

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 535**

51 Int. Cl.:

**C08F 220/34** (2006.01)

**C08F 220/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010 E 10771068 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2627684**

54 Título: **Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amonio cuaternario mediante polimerización en los radicales libres en disolución**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.10.2014**

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**MEIER, CHRISTIAN;  
WEBER, ANDREAS;  
VORHOLZ, JOHANNES;  
KÜKSAL, ALPERTUNGA;  
KLOSENDORF, ANDREAS;  
BÖHMANN, PAMELA;  
DENGER, MARCUS;  
HOFFMANN, NORBERT y  
PAPADOPOULOS, NIKOLAOS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 502 535 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

Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amonio cuaternario mediante polimerización en los radicales libres en disolución

5

Antecedentes de la Técnica

El documento US 5.804.676 describe un procedimiento para preparar un polímero a partir de una mezcla de monómeros que comprende 75% en peso o más de metacrilato de metilo y 25% en peso o menos de un acrilato de alquilo en un estado de disolución homogénea en presencia de un iniciador de la polimerización y un agente de transferencia de cadena. El polímero puede contener 5 - 55% en peso del monómero y 5 a 65% en peso del disolvente. El polímero que contiene componentes volátiles se alimenta directamente a un orificio de alimentación de una extrusora que tiene un cilindro, un tornillo y una pluralidad de orificios de ventilación, encontrándose el cilindro a una temperatura de 170 a 270 °C. El polímero se extruye a través de la extrusora al tiempo que sustancialmente se separan todos los componentes volátiles y se recuperan a través de un primer orificio de ventilación de la extrusora y los componentes volátiles restantes se separan al ser eliminados a través de al menos otro orificio de ventilación dispuesto aguas abajo del primer orificio de ventilación. La tasa de descomposición térmica es 3,0% en peso o menos.

El documento EP 0 694 565 A describe un procedimiento para la polimerización homogénea de polímeros insolubles en agua que contienen más de 50% en peso de monómeros seleccionados del grupo que consiste en acrilato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> o ésteres de metacrilato, acrílico N-sustituido o metacrilamidas y mezclas de los mismos en disoluciones sustancialmente no acuosas. Iniciadores de la polimerización solubles en agua tales como, por ejemplo, persulfato de amonio se disuelven en una cantidad suficiente de agua, en donde la cantidad de agua no excede de 25% en peso de la disolución total. Los polímeros preparados por este procedimiento están desprovistos de subproductos de descomposición iniciadores indeseables.

El documento US 4.737.357 describe una dispersión acuosa de un polímero expandible en agua pero insoluble en agua, formado entre un monómero de amonio cuaternario y un monómero no iónico. Los copolímeros descritos pueden ser del tipo EUDRAGIT® RS o EUDRAGIT® RL. Se menciona generalmente que estos tipos de copolímeros se pueden producir por polimerización en masa o mediante polimerización en disolución o precipitación en un disolvente orgánico, siendo luego aislado del disolvente el polímero formado.

El documento WO 2007 / 082868A1 se refiere a procedimientos para preparar polímeros que contienen 50 - 90% en peso de al menos un éster de ácido (met)acrílico, 5 - 50% en peso de al menos un compuesto anionogénico o aniónico olefinicamente insaturado y polimerizable en los radicales libres y un compuesto polimerizable en los radicales libres adicional en forma copolimerizada, mediante polimerización en los radicales libres en una disolución que comprende alcohol, en los que el iniciador de la polimerización utilizado es al menos un iniciador soluble en agua.

El documento WO 2007 / 113129A1 se refiere a procedimientos para preparar polímeros mediante polimerización en los radicales libres en una disolución, que se caracteriza por que el iniciador de la polimerización utilizado es un iniciador soluble en etanol y la polimerización en disolución se lleva a cabo en un disolvente alcohólico que contiene de 5 a 50% en peso de agua.

El documento CN 101475662A se refiere a un procedimiento para preparar éster de polimetacrilamida de baja temperatura formadora de membrana y permeabilidad moderada para uso farmacéutico. Un polímero de este tipo puede estar compuesto de acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. La composición de monómeros a polimerizar se disuelve en cantidades comparativamente pequeñas de disolventes, 5 - 15% en peso.

### Problema y Solución

Se sabe, por ejemplo a partir del documento US 4.737.357, que copolímeros de (met)acrilato que contienen grupos amonio cuaternario, especialmente los del tipo bien conocido de EUDRAGIT® RS o EUDRAGIT® RL, se pueden producir por polimerización en los radicales en disolución. Sin embargo, en el pasado este tipo de copolímeros han sido producidos de forma permanente por polimerización en masa con el fin de cumplir con altos estándares farmacéuticos continuos de seguridad que son requeridos por las autoridades y clientes. No se reseñan hasta la fecha detalles para una polimerización en disolución que proporcionan productos de copolímeros que cumplen los mismos requisitos que los productos farmacéuticos que están comercialmente disponibles. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contenga grupos amonio cuaternario mediante polimerización en los radicales libres en

disolución que cumpla con los altos estándares farmacéuticos reales para el producto final, especialmente, por ejemplo, en relación con el intervalo de pesos moleculares, el intervalo de índices de polidispersidad y las concentraciones de disolvente y monómero residuales. Dado que en el procedimiento se emplean tipos bastante diferentes de monómeros a polimerizar, los autores de la invención tuvieron que ajustar y fijar una gran cantidad de etapas del procedimiento individuales al mismo tiempo para cumplir con los requisitos farmacéuticos. Por lo tanto, el procedimiento reseñado y reivindicado en esta memoria va más allá del conocimiento común de un experto en la técnica.

