con dicloroetano.

15

2^a. - El método de conformidad con la reivindicación 1^a, caracterizado porque dicha solución comprende copolímero de octadeceno-1/ácido maleico.

20

3^a. - El método de conformidad con la reivindicación 1^a, caracterizado porque dicha solución comprende dicho copolímero y acetona.

25

4^a. - El método de conformidad con la reivindicación 1^a, caracterizado porque el dicloroetano se emplea en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 partes en peso por parte en peso de solución.

30

5^a. - El método de conformidad con la reivindicación 4^a, caracterizado porque la solución comprende de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso del copolímero.

04049

6^a. - El método de conformidad con la reivindicación 1^a, caracterizado porque la olefina tiene aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de carbono y la

1 - solución se filtra antes de precipitar dicho copolímero.

7^a.- Un método para refinar copolímeros de
α -olefina/ácido maleico.

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

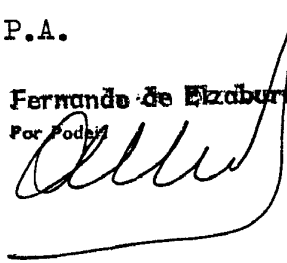
Esta Memoria consta de veinticuatro hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20.ABR.1979

10

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



15

20

25

30

04049
JL/.

