



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 325**

51 Int. Cl.:
C08F 20/28 (2006.01)
C08L 33/14 (2006.01)
C08L 33/04 (2006.01)
A61L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02009433 .0**
96 Fecha de presentación : **25.04.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1254922**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.11.2002**

54 Título: **(Met)acrilatos de polialcoxialquilo y su preparación.**

30 Prioridad: **25.04.2001 JP 2001-127285**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **TERUMO KABUSHIKI KAISHA**
44-1, Hatagaya 2-chome
Shibuya-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Mochizuki, Akira;**
Shimura, Kenichi;
Anzai, Takao;
Ishiura, Kazushige y
Hamada, Kenichi

74 Agente: **Botella Reyna, Antonio**

ES 2 315 325 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

(Met)acrilatos de polialcoialquilo y su preparación.

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un material biocompatible y a un método para fabricar el mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un material biocompatible que es utilizable en un aparato médico para ponerlo en contacto con la sangre o cualquier tejido en un organismo vivo, y a un método para fabricar tal material biocompatible.

2. Descripción de la técnica relacionada

En estos años se han desarrollado y usado prácticamente en muchos campos diversos tipos de aparatos médicos que comprenden materiales poliméricos. Por ejemplo, los aparatos médicos incluyen riñones artificiales, oxigenadores, películas separadoras del plasma, catéteres, vasos sanguíneos artificiales, articulaciones artificiales, pieles artificiales, y similares. Un polímero artificial sería reconocido como una sustancia extraña en el cuerpo, provocando diversos tipos de mecanismos de defensa biológica, que son indeseables para organismos vivos. Por lo tanto, se esperaba desarrollar un material nuevo que no tuviera una reacción de defensa biológica. En otras palabras, se esperaba ahora tener una excelente biocompatibilidad o una excelente compatibilidad con la sangre. En la presente situación, se sabe que un material que tiene una estructura de separación de microfases, en la que se separa una fase hidrófila y una fase hidrófoba una de otra, muestra una excelente compatibilidad con la sangre, especialmente una excelente compatibilidad con las plaquetas sanguíneas. Sin embargo, la aplicación de tal material está restringida debido a que se debería de generar tal separación de fases con ciertas dimensiones, y las condiciones para ajustar tal estructura están restringidas dentro de sus respectivos intervalos estrechos. Además, existe otro hallazgo en el que la compatibilidad de las plaquetas sanguíneas se puede expresar aplicando un hidrogel, tal como polietilenglicol, sobre la superficie del material. Sin embargo, tal compatibilidad dura sólo un tiempo corto, de forma que puede ser difícil mantener la compatibilidad a largo plazo. Además, también se sabe que las plaquetas sanguíneas se adhieren notablemente a las superficies de un material hidrófobo hecho de polipropileno, tereftalato de polietileno, o similar, dando como resultado la activación de cada plaqueta sanguínea.

En la compatibilidad sanguínea, con respecto a la compatibilidad con un sistema del complemento, se pueden encontrar capacidades activadoras del complemento significativas en la celulosa, copolímero de etileno/alcohol vinílico, y similares. Se sabe que los grupos hidroxilo en estos materiales poliméricos provocan tal activación. A la inversa, se sabe también que un material hidrófobo, tal como polipropileno, tiene una menor capacidad activadora del complemento (*The Journal of Artificial Organs*, 16(2), 1045-1050, 1987).

En el documento JP 04-152952A, se describe el (met)acrilato de polialcoialquilo como un material que mantiene su compatibilidad con las plaquetas sanguíneas, una actividad anti-complemento, y a su vez una facilidad para modificar la superficie.

Desde el punto de vista del mantenimiento de la seguridad, para adecuar este material para uso práctico, se debería de eliminar completamente de todo el material un polímero en la región de bajo peso molecular del polímero, por medio de precipitaciones fraccionadas repetidas, para evitar que cualquier sustancia indeseada de este material se eluya en la sangre. Por lo tanto, en las presentes circunstancias, el producto resultante es muy caro.

Esto se puede explicar de la siguiente manera. Esto es, un (met)acrilato de alcoialquilo y su copolímero tienen uno o más grupos alcoxilo, de forma que tiene una hidrofilia comparativamente elevada. Por lo tanto, se hace soluble en agua a medida que su peso molecular se hace más pequeño. Si el polímero se sintetiza por medio de polimerización radicalica, su mecanismo de polimerización estaría destinado a dar como resultado una distribución comparativamente amplia de pesos moleculares. En otras palabras, es inevitable que se obtendrá una relación (M_w/M_n) de dividir el peso molecular medio ponderal (M_w) entre el peso molecular medio numérico (M_n) con un valor de 2 a 3 en general. Esto significa que hay una gran cantidad de componentes poliméricos de bajo peso molecular incluida en el material polimérico resultante, y proporciona una ligera solubilidad en agua al material polimérico. Por lo tanto, si tal material polimérico se usa directamente como un material compatible, existe el temor de hacer que los componentes poliméricos de bajo peso molecular se eluyan en la sangre.

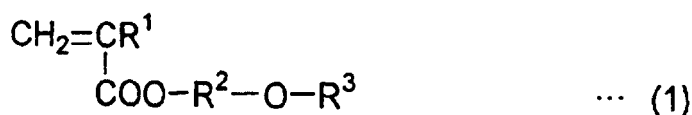
Hasta ahora, para resolver este problema, los polímeros sintetizados se pusieron en uso práctico tras eliminar los componentes poliméricos de bajo peso molecular de ellos, sometidos a ciclos repetidos de lavado y reprecipitación. En este caso, cada una de las etapas de lavado y reprecipitación requiere una gran cantidad de un disolvente orgánico, tal como hexano o éter, que es caro y también excesivamente volátil e inflamable. Por lo tanto, es inevitable que el polímero resultante será un producto con un coste extremadamente elevado. Además, el uso de estos disolventes orgánicos conduce a propiedades de trabajo extremadamente bajas. Además, existe otro problema por cuanto el disolvente evaporado tiene un efecto perjudicial sobre el medioambiente.

Sumario de la invención

La presente invención se ha obtenido a la vista del problema mencionado anteriormente, y es un objeto de la presente invención proporcionar a bajo coste un material médico biocompatible, mucho más seguro. Específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar un material biocompatible, a base de (met)acrilato de polialcoxialquilo, a un precio bajo.