El problema se resuelve mediante un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amonio cuaternario a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de

- a) 80 a 99% en peso de un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y
- b) 20 a 1% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo y
- c) 0 a 10% de monómeros de vinilo copolimerizables adicionales,

en donde uno o más iniciadores de la polimerización, opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,

que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,

en que para la mezcla de polimerización, finalmente, se utiliza o consume al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes,

- 50 a 80% en peso de la mezcla de monómeros,
- 0,01 a 0,5% en peso de uno o más iniciadores de la polimerización,
- 0 a 2% en peso de uno o más reguladores del peso molecular,
- 50 a 20% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,

en que la mezcla de polimerización se polimeriza para formar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión, y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo y

en que la preparación de copolímero se caracteriza por

- un peso molecular (Mw) de 25.000 a 50.000,
- un índice de polidispersidad de 2,0 a 3,2 y
- una concentración de disolvente residual de menos de 10.000 ppm, en peso.

### Detalles de la invención

La invención se refiere a

un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amonio cuaternario a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de

- a) 80 a 99, preferiblemente 88 a 98% en peso de un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y
- b) de 20 a 1, preferiblemente de 12 a 2% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo y
- c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 5% o hasta a 10, hasta 5, hasta 2% en peso o cualesquiera monómeros de vinilo copolimerizables adicionales,

en donde uno o más iniciadores de la polimerización, uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o de una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,

que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,

en que para la mezcla de polimerización se utiliza o consume, finalmente, al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes

50 a 80, preferiblemente 55 a 70% en peso de la mezcla de monómeros,  
0,01 a 5, preferiblemente 0,01 a 0,5, preferiblemente 0,05 a 0,2% en peso de uno o más iniciadores de la polimerización

5 0 a 2, preferiblemente 0,1 a 2, preferiblemente 0,5 a 1,5% en peso de uno o más reguladores del peso molecular,

50 a 20, preferiblemente 25 a 35% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,

10 en que la mezcla de polimerización se polimeriza para dar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros al copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo y

15 en que la preparación de copolímero se caracteriza por

un peso molecular (Mw) de 25.000 a 50.000, preferiblemente de 28.000 a 40.000,

un índice de polidispersidad de 2,0 a 3,2, preferiblemente de 2,0 a 3,0 y

20 una concentración de disolvente residual (total) de menos de 10.000, preferiblemente de menos de 8000 ppm, en peso.

#### Mezcla de monómeros

25 La mezcla de monómeros se puede seleccionar de

a) 80 a 99, preferiblemente 88 a 98% en peso de un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y

30 b) 20 a 1, preferiblemente de 12 a 2% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo y

c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 5% o hasta a 10, hasta 5, hasta 2% en peso o cualesquiera monómeros de vinilo copolimerizables adicionales.

35 El copolímero puede comprender o consistir de preferencia, esencial o exclusivamente, en 90, 95 ó 99 a 100% en peso de los monómeros mencionados en a) y b).

Preferiblemente, la mezcla de monómeros consiste en 10 - 40% en peso de metacrilato de metilo, 10 - 40% en peso de metacrilato de butilo y 30 - 70% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

#### 40 Monómeros a)

La expresión "un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico" debe dar a entender uno o más ésteres alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico.

45 Ésteres alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico son acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo y metacrilato de butilo.

#### Monómeros b)

50 La expresión "un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo" debe dar a entender uno o más ésteres alquílicos de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo.

55 El monómero de (met)acrilato particularmente preferido con grupos amino cuaternarios es cloruro de metacrilato de 2-trimetilaminoetilo.

#### Monómeros c) opcionales

60 La expresión "monómeros de vinilo copolimerizables adicionales" debe dar a entender uno o más monómeros de vinilo copolimerizables adicionales.

El copolímero puede comprender o consistir de preferencia, esencial o exclusivamente, en 90, 95 ó 99 a 100% en peso de los monómeros mencionados en a) y b).

5 Sin embargo, opcionalmente puede ser posible, sin que esto necesariamente conduzca a un deterioro de las propiedades esenciales, que estén adicionalmente presentes pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, 1 a 5% o hasta 10, hasta 5, hasta 2% en peso de monómeros de vinilo copolimerizables c) adicionales, que son diferentes de los monómeros mencionados en a) y b), capaces de copolimerización vinílica tales como, por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, en general compuestos (met)acrílicos con grupos amida o hidroxilo funcionales, por ejemplo metacrilamida o metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinilmalónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o derivados de los mismos. Lo más preferiblemente, en el copolímero a 10 polimerizar están presentes cantidades no esenciales, menores que 2% en peso o ningún monómero de vinilo copolimerizable adicional en absoluto.

### 15 **Mezclas de monómeros preferidas**

Mezclas de monómeros adecuados, preferidas para copolímeros de (met)acrilato apropiados, se describen, por ejemplo, en el documento EP-A 181 515 o la patente DE 1 617 751. Éstos son polímeros que son solubles o expandibles independientemente del pH y son adecuados para revestimientos de medicamentos.

20 Preferiblemente, la mezcla de monómeros puede consistir en 85 a 98% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> polimerizados en los radicales libres de ácido acrílico o metacrílico y 15 a 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo.

25 Preferiblemente, la mezcla de monómeros puede consistir en 65% en peso de metacrilato de metilo, 30% en peso de acrilato de etilo y 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS).

Preferiblemente, la mezcla de monómeros puede consistir en 60% en peso de metacrilato de metilo, 30% en peso de acrilato de etilo y 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonio (EUDRAGIT® RL).

