



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 332**

51 Int. Cl.:

**C08J 3/12** (2006.01)

**C08F 6/28** (2006.01)

**C08F 6/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08075074 .8**

96 Fecha de presentación : **01.10.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1918318**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54

Título: **Procesos de purificación y secado de hidrogeles de polímeros.**

30

Prioridad: **09.10.2001 US 973470**  
**31.01.2002 US 66411**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.04.2011**

73

Titular/es: **GENZYME CORPORATION**  
**One Kendall Square**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72

Inventor/es: **Rea, Gary S.;**  
**Larrousse, Mark F.;**  
**Bodmer, Jr., Richard V.;**  
**McDonnell, Peter D. y**  
**Thomas, Peter W.**

74

Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 332 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

## Resumen de la Invención

5 Los hidrogeles de polímero, o polímeros súper absorbentes, se han convertido en una clase extremadamente importante de materiales en las últimas dos décadas (Buchholz, F.L. and N.A. Peppas (eds), Superabsorbent Polymers: Science and Technology, American Chemical Society, Washington, DC (1994)). Los hidrogeles de polímero son caracterizados en parte por su capacidad de absorber agua y retenerla bajo presión. Estos materiales son ampliamente usados en la fabricación de productos de higiene personal. Los hidrogeles de polímero también tienen importantes aplicaciones farmacéuticas nuevas. Con estas nuevas aplicaciones, sin embargo, deben cumplirse requisitos de pureza extremadamente rigurosos. La naturaleza hidrofílica de estos materiales complica su purificación y secado y consecuentemente incrementa los gastos de fabricación.

10 Normalmente, los hidrogeles de polímero son aislados en la fabricación como geles húmedos que contienen impurezas de la fabricación tales como los monómeros, residuos de iniciadores, sales, disolventes, y oligómeros solubles. Dependiendo de su aplicación prevista, los polímeros son purificados y secados en la medida requerida. El secado es usualmente necesario porque ayuda a minimizar el coste de transporte y envasado y condiciona a los polímeros para absorber grandes cantidades de líquido. El secado puede también estabilizar el producto contra la degradación microbiana o química.

15 Aplicaciones farmacéuticas, particularmente, demandan el control de contenido de oligómero soluble. Con muchos productos farmacéuticos, el polímero es preferiblemente insoluble. Los componentes solubles pueden ser considerados componentes "contaminantes" o indeseados. Directrices ICH han sido establecidas para controlar los niveles de tales contaminantes en productos farmacéuticos activos a granel (ICH, Noviembre 1999, CPMP/ICH/2737/99; Registro Federal, 65, No. 130, Julio 2000, 45085. ICH, Julio 1977, CPMP/ICH/283/95; Registro Federal, 62, No. 247, Diciembre 1997, 67377). La variación de las condiciones de polimerización es generalmente usada para controlar niveles de polímero soluble (Buchholz, F.L. and N.A. Peppas (eds), Superabsorbent Polymers: Science and Technology, American Chemical Society, Washington, DC (1994), p. 27). El polímero soluble puede también generarse durante el proceso de post reacción. Los hidrogeles de polímero son sensibles al corte y están sujetos a degradación térmica. Los procesos de purificación y secado pueden romper las cadenas de polímeros de alto peso molecular, aumentando las concentraciones de oligómero en el producto.

20 Muchos hidrogeles poliméricos experimentan una fase de cohesión a ciertos niveles de contenido de humedad. Durante esta fase, las partículas del polímero se adhieren entre sí y a las superficies del equipo. Esto se puede hacer secando el hidrogel particularmente difícil. En secadores que utilizan agitación mecánica, los hidrogeles en una fase de cohesión pueden causar tensión y daño a los impulsores, turbinas, y montajes de estanqueidad final. Los motores y cajas de cambio de tales secadores necesitan ser adecuadamente robustos lo cual se refleja en los costes de capital y de operación.

25 Alternativamente, se han hecho intentos para evitar una fase de cohesión. El producto seco puede ser de nuevo mezclado para disminuir el contenido de humedad de la alimentación de la secadora. Sin embargo el tamaño del equipo requerido es correspondientemente aumentado. Además, no es adecuado para materiales que son cohesivos a muy bajo nivel de contenido de humedad o para materiales que son muy húmedos al comienzo del paso de secado. Otros métodos usan aditivos para ayudar en el secado, tales como disolventes que forman azeótropo o agentes que afectan la superficie húmeda del producto. Sin embargo, el uso de aditivos y disolventes orgánicos, tales como metanol o isopropanol, puede ser perjudicial para la pureza del medicamento y generalmente aumenta el coste de producción.

30 El secado de hidrogeles de polímero puede ser además complicado debido a que algunos hidrogeles de polímero son sensibles a la atmósfera en la que son preparados, especialmente cuando están húmedos. Por ejemplo, algunos hidrogeles de polímero pueden estar sujetos a una oxidación no deseada en el tratamiento térmico. El control de la atmósfera de secado puede aumentar el costo de fabricación. Por tanto, pueden ser deseados procesos que eviten la necesidad de controlar la atmósfera de secado.

35 Un aspecto más de la producción del hidrogel de polímero a menudo incluye el control del índice de hinchazón del producto. El índice de hinchazón mide la cantidad de una solución estándar que es absorbida por el polímero bajo condiciones controladas y es una medida común del grado de entrecruzamiento del polímero (Buchholz, F.L., Chemistry and Industry, 56 (1999)). Otros factores también pueden ser importantes en la determinación del índice de hinchazón (ej., concentración de monómero, Mathur, A.M. et al., Journal of Controlled Release 54:177 (1998); la presencia de gas o vapor durante la solidificación, Chen, J. et al., J. Biomed. Mater. Res. 44:53 (1999)). El índice de hinchazón también puede ser influenciado por la morfología del producto. La morfología puede ser afectada por el tratamiento térmico. (Por ejemplo, Sperling, L.H., Introduction to Physical Polymer Science (John Wiley & Sons, Inc., New York, (1992))) tales como el implicado en muchos tipos de secado.

40 Existe una necesidad de simplificar las técnicas de fabricación existentes para reducir el coste de producción. Los fabricantes necesitan un proceso que no use disolventes orgánicos o aditivos innecesarios, tengan alto rendimiento global que mantenga los estándares de alta pureza, y mantenga las deseadas características químicas y físicas del polímero.

US 4,794,166 describe un hidrogel de polímero sustancialmente libre de monómeros y oligómeros, que es preparado mediante el contacto de un hidrogel de polímero previamente preparado con una mezcla de fase simple de agua y disolvente del hidrogel.