Los presentes inventores han centrado su atención sobre la polimerización aniónica, y han encontrado que un polímero con un bloque de homopolímero compuesto de (met)acrilatos de alcoxialquilo, o un copolímero compuesto de (met)acrilatos de alcoxialquilo y otros monómeros, que tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) en el intervalo de 1 a 1,5, y también un peso molecular medio ponderal (Mw) de 40.000 o más, daría como resultado un polímero sustancialmente insoluble en agua. Como resultado, se ha completado la presente invención. En otras palabras, la presente invención se puede lograr mediante lo siguiente.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un material biocompatible que comprende un polímero sintetizado a partir de monómeros mediante una polimerización aniónica, en el que el polímero tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) en el intervalo de 1,0 a 1,5, en el que el peso molecular medio ponderal es 40.000 o más, y cada uno de los monómeros se representa mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R² es un grupo alquilenos de C₁-C₄; y R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄.

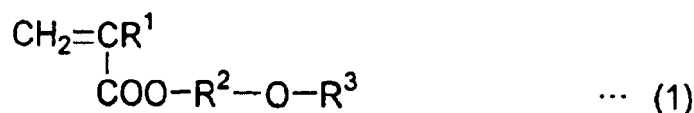
En el material biocompatible según la presente invención, es preferible que, en el sistema de polimerización, la polimerización aniónica transcurra en presencia de un compuesto de aluminio orgánico terciario, que tenga el resto estructural representado mediante la siguiente fórmula general (2):



en la que Ar es un anillo aromático.

En el material biocompatible de la presente invención, es preferible que R¹ sea un átomo de hidrógeno, R² sea un grupo etileno, y R³ sea un grupo metilo, en la fórmula general (1) mencionada anteriormente.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método para obtener un polímero, que incluye llevar a cabo una polimerización aniónica de monómeros para obtener un polímero que tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) en el intervalo de 1,0 a 1,5, en el que el peso molecular medio ponderal es 40.000 o más, representándose cada uno de los monómeros mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R² es un grupo alquilenos de C₁-C₄; y R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄.

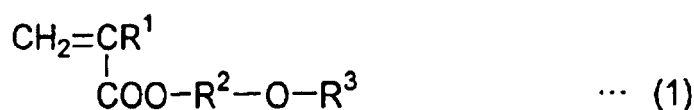
Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un (met)acrilato de polialcoxialquilo, que se polimeriza mediante una polimerización aniónica y está sustancialmente libre de un componente soluble de agua.

Descripción detallada de la realización preferida

En lo sucesivo, se describirá en detalle un material biocompatible de la presente invención.

ES 2 315 325 T3

El material biocompatible de la presente invención es un polímero sintético obtenido de (met)acrilato de alcoxilquilo usando una polimerización aniónica, que se representa mediante la fórmula general (1):



en la que

R³O- es un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 números de carbonos, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi; -R²- es un grupo alquileo que tiene 1 a 4 números de carbonos, tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno; y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Entre sus combinaciones, específicamente es preferible, en términos de biocompatibilidad y eficacia económica, un acrilato de metoxietilo que tiene la combinación de un grupo metoxi como R³O-, un grupo etileno como -R²-, y un átomo de hidrógeno como R¹.

En el caso de un denominado polímero insoluble en agua que tiene una hidrofilia relativamente elevada, tal como poliamida, poliimida o poliuretano, la solubilidad de tal polímero en sangre depende esencialmente de su peso molecular solo. Se puede disolver en sangre cuando es un polímero de un peso molecular más bajo. Sin embargo, es más difícil de disolver a medida que aumenta su peso molecular. Si su peso molecular es mayor que una cantidad determinada, no se puede disolver en sangre. No obstante, el denominado polímero sintético no es un material único que tiene un peso molecular uniforme, sino un agregado molecular con una distribución amplia de pesos moleculares, oscilando desde pesos moleculares más bajos hasta más altos. Por lo tanto, en general, la expresión “un peso molecular medio” se usa conceptualmente para el polímero sintético. Como medida de la distribución de pesos moleculares, se usa una relación (Mw/Mn) dividiendo un peso molecular medio ponderal (Mw) entre el peso molecular medio numérico (Mn). Indica que la relación (Mw/Mn) se hace más pequeña a medida que el valor se acerca a 1. Por lo tanto, como se puede observar a partir de la descripción anterior, la presencia de un componente polimérico de bajo peso molecular (es decir, distribución de pesos moleculares) en el polímero desempeña un papel importante además del peso molecular medio.

Los (met)acrilatos de polialcoxilquilo proporcionados como materiales biocompatibles, puestos en uso práctico hasta ahora, se han sintetizado por medio de polimerización radicalica. La relación (Mw/Mn) es relativamente grande, debido a que tiene un valor de 2 a 3. De este modo, un componente polimérico de bajo peso molecular soluble en agua se elimina repitiendo la reprecipitación para convertirlo en un polímero esencialmente insoluble en agua, para evitar la elución en la sangre. Sin embargo, tal proceso de purificación eleva extremadamente el coste del material biocompatible resultante.

En base a los problemas anteriores, los presentes inventores han estudiado y finalmente encontrado el siguiente hecho para completar la presente invención. Esto es, en el proceso de preparación de un material biocompatible a base de (met)acrilato de alcoxilquilo, se puede usar una polimerización aniónica, adoptada para llevar a cabo la síntesis, como medio para simultáneamente evitar la dilución de componentes en la sangre y lograr la simplificación del procedimiento de purificación. Usando tal polimerización aniónica, se puede obtener un polímero que tiene una cierta distribución molecular y un cierto peso molecular medio ponderal como un (met)acrilato de polialcoxilquilo con una biocompatible elevada.

Según la presente invención, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) del material biocompatible preparado polimerizando monómeros representados mediante la fórmula general (1) están en el intervalo de 1,0 a 1,5. Preferiblemente, la relación (Mw/Mn) está en el intervalo de 1,0 a 1,3. Si la relación (Mw/Mn) es mayor que 1,5, el porcentaje de componentes poliméricos de bajo peso molecular en la cantidad total del polímero aumenta. En consecuencia, la creciente solubilidad en agua del polímero da lugar a la posibilidad de elución en la sangre.

El grado de la distribución de pesos moleculares aumenta a medida que aumenta el valor de la relación (Mw/Mn). En otras palabras, indica que hay una gran cantidad de polímeros que tienen sus pesos moleculares respectivos más bajos y más altos que el peso molecular representado como el peso molecular medio. De este modo, incluso si el peso molecular medio ponderal es extremadamente grande, significa que hay una cantidad suficiente de los componentes poliméricos de menor peso molecular cuando la relación (Mw/Mn) es grande, de forma que tal fracción se puede eluir en la sangre.