### 30 **Mezcla de polimerización**

Uno o más iniciadores de la polimerización, opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de 35 polimerización, en que para la mezcla de polimerización se utiliza (se utilizó) o se consumió (respectivamente) al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de los componentes,

50 a 80, preferiblemente de 55 a 70% en peso de la mezcla de monómeros,  
0 a 5, preferiblemente 0,01 a 0,5, preferiblemente 0,05 a 0,2% peso de uno o más iniciadores de la polimerización

40 0 a 2, preferiblemente 0,01 a 2, preferiblemente 0,5 a 1,5% en peso de uno o más reguladores del peso molecular, 50 a 20, preferiblemente 25 a 35% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores de peso molecular.

45 El término "utilizado" deberá expresar que los componentes fueron utilizados inicialmente durante el proceso de polimerización como un todo. El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes aún están presentes al final del proceso de polimerización antes de que se separen las sustancias volátiles. Sin embargo, cantidades esenciales de monómeros, el uno o más iniciadores de la polimerización y los uno o más reguladores del peso molecular que se 50 dieron (utilizaron) inicialmente en las cantidades indicadas a la mezcla de polimerización se han hecho reaccionar durante el proceso de polimerización y, por lo tanto, ya no están presentes cuantitativamente después del final del proceso de polimerización. Estas sustancias que se han utilizado han sido consumidas durante el proceso de polimerización.

55 Los componentes de la mezcla de polimerización se suman habitualmente a al menos 98, preferiblemente al menos 99% en peso. En este caso puede estar presente hasta 2, preferiblemente hasta 1% de sustancias adicionales, diferentes de los componentes mencionados explícitamente tales como, por ejemplo, algún tipo de aditivos tales como absorbedores de UV, tintes o colorantes. Las sustancias adicionales no son críticas para la invención. Sin embargo, lo más preferiblemente, los componentes se suman hasta 100% en peso.

### 60 **Disolventes**

La mezcla de polimerización puede comprender al final del proceso de polimerización de 20 a 40%,

preferiblemente 25 a 35% en peso de uno o más disolventes o la mezcla de disolventes.

5 El disolvente o la mezcla de disolventes puede comprender o consistir en al menos más de 95% en peso, preferiblemente al menos más de 98% en peso, lo más preferiblemente hasta 100% de un disolvente o una mezcla de disolventes, que se puede seleccionar del grupo de etanol, metanol, alcohol iso-propílico, alcohol n-butílico, alcohol iso-butílico, tetrahidrofurano, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, dioxano, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo y menos de 5% en peso, preferiblemente menos de 2% en peso de otros disolventes tales como, por ejemplo, agua.

10 El disolvente o la mezcla de disolventes puede comprender o consistir preferiblemente en al menos 98% en peso de etanol y/o metanol, menos de 2% en peso de agua y menos de 1% en peso de disolventes alifáticos. Lo más preferiblemente se utiliza como disolvente etanol y/o metanol.

15 El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes se elige preferiblemente de manera que los monómeros de la mezcla de monómeros, el o los iniciadores de polimerización y el o los reguladores del peso molecular son capaces de ser dispersadas o disueltas en los mismos a las concentraciones y en las condiciones en las que se utilizan durante el procedimiento.

20 La mezcla de disolventes monómeros empleada en el procedimiento de la invención permite la refrigeración a través de la evaporación y la condensación de los componentes de ebullición, principalmente disolventes.

#### **Iniciadores de la polimerización**

25 La expresión "iniciador de la polimerización" significa una sustancia capaz de iniciar la polimerización en los radicales libres de monómeros vinílicos mediante activación térmica o espectral.

30 La mezcla de polimerización comprende o contiene uno o más iniciadores de la polimerización. Preferiblemente, el o los iniciadores de la polimerización se eligen de manera que se descompongan cerca del punto de ebullición de los disolventes utilizados.

30 Preferiblemente, los iniciadores de la polimerización que se pueden utilizar no son solubles en agua. Iniciadores solubles en agua son a 20 °C y 1013 mbar hasta al menos 1 g, preferiblemente a al menos 10 g solubles en 1 litro de agua.

35 Iniciadores de la polimerización adecuados en el sentido de la invención puede ser, en general, iniciadores del tipo peróxido o del tipo azo. Determinados iniciadores de la polimerización adecuados en el sentido de la invención pueden ser azobisisobutironitrilo (AIBN), 2-2'-azobis-isobutirato de dimetilo, perpivalato de terc.-butilo o per-2-etilhexanoato de terc.-butilo, o mezclas de los mismos.

#### **40 Reguladores del peso molecular**

La mezcla de polimerización puede comprender o contener opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular (agentes de transferencia de cadena).

45 La expresión "reguladores del peso molecular" significa una sustancia capaz de limitar el peso molecular de un polímero durante la polimerización en los radicales libres de monómeros vinílicos por reacciones de transferencia de cadena.

50 Un regulador del peso molecular adecuado es, por ejemplo, n-butilmercaptano, n-dodecilmercaptano, 2-mercaptoetanol o tioglicolato de 2-etilhexilo, el más preferido es dodecilmercaptano.

#### **Polimerización**

55 La mezcla de polimerización se puede polimerizar a temperaturas de 30 a 120, preferiblemente de 40 a 100, preferiblemente de 55 a 90 °C.

La mezcla de polimerización se puede polimerizar a lo largo de un período de 2 a 24, preferiblemente de 4 a 16 o de 6 a 10 horas.

60 La polimerización puede llevarse a cabo utilizando las siguientes etapas

Un reactor de polimerización, por ejemplo, un recipiente agitado de 100 l, se inertiza mediante la adición de un gas

inerte tal como argón. La agitación puede ser de alrededor de 60 a 80 rpm.