5 US 6,004,583 describe una composición terapéutica adaptada para la administración oral de un material biológicamente activo que comprende un polímero insoluble en agua pero hinchable con agua modificado químicamente con un inhibidor de enzima que contiene una funcionalidad química que tiene una afinidad interactiva para receptores objetivo localizados en las paredes de la barrera de transporte del tracto digestivo del destinatario, y al menos un producto terapéutico de baja biodisponibilidad oral.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona un método para la purificación y secado de un hidrogel de polímero como se reivindica en la reivindicación 1 anexa.

15 Esta invención se refiere a un método para la purificación y secado de un hidrogel de polímero. Esta invención esta basada en parte en el descubrimiento de que el secado rápido de hidrogeles de polímero puede eliminar el problema de niveles inaceptables de oligómeros solubles causados por el tratamiento térmico prolongado. Técnicas de secado rápido permiten el secado de hidrogeles que contienen más agua que la que fue previamente considerada posible sin una pérdida en la calidad del producto. Además, se descubrió que las lechadas que comprenden hidrogeles de polímeros y grandes cantidades de agua pueden ser secadas por atomización y esa atomización puede ser llevada a cabo con sólo formación mínima de oligómero.

20 La atomización de hidrogeles de polímero tiene muchas ventajas sobre técnicas de secado previamente conocidas. El secado por atomización proporciona separación adecuada de partículas de hidrogel mientras pasan por el estado de cohesión, resolviendo así los problemas de aglomeración que están asociados con el régimen de secado. Mediante la reducción de la aglomeración, el secado por atomización reduce la necesidad del proceso de reducción de tamaño del hidrogel de polímero secado.

25 Además, el secado por atomización permite el uso de opciones de purificación previamente no disponibles sin tener que recurrir a disolventes orgánicos que son costosos y que presentan problemas de procesamiento y de eliminación de residuos. Debido a que las lechadas que contienen grandes cantidades de agua pueden ser secadas por atomización usando la presente invención, puede ser usado el lavado repetido con agua del hidrogel para eliminar contaminantes no deseados. El secado por atomización resuelve los problemas producidos por el tratamiento térmico prolongado. No se necesitan tiempos de secado prolongado para eliminar el exceso de agua, y no es necesario reducir el tiempo de secado usando disolventes orgánicos volátiles.

30 El secado por atomización evita el daño de hidrogeles de polímero frágiles al corte que pasan por la fase de cohesión. Secadores térmicos convencionales a menudo dañan hidrogeles frágiles durante la fase de cohesión, resultando en una formación de oligómero soluble. El secado por atomización también permite un mejor control de tamaño de partícula.

35 0016 Además, el método de la presente invención permite unidades de procesamiento continuo, que logran un alto rendimiento y que tienen bajos costos de operación y de capital.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método para la purificación y secado de un hidrogel de polímero.

40 El método de la presente invención permite el lavado repetido con agua y/o el lavado con agua con concentraciones significativas de agua debido a que el uso del secado por atomización permite que el contenido de humedad de la lechada resultante sea mayor al que previamente se pensaba posible sin formación de oligómero no deseado. Preferentemente, el medio de lavado con agua está libre de otros disolventes. Usando agua como la potable o purificada como un medio de lavado evita el uso de disolventes orgánicos que son más costosos, añaden costos de procesamiento y de eliminación, y son ambientalmente indeseables. En adición a las opciones de purificación aumentada, el secado por atomización de hidrogeles de polímero tiene la ventaja de a menudo eliminar la necesidad de la reducción de tamaño de la partícula después del secado.

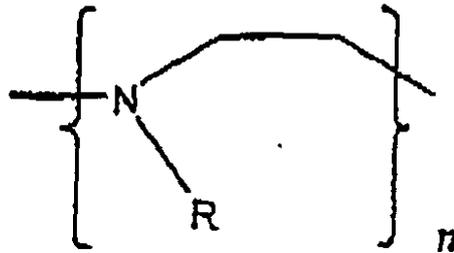
45 El termino "lechada" como se usa en este documento se refiere a una mezcla que comprende hidrogel de polímero y agua. El hidrogel puede ser transferido al paso de lavado como una pastilla de filtro (ej., una pastilla de filtro húmedo) o como una lechada (ej., una lechada bombeable). El hidrogel puede ser transferido mediante gravedad, bombeo, presión, aspirado, u otra acción mecánica (ej., con un tornillo o cinta). Donde el hidrogel es transferido como una lechada bombeable, la lechada preferentemente tiene un contenido de sólidos secos de cerca de un 2 a cerca de un 20% en peso. Es generalmente preferido emplear mecanismos de transferencia que minimicen al mínimo el desgaste de partículas debido a la cizalladura. Al entrar al paso de secado por atomización, la lechada debe ser lo suficientemente diluida y no viscosa para ser atomizada, sin obstruir la(s) boquilla(s). Estos parámetros serán discutidos con más detalles a continuación.

El termino "hidrogel de polímero" como se usa en este documento se refiere a un material polimerico que es capaz de retener agua cerca o dentro de la estructura del material. El material de polímero puede ser ya sea un homopolímero o un copolímero. Los polímeros de la invención pueden o no pueden reticulados con un agente de reticulación.

5 Una característica definitoria de un hidrogel de polímero es la capacidad del material para retener el agua, incluso bajo presiones considerables. Generalmente, el hidrogel es hinchable con agua pero no es sustancialmente soluble en agua. El peso molecular del estado de polimerización final; las características químicas de los grupos monómeros constituyentes, incluyendo el grado de ionización de la forma de la sal; y las características químicas de los grupos sustituidos de la cadena de polímero puede influir en la capacidad del polímero para retener el agua. Grupos de monómeros o grupos sustituidos constituyentes en la cadena de polímero influyen en la capacidad de retención de agua del polímero. El carácter hidrofílico de estas estructuras puede determinar, al menos en parte, la capacidad de retención de agua del hidrogel de polímero. Esta invención tiene una utilidad en particular con los hidrogeles de polímero que experimentan una fase de cohesión.

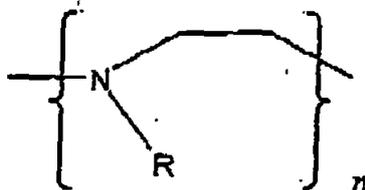
15 El termino "fase de cohesión" como se usa en este documento se refiere a un estado o condición donde el hidrogel de polímero es auto-adherente.