Para hallar la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), los métodos para calcular el peso molecular medio ponderal (Mw) y el peso molecular medio numérico (Mn) pueden ser aquellos usados generalmente en la medida del peso molecular (M) de un material macromolecular. Tales métodos incluyen un método de dispersión de la luz, un método de presión osmótica mediante película, un método

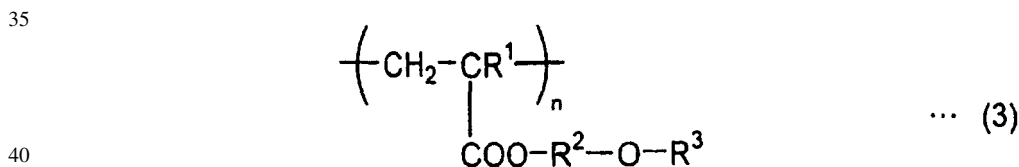
ES 2 315 325 T3

de presión osmótica mediante vapor, un método de viscometría, un método de cromatografía de permeación en gel (GPC), etc. Entre ellos, es preferible el método de GPC. El método de GPC emplea un tipo de efectos de filtración. Esto es, un soporte tal como un gel de poliestireno, que tiene poros estrechos, se pega en una columna, haciendo pasar después una disolución polimérica a través de la columna. En este caso, la dificultad de paso a través del poro estrecho
5 aumenta a medida que el tamaño de la molécula aumenta. De este modo, el tiempo requerido para que el polímero pase a través de la columna disminuye a medida que aumenta el tamaño de la molécula. Esto es, existe una correspondencia entre el tiempo requerido para que el polímero pase a través de la columna y el peso molecular del polímero. En general, el volumen de elución "V_e" de la molécula se detecta sucesivamente mediante un refractómetro diferencial. En el método de GPC, por lo tanto, se puede estimar el peso molecular de una muestra desconocida con referencia a
10 una curva de calibración de log M - V_e preparada usando una muestra estándar con una distribución pequeña de pesos moleculares. En la presente invención, como tal muestra estándar, se usa preferiblemente poliestireno. Por lo tanto, en esta invención, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) se refiere generalmente a un valor en términos de poliestireno (es decir, un valor convertido a poliestireno) en el método de GPC.

15 En la presente invención, con respecto al peso molecular del polímero a obtener mediante polimerización, el peso molecular medio ponderal (Mw) es 40.000 o más. Si es menos de 40.000, el peso molecular es demasiado pequeño, de forma que una parte del polímero se puede eluir en la sangre. Por otro lado, en el caso de un peso molecular elevado, aunque no hay ninguna limitación teórica desde el punto de vista de la compatibilidad con la sangre y elución en la
20 sangre, el límite superior del peso molecular puede ser aproximadamente 200.000 como una estimación aproximada. Si es más de 20.000, puede surgir un problema con respecto al coste o dificultad en la síntesis. Esto es, la necesidad de purificar y deshidratar apropiadamente el monómero y el disolvente, además de la necesidad de ajustar críticamente la condición de polimerización, hace a un mayor peso molecular desfavorable con respecto al coste.

25 En la presente invención, por lo tanto, es preferible que el peso molecular medio ponderal (Mw) se represente con un valor en términos de poliestireno (es decir, un valor convertido a poliestireno) en el método de GPC, tal como en el caso con la relación (Mw/Mn) del peso molecular medio ponderal (Mw) al peso molecular medio numérico (Mn) descrita anteriormente.

30 El material biocompatible de la presente invención se usa generalmente en forma de un homopolímero compuesto de una serie de monómeros idénticos representados mediante la fórmula general (1), esto es, un polímero representado mediante la fórmula general (3):



45 en la que

R³O- es un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi; -R²- es un grupo alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno; y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y n es
50 generalmente 170-1600, más generalmente 300-1600. Para mejorar las propiedades físicas del polímero a obtener, el material biocompatible se puede proporcionar como un copolímero con otros monómeros. Los monómeros copolimerizables incluyen, por ejemplo, hidrocarburos insaturados capaces de una polimerización aniónica, tales como estireno, butadieno, e isopreno; y monómeros a base de (met)acrilato, capaces de una polimerización aniónica, incluyendo ésteres (met)acrílicos tales como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-
55 etilhexilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, y metacrilato de 2-
etilhexilo.

Se puede usar cualquier patrón de copolimerización, por ejemplo una polimerización al azar, una copolimerización en bloques, o una copolimerización de injertos. Los comonómeros en estos patrones de copolimerización se pueden
60 usar en tanto que no alteren la biocompatibilidad del polímero a obtener. Específicamente, dichos comonómeros se pueden usar en la relación de 40% en moles o menos del polímero en conjunto, preferiblemente 10% en moles o menos, más preferiblemente 5% en moles o menos.

En la presente invención, el material biocompatible se obtiene sometiendo a los monómeros representados mediante la fórmula general (1) a una polimerización aniónica. La polimerización aniónica es capaz de ajustar el peso
65 molecular del polímero a obtener más fácilmente que la polimerización radicalica. Por lo tanto, es adecuada para obtener el material biocompatible de la presente invención en la que la relación (Mw/Mn) y el peso molecular medio ponderal en términos de poliestireno (es decir, valores convertidos a poliestireno) en el método de GPC se deberían

ES 2 315 325 T3

de ajustar de forma exacta. También, comparada con la polimerización radicalica, en la polimerización aniónica es difícil que tenga lugar alguna reacción lateral además de la reacción de propagación de la polimerización, tal como una reacción de transferencia de cadena o una dismutación, con lo que la cantidad de fracción de bajo peso molecular que se genera principalmente mediante tal reacción lateral es pequeña, de forma que es favorable obtener el polímero deseado en el que la relación (Mw/Mn) de peso molecular medio ponderal (Mw) a peso molecular medio numérico (Mn) es próxima a 1.

En la presente invención, es preferible ejecutar la polimerización aniónica para sintetizar el material biocompatible en las condiciones que permitan una ejecución rápida de una reacción de iniciación de la polimerización para obtener el polímero deseado con un grado pequeño de distribución de pesos moleculares.

En la presente invención, las condiciones que permiten una ejecución rápida de una reacción de iniciación de la polimerización, e inhiben cualquier reacción lateral además de la reacción de propagación de la polimerización, se describen a continuación en detalle. Entre las condiciones descritas a continuación, es preferible que la polimerización aniónica transcurra en un sistema de polimerización en presencia de un compuesto de aluminio orgánico terciario que tiene un resto estructural representado mediante la siguiente fórmula general (2):



en la que Ar es un anillo aromático.