La mezcla de monómeros se introduce en el reactor preferiblemente con la adición de 5 a 15% en peso de disolvente, preferiblemente una mezcla de etanol y metanol, por ejemplo alrededor de 50 kg.

5 La temperatura de la camisa del reactor se eleva preferiblemente a aproximadamente 50 hasta 90 °C, preferiblemente a alrededor de 70 °C.

10 Cuando la temperatura dentro del reactor ha alcanzado aproximadamente 35 a 45 °C, se añaden el uno o más reguladores del peso molecular (agentes de transferencia de cadena), por ejemplo aproximadamente 0,4 a 0,8 kg. Se añade una disolución que contiene el uno o más iniciadores de la polimerización en una mezcla de disolventes. El contenido en disolventes de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización puede ser de 75 a 95% en peso de disolvente. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores) puede ser, por ejemplo, 0,01 a menos de 0,04 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores puede aumentarse a 0,04 hasta menos de 0,1 kg/h, y después de 2 a 4 horas, a 0,1 hasta 0,3 kg/h.

20 El uno o más disolventes o la mezcla de disolventes, por ejemplo etanol y metanol, se pueden añadir después de 3 a 5 horas en una dosis de 2 a 5 kg/h (alimentación de disolventes). La temperatura de la camisa puede elevarse en este momento a alrededor de más de 70 a 90 °C, preferiblemente alrededor de 80 °C.

25 La reacción de polimerización puede considerarse como terminada después de 6 a 10, o 7 a 9 horas, cuando la mezcla de polimerización se ha convertido en un jarabe de polimerización muy viscoso con una tasa de conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso.

#### **Jarabe de polimerización**

30 La mezcla de polimerización se polimeriza finalmente para dar un jarabe de polimerización con una tasa de conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso de conversión.

#### **Etapas de desgasificación**

35 El jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión para eliminar las sustancias volátiles. Las sustancias volátiles a eliminar pueden ser el o los disolventes, trazas residuales de monómeros que no han sido polimerizados y también trazas restantes y productos de reacción del o de los iniciadores o el o los reguladores del peso molecular.

40 Preferiblemente, la etapa de desgasificación se lleva a cabo en una extrusora de doble husillo con uno o más, preferiblemente al menos dos zonas de desgasificación a temperaturas de 100 a 200 °C con el 2 a 20, preferiblemente el 3 a 12% en peso de agua añadida como agente de arrastre (soporte) al jarabe de polímero.

Los husillos de la extrusora de doble husillo pueden ser de co-rotación o de rotación antagonista.

Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están exentas de hierro o contienen sólo una pequeña cantidad de hierro.

45 Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están refinadas. Preferiblemente, las superficies de los husillos de la extrusora están cromadas o cromo-nitradas o titanio-nitradas.

Esto tiene la ventaja o sustenta que el índice de amarillez (extinción a 420 nm) del producto polimérico sea comparativamente bajo, preferiblemente menor que 0,1, preferiblemente menor que 0,05.

50 El uso del agente de arrastre es ventajoso, ya que se enfría la masa y se reduce la fricción. Por lo tanto la degradación del copolímero es menor en comparación con una extrusión sin la adición de agua como agente de arrastre.

#### **Preparación de copolímeros**

55 El jarabe de polimerización desgasificado puede ser triturado adicionalmente a una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo. El término "granulado" también incluirá granulados porosos, estructurados a modo de espuma.

60 La preparación de copolímeros puede ser analizada por métodos analíticos conocidos y pueden caracterizarse por un peso molecular (Mw) de 25.000 a 50.000, preferiblemente 25.000 a 40.000 g / mol, un índice de polidispersidad de 2,0 a 2,8,

una concentración de disolvente residual de menos de 10.000 ppm, preferiblemente menos de 5.000 ppm en peso,

un contenido en monómero residual total de menos de 250 ppm, preferiblemente menos de 100 ppm en peso.

5

### Métodos analíticos

Métodos analíticos para determinar el peso molecular ( $M_w$  = peso molecular medio ponderal) son bien conocidos por una persona experta. En general el peso molecular  $M_w$  se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel o por un método de dispersión de la luz (véase, por ejemplo, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2ª Edición, vol. 10, páginas 1 y siguientes., J. Wiley, 1989).

De la manera más preferida, el peso molecular ( $M_w$  = peso molecular medio ponderal) de los polímeros descritos en esta memoria se determina por medio de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC – siglas en inglés) utilizando el empaquetamiento basado en poliéster como la fase estacionaria y dimetilacetamida (DMAC) como fase estacionaria, según se describe en detalle en Adler et al. (2005): *Molar mass characterization of hydrophilic polymers, 2 Size exclusion chromatography of cationic (meth)acrylate copolymers, e-Polymers. no. 057, p. 1 - 11* (<http://www.e-polymers.org>, ISSN 1618-7229).

El índice de polidispersidad (PDI – siglas en inglés) es bien conocido por una persona experta y se determina mediante el cálculo de la relación  $M_w/M_n$  (peso molecular medio ponderal/peso molecular medio numérico). La polidispersidad puede determinarse por cromatografía de permeación en gel o de exclusión por tamaño, mediciones de dispersión de la luz, cálculo directo de la desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI – siglas en inglés) o de espectrometría de masas por electroproyección.

La concentración de disolvente residual puede determinarse por cromatografía de gases (GC). La determinación de la concentración de disolvente residual mediante GC es bien conocida por una persona experta.

La extinción a 420 nm (índice de amarillez) puede ser determinada por espectrometría mediante el uso de una disolución de polímero al 12,5% en peso en alcohol isopropílico / acetona (60:40 p/p) y una cubeta de 1 cm. El ensayo se puede realizar de acuerdo con la Ph. Eur .2.2.25.