En una realización de la invención, el hidrogel de polímero es caracterizado por una unidad de repetición que tiene la formula

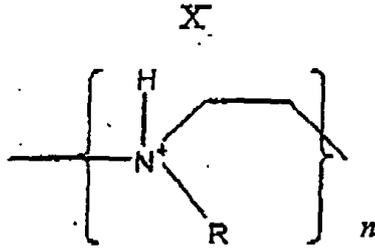


20 o un copolímero del mismo, donde n es un entero, y R es H o un alquilo inferior que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, alquilamino que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como el etilamina, o grupo aril (ej., fenil).

25 Un ejemplo de un hidrogel de copolímero según la invención es caracterizada por una primera unidad de repetición que tiene la formula



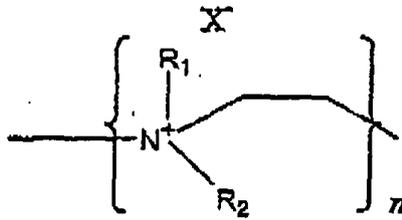
30 donde es un entero, y R es H o un alquilo inferior que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, alquilamino que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, tales como el etilamina, o grupo aril (ej., fenil); y además caracterizado por una segunda unidad de repetición con la formula



donde cada n, independientemente, es un entero y R es H o un alquilo inferior, que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, alquilamino que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, tales como etilamina, o grupo aril (ej., fenil).

En otra realización, el hidrogel de polímero es caracterizado por un grupo de repetición que tiene la formula.

5

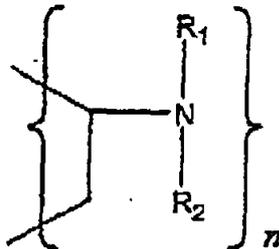


o un copolímero del mismo, donde n es un entero, y cada R1 y R2, independientemente, es H o un alquilo inferior que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, y alquilamino que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, tales como etilamino, o grupo aril (ej., fenil), y cada X' es un contraión intercambiable con carga negativa.

10

En un hidrogel de polímero preferido según la realización anterior de la invención, al menos uno de los grupos R es un grupo hidrogeno.

En otra realización, el hidrogel de polímero es caracterizado por una unidad de repetición que tiene la formula

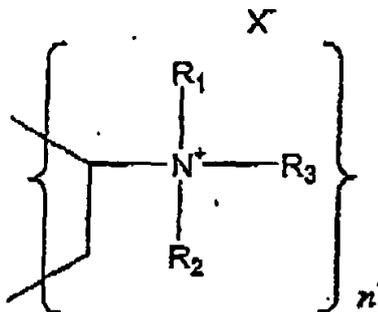


15

o un copolímero del mismo, donde n es un entero, cada R1 y R2, independientemente, es H, un alquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino (ej., que tiene, entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, tales como etilamino), o un grupo aril que contiene de 1 a 12 átomos (ej., fenil).

20

En una realización, el hidrogel de polímero es caracterizado por una unidad de repetición que tiene la formula



5 o un copolímero del mismo, donde  $n$  es un entero, cada  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , independientemente, es H, un grupo alquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino, (ej., que tiene, entre 1 a 5 átomos de carbono, inclusive, tales como etilamino), o un grupo aril que contiene de 1 a 12 átomos (ej., fenil), y cada  $X^-$  es un contraión intercambiable con carga negativa.

10 Los contraiones con carga negativa pueden ser iones orgánicos, iones inorgánicos, o combinaciones de los mismos. Los iones inorgánicos adecuados para el uso en esta invención incluyen los halogenuros (especialmente cloruro), fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito y sulfuro. Iones orgánicos adecuados incluyen acetato, ascorbato, benzoato, citrato, citrato de dihidrógeno, citrato de hidrógeno, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glucocolato y colato. La sal de polímero es preferiblemente la sal de cloruro de hidrogeno y puede incluir baja sal o formas reducidas de sal del polímero donde, por ejemplo, la sal está presente en una cantidad entre unos 4% y 30% basado en el peso del polímero.

15 Hidrogeles de polímero preferidos tienen las estructuras establecidas como se describe arriba. Los polímeros son preferiblemente reticulados, en algunos casos mediante la adición de un agente reticulante a la mezcla de reacción durante la polimerización. Ejemplos de agentes reticulantes adecuados son diacrilatos y dimetacrilatos (ej., diacrilato de etilenglicol, diacrilato de propilenglicol, diacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de propilenglicol, dimetacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, diacrilato de polietilenglicol), bisacrilamida de metileno, bismetacrilamida de metileno, bisacrilamida de etileno, epiclorhidrina, diisocianato de tolueno, etilenbismetacrilamida, bisacrilamida de etilideno, divinil benceno, dimetacrilato de bisfenol A, diacrilato de bisfenol A, 1,4 éter de butanedioldiglicidil, éter de 1,2 ethanedioldiglicidil, 1, 3 - dicloropropano, 1,2 - dicloroetano, 1,3 - dibromopropano, 1,2 - dibromoetano, dicloruro de succinilo, dimetilsuccinato, cloruro de acrililo, o dianhidrido piromelítico. La cantidad de agente reticulante es normalmente entre unos 0.5 y unos 75% en peso, y preferentemente entre unos 1 y unos 25% en peso, basado en el peso combinado del agente reticulante y el monómero. En otra realización, el agente reticulante esta presente entre cerca de un 2 y cerca de un 20% en peso.

En algunos casos los polímeros se reticulan después de la polimerización. Un método para la obtención del tal reticulación implica una reacción del polímero con reticuladores disfuncionales, tales como epiclorhidrina, bicloruro de succinilo, diglicidiléter de bisfenol A, dianhidrido piromelítico, diisocianato de tolueno, y etilendiamina.

30 El termino "contaminantes" como se usa en este documento se refiere a partículas no deseadas, compuestos, elementos, iones, moléculas, sustancias, o combinaciones de las mismas presentes con el hidrogel. Los contaminantes pueden incluir sustancias presentes con el hidrogel como resultado de una reacción química en la cual el hidrogel de polímero es producido. Los contaminantes pueden incluir reactivos químicos que no han reaccionado, parcialmente reaccionados con reactivos químicos, subproductos de las reacciones químicas, sustancias presentes durante la reacción química pero que no participan en ellas, y sustancias añadidas a los productos de reacciones químicas ya sea por inadvertencia o a propósito. Ejemplos de contaminantes incluyen monómeros, oligómeros, sales, y disolventes. En general, los contaminantes son solubles al agua y/o pueden ser eliminados mediante el lavado con agua.