Si una reacción de iniciación de polimerización aniónica se ejecuta rápidamente, la dispersión en las iniciaciones en el sistema se realiza de forma uniforme. Es más, si se inhibe cualquier reacción lateral distinta de la reacción de propagación de la polimerización, se disminuye la contaminación con fracciones de bajo peso molecular generadas mediante la desactivación de la reacción de polimerización. Estableciendo las condiciones descritas anteriormente, una distribución de pesos moleculares del polímero obtenido, esto es, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a peso molecular medio numérico (Mn) es próxima a 1.

En la presente invención, el iniciador de la polimerización a usar en la polimerización aniónica puede ser cualquier iniciador de la polimerización aniónica conocido en la técnica, tal como uno de los compuestos organometálicos que incluyen, por ejemplo, compuestos de organolitio primarios tales como metil-litio, etil-litio, y n-butil-litio; compuestos de organolitio secundarios, tales como sec-butil-litio, difenilmetil-litio, y fluorenil-litio; compuestos de organolitio terciarios, tales como terc-butil-litio, 1,1-difenilhexil-litio, 1,1-difenil-3-metil-litio, y trifenilmetil-litio; compuestos organopotásicos tales como difenilmetil-potasio, y trifenilmetil-potasio; compuestos de enolatos de litio tales como isobutilato de α -litio-etilo. Además, los candidatos pueden incluir también compuestos de dilitio orgánicos, tales como tetra- α -metilestireno-litio, 1,3-bis(1-litio-1,3-dimetilpentil)benceno, y 1,3-bis(1-litio-1-fenil-3-metilpentil)benceno. Se incluyen además compuestos organometálicos de pesos moleculares elevados, cada uno de los cuales se obtiene combinando un metal alcalino en el extremo de propagación de la polimerización del polímero obtenido mediante polimerización aniónica de monómeros de polimerización aniónica, tales como poliestiril-litio, poli- α -metilestiril-litio, polibutadienil-litio, poliisoprenil-litio, o similares. Se incluyen aún adicionalmente sodio metálico, alcóxido sódico, alcóxido potásico, un compuesto de alquilaluminio, alcoxilalquilaluminio, un reactivo de Grignard alquílico, etc.

Entre los iniciadores de la polimerización aniónica, en la presente invención se usa preferiblemente sec-butil-litio, debido a que muestra una elevada eficacia para iniciar la polimerización, disponibilidad, excelente propiedad viviente, facilidad de obtención y manipulación, etc.

En la presente invención, el peso molecular del polímero se puede controlar en base a la cantidad de uso del iniciador para la polimerización aniónica. En este caso, la cantidad de uso del iniciador para la polimerización aniónica se puede determinar en consideración al peso molecular del polímero obtenido, la cantidad de monómeros a usar para la polimerización, y la eficacia del iniciador.

La polimerización aniónica de la presente invención se diseña para obtener un polímero con un grado pequeño de distribución de pesos moleculares, de forma que es preferible que las condiciones de polimerización apenas provoquen ninguna reacción lateral, además de la reacción de propagación de la polimerización, durante la reacción de polimerización.

Por lo tanto, es preferible que la polimerización aniónica transcurra en un sistema de polimerización en presencia de un compuesto de aluminio orgánico terciario que tiene un resto estructural representado mediante la siguiente fórmula general (2):



en la que Ar es un anillo aromático.

ES 2 315 325 T3

El compuesto de aluminio orgánico terciario que tiene un resto estructural representado mediante la fórmula general (2) se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del tipo de monómeros a usar en la polimerización aniónica, etc. Preferiblemente, el compuesto de aluminio orgánico terciario usado puede ser un compuesto de aluminio orgánico representado mediante la siguiente fórmula general (4) desde el punto de vista de una tasa elevada de la polimerización, una eficacia elevada iniciando la polimerización, un amplio intervalo de iniciadores útiles de la polimerización, inhibición de cualquier reacción lateral durante la reacción de polimerización, alivio de la condición de enfriamiento en el momento de la polimerización, etc.



en la que R^4 es un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede tener un sustituyente, un grupo hidrocarbonato aromático monovalente que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi que puede tener un sustituyente, un grupo ariloxi que puede tener un sustituyente, o un grupo amino N,N-disustituido; y R^5 y R^6 son independientemente grupos ariloxi que pueden tener un sustituyente, o se combinan para formar un grupo arilendioxi que puede tener un sustituyente.

En la fórmula general (4) anterior, cada uno de R^4 , R^5 , y R^6 puede representar un grupo ariloxi que puede tener un sustituyente, ejemplos de los cuales incluyen un grupo fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, un grupo 2,6-dimetilfenoxi, un grupo 2,4-di-t-butilfenoxi, un grupo 2,6-di-t-butilfenoxi, un grupo 2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi, un grupo 2,6-di-t-butil-4-etilfenoxi, un grupo 2,6-difenilfenoxi, un grupo 1-naftoxi, un grupo 2-naftoxi, un grupo 9-fenantriloxi, un grupo 1-pireniloxi, y un grupo 7-metoxi-2-naftoxi.

Los ejemplos de un grupo arilendioxi que puede tener un sustituyente, representado mediante la combinación de R^5 y R^6 incluyen cualquier grupo en el que los átomos de hidrógeno en dos grupos hidroxilo fenólicos se eliminan de 2,2'-bifenol, 2,2'-metilen-bisfenol, 2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenol), (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftol, o similar.

Para el grupo ariloxi que puede tener un sustituyente, y el grupo arilendioxi que puede tener un sustituyente, cada uno de ellos puede tener uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo t-butoxi, o un átomo de halógeno tal como cloro o bromo.

Si R^4 es un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede tener un sustituyente, como ejemplo puede ser un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo n-octilo, o un grupo 2-etilhexilo; un grupo cicloalquilo tal como un grupo ciclohexilo; o similar.

Si R^4 es un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que puede tener un sustituyente, como ejemplo puede ser un grupo arilo tal como un grupo fenilo; un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo; o similar. Si R^4 es un grupo alcoxi que puede tener un sustituyente, como ejemplo puede ser un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo t-butoxi, o similar. Si R^4 es un grupo amino N,N-disustituido, como ejemplo puede ser un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, o un grupo diisopropilamino; un grupo bis(trimetilsilil)amino, o similar. Los sustituyentes que se pueden incluir en cada uno de esos grupos hidrocarbonados saturados monovalentes, grupos hidrocarbonados aromáticos monovalentes, grupos alcoxi, y grupos amino N,N-disustituidos, pueden ser, por ejemplo, un grupo alcoxi; átomos de halógeno tales como cloro y bromo; etc.

