

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 759**

51 Int. Cl.:

C08B 11/193 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2008 E 08251366 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1983004**

54 Título: **Método para preparar hidroxialquil metilcelulosa que tiene propiedades de solubilidad y de gelación termorreversible mejoradas**

30 Prioridad:

20.04.2007 JP 2007111546

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.03.2013

73 Titular/es:

**SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Otemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**HAYAKAWA, KAZUHISA y
ITOH, RUMIKO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 398 759 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

Método para preparar hidroxialquil metilcelulosa que tiene propiedades de solubilidad y de gelación termorreversible mejoradas.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a las hidroxialquil metilcelulosas que tienen una excelente resistencia de gel termorreversible y una solubilidad mejorada.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 En la hidroxipropil metilcelulosa obtenida mediante la sustitución del éter por la celulosa de los grupos metilo y los grupos hidroxipropilo, los grupos metoxilo se localizan en la molécula en relación con la cadena de celulosa. Por lo tanto, la hidroxipropil metilcelulosa tiene "propiedades de gelación termorreversible". Como se describe específicamente, cuando una solución acuosa de hidroxipropil metilcelulosa se calienta, ocurre la hidratación hidrofóbica de los grupos metoxilo localizados en la molécula y la misma se convierte en un gel hidratado. Por otra parte, cuando el gel resultante se enfría, disminuye la hidratación hidrofóbica, por lo que el gel vuelve a la solución acuosa original. Debido a estas propiedades de gelación termorreversible, la solución acuosa muestra una excelente retención de forma incluso después del calentamiento. Por ejemplo, cuando la hidroxialquil metilcelulosa se usa como aglutinante para la extrusión de cerámicas, la hidroxialquil metilcelulosa disuelta en agua se mezcla, se amasa con partículas cerámicas, se conforma en una forma determinada, y se seca con calentamiento en donde la hidroxialquil metilcelulosa se convierte en un gel mediante el calentamiento. Cuando la porción gelificada tiene una alta resistencia, se pueden prevenir defectos tales como grietas provocadas por la tensión de encogimiento durante el secado. Por lo tanto, las hidroxialquil metilcelulosas se usan exclusivamente como un aglutinante para la extrusión de cerámicas.

20 La metilcelulosa que no tiene grupos hidroxialcoxilo tiene un excelente desempeño de gelación termorreversible. La resistencia del gel termorreversible de la metilcelulosa se determina colocando un 2.5% en peso de solución acuosa de la misma en un baño a temperatura constante de 80°C a fin de provocar la gelación termorreversible después de 15 minutos; insertando una varilla cilíndrica que tiene un diámetro de 15 mm hacia abajo dentro del gel a una velocidad de 5 cm/min; y midiendo una carga máxima (g) aplicada a la varilla cilíndrica cuando se inserta 2 cm dentro del gel. La resistencia del gel termorreversible se obtiene dividiendo la carga máxima (g) por el área de la sección transversal de la varilla. La resistencia del gel termorreversible determinada de esta manera es tan alta como de 500 a 700 g/cm². Cuando dicha metilcelulosa se usa para la extrusión de partículas cerámicas, seguido por el secado con calentamiento, se pueden minimizar las grietas debido a la tensión de encogimiento durante el secado. Incluso si se reduce la cantidad de metilcelulosa añadida a la cerámica, se pueden reducir los defectos provocados por grietas durante el secado.

35 Cuando una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo de más de 0.1 se introduce en la metilcelulosa, la hidroxialquil metilcelulosa resultante tiene una resistencia del gel termorreversible de 100 g/cm² o menos. Por ejemplo, la hidroxipropil metilcelulosa que tiene una sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo de 0.15 y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.8 produce una resistencia del gel termorreversible de 30 g/cm². La hidroxietil metilcelulosa que tiene una sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo de 0.15 y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.8 produce una resistencia del gel termorreversible de 25 g/cm². Esto significa que cuando se requiere una alta resistencia del gel termorreversible, se prefiere la metilcelulosa que no tenga grupos hidroxialcoxilo introducidos. Sin embargo, con el fin de disolver en agua la metilcelulosa que no tiene grupos hidroxialcoxilo introducidos, se tiene que ajustar una temperatura del agua a 10°C o menos. La metilcelulosa insoluble en agua no puede producir su resistencia original del gel termorreversible y por lo tanto se vuelve prácticamente inútil. Por lo tanto, es difícil usar la metilcelulosa que no tenga grupos hidroxialcoxilo introducidos.