40 El término "medio de lavado con agua" como se usa en este documento se refiere al agua usada para eliminar contaminantes del hidrogel. El medio de lavado con agua como adición al hidrogel puede ser agua reciclada, agua fresca, agua potable, o preferentemente, agua desionizada. El medio de lavado con agua es agregado al hidrogel en una cantidad suficiente para eliminar al menos 95% de monómero(s) sin reaccionar, agente(s) reticulantes, oligómero(s), y/o otros componentes solubles. Por ejemplo, el medio de lavado con agua puede ser agregado al hidrogel en una cantidad que resulta en la mezcla que comprende al menos 80% en peso de agua, preferiblemente al menos 90% en peso de agua, más preferiblemente, al menos unos 95% en peso de agua, o incluso más preferiblemente, al menos unos 98% en peso de agua.

45 El termino "conductividad" como se uso en este documento se refiere a una medida de la facilidad con la que la corriente eléctrica puede pasar a través de la lechada que comprende el hidrogel de polímero y el medio de lavado con

5 agua y es un indicador de la concentración de contaminantes en la lechada. La concentración de contaminantes permitidos es usualmente seleccionado por la aplicación prevista del hidrogel de polímero. En el caso de producción de productos de hidrogel de polímero de grado farmacéutico el límite de conductividad usado es generalmente muy bajo. Un lavado repetitivo será necesario para lograr la pureza del producto requerida. Una ventaja de la presente invención es que el lavado repetitivo con agua es permisible debido a que el uso de técnicas de secado rápido permite que el contenido de humedad de la lechada purificada sea mayor de lo que se creía posible.

10 Preferentemente, la conductividad de la lechada antes del secado por atomización es menor que unos 5 mS/cm. más preferiblemente, la conductividad es menor que unos 0.5 mS/cm. Incluso más preferiblemente, la conductividad es menor que unos 0.05 mS/cm. Procesos continuos mantienen muchas ventajas sobre procesos por lotes o semi lotes. Procesos continuos generalmente tienen, entre otras ventajas, mayores capacidades de rendimiento, menores costos de bienes de capital, y menores costos de mano de obra. Una ventaja de la presente invención es que el método que comprende la purificación y el secado del hidrogel de polímero está bien adaptado al proceso continuo. Alternativamente, el paso de lavado puede ser realizado en un proceso por lote o semi continuo. El paso de lavado puede ser conducido a corriente o a contracorriente, preferentemente contracorriente.

15 El medio de lavado con agua puede ser un líquido o un vapor. Preferiblemente, el medio de lavado con agua como se usa en el presente método es líquido con una temperatura entre los 0° y 100°C. más preferiblemente, la temperatura del medio de lavado con agua está entre los 5° y 90°C, y más preferiblemente, está entre los 10° y 80°C, tal como la temperatura ambiente. La temperatura del medio de lavado con agua es seleccionada en parte por la naturaleza física y química de los contaminantes y también en parte por la naturaleza física y química del hidrogel de polímero. Por tanto, la temperatura es seleccionada para optimizar la solubilidad del contaminante sin degradar o alterar el hidrogel.

20 En otra realización de la invención, el método comprende (a) el lavado del hidrogel de polímero, (b) la decantación, en algún momento en el tiempo antes que la lechada que comprende hidrogel de polímero y agua sea secado por atomización, del hidrogel de polímero del medio de lavado con agua o del medio de lavado con agua del hidrogel, y (c) el secado por atomización de la lechada resultante. Preferiblemente, el hidrogel de polímero es decantado del medio de lavado con agua al menos una vez antes que la lechada sea secado por atomización. El hidrogel de polímero puede ser separado del medio de lavado con agua usando cualquier número de piezas de equipos de procesamiento comercial. El equipo aceptable para decantar el medio de lavado con agua del hidrogel de polímero incluye dispositivos de decantación en contracorriente de gravedad de sedimentación continua, filtros continuos, filtros de proceso por lotes, sistemas de decantación de lotes, y centrifugadoras, entre otros. La decantación del medio de lavado con agua del hidrogel puede realizarse usando equipos que operen continuamente, semi continuamente, o como un proceso por lotes. Es preferible un equipo que opere continuamente. El equipo que opera continuamente presenta varias eficiencias que incluyen alto rendimiento y costos de operación y de capital. En una realización, es usada una centrifugadora para separar el medio de lavado con agua del hidrogel. Centrifugadoras aceptables pueden incluir centrifugas de sedimentación y filtros centrífugos, incluyendo centrifugadoras de cubeta sólida. En una realización preferida, se usa un filtro de banda para decantar/separar el medio de lavado con agua del hidrogel. Preferiblemente, un filtro de banda Pannevis RT es usado para separar el medio de lavado con agua del hidrogel. Preferiblemente, es aplicado un lavado contracorriente de 3 etapas al hidrogel de polímero usando un filtro de banda donde la velocidad de banda es unos 1.7 cm/s, la tasa de alimentación es de unos 98 kg/h, la profundidad de la pastilla es de unos 25-35 mm, y el caudal del medio de lavado con agua es de unos 62 L/h.

45 La lechada puede ser directamente transportada al secador por atomización o puede ser además diluida, apropiadamente. En otra realización de la invención, el método comprende (a) el lavado del hidrogel de polímero, (b) la dispersión del hidrogel de polímero en agua anterior al secado por atomización, y (c) secado por atomización de la lechada resultante. Al seguir dispersando el hidrogel de polímero en agua antes del secado por atomización, la mezcla resultante puede ser fácilmente transferida al secador por atomización. Dispersar el hidrogel de polímero en agua disminuye la fuerza de alimentación de la lechada purificada a un nivel deseado. La fuerza de alimentación de la lechada de hidrogel de polímero esta preferiblemente entre unos 2 a unos 12% en peso de sólidos donde el hidrogel de polímero es colesevelam y unos 2 a unos 4% en peso de sólidos donde el hidrogel de polímero es sevelámero. Alternativamente, puede ser deseable controlar la viscosidad de la lechada. Por ejemplo, esto se puede conseguir variando el contenido de agua de la lechada en respuesta a la medición de contrapresión a la(s) boquilla(s) de alimentación de la secadora por atomización. Por ejemplo, la contrapresión para boquillas de 0.7 a 0.9 mm en diámetro esta en el rango de 10 a 60 bar (manómetro) cuando se alimenta una lechada de aproximadamente 3% en peso de sólidos a unos 60 litros/hora. El hidrogel de polímero puede ser dispersado en agua antes de secado usando cualquiera de un número de técnicas incluyendo la mezcla y la molienda. Alternativamente, el hidrogel puede ser molido al tamaño aproximado de partículas antes del lavado. Preferiblemente, un dispositivo de molino puede ser usado para dispersar el hidrogel de polímero en el agua. El dispositivo de molienda puede ser seleccionado de entre un número de dispositivos que incluyen dispersadores, molinos coloidales, homogeneizadores, amoladoras, dispositivos de fluido eléctrico, molinos de chorro, mezcladoras. Preferiblemente, el dispositivo de molienda puede ser seleccionado de entre un dispersador, un molino coloidal, o un homogeneizador. más preferiblemente, un dispositivo de molino continuamente operativo puede ser seleccionado de entre un dispersador, un molino coloidal, o un homogeneizador. Incluso más preferiblemente, el dispositivo de molino es un dispersador en línea. Los dispersadores en línea proporcionan una dispersión adecuada del hidrogel de polímero para secados por atomización subsiguientes y también permiten una operación continua.