Además, R^4 , R^5 , y R^6 en la fórmula general (4) anterior, respectivamente, pueden tener la misma estructura química o diferente estructura química, si están dentro del intervalo de las definiciones anteriores.

Los compuestos organoaluminicos ejemplificados, representados mediante la fórmula general (4) anterior, incluyen: metil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, metil-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, metil[2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, etil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, etil-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, etil-[2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, isobutil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, isobutil-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, isobutil-[2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, n-octil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, n-octil-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, n-octil[2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, metoxi-bis-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, metoxi-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, metoxi-bis[2,2'-metilen-bis-(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, etoxi-bis-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, etoxi-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, etoxi-bis[2,2'-metilen-bis-(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, isopropoxi-bis-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, isopropoxi-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, isopropoxi-bis[2,2'-metilen-bis-(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, t-butoxi-bis-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, t-butoxi-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, t-butoxi-bis[2,2'-metilen-bis-(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, tris-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, tris(2,6-di-fenilfenoxi)aluminio, etc.

Entre estos compuestos de organoaluminio, se prefieren más específicamente isobutil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio, isobutil-bis(2,6-di-t-butilfenoxi)aluminio, isobutil-[2,2'-metilen-bis(4-metil-6-t-butilfenoxi)]aluminio, etc., por cuanto cada uno de ellos muestra una eficacia elevada iniciando la polimerización, una elevada propiedad viviente, facilidad de obtención y manipulación, etc.

ES 2 315 325 T3

El método para fabricar el compuesto organoaluminico anterior no está limitado específicamente. Por ejemplo, se puede fabricar según cualquier procedimiento conocido en la técnica.

En la presente invención, se puede usar un único compuesto organoaluminico, o, como alternativa, se pueden usar juntos dos o más compuestos organoaluminicos diferentes.

La cantidad de uso del compuesto organoaluminico en la presente invención se puede seleccionar apropiadamente, dependiendo del tipo de operación de polimerización, del tipo de disolvente en el sistema de polimerización si se lleva a cabo la polimerización en disolución, de otras condiciones diversas de polimerización, etc. En general, la cantidad del compuesto organoaluminico usado en la presente invención puede estar preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 300 moles, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 100 moles, por un mol del iniciador de la polimerización aniónica usado.

En la presente invención, con el fin de inhibir la reacción lateral provocada en la polimerización aniónica, o aumentar la tasa de polimerización, puede haber un compuesto polar en el sistema de polimerización. Por ejemplo, el compuesto polar puede ser un compuesto de amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, N,N,N',N'-tetraetilendiamina, N,N,N',N''-pentametildietilentetraamina, N,N,N',N'',N''',N''''-hexametiltrietilentetraamina, tris[2-(dimetilamino)etil]amina, 1,3,5-trimetilhexahidro-1,3,5-triazina, o 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano; un compuesto aromático heterocíclico con nitrógeno, tal como 2,2'-dipiridilo, o 2,2':6',2''-terpiridina; un compuesto de éter tal como éter dietílico, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, anisol, éter difenílico, 1,2-difenoxietano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, 1-etoxi-2-metoxietano, 1,2-diisopropoxietano, 1,2-dibutoxietano, 1,2-dimetoxipropano, 1,2-dietoxipropano, 1,2-diisopropoxipropano, 1,2-dibutoxipropano, 1,2-difenoxipropano, 1,3-dimetoxipropano, 1,3-dietoxipropano, 1,3-diisopropoxipropano, 1,3-dibutoxipropano, 1,3-difenoxipropano, 1,4-dimetoxibutano, 1,4-dietoxibutano, 1,4-diisopropoxibutano, 1,4-dibutoxibutano, 1,4-difenoxibutano, dietilenglicoldimetiléter, dipropilenglicoldimetiléter, dibutilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldietiléter, éter dipropilenglicólico, dibutilenglicoldietiléter, 12-corona-4, 15-corona-5, ó 18-corona-6; un compuesto de éster tal como pivalato de metilo, ftalato de dimetilo, o similar; un compuesto de sal de amonio cuaternario, tal como cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraoctilamonio, o bromuro de tetrabutylfosfonilo. Entre ellos, pueden ser preferibles el éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, N,N,N',N''-pentametildietilentetraamina, N,N,N',N'',N''',N''''-hexametiltrietilentetraamina.

La cantidad de uso de cada uno de estos compuestos polares se puede definir en base a la tasa deseada de polimerización, el grado de reacción lateral en el momento de polimerización, facilidad de eliminación del compuesto polar a partir del producto polimérico, etc. El límite inferior de la cantidad de uso del compuesto polar puede ser 0,1 veces o más de moles con respecto a la cantidad del iniciador para la polimerización aniónica. El límite superior de la cantidad de uso del compuesto polar no está limitada específicamente. Sin embargo, la cantidad del compuesto polar anterior a usar puede ser aproximadamente 90% en peso con respecto al sistema de polimerización.

Un disolvente a usar en la polimerización aniónica de la presente invención puede ser uno de los disolventes apróticos normales, por ejemplo, incluyendo disolventes aromáticos tales como tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, y 1,2-dimetoxietano, dioxano; etc. Entre ellos, se usa preferiblemente tolueno debido a la facilidad de manipulación.

La temperatura de polimerización puede estar en el intervalo de -100°C hasta +70°C. Sin embargo, es preferible usar una temperatura baja a fin de obtener un polímero que tenga un grado más pequeño de distribución de pesos moleculares. En la práctica, por lo tanto, la polimerización se realiza a una temperatura de -70°C hasta +40°C. Una temperatura extremadamente baja es económicamente desfavorable.

Tras la polimerización, queda en el sistema un compuesto metálico derivado del iniciador de la polimerización. Un método para eliminar tal compuesto metálico no está limitado a uno específicamente, sino que se puede usar uno cualquiera de los métodos normales. Por ejemplo, existe un método en el que una disolución de polimerización se lava con agua, un ácido inorgánico, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o ácido nítrico, o una disolución acuosa del mismo, un ácido orgánico, tal como ácido cítrico o ácido acético, o una disolución acuosa del mismo, o una disolución acuosa alcalina, tal como hidróxido de potasio, u otro método que usa un adsorbente, tal como arcilla activada o una resina de intercambio iónico, para eliminar del sistema el compuesto metálico que queda.