Los contenidos total e individual de monómeros residuales pueden determinarse preferiblemente mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC). La determinación de los contenidos total e individual de monómeros residuales por HPLC es bien conocida para una persona experta.

El ensayo para la determinación del valor álcali AV puede realizarse de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.20 "Titulación potenciométrica" o USP <541>. 1 ó 2 g de polímero (en función de la cantidad de monómero de metacrilato de amonio) se disuelven en 75 ml de ácido acético glacial a 50 °C en el espacio de 30 minutos. Después de que la disolución se haya enfriado hasta la temperatura ambiente, añadir 25 ml de una disolución de acetato cobre (II) (disolución al 0,6% en ácido acético glacial). Como reactivo de titulación se utiliza ácido perclórico 0,1 N (equivalente a 20,772 mg de unidades de metacrilato de amonio).

Unidades de metacrilato de amonio (%) en DS = 
$$\frac{\text{ml de HClO}_4 \text{ 0,1N} - 207,72}{\text{peso de la muestra (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$

45

AV (mg de KOH / g de DS) = unidades de metacrilato de amonio (%) · 2,701

**Ejemplos**Métodos analíticos

- 5 La tasa de conversión de los monómeros en el polímero se determinó mediante el cálculo de los monómeros totales utilizados al comienzo del proceso en relación a los monómeros residuales detectadas por HPLC en una muestra al final del procedimiento de polimerización antes de la eliminación de sustancias volátiles.
- 10 El peso molecular ( $M_w$  = peso molecular medio ponderal) de los polímeros descritos en esta memoria se determinó por medio de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) tal como se describe en detalle en *Adler et al. (2005) e-Polymers, no. 057, p. 1 - 11* (<http://www.e-polimeros.org>, ISSN 1618-7229).
- 15 El índice de polidispersidad se determinó mediante el cálculo de la relación  $M_w/M_n$  (peso molecular medio ponderal/peso molecular medio numérico (determinado mediante SEC)).
- La concentración de disolvente residual se determinó por cromatografía de gases (GC).
- 20 El contenido de agua residual se determinó mediante titulación según Karl Fischer (véase, por ejemplo, Eugen Scholz: *Karl-Fischer-Titration*. Springer-Verlag 1984, ISBN 3-540-12846-8 o K. Schöffski: *Die Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Titration*, en: *Chemie in unserer Zeit* **2000**, 34, 170-175. Resumen).
- 25 La extinción a 420 nm (índice de amarillez) puede determinarse mediante espectrometría mediante el uso de una disolución de polímero al 12,5% en peso en alcohol isopropílico / acetona (60:40 p/p) y una cubeta de 1 cm. El ensayo se puede realizar de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.25.
- El contenido en monómero residual se determinó mediante disolución de  $\text{NaClO}_4$  Líquida a Alta Presión (0,25 mol/l), el polímero se precipitó y el sobrenadante se analizó mediante HMPC utilizando preparaciones de referencia estándares de los monómeros para la calibración.
- 30 El ensayo para la determinación del valor álcali AV se realizó de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.20 "Titulación potenciométrica" o USP <541>. 1 ó 2 g de polímero (en función de la cantidad de monómero de metacrilato de amonio) se disuelven en 75 ml de ácido acético glacial a 50 °C en el espacio de 30 minutos. Después de que la disolución se haya enfriado hasta la temperatura ambiente, añadir 25 ml de una disolución de acetato cobre (II) (disolución al 0,6% en ácido acético glacial). Como reactivo de titulación se utiliza ácido perclórico 0,1 N (equivalente a 20,772 mg de unidades de metacrilato de amonio) (DS = sustancia seca).
- 35 Unidades de metacrilato de amonio (%) en DS = 
$$\frac{\text{ml de HClO}_4 \text{ 0,1N} - 207,72}{\text{peso de la muestra (g)} \cdot \text{DS (\%)}}$$
- 40 AV (mg de KOH / g de DS) = unidades de metacrilato de amonio (%) · 2,701

**Ejemplo 1:****45 Procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato del tipo EUDRAGIT® RS a una escala de 100 litros**Procedimiento de polimerización

- 50 La polimerización se llevó a cabo en un recipiente de 3,6 m<sup>3</sup>, pero se calculó para un reactor de 100 litros utilizando las siguientes etapas:
- El reactor de polimerización, un recipiente agitado de 100 l, se inertiza mediante la adición de argón. La agitación fue de 70 rpm.
- 55 La mezcla de monómeros, tal como se muestra en la tabla 1 se introduce en el reactor.
- La temperatura de la camisa del reactor se eleva a aproximadamente 60 °C.
- 60 Cuando la temperatura dentro del reactor había alcanzado aproximadamente 40 °C se añaden 0,575 kg del dodecilmercaptano regulador del peso molecular.
- Se añadió la mezcla de iniciador de la polimerización de perpivalato de terc.-butilo y per-2-hexanoato de terc.-butilo

en una mezcla de disolventes tal como se muestra en la tabla 2. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores) fue 0.027 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores se ajusta a 0,051 kg/h y después de 3 horas a 0,158 kg/h. La alimentación de iniciadores se detiene después de 5,5 horas.

5 Después de 4 horas se añade etanol como disolvente en una dosis de 3,4 kg/h (alimentación de disolvente). Simultáneamente, la temperatura de la camisa del reactor se eleva a 80 °C. La alimentación de disolvente se detiene después de 8 horas.

10 La reacción de polimerización se considera finalizada después de 8 horas.

La composición global de la mezcla de polimerización que se utiliza respectivamente consumida durante el procedimiento se muestra en la tabla 3.