Preferiblemente, el hidrogel de polímero es dispersado en agua antes del secado de modo que el hidrogel húmedo tiene un tamaño particular de entre unos 150 y unos 500  $\mu$ m. Preferiblemente, se usa un Dispersador Ystral de 3 etapas, que usa ranuras de 2 mm del estator y que opera en un modo de ciclo abierto ajustado para lograr el tamaño de partícula deseado, para dispersar el hidrogel de polímero en el agua.

5 En otra realización de la invención, el método además comprende el secado por atomización de la lechada mediante la distribución de la lechada a través de una boquilla a través de dispersador rotativo a un recipiente de secado. El dispositivo preferido para la distribución de la lechada al recipiente de secado es una boquilla. La boquilla puede ser una boquilla de presión o una boquilla de doble fluido. Preferiblemente, se usa una boquilla de presión.

10 En otra realización de la invención, el contenido de agua de la lechada es ajustado antes de del secado por atomización. El contenido de agua es ajustado de modo que la viscosidad de la lechada resultante es lo suficientemente bajo para permitir que la mezcla se seque por atomización y también de modo que el hidrogel de polímero sea dispersado adecuadamente en el agua. La relación preferida de peso de polímero a peso de agua es menor que unos 0.2, preferiblemente menor que unos 0.1, y más preferiblemente menor que unos 0.05.

15 Preferiblemente, la presión de alimentación de la lechada mientras se distribuye al recipiente de secado es mayor que unos 15 bar (manómetro). más preferiblemente, la presión de alimentación de la lechada distribuida al recipiente de secado está entre unos 18 y 40 bar (manómetro). La temperatura de alimentación son productos específicos y dependen en parte en las propiedades del hidrogel de polímero y también en la extensión de secado requerido. Debe ser elegida una temperatura de alimentación que esté por debajo de la temperatura de transición vítrea del hidrogel y que no degrade térmicamente el material. Preferiblemente, la temperatura de alimentación de la lechada  
20 mientras se distribuye al recipiente de secado es entre unos 10°C y 100°C. más preferiblemente, la temperatura de la alimentación de la lechada distribuida al recipiente de secado es entre unos 15°C y 80°C, como temperatura ambiente. Preferiblemente, la temperatura de entrada de gas al recipiente de secado es entre 100°C y 400°C. más preferiblemente, la temperatura de entrada de gas al recipiente de secado es entre 150°C y 350°C. Preferiblemente, el tamaño de la boquilla usada para distribuir la lechada al recipiente de secado es mayor a 0.7 en diámetro. más  
25 preferiblemente, el tamaño de la boquilla usada para distribuir la lechada al recipiente de secado es 0.9 mm en diámetro. Preferiblemente, se usa una boquilla atomizadora Schlick Kreisl-Nebelduese Modelo 121.

El recipiente de secado puede ser de cualquier tamaño o forma, dependiendo en parte del hidrogel de polímero específico a secar y también en parte del contenido de agua de la lechada purificada que tiene que ser alimentada al  
30 recipiente. El recipiente de secado preferido es una cámara cilíndrica de unos 1 a 2 m de diámetro y de unos 5 a 10 m de altura. El recipiente de secado preferido es una cámara cilíndrica de unos 2 m de diámetro y unos 8 m de altura. Recipientes preferidos incluyen la Niro Tall Form Dryer TFD 20.

En otra realización de la presente invención, el método comprende el secado por atomización del hidrogel de polímero en un medio de secado como una atmósfera de aire. El aire de la atmósfera del recipiente de secado puede ser intercambiado en un sistema de circuito cerrado o abierto. Preferiblemente, se usa un sistema de intercambio de aire  
35 de circuito abierto. La atmósfera de aire puede ser condicionada a la humedad ajustando la cantidad de vapor de agua arrastrado dentro antes de la entrada del aire en el recipiente de secado. Preferiblemente, el aire usado no esta condicionado a la humedad anterior a la entrada del aire en el recipiente de secado.

El termino "medio de secado" como se usa en este documento se refiere a la atmósfera de un recipiente de secado la composición de la atmósfera puede incluir aire, con o sin contenido de humedad, un gas inerte, como el nitrógeno, o cualquier combinación de las mismas. La temperatura del medio de secado puede depender sobre el tipo  
40 de materiales procesados y su contenido de humedad final deseada.

En otra realización de la presente invención, el método además comprende el paso adicional de ajustar el contenido de agua final del hidrogel de polímero secado por atomización, por ejemplo, con un secador de placas. A menudo las condiciones de proceso en el paso de secado no pueden ser controladas precisamente y/o  
45 consistentemente. Como resultado, el hidrogel de polímero que sale de la etapa de secado del método contiene ya sea más o menos humedad que la deseada en el producto final del hidrogel de polímero. Además se ha descubierto que el uso de secadores de placas con humedad controlada permite la rehidratación controlada de hidrogeles de polímero sin que pasen por una fase de cohesión. Esto da una mayor homogeneidad del producto y permite la eliminación de las medidas posteriores de reducción de tamaño de partículas, debido a que el grado de aglomeración es reducido en gran medida. También el tratamiento adicional térmico del hidrogel de polímero que sale de la etapa de secado puede ser deseado. El secador de placas puede proporcionar el tratamiento térmico adicional requerido. Debido a que la historia  
50 térmica de los polímeros puede ser reflejada en sus propiedades físicas, se prefiere un método para proporcionar una distribución estrecha de tiempo de residencia a temperatura controlada. Los secadores de placas pueden también evitar la compactación del producto. El uso de secadores de placas puede además permitir la eliminación de medidas de reducción de tamaño de partículas aguas abajo necesarias debido a la aglomeración como la que ocurre durante otros  
55 tipos de tratamiento térmico. El secador de placas puede ser operado en un modo continuo, semi continuo o por lotes. Preferiblemente, el secador de placas es operado en modo continuo. El secador de placas puede usarse para el tratamiento térmico con o sin control de humidificación. Preferiblemente, el control de humidificación dentro del secador de placas es usado para hidratar o deshidratar los hidrogeles de polímero al contenido de humedad deseada. más