Además, el procedimiento para purificar el polímero que elimina el disolvente no está limitado a uno específicamente. Para la purificación, se puede usar cualquier método normal. Por ejemplo, existe un método en el que la disolución del polímero se condensa directamente y se seca para eliminar la fracción del disolvente; o existe otro método en el que la disolución polimérica se mezcla con un disolvente en el que el polímero tiene una baja solubilidad, tal como n-hexano o n-octano, seguido de la recuperación del polímero como material insoluble.

En la presente invención, una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,0 a 1,5, y un peso molecular medio ponderal (Mw) de 40.000 o más, se pueden obtener llevando a cabo solamente la polimerización aniónica. Según la presente invención, por lo tanto, no es necesario realizar la purificación para eliminar un componente polimérico de bajo peso molecular, lo que es absolutamente imprescindible para el convencional.

ES 2 315 325 T3

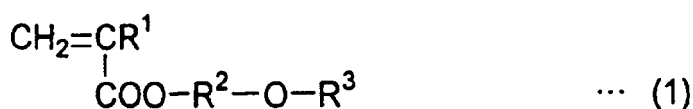
El material biocompatible de la presente invención es un material amorfo que tiene una temperatura de transición vítrea baja, de forma que no se puede lograr una suficiente resistencia mecánica cuando se usa solo. Por lo tanto, cuando el material biocompatible de la presente invención se usa para proporcionar un dispositivo médico con compatibilidad con la sangre, es preferible aplicar los procedimientos de revestimiento sobre la superficie de tal dispositivo o mezcla polimérica.

El material biocompatible de la presente invención se puede aplicar en un uso muy amplio. Por ejemplo, se puede usar para un oxigenador, una película de separación de plasma, un catéter, una película de riñón artificial, un vaso sanguíneo artificial, una película para prevenir la adhesión, una piel artificial, un material para cubrir heridas, un material de implante, un sustrato para un sistema de suministro de fármacos (DDS), o similar. De estos, el material biológico de la presente invención se puede usar preferiblemente para la película de pulmón artificial que está en contacto con una gran cantidad de sangre, o un material para cubrir heridas o el material de implante que está en contacto con un tejido durante un tiempo prolongado.

El material biocompatible de la presente invención se aplica sobre la superficie del oxigenador o similar debido a que sólo su superficie está estrechamente relacionada con la biocompatibilidad. Por lo tanto, el conjunto de la película del pulmón artificial o similar se puede producir usando el material médico biocompatible de la presente invención. Como alternativa, el sustrato del oxigenador o similar se puede fabricar usando otro material, proporcionando después el material biocompatible de la presente invención sólo sobre la superficie del sustrato. Este último caso es más preferible debido a que el material a usar para el sustrato se puede seleccionar apropiadamente satisfaciendo las características requeridas del oxigenador o similar, tal como resistencia física.

En cuanto al método para proporcionar el material médico biocompatible de la presente invención sobre la superficie del sustrato, el método más general es un método de revestimiento. El revestimiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método bien conocido en la técnica, tal como un método de inmersión, un método de pulverización, un método de revestimiento por flujo, o similar, usando una disolución del polímero, seguido del secado del polímero. El grosor de la película del polímero no está limitado específicamente. Sin embargo, es preferiblemente 10 μm o menos. El material sustrato puede ser, por ejemplo, un material plástico tal como polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, fluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno, haluro de poliolefina, tereftalato de polietileno, y tereftalato de polibutileno, policarbonato, un material metálico tal como acero inoxidable, titanio, y aleación de titanio, o un material cerámico tal como hidroxapatita, grafito, y nitruro de titanio.

Una segunda realización de la presente invención es un método para obtener un polímero que tiene una relación (Mw/Mn) de peso molecular medio ponderal (Mw) a peso molecular medio numérico (Mn) de 1,0 a 1,5, y un peso molecular medio ponderal (Mw) de 40.000 o más, por medio de una polimerización aniónica de monómeros representados mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^2 es un grupo alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

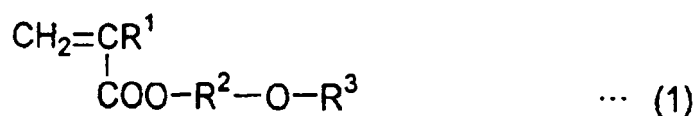
Para el monómero representado mediante la fórmula general (1) anterior, los pormenores del monómero, tales como los intervalos preferibles de R^1 , R^2 , y R^3 , son justo como se describen en el caso de la primera realización de la presente invención. También, el tipo del iniciador de la polimerización para la polimerización aniónica, su cantidad, otro aditivo, etc., también son justo como se describen en el caso de la primera realización de la presente invención. Preferiblemente, la polimerización aniónica se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto de aluminio terciario como se describe anteriormente. Además, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y el peso molecular medio ponderal (Mw), son los mismos que los descritos en la primera realización de la presente invención.

Un polímero obtenido mediante la presente invención puede ser un homopolímero. Para mejorar las propiedades físicas del polímero a obtener, el polímero se puede proporcionar como un copolímero con otros monómeros. Si el polímero es un copolímero, el comonómero usado y su relación en el polímero en conjunto son justo como se describen en el caso de la primera realización de la presente invención.

Una tercera realización de la presente invención es un (met)acrilato de polialcoxialquilo sustancialmente libre de un componente soluble en agua, que se polimeriza por medio de una polimerización aniónica. Como se describe anteriormente, el componente soluble en agua en el (met)acrilato de polialcoxialquilo es una fracción de bajo peso molecular contenida en el polímero. Por lo tanto, el (met)acrilato de polialcoxialquilo de la tercera realización de la presente invención se puede lograr cuando el polímero obtenido mediante la polimerización aniónica esté sustancialmente libre de la fracción de bajo peso molecular. Este tipo de (met)acrilato de polialcoxialquilo es aquel que tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,0

ES 2 315 325 T3

a 1,5, y un peso molecular medio ponderal (Mw) de 40.000 o más, preparado mediante polimerización aniónica de una serie de monómeros idénticos representados mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R² es un grupo alquileo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y R³ es un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Con la polimerización aniónica del monómero descrito mediante la fórmula general (1), un (met)acrilato de polialcoxialquilo puede ser un homopolímero. Para mejorar las propiedades físicas del polímero a obtener, el (met)acrilato de polialcoxialquilo se puede proporcionar como un copolímero con otros monómeros.

