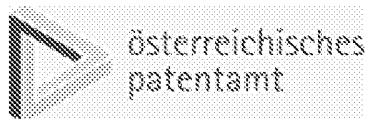


(19)



(10)

AT 515480 A1 2015-09-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 50136/2014
 (22) Anmeldetag: 24.02.2014
 (43) Veröffentlicht am: 15.09.2015

(51) Int. Cl.: **C08F 283/00** (2006.01)
C08F 26/10 (2006.01)
C08G 79/02 (2006.01)

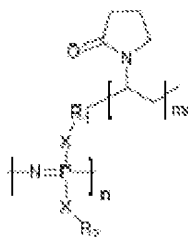
(56) Entgegenhaltungen:
 Minto, Francesco et al. "Functionalization of poly(organophosphazenes). IX. Light-induced grafting reactions of maleates onto aryloxy-substituted poly(organophosphazenes)" Journal of Macromolecular Science, Pure and Applied Chemistry (1997), A34(11), 2177-2203 (abstract). CAPLUS [online] Copyright 2014 ACS on STN [retrieved on 17.12.2014]. Retrieved from: STN International, Karlsruhe. Accession No. 1997:737885 CAPLUS.
 JP 3541894 B2
 WO 0107505 A1

(71) Patentanmelder:
 UNIVERSITÄT LINZ
 4040 LINZ (AT)

(74) Vertreter:
 Hübscher Helmut Dipl.Ing., Hellmich Karl
 Winfried Dipl.Ing.
 LINZ

(54) **Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer mit einem mit Polyvinylpyrrolidon gefropften Rückgrat**

(57) Um ein Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer mit einem mit Polyvinylpyrrolidon gefropften Rückgrat zu erhalten, wird vorgeschlagen, dass das Polyvinylpyrrolidon an ein Polyphosphazen gemäß der Strukturformel

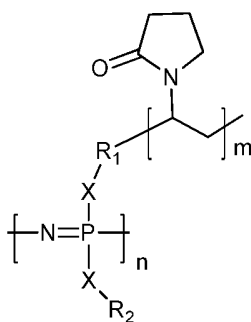


gefropft wird.

(39622) II

Zusammenfassung

Um ein Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer mit einem mit Polyvinylpyrrolidon gepfropften Rückgrat zu erhalten, wird vorgeschlagen, dass das Polyvinylpyrrolidon an ein Polyphosphazen gemäß der Strukturformel



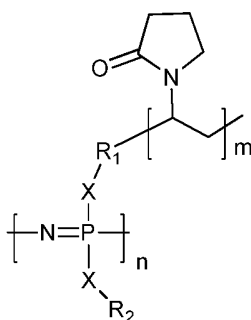
gepfropft wird.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer mit einem mit Polyvinylpyrrolidon gepfropften Rückgrat.

Polyvinylpyrrolidon wird vor allem in kosmetischen und pharmazeutischen Bereichen eingesetzt, ist aber biologisch nicht abbaubar. Dadurch wird Polyvinylpyrrolidon mit hohem Molekulargewicht für bestimmte Anwendungen, beispielsweise zur wiederholten intravenösen Verabreichung eines Wirkstoffs, ungeeignet und kann darüber hinaus biologische und umwelttechnische Langzeitprobleme verursachen. Obwohl es möglich ist, Polyvinylpyrrolidon mit einem niedrigen Molekulargewicht unterhalb der renalen Clearance (ca. 20 kDa) einzusetzen, ist diese Begrenzung für viele Anwendungsfälle unbefriedigend, weil höhere Molekulargewichte wesentlich für viele Eigenschaften polymerer Träger sind.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer anzugeben, das nicht nur biologisch abbaubar ist, sondern auch die Schwierigkeiten vermeidet, die sich bei einem Polyvinylpyrrolidon mit einem hohen Molekulargewicht ergeben.