preferiblemente, el medio de secado en el secador de placas tiene al menos algún contenido de humedad. Incluso más preferiblemente, el medio de secado en el secador es aire. Incluso más preferiblemente, el medio de secado en el secador es aire con una humedad relativa mayor que un 10%. Las temperaturas pueden ser seleccionadas para evitar la fase de cohesión. Generalmente, la temperatura es mayor que 0°C. Más preferiblemente, la temperatura es mayor que una temperatura ambiente. Incluso más preferiblemente, la temperatura es menor que unos 100°C. El tiempo de residencia del material en el secador depende del tipo de material procesado, la temperatura del medio de secado, y el contenido de humedad final deseada. Preferiblemente, el tiempo de residencia es menor que 24 horas. Incluso más preferiblemente, el tiempo de residencia es entre unos 5 y 24 horas. Preferiblemente, un secador de placas KraussMaffei es usado debido a la mejor transferencia de calor y menor flujo de aire.

En una realización de la presente invención, el hidrogel de polímero es un hidrogel de polímero orgánico usado como un ingrediente farmacéutico activo. El método de la presente invención es especialmente adecuado para su uso en la preparación de hidrogeles de polímero orgánicos usados como ingrediente farmacéutico activo. La presente invención y los descubrimientos que lo precipitaron permiten la preparación de estos materiales usando procesos de costo relativamente bajo que producen hidrogeles de polímero orgánicos que reúnen los requisitos de pureza sumamente estrictos para ingestión por mamíferos.

En una realización de la presente invención, los hidrogeles de polímero que son sensibles a la atmósfera en las cuales estas son secadas son secados por atomización en una atmósfera de gas inerte. Se sabe que la humedad reticulada poli(alilamina) puede reaccionar con dióxido de carbono presente durante el tratamiento térmico, como el secado. Por tanto puede ser conveniente que se seque en un ambiente exento de dióxido de carbono, por ejemplo en un gas de carbono.

El inesperado descubrimiento de que el secado rápido de poli(alilamina) reticulada minimiza la reacción con el dióxido de carbono, sin embargo, permite el secado en una atmósfera de aire. Específicamente, la fase de secado por atomización de la presente invención se puede lograr con la suficiente rapidez y en condiciones de modo que la fase de secado puede ser conducida en aire sin la reacción de polímero sustancial con dióxido de carbono.

Sin estar sujeto por ninguna teoría en particular, el secado rápido resulta en un transporte rápido del agua fuera de la poli(alilamina) reticulada. El transporte del agua fuera de la poli(alilamina) reticulada se cree que evita que el dióxido de carbono alcance la superficie del polímero y que reaccione posteriormente. Por tanto el secado por atomización de hidrogeles de polímero sensibles al aire, tales como el sevelámero, puede llevarse a cabo sin el empleo de una atmósfera de secado controlada o condiciones de ciclo cerrado que requieren mayor capital y costos de operación.

#### Ejemplo Comparativo 1

Una suspensión de epíclorhidrina reticulada poli(clorhidrato de alilamina) (U.S. Patente Nos: 5,969,090 y 5,900,475) se preparó de la siguiente manera. Poli(clorhidrato de alilamina) (50% w/w, 426 kg) se cargó a un reactor de 1000 litros y se añadió agua (200 litros). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (32% w/w, 208 kg), seguido de 85 litros de agua. La mezcla fue removida durante una hora y filtrada a reactor de 2500 litros. La línea de transferencia se enjuagó con agua (217 kg) y se añadió acetonitrilo (1300 litros). La temperatura fue ajustada a 40°C y se añadió epíclorhidrina (20 kg). La mezcla fue removida de 40 a 50°C durante 1.5 horas y luego calentado a reflujo durante 16 horas. El producto resultante puede ser aislado y lavado de varias maneras.

Ejemplo 1a – Aislamiento de crudo usando centrifuga decantadora.

La suspensión de gel crudo se alimenta a una centrifuga Alfa Laval CHNX 318 decantadora de 9.5 a 12.3 litros/minuto con velocidades de bol de 2500 rpm a 3250 y velocidades diferenciales entre 1.3 y 10 rpm. El gel descargado tuvo un contenido de humedad de 75% a 82%.

Ejemplo 1b – Aislamiento de crudo usando centrifugación de cesta.

La suspensión de gel crudo se alimenta a una centrifuga de cesta Broadbent T46 1.22 m (48") de diámetro para dar un 0.13 m (5") de profundidad de pastilla. Cada carga se recogía y tenía un nivel de humedad de 72 a 78%.

Ejemplo 1c – Aislamiento de crudo usando filtro de cinta.

La suspensión de crudo se alimenta a un filtro de cinta Pannevis 0.2 m<sup>2</sup> RT/GT para dar una profundidad de pastilla de 3 cm para dar gel con un contenido de humedad de 79%.

El gel de cualquiera de los procesos anteriores es suspendido en Agua Purificada USP para dar una conductividad de 13 a 27 mS/cm. El gel es luego aislado en una de varias maneras.

Ejemplo 2a – Lavado de aislamiento de gel y lavado usando centrifuga decantadora.

Una suspensión de gel de 27 mS/cm de conductividad se alimenta a una centrifuga decantadora Westfalia CA 220 de 250 a 800 litros/hora con una velocidad de cubeta de 4500 a 5100 rpm y velocidad diferencial de 5 a 25 rpm. Un

lavado con agua se aplico concurrentemente (2 a 8 litros/minuto). El gel resultante tenía un nivel de humedad de entre 86 y 94%. Lavados adicionales como lechada y en la centrifuga llevaron la conductividad de los filtrados a 51  $\mu$ S/cm.