15 Etapa de desgasificación

El jarabe de polimerización resultante se alimenta a una extrusora de doble husillo con husillos co-rotativos (Fabricante Berstorff ZE25 con 43D) con cuatro orificios de desgasificación. Los cuatro orificios de desgasificación comprendían una zona de desgasificación trasera y tres zonas de desgasificación delanteras, con lo que las zonas 2 y 3, se combinaron en una zona. Las temperaturas en la extrusora son de alrededor de 115 - 135 °C. En el orificio de desgasificación trasero y en el orificio de desgasificación 1 delantero no se aplica vacío alguno. En los orificios de desgasificación 2 y 3 se aplica un vacío de 500 mbar. Como agente de arrastre se añade 4,5% en peso de agua a la masa de jarabe de polimerización después de la primera zona de desgasificación delantera. Los parámetros de extrusión relevantes se resumen en la tabla 4.

25 Copolímero

Después de la extrusión, la masa fundida procedente de la polimerización que se llevó a cabo en el recipiente de 3,6 m<sup>3</sup>, se extrajo en forma de un cordón, se enfrió haciendo pasar un baño de agua y subsiguientemente se trituró en gránulos.

La tasa de conversión de los monómeros en el copolímero era 99,5% en peso.

35 El peso molecular (Mw) era de 28.400 g/mol.

El índice de polidispersidad era de 2,2.

La concentración de disolvente residual de etanol era de 3.570 ppm en peso.

40 La concentración de disolvente residual de metanol era de 100 ppm en peso.

El contenido en agua residual era de 1,56% en peso.

45 El contenido en monómero residual para cloruro de metacrilato de 2-trimetilamónioetilo, acrilato de etilo y metacrilato de metilo era 4 / 59 y 14 ppm en peso.

El valor álcali AV mg<sub>KOH</sub> / g<sub>sustancia seca</sub> era 14,7.

**Tablas 1 – 4**

50 Tabla 1: Mezcla de monómeros

Monómero	kg	% en peso
Metacrilato de metilo (MMA)	28,9	58,5
Acilato de etilo (EA)	13,4	27,1
Cloruro de metacrilato de 2-trimetilamónioetilo (TMAEMC)	2,4	4,9
Etanol	2,0	4,1
Metanol	2,6	5,3
Total	49,4	100

Tabla 2: Mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores)

Iniciador/disolvente	kg	% en peso
Perpivalato de terc.-butilo	0,08	15
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,02	3
Compuestos alifáticos	0,03	5
Etanol	0,42	77
Total	2,0	100

5 Tabla 3: Mezcla de polimerización total tal como se utiliza

Componentes	kg	% en peso
MMA	28,9	46,6
EA	13,4	21,6
TMAEMC	2,4	3,9
Etanol	14	22,6
Metanol	3	4,2
Dodecilmercaptano	0,6	0,9
Perpivalato de terc.-butilo	0,1	0,9
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,02	< 0,1
Compuestos alifáticos	0,03	< 0,1
Total	62	100

Tabla 4: Parámetros de extrusión

$T_{PWT} / ^\circ C$	125-130
$P_{PWT} / \text{mbar}$	aprox. 15 bar
$T_{\text{desgasificación trasera}} / ^\circ C$	115
$P_{\text{desgasificación trasera}} / \text{mbar}$	1,000
$T_{\text{desgasificación delantera 1-3}} /$	135
$P_{\text{desgasificación trasera 1}} / \text{mbar}$	1000
$P_{\text{desgasificación delantera 2+3}} / \text{mbar}$	500
Caudal de copolímero g/h	6,400
Agente de arrastre ( $H_2O$ ) % en peso	4,5
Velocidad de rotación / rpm	180

10

**Ejemplo 2:**

**Procedimiento para la preparación de un copolímero de (met)acrilato del tipo EUDRAGIT® RS a una escala de 3,6 m<sup>3</sup>**

15

Proceso de polimerización

La polimerización se llevó a cabo en un reactor de 3,6 m<sup>3</sup>, utilizando las siguientes etapas

20 El reactor de polimerización, un recipiente agitado de 3,6 m<sup>3</sup> (agitador EKATO®, 2-MIG®, 1 impulsor, se inertizó mediante la adición de argón bajo una presión de 50 mbar. La agitación fue de 70 rpm.

La mezcla de monómeros, tal como se muestra en la tabla 5 se introdujo en el reactor.

25 La agitación se inició con 60 rpm.

La temperatura de la camisa del reactor se elevó a un valor ajustado de 80 °C. Cuando la temperatura del reactor había alcanzado aproximadamente 55 °C, se añadieron 19,5 kg del regulador del peso molecular dodecilmercaptano a través de un conducto de dosificación. El conducto de dosificación se aclaró con 30 kg de etanol.

30

5 Subsiguientemente se añadieron la mezcla de iniciadores de la polimerización, perpivalato de terc.-butilo y per-2-hexanoato de terc.-butilo, en una mezcla de disolventes tal como se muestra en la tabla 6. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores) era 2,6 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores se ajustó a 4,8 kg/h y después de 3 horas a 14,8 kg/h. La alimentación de iniciadores se detuvo después de 5,5 horas. El conducto de dosificación se aclaró con aproximadamente 20 kg de etanol.

10 Después de 4,5 horas, se añadió etanol como disolvente en una dosis de 81,6 kg/h (alimentación de disolventes). Simultáneamente, la temperatura de la camisa del reactor se elevó a 80 °C. La alimentación de disolventes se detuvo después de 8,5 horas.

La reacción de polimerización se consideró finalizada después de 8 horas.

15 La composición global de la mezcla de polimerización que se utilizó respectivamente consumida durante el procedimiento se muestra en la tabla 7.