Ausgehend von einem Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer der eingangs geschilderten Art löst die Erfindung die gestellte Aufgabe dadurch, dass das Polyvinylpyrrolidon an ein Polyphosphazen gemäß der Strukturformel



gepfropft ist, wobei

X für O, NH oder S steht,

R₁ aus einer (C₁ bis C₁₀)-Alkyl, (C₁ bis C₁₀)-Alkenyl, (C₁ bis C₁₀)-Alkynyl, (C₁ bis C₁₀)-Alkoxy, (C₁ bis C₁₀)-Alkenoxy, (C₁ bis C₁₀)-Acyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, (C₁ bis C₁₀)-Heteroalkyl, (C₁ bis C₁₀)-Heteroalkenyl, (C₁ bis C₁₀)-Heteroalkynyl, (C₁ bis C₁₀)-Heteroalkoxy, (C₁ bis C₁₀)-Heteroalkenoxo, (C₁ bis C₁₀)-Heteroacyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkyl und Polyalkylenoxid umfassenden Gruppe ausgewählt ist,

R₂ entweder für das über R₁ gepfropfte Polyvinylpyrrolidon steht oder aus einer Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenoxy, Acyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Heteroalkyl, Heteroalkenyl, Heteroalkynyl, Heteroalkoxy, Heteroalkenoxo, Heteroacyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkyl, Polyalkylenoxide, Acryloyl, Styryl, Cinnamyl, Vinylester, Vinylcarbonat, Aminosäure, Aminosäureester und Depsipeptid umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt

m = 1 bis 10000 und n = 3 bis 10000.

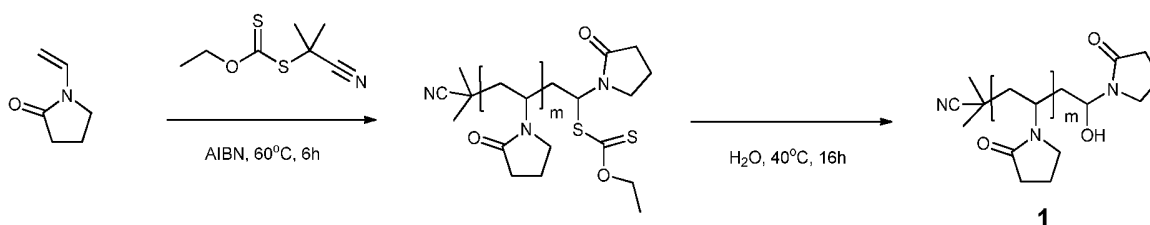
Die Erfindung umgeht die Schwierigkeiten der bekannten Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymere, indem Polyvinylpyrrolidon-Oligomere mit einem niedrigen Molekulargewicht (vorzugsweise zwischen 200 und 2000 Da) vielfach an ein anorganisches Rückgrat aus Polyphosphazen gebunden werden. Die erhaltenen Hybridpolymere

haben einen überwiegenden Anteil von beispielsweise 95 bis 99 mol% an Polyvinylpyrrolidon, sodass viele der chemischen Eigenschaften des reinen Polyvinylpyrrolidons erwartet werden können. Außerdem ist das Rückgrat aus Polyphosphazen hydrolytisch instabil, wodurch die erfindungsgemäßen Hybridpolymere in einer wässrigen Umgebung zu oligomerem Polyvinylpyrrolidon und einer pH neutralen Pufferlösung aus Phosphaten und Ammoniak abgebaut werden.

Da das Polyphosphazen zwei funktionale Gruppen je Wiederholungseinheit aufweist, müssen nicht beide funktionalen Gruppen durch Polyvinylpyrrolidon substituiert werden. Damit eröffnet sich ein weites Gebiet zum Einsatz von Co-Substituenten, die eine große Anzahl von Co-Polymeren mit einem weiten Bereich der Abbaurate ermöglichen.

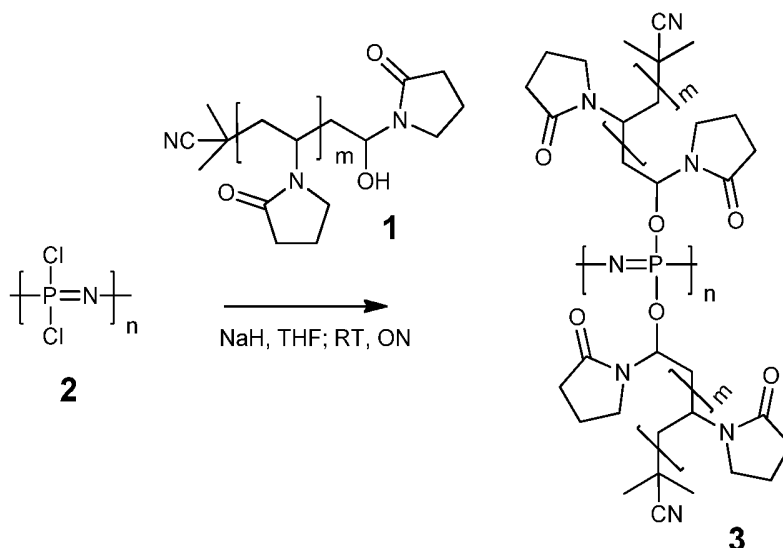
Des Weiteren bietet die Grundstruktur der erfindungsgemäßen Hybridpolymere die Möglichkeit, die Geschwindigkeit des biologischen Abbaus der Polymere durch Einfügen eines Linkers zwischen den organischen und anorganischen Komponenten der Hybridpolymere einzustellen. Die Basis dieser Linker kann vorteilhaft durch eine Aminosäure gebildet werden.