Ejemplo 2b – Lavado de aislamiento de gel y lavado usando centrifugación cesta.

5 Una suspensión de gel de 17 mS/cm de conductividad se alimenta a una centrifuga de cesta Broadbent T46 1.22 m (48") de diámetro a una profundidad de pastilla de 5" y lavado con agua en la cesta (200 litros/hora). Cada carga fue recogida y además lavada como una lechada y en la centrifuga para dar una conductividad de lechada final de <1 mS/cm y un nivel de humedad residual de 91 a 95%.

Ejemplo 2c – Lavado de aislamiento de gel y lavado usando centrifuga invertida con cesta presurizada.

10 Una suspensión de gel de 17 mS/cm de conductividad se alimenta a una centrifuga invertida Heinkel HF 300 a 5 litros/minuto, se aplicó presión de nitrógeno a la cesta, luego un agua de lavado, otra vez nitrógeno y descarga. El contenido de humedad residual de la pastilla fue de 92 a 94%.

Ejemplo 2d – Lavado de aislamiento de gel y lavado usando un filtro de banda.

15 Una suspensión de gel de 17 mS/cm de conductividad se alimenta a un filtro de banda Pannevis 0.2 m<sup>2</sup> RT/GT para dar una profundidad de pastilla de 11 mm. Se aplico el lavado con agua usando 2 fases de contracorriente para dar gel con un contenido de humedad de 92 a 95%.

El producto resultante puede ser secado en una variedad de maneras.

Ejemplo 3a – Secado de gel por secado de atomización.

20 El gel resultante se agrega al agua para que sea bombeable y se pasa a través de un dispersor en línea Ystral Z18500 S/W3DGA-184/3-P con ranuras de estator de 2 mm a 850 filtros/hora. La lechada fue secada por atomización a través de una boquilla de fluido de 0.9 mm en torno a 20 barg con una temperatura de entrada de 260°C y una temperatura de salida de 105°C, recogiendo el producto en un ciclón. El producto resultante tenia un nivel de humedad residual de 3 a 7%.

Ejemplo 3b – Secado de gel por reducción de volumen con disolvente, seguido por el secado al vacío usando un mezclador de alto corte.

25 El gel húmedo se suspendió en 2 - propanol (IPA) y se ajustaron a 70% (IPA/agua) v/v, y aislado en una centrifuga cesta de eje vertical KraussMaffei 1.22 m (48"). Esto dio gel con un nivel de humedad de 58%. El producto (27.2 kg) se cargo en un secador al vacío Morton FM-130 y el agitador empezó a 80 rpm. La temperatura de funda de calentamiento se fijo a 80°C y el aspirador ajustado a 0.073 a 0.079 bar (55 a 60 Torr) por sangrado de aire en la bomba de vacío. Se continuó el secado hasta el inicio de la fase de cohesión, en ese tiempo la temperatura de producto y el nivel de vacío en la secadora aumentó constantemente y se incrementaron las fluctuaciones en el agitador. Una vez que las fluctuaciones de consumo de energía excedieron los 14 amperios en el eje impulsor principal la agitación fue detenida y el sangrado de aire en la bomba de vacío se detuvo. El nivel de humedad en el producto fue de 9.5%. el producto se deja reposar en la secadora durante 30 minutos bajo vacío total y el secador se reinició. Ninguna fluctuación de consumo de energía fue observada. El nivel de humedad en esta fase fue de 6.4%. El secado continuó durante unos 35 25 minutos más y el producto fue descargado.

Ejemplo 3c – Secado de gel de lecho fluidizado.

40 El gel húmedo de agua (9.88 kg, humedad residual 97.2%) se cargó a un secador de lecho fluidizado Glatt GPCG-5 con una cubeta de 22 litros. El secador se puso en marcha con una temperatura de entrada de 29°C, aumentando a 78°C durante 2 horas 24 minutos. El flujo de aire fue de 150 cfm, aumentando a 230 cfm después de 88 minutos y a 300 cfm después de aproximadamente 2 horas. En este punto el polvo aglomerado tuvo que ser roto antes de su posterior procesamiento. La humedad residual en el producto fue de 43% en esta fase. Después de 70 minutos más de secado con una temperatura de entrada de unos 60°C y una temperatura de salida de 40°C y flujo de aire de entre 220 y 160 cfm, el producto fue descargado con un nivel de humedad residual de 3%.

Ejemplo 4a – Tratamiento térmico en estufa de laboratorio.

45 El gel secado por atomización (5 g) fue sellado en un tubo Falcon de 15 ml y almacenado a 65°C durante 68 horas. El índice de tumefacción de partida fue 9.2. Después de 16 horas el índice de tumefacción fue 7.5 y después de un total de 68 horas el índice de tumefacción fue 6.5. La incubación a 75°C dio un producto con masas muy duras que eran difíciles de romper.

Ejemplo 4b – Tratamiento térmico y adición de humedad usando un secador de pan agitado.

50 El gel secado por atomización (125 kg, contenido de humedad de 3.9%) se cargo a un secador de pan al vacío Eurovent 1.2 m. La temperatura de envoltura se fijo a 60°C y agua (2.8 kg) añadido por atomización. El producto fue

mezclado lentamente a aproximadamente 60°C, rompiendo manualmente las masas de vez en cuando. Después de 24 horas el índice de tumefacción fue 7.3 y el contenido de humedad 5.5%. El producto se enfrió a menos de 45°C y descargó para dar el producto de 126.8 kg.

Ejemplo 4c – Tratamiento térmico usando secador List DTB 6.3.

- 5 El gel secado por atomización (1.3 kg, 3.9% de humedad residual) se cargo a un secador List DT(B) 6.3. La unidad se selló y la temperatura de envoltura se fijó a 80°C. El agitador se inicio el el material se procesó durante 5 horas. El índice de tumefacción cayó de 9.3 a 7.2 en este periodo.

Ejemplo 4d – Tratamiento térmico y adición de humedad usando un Secador Wyssmont Turbo.

- 10 El gel secado por atomización se cargó a través de un tornillo de alimentación de un Secador Wyssmont Turbo con 10 bandejas. La temperatura del gas en la cámara se mantuvo a aproximadamente 65°C y la humedad se controló por burbujeo de aire a través de agua caliente. La velocidad del estante se mantuvo al mínimo, dando un tiempo de residencia de unas 8 horas por pase. Después de 13 horas a 60-65°C y 20-25% de humedad relativa, el índice de tumefacción había caído de 8.6 a 7.4.

Ejemplo 4e – Tratamiento térmico y adición de humedad usando secador de placas.