40 La publicación examinada de la solicitud de patente japonesa núm. 62-059074/1987 describe que las hidroxialquil metilcelulosas que tienen una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo de 0.02 a 0.13 se pueden disolver en agua después de un tiempo predeterminado incluso cuando la temperatura se establezca en aproximadamente 30°C, lo que indica que la disolución es posible sin la disminución de la temperatura de disolución. Además, la publicación examinada de la solicitud de patente japonesa núm. 62-059074/1987 describe que la temperatura de la gelación termorreversible de la metilcelulosa se puede elevar mediante la introducción de grupos hidroxialcoxilo en la misma. La solicitud de patente europea EP 1279680 A describe un proceso para la preparación de alquihidroxialquil celulosa. La solicitud de patente europea EP 0126959 A describe un proceso para producir éteres de celulosa mixtos. La base de datos WPI, Week 198413, Thomson Scientific (AN 1984-078714 XP002488434 & JP 59 030761 A) describe una composición adecuada para el moldeo por extrusión, que comprende la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua como un aglutinante. Sarkar N, "Thermal gelation properties of methyl and hydroxypropyl methylcellulose" 15 de agosto de 1979, J. Appl. Polym. Sci. agosto, vol. 24, páginas 1073-1087 describe de qué manera se conoce que las soluciones acuosas de metilo e

60

5 hidroxipropil metilcelulosa se gelifican por calentamiento. Estos geles son completamente reversibles ya que se forman por calentamiento pero se licúan por enfriamiento. Sarkar N y otros "Hydration-dehydration properties of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose" 1 enero de 1995, páginas 177-185 ISSN: 0144-8617 describe cómo el grado y las velocidades de hidratación y deshidratación de la metilcelulosa y la hidroxipropil metilcelulosa desempeñan papeles importantes en muchas aplicaciones comerciales aplicaciones que implican el uso de estos polímeros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

10 La publicación examinada de la solicitud de patente japonesa núm. 62-059074/1987 describe que la metilcelulosa que tiene grupos hidroxialcoxilo introducidos puede tener una temperatura de la gelación termorreversible mayor que la de la metilcelulosa que no tiene grupos hidroxialcoxi, pero no describe si la alta resistencia de la gelación termorreversible se puede mantener o no. Los presentes inventores han encontrado que la hidroxialquil metilcelulosa descrita por la publicación examinada de la solicitud de patente japonesa núm. 62-059074/1987 no siempre tiene la resistencia de la gelación termorreversible necesaria. En consecuencia, existe una demanda para el desarrollo de una hidroxialquil metilcelulosa tal como la hidroxipropil metilcelulosa y la hidroxietil metilcelulosa que se pueda disolver fácilmente aun sin que la temperatura disminuya a 10°C o menos y que tenga una mayor resistencia del gel termorreversible que se produce por el calentamiento de la solución de hidroxialquil metilcelulosa.

20 Teniendo en cuenta lo anterior, se ha realizado la presente invención. Un objetivo de la presente invención es proporcionar una hidroxialquil metilcelulosa que se pueda disolver a una temperatura ambiente de 20 a 30°C y que tenga una alta resistencia del gel termorreversible cuando la misma se convierta en un gel termorreversible.

25 Con el fin de alcanzar el objetivo descrito anteriormente, los presentes inventores han llevado a cabo una investigación intensiva. Como resultado, se ha encontrado que la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua que tiene una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo de 0.05 a 0.1, un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.6 a 1.9, y una relación de (A/B) de 0.4 o superior, en donde (A) es una fracción molar de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y (B) es una fracción molar de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, se puede disolver a una temperatura ambiente de 20 a 30°C y tiene una resistencia del gel termorreversible comparable a la de la metilcelulosa que no tiene grupos hidroxialcoxilo introducidos y suficientemente mayor que la de la hidroxipropil metilcelulosa o la hidroxietil metilcelulosa disponibles comercialmente, lo que conduce a la realización de la presente invención.