Um in einfacher Weise Polyvinylpyrrolidon-Oligomere mit monofunktionalen Endgruppen (Produkt 1) herstellen zu können, ist es bekannt, Vinylpyrrolidon einer RAFT Polymerisation, also einer speziellen Form einer kontrollierten freien radikalischen Polymerisation, gemäß dem nachstehend skizzierten Verfahren anzuwenden.



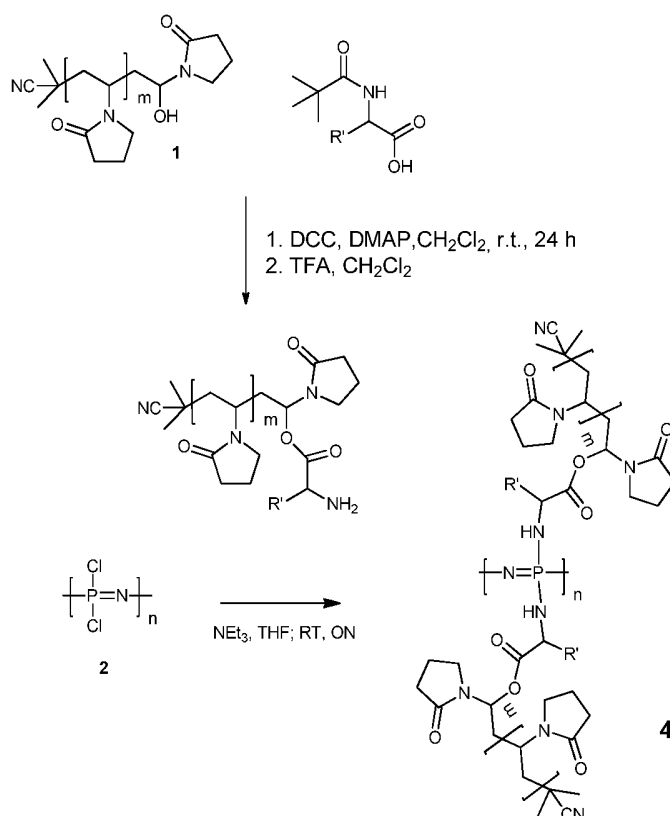
Zur Herstellung von Poly(dichlorphosphazen) (Produkt 2) als Ausgangsprodukt für das Polyphosphazen-Rückgrat kann Cl_3PNTMS einer kationischen lebenden Poly-

merisation unterworfen werden. Durch das Ankoppeln der nucleophilen Endgruppe der monofunktionalen Polyvinylpyrrolidon-Oligomere (Produkt 1) an das Polyphosphazen-Rückgrat werden entsprechende Hybridpolymere (Produkt 3) gemäß dem nachfolgenden Reaktionsschema erhalten.



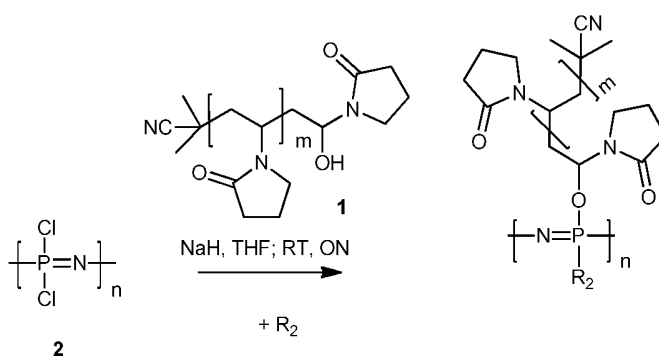
Durch eine Variation von n und m kann nicht nur das Molekulargewicht der Polymere, sondern auch das Verhältnis der organischen und anorganischen Anteile zueinander eingestellt werden. Die Obergrenze für m und n wird bevorzugt mit 1000 angegeben werden, wobei sich besonders vorteilhafte Verhältnisse ergeben, wenn der höchste Wert für m 100 und für n 150 beträgt. Selbst mit niedrigen Werten von m kann ein hohes Verhältnis von Vinylpyrrolidon zu Phosphazenen eingehalten werden, sodass die vielen nützlichen chemischen Eigenschaften von Vinylpyrrolidon genützt werden können.