- 15 Un alimentador de tornillo fue montado en la parte superior del secador de placas KraussMaffei TT 12/8 con temperatura de estante de 60°C. la humedad fue controlada mediante burbujeo de aire a través de una columna de agua caliente. La velocidad de alimentación estaba entre 9.3 y 11.75 kg/h. después de tres pasadas a través de la unidad el índice de tumefacción había caído de 8.8 a 7.7 y la humedad residual había ido de 4.6 a 8.1%.

|

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la purificación y secado de un hidrogel de polímero, el método comprendiendo:

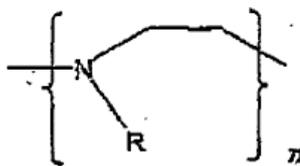
5

- a) lavar el hidrogel de polímero con un medio de agua de lavado en una cantidad suficiente para eliminar al menos 95% del peso del monómero(s) no reaccionado, agente(s) cross-linking, oligómero(s) y/u otros contaminantes solubles del hidrogel por lo que el purín resultante que comprende el hidrogel y el medio de agua de lavado está sustancialmente en ausencia de monómero, oligómero y otros contaminantes; y
- b) secar por atomización del purín resultante.

donde el hidrogel de polímero está:

10

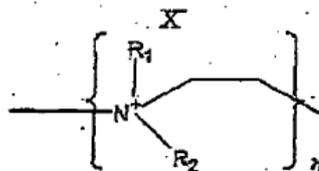
**caracterizado por** una unidad de repetición con fórmula:



15

o un copolímero del mismo, donde n es un entero, y R es H o un alquil menor que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono inclusive, alquilamina de entre 1 y 5 átomos de carbono inclusive o un grupo aril; o está

**caracterizado por** el siguiente grupo de repetición con fórmula:

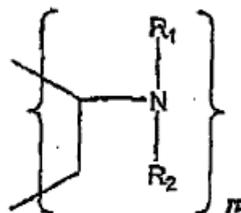


20

o un copolímero del mismo, donde n es un entero, y cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente, es H o un alquil menor de entre 1 y 5 átomos de carbono inclusive, alquiloamina de entre 1 y 5 átomos de carbono inclusive o un grupo aril, y cada X es un contraión cargado negativamente intercambiable; o está

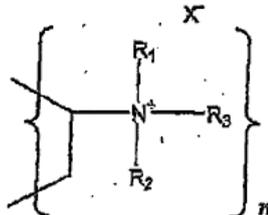
**caracterizado por** una unidad de repetición con fórmula:

25



o un copolímero del mismo, donde n es un entero, cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente es H, un grupo alquil conteniendo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino, o un grupo aril conteniendo de 1 a 12 átomos; o está

**caracterizado por** una unidad de repetición de fórmula:



5

o un copolímero del mismo, donde n es un entero, y cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, es H, un grupo alquil conteniendo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino, o un grupo aril conteniendo de 1 a 12 átomos, y cada X es un contraión cargado negativamente intercambiable.

10

2. El método de la reivindicación 1 donde el hidrogel de polímero es adecuado como un ingrediente farmacéuticamente activo.

15

3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde el hidrogel de polímero es lavado con un medio de agua de lavado hasta que la conductividad medida del purín resultante comprendiendo el hidrogel y el medio de agua de lavado es menor que 5mS/cm, donde la temperatura del medio de agua de lavado está entre 0 y 100°C.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 donde el polímero es lavado en un proceso continuo.

20

5. El método de la reivindicación 4 el polímero es lavado a contracorriente.

6. El método de la reivindicación 4 donde la temperatura del medio de agua de lavado es de 10 a 80°C.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 donde el hidrogel de polímero es decantado desde el medio de agua de lavado.

8. El método para la reivindicación 7 donde el hidrogel de polímero es decantado del medio de agua de lavado utilizando un filtro de banda.

25

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 comprendiendo además la etapa de dispersión del hidrogel de polímero en agua antes del secado por atomización.

10. El método de la reivindicación 9 donde un dispositivo de molino es usado para dispersar el hidrogel de polímero en agua.

30

11. El método de la reivindicación 10 donde el dispositivo de molino es seleccionado del grupo consistente en un dispersor, un molino coloidal y un homogeneizador.

12. El método de la reivindicación 10 donde el dispositivo molino es un dispersor en línea.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el purín es secado por atomización mediante la distribución del purín a través de una boquilla o un dispersor rotativo a un recipiente de secado.

35

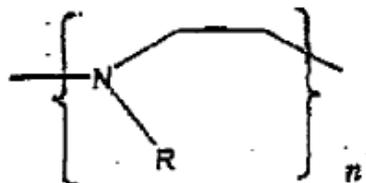
14. El método de la reivindicación 13 donde el purín tiene una proporción en peso de hidrogel de polímero respecto al peso de agua inferior a 0.20 antes del secado por atomización.

15. El método de la reivindicación 14 donde el purín es distribuido al recipiente de secado por una boquilla presurizada.

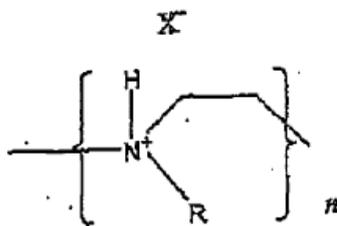
40

16. El método de la reivindicación 14 donde el purín es distribuido al recipiente de secado a una presión de alimentación de 18-40 bar (calibre) y a una temperatura de alimentación de 150-350°C mediante una boquilla de presión de aproximadamente 0.9 mm.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el purín es secado por atomización en una atmósfera de aire.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo además la etapa de ajustar el contenido de agua del hidrogel de polímero secado por atomizado con un secador de placas.
- 5 19. El método de la reivindicación 18 donde el secado de placas se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones: humedad relativa es mayor que 10%, la temperatura del medio de secado es 20-100°C, y el tiempo de residencia es de 12 a 24 horas.
20. El método de la reivindicación 1, donde el hidrogel de polímero está **caracterizado por** una primera unidad de repetición con fórmula:



15 donde n es un entero, y R es H o un alquil menor conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, alquiloamina con 1 a 5 átomos de carbono inclusive o un grupo arilo; y además **caracterizado por** una segunda unidad de repetición con fórmula:



20 donde cada n, independientemente, es un entero, y R es H o un alquil menor con 1 a 5 átomos de carbono inclusive, alquilamina con 1 a 5 átomos de carbono inclusive o grupo arilo.