Antes de la etapa de desgasificación, se añadieron 340 kg de etanol para reducir la viscosidad.

20 Etapa de desgasificación

25 El jarabe de polimerización resultante se alimentó a una extrusora de doble husillo con husillos co-rotativos (Fabricante Berstorff ZE35 con 43D) con cuatro orificios de desgasificación. Los cuatro orificios de desgasificación comprendían una zona de desgasificación trasera y tres zonas de desgasificación delanteras, con lo que las zonas 2 y 3, se combinaron en una zona. Las temperaturas en la extrusora eran de alrededor de 115 - 125 °C. En las zonas de desgasificación no se aplica vacío alguno. Como agente de arrastre se añadió 9,6% en peso de agua a la masa de jarabe de polimerización después de la primera zona de desgasificación delantera.

**Tablas 5 -7**

30 Tabla 5: Mezcla de monómeros

Monómero	kg	% en peso
Metacrilato de metilo (MMA)	872	60,1
Acrilato de etilo (EA)	402	27,7
Cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (TMAEMC)	72,8	5,0
Etanol	28	1,9
Metanol	76	5,3
Total	1451	100

35

Tabla 6: Mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores)

Iniciador/disolvente	kg	% en peso
Perpivalato de terc.-butilo	2,3	4,7
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,4	0,8
Compuestos alifáticos	0,8	1,6
Etanol	46,5	93
Total	50	100

40 Tabla 7: Mezcla de polimerización total tal como se utiliza

Componentes	kg	% en peso
MMA	872	46,0
EA	402	21,2
TMAEMC	73	3,8
Etanol	450	23,7
Metanol	76	4,0

Dodecilmercaptano	20	1,0
Perpivalato de terc.-butilo	2,3	0,1
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,4	< 0,1
Compuestos alifáticos	0,8	< 0,1
Total	62	100

### Copolímero

5 Después de la extrusión, la masa fundida se extrajo en forma de un cordón, se enfrió haciendo pasar un baño de agua y subsiguientemente se trituró en gránulos.

La tasa de conversión de los monómeros en el copolímero era 99,5% en peso.

10 El peso molecular (Mw) era de 28.600 g/mol.

El índice de polidispersidad era de 2,3.

La concentración de disolvente residual de etanol era de 4.100 ppm en peso.

15 La concentración de disolvente residual de metanol era de 120 ppm en peso.

El contenido en agua residual era de 0,23% en peso.

20 El contenido en monómero residual para cloruro de metacrilato de 2-trimetilamónioetilo, acrilato de etilo y metacrilato de metilo era 5 / 50 y 12 ppm en peso.

El valor álcali AV mg de KOH / g de sustancia seca era 15,0.

### **Ejemplo 3:**

25 **Procedimiento para la preparación de un copolímero de (met)acrilato del tipo EUDRAGIT® RL a una escala de 100 litros**

#### Proceso de polimerización

30 La polimerización se llevó a cabo en un reactor de 100 litros, utilizando las siguientes etapas

El reactor de polimerización, un recipiente agitado de 100 l, se inertizó mediante la adición de argón. La agitación fue de 70 rpm.

35 La mezcla de monómeros, tal como se muestra en la tabla 8 se introdujo en el reactor.

La temperatura de la camisa del reactor se elevó a aproximadamente 60 °C.

40 Cuando la temperatura interior del reactor había alcanzado aproximadamente 40 °C, se añadieron 0,450 kg del regulador del peso molecular dodecilmercaptano.

45 Subsiguientemente se añadieron la mezcla de iniciadores de la polimerización, perpivalato de terc.-butilo y per-2-hexanoato de terc.-butilo, en una mezcla de disolventes tal como se muestra en la tabla 9. La dosificación inicial de la mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores) era 0,069 kg/h. Después de una hora, la alimentación de iniciadores se ajustó a 0,103 kg/h y después de 3 horas a 0,240 kg/h. La alimentación de iniciadores se detuvo después de 5,5 horas.

50 Después de 4 horas, se añadió etanol como disolvente en una dosis de 3,3 kg/h (alimentación de disolventes). Simultáneamente, la temperatura de la camisa del reactor se elevó a 80 °C. La alimentación de disolventes se detuvo después de 8 horas.

La reacción de polimerización se consideró finalizada después de 8 horas.

55 La composición global de la mezcla de polimerización que se utilizó respectivamente consumida durante el procedimiento se muestra en la tabla 10.

Etapa de desgasificación

5 El jarabe de polimerización resultante se alimentó a una extrusora de doble husillo con husillos co-rotativos (Fabricante Berstorff ZE35 con 43D) con cuatro orificios de desgasificación, una bóveda trasera y tres bóvedas delanteras. Las temperaturas en la extrusora eran de alrededor de 125 - 130 °C. En la zona de desgasificación 1 delantera no se aplicó vacío alguno. En las zonas de desgasificación 2 y 3 delanteras se aplicó un vacío de 500 mbar. Como agente de arrastre se añadió 4,5% en peso de agua a la masa de jarabe de polimerización después de la primera zona de desgasificación delantera. Los parámetros de extrusión relevantes se resumen en la tabla 11.

10 Copolímero

Después de la extrusión, la masa fundida se extrajo en forma de un cordón, se enfrió haciendo pasar un baño de agua y subsiguientemente se trituró en gránulos.

15 La tasa de conversión de los monómeros en el copolímero era 99,8% en peso.

El peso molecular (Mw) era de 32.600 g/mol.

20 El índice de polidispersidad era de 2,9.

La concentración de disolvente residual de etanol era de 6.725 ppm en peso.

La concentración de disolvente residual de metanol era de 445 ppm en peso.