Wie bereits ausgeführt wurde, kann die hydrolytische Abbaurate der Hybridpolymere durch das Einfügen eines Linkers zwischen den organischen und anorganischen Komponenten geändert werden. So verbessert das Einfügen einer Aminosäure die Abbaurate der hydrophilen Polyphosphazene. Das Einfügen eines Linkers kann beispielsweise nach dem nachstehenden Reaktionsschema erfolgen und führt zum Produkt 4.



R' kann dabei vorzugsweise aus einer Alaninyl, Valinyl, Leucinyl, Isoleucinyl, Prolinyl, Phenylalaninyl, Tryptophanyl, Methioninyl, Glycinyl, Serinyl, Threoninyl, Cysteinyl, Tyrosinyl, Asparaginyl, Glutaminyl, Aspartoyl, Glutaoyl, Lysinyl, Argininyl und Histidinyl enthaltenden Gruppe ausgewählt sein, ist allerdings nicht auf diese Gruppe beschränkt.

Eine der beiden funktionellen Gruppen des Poly(dichlorophosphazens) kann auch durch ein Co-Polymer entsprechend dem folgenden Reaktionsschema substituiert werden, was sich ebenfalls auf die Abbaurate auswirkt.



Damit können vielfältige Co-Polymere hergestellt werden, wobei beispielsweise eine Co-Substitution mit zur Vernetzung fähigen funktionalen Gruppen, wie Vinyl, Acryloyl und dgl., zu bioabbaubaren Hydrogelen führt.

Ausführungsbeispiel

ω -Hydroxylpolyvinylpyrrolidon (Produkt 1)

Azobisisobutyronitril (AIBN) (0,075 g, 0,45 mmol), CTA S-1-Cyanoethyl-O-ethylxanthat (0,75 g, 3,96 mmol) und N-Vinylpyrrolidon (NVP) (19,55 g, 175,9 mmol) wurden mit Argon entgast, erwärmt und in einem Ölbad bei 60 °C während 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und in Diethylether gefällt. Das ausgefilterte weiße Pulver wurde unter Vakuum getrocknet. Das Polymer wurde dann in deionisiertem Wasser H₂O (5 ml) gelöst und bei 40 °C für 16 h gerührt. Die Lösung wurde dann gemeinsam mit Toluol unter Vakuum verdampft, in THF gelöst und in Diethylether gefällt. Das Pulver wurde gefiltert und unter Vakuum getrocknet, um ein weißes, hygroskopisches Pulver zu erhalten.

Ausbeute: 7,6 g (39 %), ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,6 (br, 1H), 3,3 (br, 2H), 2,4 (br, 1H), 2,3 (br, 2H), 2,0 (br, 2,8H) 1,7 (br, 2H), 1,27 (s, 0,7H) ppm.

Poly(dichlorophosphazen) (Produkt 2)

Das Monomer Cl₃P=N-SiMe₃ (0,45 g, 2,01 mmol) und der Initiator PCl₅ (0,02 g, 0,08 mmol) wurden in einer Glovebox in CH₂Cl₂ gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das erhaltene Poly(dichlorophosphazen) wurde zur makromolekularen Substitution ohne weitere Reinigung genutzt.

Quantitative Ausbeute: ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, δ): -18 ppm.

Polyphosphazen-Polyvinylpyrrolidon Hybridpolymer (Produkt 3)

Es wurde eine Suspension von Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (0,2 g, 5,0 mmol) in THF hergestellt und ω -Hydroxylpolyvinylpyrrolidon (Produkt 1) (3,5 g, 5,2 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, be-

vor in THF (5 ml) gelöstes Poly(dichlorophosphazen) (Produkt 2) hinzugefügt und die Umsetzung für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das gefilterte Reaktionsgemisch wurde mittels Dialyse gegen H₂O (24 h) und dann gegen Ethanol (48 h) gereinigt.