35 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para la preparación de la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua, que comprende las etapas de:
reaccionar la celulosa y un álcali para obtener una celulosa alcalina; y
reaccionar la celulosa alcalina con un agente de eterificación del hidroxialquilo y un agente de eterificación del metilo para obtener una hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua que tenga una sustitución molar de hidroxialcoxilo de 0.05 a 0.1 y un grado de sustitución de metoxilo de 1.6 a 1.9, los grupos hidroxialcoxilo que se clasifican en grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos adicionalmente y la relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos y una fracción molar (B) de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos, que es de 0.4 a 0.8, en donde dichos grupos hidroxialcoxilo son grupos hidroxipropoxilo o grupos hidroxietoxilo, y en donde
45 la etapa para obtener la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua comprende una etapa de adición del agente de eterificación del hidroxialquilo y del agente de eterificación del metilo de manera que el 40% en peso o más de la cantidad estequiométrica del agente de eterificación del metilo permanezca sin reaccionar al terminar la reacción del 60% en peso o más de la cantidad estequiométrica del agente de eterificación del hidroxialquilo.

50 La hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua proporcionada se puede disolver a una temperatura ambiente de 20 a 30°C y tiene una alta resistencia del gel termorreversible cuando se convierte en un gel termorreversible.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCÓN

55 La presente invención se describirá específicamente de aquí en adelante.

Aunque no se impone ninguna limitación particular en la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua que se usará en la presente invención, que tiene una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo de 0.05 a 0.1 y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.6 a 1.9, la misma se puede preparar mediante la impregnación de la celulosa con una cantidad predeterminada de una solución acuosa alcalina tal como se presenta en la publicación no examinada de la solicitud de patente japonesa núm. 2001-302701, y después mediante la reacción de la celulosa alcalina resultante con las cantidades necesarias de un agente de eterificación del metilo (preferentemente cloruro de metilo) y un agente de eterificación del hidroxialquilo (preferentemente óxido de propileno u óxido de etileno).

La expresión "una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxi" como se utiliza en la presente, significa un promedio molar de grupos hidroxialcoxilo (particularmente, grupos hidroxipropoxilo o grupos hidroxietoxilo) añadido por cada unidad de anillo de glucosa de la celulosa. La expresión "un grado de sustitución de los grupos metoxilo" significa el número promedio de grupos hidroxilo sustituidos con grupos metoxilo por cada unidad de anillo de glucosa de la celulosa.

Con el fin de ajustar la relación (A/B) de una fracción molar (A) de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, y una fracción molar (B) de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, para que sea de 0.4 a 0.8, se puede controlar un orden o velocidad de adición de agentes de eterificación para realizar la sustitución de muchos grupos hidroxialcoxilo antes de la sustitución de los grupos metoxilo.

Más específicamente, después de que la celulosa se hace reaccionar con una cantidad necesaria de un álcali (preferentemente, una solución de sosa cáustica) para preparar la celulosa alcalina correspondiente, un agente de eterificación del hidroxialquilo (por ejemplo, óxido de propileno u óxido de etileno) y un agente de eterificación del metilo (por ejemplo, cloruro de metilo) se añade sucesivamente o según sea necesario de manera que incluso al terminar la reacción de preferentemente 60% en peso o más, con mayor preferencia 70% en peso o más, aún con mayor preferencia 80% en peso o más de la cantidad estequiométrica del agente de eterificación del hidroxialquilo, preferentemente 40% en peso o más, con mayor preferencia 50% en peso o más, aún con mayor preferencia 60% en peso o más de la cantidad estequiométrica de cloruro de metilo, permanece sin reaccionar. Más específicamente, aunque el agente de eterificación del hidroxialquilo y el agente de eterificación del metilo se pueden añadir simultáneamente o sucesivamente en cualquier orden, una relación entre el tiempo de adición del agente de eterificación del metilo y el tiempo de adición del agente de eterificación del hidroxialquilo puede estar dentro de un intervalo de preferentemente de 1.3 a 3, especialmente preferentemente de 1.5 a 3.

La hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua es hidroxipropil metilcelulosa o hidroxietilmetil celulosa. En otras palabras, el grupo hidroxialcoxilo introducido por el agente de eterificación del hidroxialquilo es un grupo hidroxipropoxilo o un grupo hidroxietoxilo.

La sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de la hidroxialquil metilcelulosa de la presente invención, se puede medir de acuerdo con el método de análisis del grado de sustitución de la hipomelosa (hidroxipropil metilcelulosa) como se describe en la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o en "Standard Method of Testing HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE" especificado en ASTM D-2363-72/USA. La sustitución molar y el grado de sustitución se pueden analizar además mediante NMR o análisis de absorción infrarroja.

El grado de sustitución de los grupos metoxilo de la hidroxietil metilcelulosa se puede medir mediante el método de análisis de la metilcelulosa como se especifica en la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición o en "Standard Test Method for Methylcellulose" como se especifica en ASTM D-1347-72/USA, así como el método descrito en J.G. Cobler, y otros, "Determination of Alkoxy Substitution Ether by Gas Chromatography" o en Talanta, Vol. 9, 473-481(1962). La sustitución molar de hidroxietoxilo se puede medir de acuerdo con Ying-ChiLee, y otros, "Determination of Molar Substitution Ratio of Hydroxyethyl Starches by Gas Chromatography", Anal. Chem. 55, 332-338(1983), o "Standard Test Method for Hydroxyethylcellulose" como se especifica en ASTM D2364-75/USA..

Además de los métodos de análisis de la sustitución molar o el grado de sustitución descritos anteriormente, otro método tal como H-NMR o ¹³C-NMR se puede emplear para la medición.

Cuando la sustitución de los grupos metoxilo sigue a la sustitución de los grupos hidroxialcoxi, particularmente los grupos hidroxipropoxilo o los grupos hidroxietoxilo, los grupos hidroxilo de estos grupos hidroxialcoxilo se pueden sustituir adicionalmente con los grupos metoxilo. Por otra parte, cuando los grupos hidroxilo de la celulosa se sustituyen con grupos metoxilo, los grupos metoxilo no se sustituyen adicionalmente con grupos hidroxialcoxilo en el sitio de sustitución de los grupos metoxilo porque los grupos metoxilo no tienen grupos hidroxilo.

Si los moles totales de los grupos metoxilo, los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos, los grupos hidroxialcoxilo sustituidos, y los sustituyentes (OH) sustituidos ni con grupos metoxilo ni con grupos hidroxialquilo se pueden determinar, y se puede determinar por separado una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, se puede calcular una fracción molar de la sustitución de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos dividiendo la sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos por los moles totales.

Si se puede determinar la sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos con los grupos metoxilo, se puede calcular una fracción molar de la sustitución

de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos dividiendo la sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos por los moles totales.

5 Los ejemplos del método para analizar una hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua para descubrir que la misma tiene una relación (A/B) de 0.4 o superior en donde (A) es una fracción molar de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con los grupos metoxilo y (B) es una fracción molar de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos adicionalmente con los grupos metoxilo, incluyen, como se describe en Macromolecules, 20, 2413(1987) o
10 Journal of Society of Textile and Cellulose Industry Japan, 40, T-504(1984), un método que comprende las etapas de hidrolizar el éter celulosa en ácido sulfúrico, neutralizar, filtrar, purificar, acetilar el producto purificado, someter el producto acetilado a ¹³C-NMR, cromatografía de líquidos o cromatografía de gases y determinación basado en las características de cada gráfico de detección identificado mediante el uso de un analizador de masa.