Para el monómero representado mediante la fórmula general (1) anterior, los pormenores sobre los intervalos preferibles o similar de R¹, R², y R³ son justo como se describen en el caso de la realización de la presente invención. También, el tipo del iniciador de la polimerización para la polimerización aniónica, su cantidad, otro aditivo, etc., son justo como se describen en el caso de la primera realización de la presente invención. Preferiblemente, la polimerización aniónica se puede llevar a cabo en presencia del compuesto de aluminio terciario descrito anteriormente. Además, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y el peso molecular medio ponderal (Mw), son los mismos que los descritos en la primera realización de la presente invención. Y también, el comonómero usado y su relación en el polímero en conjunto son justo como se describen en el caso de la primera realización de la presente invención.

El hecho de que el (met)acrilato de polialcoxialquilo de la tercera realización de la presente invención esté sustancialmente libre de un componente soluble en agua se puede confirmar con una tasa de elución. Específicamente, la tasa de elución es menor que 0,01%, preferiblemente menor que 0,001%, la cual se obtiene sumergiendo en un tampón de fosfato o similar el (met)acrilato de polialcoxialquilo que se ha revestido sobre la superficie de una vajilla de vidrio, y dividiendo después la diferencia másica medida en una condición de secado a vacío de toda la vajilla antes y después de la inmersión en el tampón entre la masa antes de la inmersión en el tampón.

El (met)acrilato de polialcoxialquilo de la tercera realización de la presente invención está sustancialmente libre de un componente soluble en agua, de forma que se puede usar ventajosamente como un material biocompatible, con lo cual se evita el problema de eluir en la sangre el componente soluble en agua.

Los usos específicos de (met)acrilato de polialcoxialquilo, cuando se proporciona como el material biocompatible, incluyen aquellos para el material biocompatible de la primera realización de la presente invención.

Ejemplos

Los detalles de la presente invención se describirán adicionalmente con la ayuda de los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a tales ejemplos.

Los reactivos usados en los ejemplos se purificaron según lo siguiente.

Se pusieron a reflujo tolueno, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano mediante la aplicación de calor toda la noche en presencia de sodio, respectivamente. Después, cada uno de ellos se destiló y se secó entonces sobre un tamiz molecular.

Por otro lado, el acrilato de 2-metoxietilo y la N,N,N',N'',N'''-pentametildietilentriamina se pusieron a reflujo mediante la aplicación de calor toda la noche en presencia de hidruro de calcio, respectivamente. Después, cada uno de ellos se destiló y se secó entonces sobre un tamiz molecular.

El isobutil-bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi)aluminio se purificó haciendo reaccionar tanto con triisobutilaluminio como con 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, que están comercialmente disponibles, y repitiendo varias veces la recristalización del producto resultante de la reacción.

Cada uno del sec-butil-litio y metanol usados en la presente invención fue un reactivo comercialmente disponible.

Además, todos los procedimientos se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. El peso molecular del polímero resultante se midió usando el dispositivo de GPC, y entonces se evaluó como un peso molecular medio en términos de poliestireno (es decir, un valor convertido a poliestireno).

ES 2 315 325 T3

Ejemplo 1

Se vertieron 100 ml de tolueno en un reactor formado por un matraz de tres bocas de 1 l con una cuchilla agitadora. Después, se añadieron al reactor 2,5 ml de una disolución 0,6 M de isobutil-bis-(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxi) aluminio/tolueno y 0,16 ml de una disolución 0,6 M de sec-butil-litio/ciclohexano, seguido del enfriamiento hasta una temperatura de -40°C. Después, se añadieron 20 g de acrilato de 2-metoxietilo al reactor, para permitir la polimerización durante dos días. Un extremo activo del polímero polimerizado se desactivó mediante adición de 0,05 ml de metanol. Después de eso, la disolución toluénica se lavó con ácido sulfúrico diluido, para eliminar cualquier compuesto metálico derivado del catalizador, y entonces se lavó con agua destilada, seguido del goteo en hexano para obtener acrilato de polimetoxietilo polimerizado aniónicamente.

El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 124.000 y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,11.

Se revistieron 60 mg del presente polímero sobre la superficie de una vajilla de vidrio con un diámetro de 8 cm. Tras evaporar el disolvente, la vajilla se sometió a secado a vacío, seguido de la medición del peso de la vajilla. Después, se vertieron en la vajilla 100 ml de un tampón de fosfato a pH 7,4. Subsiguientemente, la vajilla se agitó suavemente para agitar el tampón durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el tampón de la vajilla, la vajilla se aclaró con agua destilada y entonces se secó a vacío, seguido de la medición del peso de la vajilla. Se calculó la diferencia entre los pesos de la vajilla antes y después de añadir el tampón de fosfato, y entonces se dividió entre el peso de la vajilla antes de añadir el tampón, para obtener una tasa de elución del componente polimérico en el tampón. En consecuencia, el componente eluido no se pudo detectar. En la Tabla 1 se enumera el peso molecular medio ponderal (Mw), la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y la cantidad que eluye del polímero resultante.

Ejemplo 2

Se preparó un polímero como en el caso del Ejemplo 1, excepto por lo siguiente. En el presente ejemplo, esto es, se añadieron 10 ml de éter dietílico antes de la adición de una disolución 0,6 M de isobutil-bis-(2,6-di-t-butil-4-etilfenoxi)aluminio/tolueno, y la cantidad de uso de una disolución 1,3 M de sec-butil-litio/ciclohexano se cambió de 0,16 ml a 0,22 ml, además de cambiar el tiempo de polimerización de dos días a ocho horas. El polímero se preparó en tales condiciones.

El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 86.000, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,09.

Se llevó a cabo un ensayo de elución mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 usando el polímero. Sin embargo, no se pudo encontrar ningún componente eluido. En la Tabla 1 se enumeran el peso molecular medio ponderal, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y la cantidad que eluye del polímero resultante.

Ejemplo 3

Se preparó un polímero como en el caso del Ejemplo 1, excepto por lo siguiente. En el presente ejemplo, esto es, se añadieron 0,35 g de N,N,N',N'',N'''-pentametilentriammina antes de la adición de una disolución 0,6 M de isobutil-bis-(2,6-di-t-butil-4-etilfenoxi)aluminio/tolueno, y la cantidad de uso de una disolución 1,3 M de sec-butil-litio/ciclohexano se cambió de 0,16 ml a 0,31 ml, además de cambiar la temperatura y tiempo de polimerización de -40°C y dos días a 0°C y ocho horas. El polímero se preparó en tales condiciones.