Ausbeute: 2,8 g (85 %). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,6 (br, 1H), 3,3 (br, 2H), 2,4 (br, 1H), 2,3 (br, 2H), 2,0 (br, 2.8H) 1,7 (br, 2H), 1,27 (s, 0,7H) ppm; ³¹P NMR (121 MHz, D₂O, δ): -7,5 ppm; SEC: M_n = 90 800 g/mol, M_w = 102 600 g/mol, M_w / M_n = 1,2.

Polyphosphazen-Polyvinylpyrrolidon Hybridpolymer (Produkt 4)

Eine Mischung aus Boc-Val-OH (0,266 g, 1,1 eq) und DMAP (0,014 g, 0,1 eq) wurden in CH₂Cl₂ gelöst. ω-Hydroxypolyvinylpyrrolidon (Produkt 1) (2 g, 1,1 mmol) wurde ebenfalls in CH₂Cl₂ gelöst und der Lösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und DCC (0,275 g, 1,2 eq) in CH₂Cl₂ hinzugefügt. Die Lösung wurde bei 0 °C für 30 min gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Lösung wurde gefiltert, das Lösungsmittel unter Vakuum reduziert und die Lösung wiederholt zweimal in Diethylether gefällt. Der Poly(dichlorophosphazen)-Vorläufer (Produkt 2) wurde in einer Glovebox bei Raumtemperatur vorbereitet. Das Monomer Cl₃PNSiMe₃ (0,05 g, 0,22 mmol) und der Initiator PCl₅ (1,9 mg, 0,01 mmol) wurden separat in wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und dann die Mischungen hinzugefügt und über Nacht gerührt. Die Entschützung des Polyvinylpyrrolidon-Val-boc-Polymers wurde in CH₂Cl₂ durchgeführt: TFA = 2 : 1. Die Lösung wurde für 1 h gerührt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Produkt zweimal in Diethylether gefällt. Das erhaltene Polyvinylpyrrolidon-Val-NH₂ (1,06 g, 0,56 mmol) wurde in THF und Et₃N (0,06 g, 1 eq) gelöst und die Poly(dichlorophosphazen)-Vorläuferlösung hinzugefügt, wonach die Mischung für 24 h gerührt wurde. Die Lösung wurde gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Polymer wurde durch Dialyse (12 kDa Cutoff) in Ethanol für 120 h gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, das Polymer in CH₂Cl₂ gelöst und in Diethylether gefällt, um im Lösungsmittel eingekapselte Reste zu entfernen.

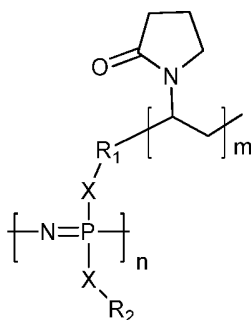
Ausbeute: 0,28 g (33 %), ^1H NMR (300 MHz, D_2O , δ): 0,90 (b, 6H), 1,32 (b, 17H), 1,58 (b, 31H), 1,71 (b, 75H), 2,00 (b, 133H), 2,27 (b, 77H), 2,39 (b, 46H), 3,28 (b, 113H), 3,60 (b, 53H) 3,76 (b, 15H) ppm.

In der Zeichnung ist das Abbauverhalten erfindungsgemäßer Hybridpolymere anhand der zeitlichen Phosphatabnahme bei unterschiedlichen Abbaubedingungen veranschaulicht.