15 Un grado de polimerización promedio ponderado de la hidroxialquil metilcelulosa obtenida de esta manera, se puede determinar mediante la medición de un peso molecular promedio ponderado mediante el uso de una combinación de la cromatografía de permeación en gel y el método de dispersión de luz de acuerdo con un método de medición del peso molecular como se describe en Journal of Polymer Science and Technology, 39(4), 293-298(1982) y dividiendo el peso molecular promedio ponderado por un peso molecular por cada unidad de molécula de hidroxipropil metilcelulosa. El tipo o condiciones del disolvente, la temperatura, columna, o longitud de onda del aparato de dispersión de luz
20 empleado en la medición del peso molecular promedio ponderado no se limitan a los descritos en Journal of Polymer Science and Technology, pero se pueden seleccionar según sea necesario. El peso molecular promedio ponderado se puede determinar además mediante la ultracentrifugación o la conversión de un peso molecular promedio viscoso.

25 La hidroxialquil metilcelulosa que tiene un grado de polimerización promedio ponderado mayor tiende a exhibir una resistencia del gel termorreversible mayor cuando la misma está en forma de soluciones acuosas que tienen la misma concentración. Incluso la hidroxialquil metilcelulosa que tiene un grado de polimerización promedio ponderado bajo, puede tener la resistencia necesaria mediante el ajuste de la concentración de la solución acuosa. Cuando la misma se usa como un aglutinante, un grado de polimerización promedio ponderado que puede proporcionar una alta resistencia del gel termorreversible incluso si se añade en una pequeña cantidad, puede ser preferentemente de 100 a 10000.
30 Cuando el grado de polimerización promedio ponderado es menor que 100, no se puede obtener la suficiente resistencia del gel termorreversible para su uso como un aditivo y una cantidad a añadir puede exceder el 10% en peso. Cuando el grado de polimerización promedio ponderado es mayor que 10000, la preparación de la hidroxialquil metilcelulosa puede ser difícil en la práctica debido a que la materia prima de celulosa que tiene un cierto grado de polimerización, tiene que seleccionarse o prepararse.

35 La celulosa (pulpa) que se va a usar para la preparación de la hidroxialquil metilcelulosa de la presente invención puede incluir pulpa de madera obtenida mediante la refinación de la madera y pulpa de algodón (pulpa de pelusas) obtenida a partir de fibras de algodón.

40 La temperatura de disolución de la hidroxipropil metilcelulosa se puede medir de la siguiente manera. El polvo de hidroxipropil metilcelulosa y el agua caliente se colocan en un vaso de 300 ml a fin de preparar un 1% en peso de solución acuosa de la hidroxipropil metilcelulosa. La solución resultante se enfría mientras se agita a 400 rpm. Las viscosidades de la solución acuosa se miden a temperaturas predeterminadas de la solución acuosa. La temperatura a la que la pendiente de una línea que conecta las viscosidades trazadas frente a las temperaturas comienza a despuntar,
45 se mide como la temperatura de disolución.

La resistencia del gel termorreversible se puede determinar de la siguiente manera. Un 2% en peso de solución acuosa de la hidroxipropil metilcelulosa se prepara, se añade en un vaso de 50 ml y se calienta en un baño de 80°C durante 30 minutos para formar un gel termorreversible. La fuerza máxima aplicada a una varilla cilíndrica que tiene un diámetro de 15 mm cuando la varilla cilíndrica se inserta 2 cm hacia abajo dentro del gel a una velocidad de 5 cm/min, se mide usando un reómetro fabricado por Rheotec Co., Ltd. La resistencia del gel termorreversible se calcula dividiendo el valor de la fuerza máxima por un área de la sección transversal de la varilla cilíndrica.

EJEMPLOS

55 La presente invención de aquí en adelante se describirá más específicamente mediante ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, no deberá entenderse que la presente invención se limita por estos ejemplos.

Ejemplo 1

60 La pulpa disolvente de alta pureza derivada de la madera, fabricada por Nippon Paper Industries Co., Ltd. se pulverizó con un molino de rodillos, se tamizó a través de un tamiz de 600 µm y se alimentó a una velocidad constante de 10 g/min a una amasadora de husillo doble "S1 KRC Kneader" (nombre comercial; producto de Kurimoto, Ltd., que tiene un diámetro de paleta de 25 mm, un diámetro exterior de 255 mm, L/D=10.2, un volumen interior de 0.12 litros y una velocidad de rotación de 100 rpm). Al mismo tiempo, un 49% en peso de solución de hidróxido de sodio se alimentó a