25 El contenido en agua residual era de 1,4% en peso.

El contenido en monómero residual para cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, acrilato de etilo y metacrilato de metilo era 6 / 25 y 27 ppm en peso.

30 El valor álcali AV mg<sub>KOH</sub> / g<sub>sustancia seca</sub> era 27,9.

**Tablas 8 -11**

Tabla 8: Mezcla de monómeros

35

Monómero	kg	% en peso
Metacrilato de metilo (MMA)	24,9	50,3
Acrilato de etilo (EA)	12,7	25,6
Cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (TMAEMC)	4,4	8,9
Etanol	2,7	5,4
Metanol	4,8	9,7
Total	49,6	100

Tabla 9: Mezcla de disolventes iniciadores de la polimerización (alimentación de iniciadores)

Iniciador/disolvente	kg	% en peso
Perpivalato de terc.-butilo	0,21	15
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,04	3
Compuestos alifáticos	0,07	3
Etanol	1,08	77
Total	1,40	100

## ES 2 502 535 T3

Tabla 10: Mezcla de polimerización total tal como se utiliza

Componentes	kg	% en peso
MMA	24,9	40,2
EA	12,7	20,5
TMAEMC	4,4	7,1
Etanol	14	23,1
Metanol	5	7,8
Dodecilmercaptano	0,6	0,9
Perpivalato de terc.-butilo	0,1	0,2
Per-2-etilhexanoato de terc.-butilo	0,02	< 0,1
Compuestos alifáticos	0,04	< 0,1
Total	62	100

Tabla 11: Parámetros de extrusión

5

$T_{PWT} / ^\circ C$	125-130
$P_{PWT} / \text{mbar}$	aprox. 15 bar
$T_{\text{desgasificación trasera}} / ^\circ C$	115
$P_{\text{desgasificación trasera}} / \text{mbar}$	1,000
$T_{\text{desgasificación delantera 1-3}} /$	135
$P_{\text{desgasificación trasera 1}} / \text{mbar}$	1000
$P_{\text{desgasificación delantera 2+3}} / \text{mbar}$	500
Caudal de copolímero g/h	6,300
Agente de arrastre (H <sub>2</sub> O) % en peso	4,5
Velocidad de rotación / rpm	180

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un copolímero de (met)acrilato que contiene grupos amonio cuaternario a partir de una mezcla de monómeros seleccionada de
- 5
- a) 80 a 99% en peso de un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido acrílico o ácido metacrílico y
  - b) 20 a 1% en peso de un éster alquílico de ácido acrílico o ácido metacrílico con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo y
  - c) 0 a 10% de monómeros de vinilo copolimerizables adicionales,
- 10
- en donde uno o más iniciadores de la polimerización, opcionalmente uno o más reguladores del peso molecular y uno o más disolventes o una mezcla de disolventes, se añaden a la mezcla de monómeros para dar una mezcla de polimerización,
- 15
- que se polimeriza a temperaturas de 30 a 120 °C a lo largo de un período de 2 a 24 horas,
- en que para la mezcla de polimerización, finalmente, se utiliza o consume al menos 98% en peso de las siguientes cantidades totales de componentes,
- 50 a 80% en peso de la mezcla de monómeros,
  - 0,01 a 5% en peso de uno o más iniciadores de la polimerización,
  - 0 a 2% en peso de uno o más reguladores del peso molecular,
  - 50 a 20% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, en donde se disuelven los monómeros de la mezcla de monómeros, los iniciadores de la polimerización y los reguladores del peso molecular,
- 20
- 25 en que la mezcla de polimerización se polimeriza para formar un jarabe de polimerización con una conversión de los monómeros en el copolímero de al menos 99% en peso, en que el jarabe de polimerización se desgasifica subsiguientemente mediante destilación o mediante extrusión, y el jarabe de polimerización desgasificado se tritura adicionalmente para formar una preparación de copolímero en forma de un granulado o polvo y
- 30 en que la preparación de copolímero se caracteriza por
- un peso molecular (Mw) de 25.000 a 50.000,
  - un índice de polidispersidad de 2,0 a 3,2 y
  - una concentración de disolvente residual de menos de 10.000 ppm, en peso.
- 35
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de monómeros consiste en 50 a 70% en peso de metacrilato de metilo, 20-40% en peso de acrilato de etilo y 7 a 2% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en que los monómeros se suman hasta 100%.
- 40
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de monómeros consiste en 50 a 70% en peso de metacrilato de metilo, 20 a 40% en peso de acrilato de etilo y más de 7 a 15% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo, en que los monómeros se suman hasta 100%.
- 45
4. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes comprende al menos más de 95% en peso de un disolvente o una mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de etanol, metanol, alcohol iso-propílico, alcohol n-butílico, alcohol iso-butílico, tetrahidrofurano, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, dioxano, acetona, acetato de etilo o acetato de butilo y menos de 5% en peso de otros disolventes.
- 50
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes comprende al menos más de 95% en peso de etanol o metanol o ambos, y menos de 5% en peso de otros disolventes.
- 55
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la mezcla de disolventes comprende al menos 98% en peso de 50 a 70% en peso de etanol y 50 a 30% en peso de metanol, menos de 5% en peso de agua y menos de 1% en peso de disolventes alifáticos.
7. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el iniciador de la polimerización es perpivalato de terc.-butilo o per-2-etilhexanoato de terc.-butilo.
- 60
8. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el regulador del peso molecular es dodecilmercaptano.

9. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa de desgasificación se realiza en una extrusora de doble husillo con dos zonas de desgasificación, a temperaturas de 100 a 200 °C, con 2 a 20% en peso de agua añadida como un agente de arrastre al jarabe de polímero.