Das Abbauverhalten der Polymere wurde anhand der Bestimmung der anorganischen Phosphate durch eine Überwachung mittels UV-Vis Spektroskopie beurteilt. Die Polymere wurden in TRIS-Puffer (pH 7,4) oder angesäuertem H_2O (pH 2, verbesserte Abbaubedingungen) in einer Konzentration von 4 mg/ml bei 37 °C während der Analysezeit inkubiert. Aliquote Anteile des Abbaumediums wurden in regelmäßigen Zeitintervallen genommen und mit einer Reagenzlösung aus Ammoniummolybdat, Ascorbinsäure, Schwefelsäure und Kaliumantimonyltartrat gemischt. Eine UV-Vis Analyse der Mischungen wurde nach 15 min der Inkubationszeit bei 885 nm durchgeführt. Die Konzentration der Phosphate wurde aus einer Eichkurve unter Verwendung von Kaliumdihydrogenphosphat berechnet und als Prozentsatz der theoretischen Phosphatmenge angegeben, die von der Polymerhauptkette gelöst werden kann. In der Zeichnung ist die prozentuale Phosphatabnahme über der Abbauphase dargestellt. Die in einer vollen Linie gezeichnete Kurve 1 veranschaulicht die Abbaurate in einer TRIS-Puffersubstanz bei einem pH Wert von 7,4. Im Vergleich dazu ergeben sich gemäß der strichpunktiert dargestellten Kurve 2 erheblich verbesserte Abbaubedingungen, wenn das Hybridpolymer angesäuertem Wasser mit einem pH Wert von 2 ausgesetzt wird.

Patentansprüche

1. Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer mit einem mit Polyvinylpyrrolidon gepfropften Rückgrat, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyvinylpyrrolidon an ein Polyphosphazen gemäß der Strukturformel



gepfropft ist, wobei

X für O, NH oder S steht,

R_1 aus einer (C_1 bis C_{10})-Alkyl, (C_1 bis C_{10})-Alkenyl, (C_1 bis C_{10})-Alkynyl, (C_1 bis C_{10})-Alkoxy, (C_1 bis C_{10})-Alkenoxy, (C_1 bis C_{10})-Acyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, (C_1 bis C_{10})-Heteroalkyl, (C_1 bis C_{10})-Heteroalkenyl, (C_1 bis C_{10})-Heteroalkynyl, (C_1 bis C_{10})-Heteroalkoxy, (C_1 bis C_{10})-Heteroalkenoxy, (C_1 bis C_{10})-Heteroacyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkyl und Polyalkylenoxid umfassenden Gruppe ausgewählt ist,

R_2 entweder für das über R_1 gepfropfte Polyvinylpyrrolidon steht oder aus einer Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenoxy, Acyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Heteroalkyl, Heteroalkenyl, Heteroalkynyl, Heteroalkoxy, Heteroalkenoxy, Heteroacyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkenyl,

Heteroarylalkyl, Polyalkylenoxide, Acryloyl, Styryl, Cinnamyl, Vinylester, Vinylcarbonat, Aminosäure, Aminosäureester und Depsipeptid umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt

$m = 1$ bis 10000 und $n = 3$ bis 10000.