una velocidad constante de 21.5 g/min desde una entrada proporcionada en una abertura de suministro de pulpa para añadir la solución acuosa de álcali a la celulosa. De la celulosa alcalina obtenida mediante la operación continua durante aproximadamente 30 minutos, una porción de 585.0 g se colocó en un autoclave equipado con una cuchilla de agitación interna del tipo reja de arado. Después de que se redujo la presión a -97 kPa, se añadió nitrógeno en el autoclave para alcanzar una presión atmosférica. La presión se redujo nuevamente después a -97 kPa. Los 20 g de óxido de propileno y 253.9 g de cloruro de metilo se añadieron mediante una bomba de presión mientras se establecía una relación de tiempos de adición entre el cloruro de metilo y el óxido de propileno en 3 (60 minutos de tiempo de adición del cloruro de metilo entre 20 minutos de óxido de propileno) y se trataba de obtener la adición de óxido de propileno antes de la adición de cloruro de metilo. Se hicieron reaccionar durante 2 horas a una temperatura interna de 60°C. La temperatura se elevó entonces a 90°C después de 30 minutos y se mantuvo en 90°C durante 30 minutos, con lo que se completó una reacción de eterificación.

El producto de reacción se lavó con agua caliente a 85°C o superior y se secó en un pequeño molino Willey. Se analizó de acuerdo con el método de análisis del grado de sustitución de la hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa) descrito en la Farmacopea Japonesa, Decimoquinta Edición. Como resultado del análisis, la hidroxipropil metilcelulosa obtenida de esta manera tenía una sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo de 0.07 y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.8. El peso molecular de la hidroxipropil metilcelulosa obtenida de esta manera se determinó de acuerdo con el método de medición del peso molecular como se describe en Japanese Journal of Polymer Science and Technology, 39(4), 293-298(1982) y un grado de polimerización promedio ponderado se calculó en 1200.

Después de la adición de 2 ml de una solución acuosa de ácido sulfúrico 3% en peso a 50 mg de la hidroxipropil metilcelulosa resultante e hidrolizando la mezcla resultante a 140°C durante 3 horas, el hidrolizado se neutralizó con aproximadamente 0.7 g de carbonato de bario. Al hidrolizado neutralizado se le añadieron 3 ml de metanol para disolver y dispersar el primero en el segundo, y la solución resultante se centrifugó entonces a 500 G. El sobrenadante se filtró a través de un filtro que tenía aberturas de 0.45 µm. La reducción del anillo de glucosa se realizó de 37 a 38°C durante 1 hora mediante la adición de 120 µl de una solución obtenida disolviendo 1.5 g de NaBH₄ en 10 ml de una solución acuosa de NaOH de 0.2 N. Después de la adición de 100 µl de ácido acético a la misma, se evaporó el disolvente. Mediante la adición de 2 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético, la acetilación se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. El producto resultante (1 µl) se hizo pasar a través de una columna DB-5 (nombre comercial, producto de J & W) calentada de 150 a 220°C y se midió un tiempo de retención de cada componente descompuesto usando un detector FID.

La relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos adicionalmente con los grupos metoxilo, se determinó basado en la relación de áreas de los picos en los que las estructuras de los componentes descompuestos se habían identificado previamente por un analizador de masa. La relación (A/B) fue de 0.8.

El polvo de hidroxipropil metilcelulosa obtenido y el agua caliente se colocaron en un vaso de 300 ml con el fin de preparar un 1% en peso de solución acuosa de la hidroxipropil metilcelulosa. La solución resultante se enfrió a una velocidad de 2°C por cada 10 minutos mientras se agitaba a 400 rpm. La viscosidad de la solución acuosa se midió en relación con la temperatura de la solución acuosa, y se midió la temperatura de disolución en la que la pendiente de una línea que conectaba las viscosidades trazadas frente a la temperatura comenzaba a despuntar. La temperatura de disolución fue de 25°C.