El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 69.000, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,17.

Se llevó a cabo un ensayo de elución mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 usando el polímero. Sin embargo, no se pudo encontrar ningún componente eluido. En la Tabla 1 se enumeran el peso molecular medio ponderal, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y la cantidad que eluye del polímero resultante.

Ejemplo 4

Se preparó un polímero como en el caso del Ejemplo 2, excepto por lo siguiente. En el presente ejemplo, la cantidad de uso de una disolución 1,3 M de sec-butil-litio/ciclohexano se cambió de 0,22 ml a 0,45 ml. El polímero se preparó en tales condiciones.

El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 49.000, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,12.

ES 2 315 325 T3

Se llevó a cabo un ensayo de elución mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 usando el polímero. Sin embargo, no se pudo encontrar ningún componente eluido. En la Tabla 1 se enumeran el peso molecular medio ponderal, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y la cantidad que eluye del polímero resultante.

5

Ejemplo Comparativo 1

Se preparó un polímero como en el caso del Ejemplo 2, excepto por lo siguiente. En el presente ejemplo comparativo, la cantidad de uso de una disolución 1,3 M de sec-butil-litio/ciclohexano se cambió de 0,22 ml a 0,64 ml. El polímero se preparó en tales condiciones.

10

El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 35.000, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,21.

15

Se llevó a cabo un ensayo de elución mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 usando el polímero. Sin embargo, la pérdida de peso debido a la elución fue 24% en peso. En la Tabla 1 se enumeran el peso molecular medio ponderal, la relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn), y la cantidad que eluye del polímero resultante.

20

TABLA 1

25

	Peso molecular medio ponderal (Mw)	Relación de un peso molecular medio ponderal a un peso molecular medio numérico (Mw/mn)	Cantidad que eluye (% en peso)
Ejemplo 1	124,000	1,11	ND
Ejemplo 2	86,000	1,09	ND
Ejemplo 3	69,000	1,17	ND
Ejemplo 4	49,000	1,12	ND
Ejemplo comparativo 1	35,000	1,21	24% en peso

30

35

40

45

El peso molecular medio ponderal y la distribución de pesos moleculares son valores convertidos a poliestireno, medidos mediante GPC usando THF como eluyente.

50

ND: no más del valor limitante de la medición.

Ejemplo Comparativo 2

55

Se disolvieron 10 g de acrilato de metoximetilo y 70 mg de azoisobutironitrilo (AIBN) en 90 ml de tolueno. Después de la sustitución suficiente con nitrógeno, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 80°C, y la mezcla se dejó entonces reposar durante una noche para llevar a cabo una polimerización radicalica. La disolución de la polimerización resultante se vertió en una gran cantidad de hexano para obtener acrilato de polimetoxietilo (PMEA). Después, se midieron mediante GPC el peso molecular y su distribución de pesos moleculares. El polímero resultante tuvo un peso molecular medio ponderal (Mw) de 96.000, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 2,21. Se realizó un ensayo de elución mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1, usando el polímero. Sin embargo, la pérdida de peso debido a la elución fue 15% en peso.

60

65

Si un (met)acrilato de polialcoialquilo con una excelente compatibilidad con la sangre se prepara por medio de la polimerización radicalica, una parte de componente polimérico de bajo peso molecular en el polímero se eluye en el agua. Por lo tanto, cuando se usa como material biocompatible, existe la necesidad de un procedimiento de purificación

ES 2 315 325 T3

para eliminar tal componente polimérico de bajo peso molecular mediante una reprecipitación que implica un coste elevado en consideración a la seguridad. Por otro lado, según la presente invención, el material biocompatible se prepara por medio de polimerización aniónica. El material resultante es un (met)acrilato de polialcoxialquilo que tiene un peso molecular medio ponderal (Mw) de 40.000 o más, y una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular medio numérico (Mn) de 1,0 a 1,5 como valores convertidos a poliestireno obtenidos mediante el método de GPC, de forma que no incluye ningún componente polimérico de bajo peso molecular que pueda ser soluble en agua. Por lo tanto, es posible eliminar el procedimiento de purificación, y obtener un polímero resultante sustancialmente insoluble en agua, el cual se puede proporcionar a un coste extremadamente bajo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

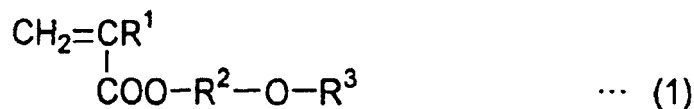
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un material biocompatible que comprende un polímero sintetizado a partir de monómeros mediante una poli-
5 merización aniónica, en el que:

el polímero tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso molecular
10 medio numérico (Mn) en el intervalo de 1,0 a 1,5, en el que el peso molecular medio ponderal es 40.000 o
más; y cada uno de los monómeros se representa mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R² es un grupo alquileo de C₁-C₄; y

R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄.

2. Un material biocompatible según la reivindicación 1, en el que la polimerización aniónica transcurre en presencia
25 de un compuesto de aluminio terciario, que tiene un resto estructural representado mediante la siguiente fórmula
general (2):

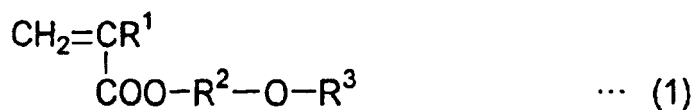


en la que

Ar es un anillo aromático.

3. Un material biocompatible según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno,
35 R² es un grupo etileno, y R³ es un grupo metilo en la fórmula general (1).

4. Un método para obtener un polímero, que comprende llevar a cabo una polimerización aniónica de monómeros
40 para obtener un polímero que tiene una relación (Mw/Mn) de un peso molecular medio ponderal (Mw) a un peso
molecular medio numérico (Mn) en el intervalo de 1,0 a 1,5, en el que el peso molecular medio ponderal es 40.000 o
más, representándose cada uno de los monómeros mediante la siguiente fórmula general (1):



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R² es un grupo alquileo de C₁-C₄; y R³ es un grupo
alquilo de C₁-C₄.

5. Un método para obtener un polímero según la reivindicación 4, en el que la polimerización aniónica transcurre
55 en presencia de un compuesto de aluminio terciario, que tiene un resto estructural representado mediante la siguiente
fórmula general (2):



en la que

Ar es un anillo aromático.

6. Un (met)acrilato de polialcoialquilo, que se polimeriza mediante una polimerización aniónica, y tiene un peso
65 molecular medio ponderal es 40.000 o más.