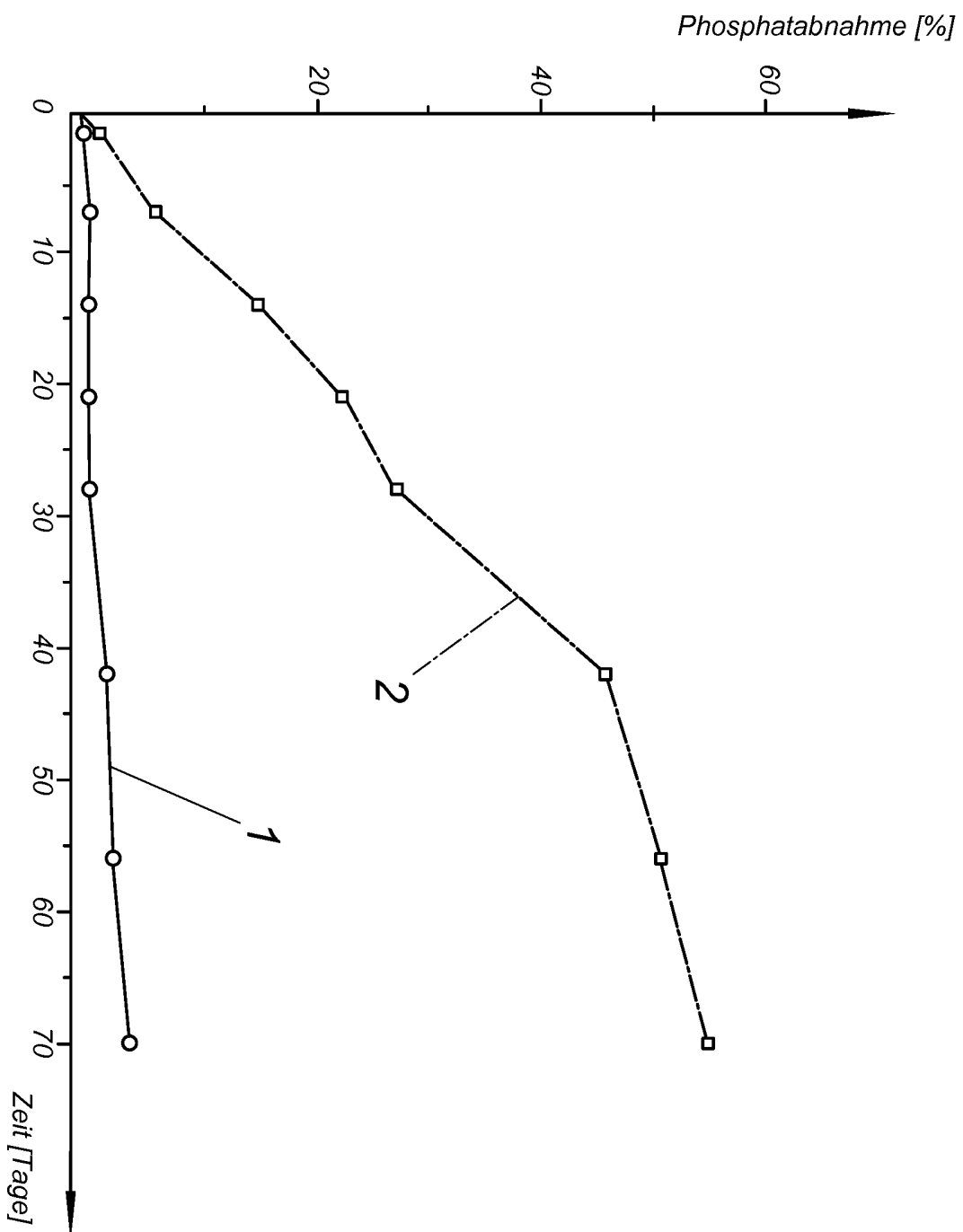
2. Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Werte für m zwischen 1 und 1000 und für n zwischen 3 und 1000 liegen.

3. Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Werte für m zwischen 1 und 100 und für n zwischen 3 und 150 liegen.

4. Polyvinylpyrrolidon-Hybridpolymer nach Anspruch einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyvinylpyrrolidon über Linker auf der Basis einer Aminosäure an das Polyphosphazen gepfropft ist.

Linz, am 24. Februar 2014

Universität Linz durch:
/DI Karl Winfried Hellmich/
(elektronisch signiert)



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:

C08F 283/00 (2006.01); **C08F 26/10** (2006.01); **C08G 79/02** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:

C08F 283/00 (2013.01); **C08F 26/10** (2013.01); **C08G 79/025** (2013.01); **C08F 2438/03** (2013.01)

Recherchierte Prüfsubstanz (Klassifikation):

C08F, C08G

Konsultierte Online-Datenbank:

EPDOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **24.02.2014** eingereichten Ansprüchen **1-4** erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	Minto, Francesco et al. "Functionalization of poly(organophosphazenes). IX. Light-induced grafting reactions of maleates onto aryloxy-substituted poly(organophosphazenes)" Journal of Macromolecular Science, Pure and Applied Chemistry (1997), A34(11), 2177-2203 (abstract). CAPLUS [online] Copyright 2014 ACS on STN [retrieved on 17.12.2014]. Retrieved from: STN International, Karlsruhe. Accession No. 1997:737885 CAPLUS. Gesamtes Dokument, Verbindung CAS Registry Nummer 198818-41-6	1-3
X	JP 3541894 B2 (Nippon Kayaku Kk) 14. Juli 2004 (14.07.2004) Zusammenfassung aus CAPLUS [online] Copyright 2014 ACS on STN [retrieved on 17.12.2014]. Retrieved from: STN International, Karlsruhe. Accession No. 1995:905909 CAPLUS; Verbindung CAS Registry Nummer 171729-46-7	1-3
A	WO 0107505 A1 (PENN STATE RES FOUND [US]) 01. Februar 2001 (01.02.2001) Abbildungen, Seite 17, Zeilen 13-23	1-4

Datum der Beendigung der Recherche:

17.12.2014

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

MÜLLER-HIEL Renate

¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente:

X Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

Y Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

A Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.

P Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.

E Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).

& Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.