Un 2% en peso de solución acuosa de la hidroxipropil metilcelulosa resultante se preparó y se colocó en un vaso de 50 ml. La gelación termorreversible de la solución acuosa se llevó a cabo durante 30 minutos en un baño de 80°C. La resistencia de la gelación termorreversible se determinó midiendo, con un reómetro fabricado por Rheotec Co., Inc., una fuerza aplicada a una varilla cilíndrica que tenía un diámetro de 15 mm cuando la varilla se insertaba hacia abajo 2 cm dentro del gel a una velocidad de 5 cm/min, y dividiendo el valor de la fuerza por un área de la sección transversal de la varilla. La resistencia de la gelación termorreversible fue de 150 g/cm².

Ejemplos 2 a 4 y Ejemplos comparativos 1 a 3

La hidroxipropil metilcelulosa se preparó en cada uno de los Ejemplos 2 a 4 y Ejemplos comparativos 1 a 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por el cambio del tipo de pulpa, las cantidades añadidas de cloruro de metilo y óxido de propileno, y una relación del tiempo de adición entre el tiempo de adición del cloruro de metilo y el tiempo de adición del óxido de propileno como se muestra en la Tabla 1. Mediante el uso de la hidroxipropil metilcelulosa obtenida, un grado de sustitución de los grupos metoxilo, una sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo, la relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos

metoxilo, un grado de polimerización promedio ponderado, una temperatura de disolución y una resistencia del gel termorreversible, se determinaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

	tipo de pulpa	cloruro de metilo (MC) añadido	óxido de propileno (PO) añadido	relación del tiempo de adición de MC/PO	grado de sustitución del grupo metoxilo	sustitución molar del grupo hidroxipropoxilo	A/B* ¹	grado de polimerización promedio ponderado	temperatura de disolución	resistencia del gel termorreversible
		(g)	(g)						(°C)	(g/cm ²)
Ejemplo 1	pulpa de madera	254	20	3	1.8	0.07	0.8	1200	25	150
Ejemplo 2	pulpa de algodón	200	18	2.8	1.6	0.05	0.7	10000	20	200
Ejemplo 3	pulpa de madera	206.9	40	1.5	1.9	0.07	0.6	500	27	120
Ejemplo 4	pulpa de madera	220	20	1.3	1.7	0.07	0.4	1200	20	100
Ej. Comp. 1	pulpa de madera	254	50	1	1.8	0.15	0.4	1200	35	30
Ej. Comp. 2	pulpa de madera	220	80	1.2	1.7	0.25	0.5	1200	43	5
Ej. Comp. 3	pulpa de madera	220	5	1.5	1.9	0.04	0.6	1200	12	150

*1 Relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo.

5

Ejemplo 5 (no de acuerdo a la invención)

De la celulosa alcalina obtenida en el Ejemplo 1, una porción de 585.0 g se colocó en un autoclave equipado con una cuchilla de agitación interna del tipo reja de arado. Después de que se redujo la presión a -97 kPa, se añadió nitrógeno en el autoclave para alcanzar una presión atmosférica. La presión se redujo entonces de nuevo a -97 kPa. Los 20g de óxido de propileno se añadieron al autoclave mediante una bomba de presión y se hicieron reaccionar durante dos horas a la temperatura interna controlada a 60°C. Posteriormente, 253.9 g de cloruro de metilo se añadieron al autoclave que se había enfriado a 20°C. La temperatura del autoclave se elevó entonces a 90°C después de 30 minutos y se mantuvo en 90°C durante 30 minutos, con lo que se completó una reacción de eterificación. Se obtuvo la hidroxipropil metilcelulosa que tiene un grado de polimerización promedio ponderado de 1000, un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.8 y una sustitución molar de los grupos hidroxipropoxilo de 0.09.

La relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxipropoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxipropilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, se encontró que era 0.9. La temperatura de disolución y la resistencia del gel termorreversible de la hidroxipropil metilcelulosa resultante medidos de la misma manera que en el Ejemplo 1, fueron 25°C y 160 g/cm², respectivamente.

Ejemplos 6 a 9 y Ejemplos comparativos 4 a 6

De la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la reacción se llevó a cabo durante 2 horas a una temperatura interna controlada a 55°C mientras que se añadía óxido de etileno en las cantidades mostradas en la Tabla 2 en lugar de añadir el óxido de propileno usado en los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3, la hidroxietil

metilcelulosa mostrada en la Tabla 2 se preparó en lugar de la hidroxipropil metilcelulosa preparada en los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3.

5 En cuanto a las hidroxietil metilcelulosas obtenidas de esta manera, la relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxietoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, un grado de polimerización promedio ponderado, una temperatura de disolución y una resistencia del gel termorreversible, se midieron de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El grado de sustitución de los grupos metoxilo y la sustitución molar de los grupos hidroxietoxilo se midieron y calcularon de acuerdo con ASTM D1347-72/USA y D2364-75/USA ASTM, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	tipo de pulpa	cloruro de metilo (MC) añadido	óxido de etileno (EO) añadido	relación del tiempo de adición de MC/EO	grado de sustitución del grupo metoxilo	sustitución molar del grupo hidroxietoxilo	A/B* ¹	grado de polimerización promedio ponderado	temperatura de disolución	resistencia del gel termorreversible
		(g)	(g)						(°C)	(g/cm ²)
Ejemplo 6	pulpa de madera	256	8	3	1.8	0.07	0.8	1100	27	145
Ejemplo 7	pulpa de algodón	190	6	1.8	1.7	0.05	0.7	12000	21	190
Ejemplo 8	pulpa de madera	265	11	1.5	1.9	0.1	0.6	400	30	100
Ejemplo 9	pulpa de madera	256	8	1.3	1.6	0.07	0.4	1300	22	90
Ej. Comp. 4	pulpa de madera	256	16	1	1.8	0.15	0.4	1100	37	15
Ej. Comp. 5	pulpa de madera	256	27	1.2	1.7	0.25	0.5	1100	45	8
Ej. Comp. 6	pulpa de madera	256	2	1.5	1.6	0.02	0.6	1300	14	140

*1 Relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxietoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo.

Ejemplo 10 (no de acuerdo a la invención)

15 De la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto que en la reacción del Ejemplo 5, se añadió óxido de etileno en lugar de óxido de propileno en un autoclave y se hizo reaccionar durante 2 horas a la temperatura interna controlada a 55°C, se obtuvo la hidroxietil metilcelulosa que tiene un grado de polimerización promedio ponderado de 1000, un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.8 y una sustitución molar de los grupos hidroxietoxilo de 0.08.

20 La relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxietoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y una fracción molar (B) de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxietoxilo no sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo, se encontró que era 0.9. La temperatura de disolución y la resistencia del gel termorreversible de la hidroxietil metilcelulosa resultante medidos de la misma manera que en el Ejemplo 1, fueron 30°C y 150 g/cm², respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua, que comprende las etapas de:
- 5 reaccionar la celulosa y un álcali para obtener una celulosa alcalina; y
reaccionar la celulosa alcalina con un agente de eterificación del hidroxialquilo y un agente de eterificación del metilo para obtener una hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua que tenga una sustitución molar de los grupos hidroxialcoxilo de 0.05 a 0.1 y un grado de sustitución de los grupos metoxilo de 1.6 a 1.9, los grupos hidroxialcoxilo se clasifican en grupos hidroxialcoxilo sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos adicionalmente con grupos metoxilo y grupos hidroxialcoxilo no sustituidos que tienen grupos hidroxilo de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos adicionalmente y la relación (A/B) entre una fracción molar (A) de los grupos hidroxialcoxilo sustituidos y una fracción molar (B) de los grupos hidroxialcoxilo no sustituidos, es de 0.4 a 0.8; en donde
- 10 dichos grupos hidroxialcoxilo son grupos hidroxipropoxilo o grupos hidroxietoxilo; y, en donde
la etapa para obtener la hidroxialquil metilcelulosa soluble en agua comprende una etapa de adición del agente de eterificación del hidroxialquilo y del agente de eterificación del metilo de manera que 40% en peso o más de la cantidad estequiométrica del agente de eterificación del metilo permanezca sin reaccionar al terminar la reacción del 60% en peso o más de la cantidad estequiométrica del agente de eterificación del hidroxialquilo.
- 15