



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 159**

51 Int. Cl.:
C08F 246/00 (2006.01)
C08F 4/40 (2006.01)
C08F 293/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01972316 .2**
86 Fecha de presentación : **05.10.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1325046**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

54 Título: **Polímeros iónicos dipolares.**

30 Prioridad: **06.10.2000 EP 00308821**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Biocompatibles UK Limited**
Chapman House
Farnham Business Park, Weydon Lane
Farnham, Surrey GU9 8QL, GB

72 Inventor/es: **Lewis, Andrew Lennard;**
Willis, Sean, Leo;
Armes, Steven Peter;
Lobb, Emma Janice y
Ma, Yinghua

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 287 159 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

Polímeros iónicos dipolares.

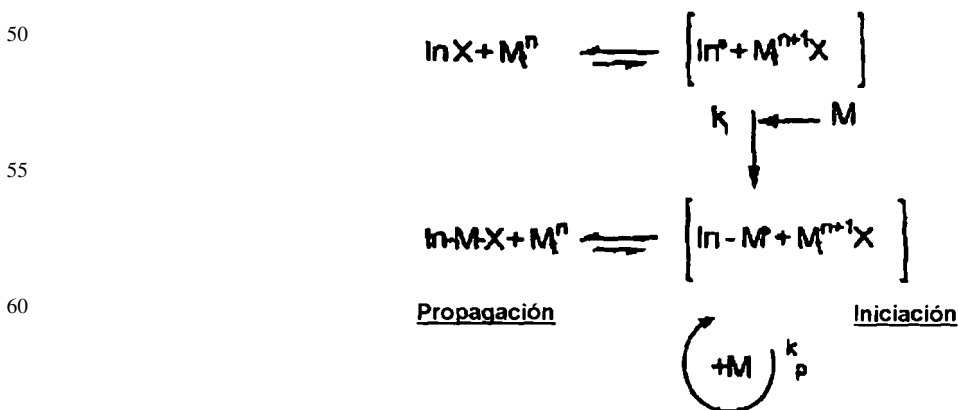
5 Las presentes invenciones se refieren a polímeros iónicos dipolares con estructuras controladas, que tienen específicamente una longitud de cadena controlada y/o una longitud de cadena del bloque en copolímeros de bloque.

10 Es conocido que los polímeros a base de fosforilcolina pueden utilizarse para producir superficies que son resistentes a la adsorción de proteínas y a la adherencia de células sanguíneas y microbianas. Los copolímeros de la sal interna del etilfosfato de 2-metacrililoiloxietil-2'-trimetilamonio (MPC) formados por polimerización en solución utilizando iniciadores térmicos tales como azoisobutironitrilo se describen en el documento WO-A-9301221. Se seleccionan comonomeros para proporcionar características de unión a la superficie específicas. Por ejemplo, los comonomeros hidrófobos tales como los comonomeros de (met)acrilato de alquilo C₈₋₂₄ proporcionan unión a la superficie para las superficies hidrófobas. Los comonomeros reactivos proporcionan capacidad de reticulación o reactividad covalente a los grupos funcionales de la superficie. Los comonomeros iónicos proporcionan enlaces electrostáticos a las superficies con cargas opuestas. Se han descrito varias mejoras, por ejemplo se han utilizado comonomeros catiónicos para proporcionar características deseables adicionales tal como se describe en el documento WO-A-9822516. En el documento WO-A-9830615 se describen sistemas de reticulación.

20 La mezcla de MPC y comonomeros en las memorias anteriores tiene relaciones de reactividad mayores de 1:1. En las polimerizaciones con radical térmico (o redox) iniciadas, la velocidad de propagación es muy alta en comparación con la velocidad de iniciación. Los nuevos radicales iniciadores se generan a lo largo de una polimerización. Dado que uno de los monómeros es más reactivo que el/los otro(s), la composición del monómero disponible para la polimerización en todo el proceso de polimerización, y por consiguiente la composición de las moléculas de polímero hacen que varíe en todo un proceso. Aunque puede tolerarse alguna variación de la composición en algunas aplicaciones, e incluso puede ser beneficioso en cuanto a las propiedades que comunica, con frecuencia es deseable proporcionar un polímero que tenga un intervalo más estrecho de composición y peso molecular.

30 Se han descrito algunas mejoras en la variación de la composición en los documentos WO-A-9822516 y PCT/GB00/02078. Se realizaron polimerizaciones en condiciones privadas de monómero, alimentando una mezcla de monómeros durante un periodo prolongado en un recipiente de reacción que contiene el iniciador. Sin embargo estos procedimientos producen todavía polímeros con una amplia variación en cuanto a su peso molecular (polidispersión).

35 Se han desarrollado procedimientos de polimerización para polimerizar monómeros insaturados etilénicamente destinados a proporcionar polidispersiones estrechas. Una clase de polimerizaciones utiliza polímeros iónicos vivos. Éstos generalmente se realizan en disolventes orgánicos (tolueno, tetrahidrofurano) en los que son insolubles los monómeros iónicos dipolares, que tienden a ser muy hidrófobos. Un tipo de polimerización viva, denominada a veces pseudopolimerización viva, desarrollado por Matyjaszewski se denomina polimerización por radicales por transferencia atómica (ATRP). El procedimiento se describe entre otros en los documentos WO-A-96/30421, US-A-5.807.937, 40 WO-A-98/40415, WO-A-9807758 y US-A-5.789.487. Todas estas polimerizaciones requieren una concentración estacionaria baja de radicales en crecimiento, M_n[•], que están en equilibrio dinámico rápido con las especies inactivas, M_nX. Esto reduce el alcance de las reacciones de terminación mediante dos radicales en crecimiento que se unen. La reacción de iniciación debería ser muy rápida en comparación con la velocidad de propagación. Los radicales en crecimiento M_n[•] reaccionan de manera reversible con los radicales X que, en la ATRP son átomos, generalmente átomos de halógeno. En la ATRP, la reacción reversible implica un compuesto de metal de transición que es capaz de cambiar los estados de oxidación. El esquema general de reacción de la transferencia del átomo y del grupo puede representarse de la forma siguiente:



en la que InX es el compuesto iniciador, M_i es el compuesto del metal de transición, que puede convertirse desde un estado de oxidación n en el estado de oxidación n+1, y M es el monómero. K_i es la constante de velocidad de

iniciación, y K_p es la constante de velocidad de propagación. Las velocidades que conllevan el ciclo redox del metal de transición son reversibles. Las constantes de velocidad de varias reacciones producen niveles estacionarios relativamente bajos del grupo $In-M_n$, ya que éste reacciona para formar las especies inactivas $In-M-X$. El peso molecular aumenta linealmente al aumentar la conversión del monómero. En la ATRP, los ligandos están generalmente presentes para acomplejar los iones del metal de transición, generalmente en ambos estados de oxidación.

La mayoría de las reacciones de ATRP de Matyjaszewski se realizan en disolvente orgánico. Recientemente, X-S Wang *et al.*, en *Chem. Commun.*, 1999, 1817-1818 y en preimpresión de *Polymer* 2000, 41(1), 413-414, describen las polimerizaciones de radicales por transferencia atómica realizadas en medio acuoso que involucran a monómeros solubles en agua con instauraciones etilénicas tales como el hidroxietilmetacrilato (HEMA), metacrilato sódico, 4-vinilbenzoato sódico, 2-aminoetilmetacrilato, sal amónica de 2-sulfoetilmetacrilato, sal potásica de 3-sulfopropilmetacrilato, cloruro de N-(4-vinilbencil) trimetil amonio y oligo(óxido de etileno)metacrilato protegido con monometoxi (OEGMA). Los iniciadores utilizados eran compuestos solubles en agua sustituidos con bromo tal como el producto de reacción de oligo(óxido de etileno) protegido con monoetoxi con bromuro de 2-bromoiso-butirilo (OEGBr), ácido 4-bromo- α -toluico o ácido etil 2-bromopropanoico, o etil-2'-bromoiso-butirato de 2-(N,N-dimetilamino). Las reacciones podrían realizarse a temperaturas ambiente, a las que se obtuvieron velocidades de conversión de más del 95% después de menos de media hora. Los copolímeros de bloque pudieron formarse mediante la utilización del iniciador macro derivado de OEGMA para polimerizar el metacrilato de 2-sulfatoetilo. Armes describió la polimerización de un monómero de carboxibetaína en sistemas similares en una conferencia en Cambridge, "Controlled free radical polymerisation" 21 de septiembre de 2000.

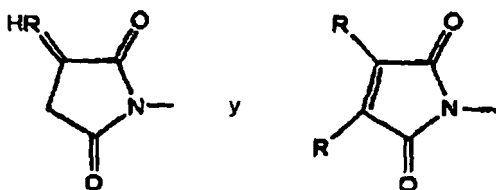
Haddleton, D. M. *et al.* en 217th ACS National meeting, Anaheim 21 a 25 de marzo, 1999, POLY-024, describió las polimerizaciones por transferencia de la cadena catalítica (CCT) en soluciones acuosas de monómeros acrílicos, tal como etilfosfato de 2-metacrilatoiloxi-2'-trimetilamonio, utilizando un catalizador de cobalto, fluoruro de cobaltina boro. En CCTP, el metal del catalizador se unirá directamente (reversiblemente) a la cadena de polímero en crecimiento.

Según la presente invención se proporciona un nuevo procedimiento de polimerización en el que los monómeros insaturados etilénicamente que incluyen un monómero iónico dipolar de fórmula general I

YBX

I

en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,



A es -O- o NR^1 ;

A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3^-$ en el que n es 1 a 12;

A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 , - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquileo oxaalquileo, o alquileo (oligooxaalquileo), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor;

X es un grupo híbrido amónico, de fosfonio o de sulfonio o del éster fosfato o fosfonato,

se polimerizan mediante un procedimiento de polimerización viva de radicales en presencia de un iniciador, y un catalizador.

El grupo X iónico dipolar, en este aspecto de la invención, comprende como grupo catiónico, y el grupo de amonio, fosfonio o sulfonio.

ES 2 287 159 T3

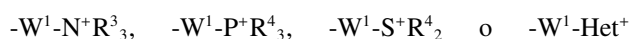
Preferentemente el catión es un grupo amonio. El anión del ión dipolar es un grupo fosfo. Generalmente es un grupo a base de diéster fosfato o de éster fosfonato. Generalmente en el grupo X iónico dipolar, el anión está más próximo a B que el catión. Sin embargo en algunos iones bipolares, el catión está más próximo al grupo B que el anión (denominados en adelante fosfobetainas).

5 Preferentemente X es un grupo de fórmula general II



15 en la que los grupos A³ y A⁴, que son iguales o diferentes, son -O-, -S-, -NH- o un enlace de valencia, preferentemente -O-, y W⁺ es un grupo que comprende un grupo catiónico de amonio, fosfonio o sulfonio y un grupo que se une a los grupos aniónicos y catiónicos que es preferentemente un grupo alcanodiilo C₁₋₁₂,

20 preferentemente en la que W⁺ es un grupo de fórmula



25 en las que:

W¹ es alcanodiilo de 1 o más, preferentemente 2 a 6 átomos de carbono que contienen opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples insaturados etilénicamente, arilo disustituido (arileno), alquilen-arileno, arilen-alquilen o alquilen-aril-alquilen, cicloalcanodiilo, alquilen-cicloalquilo, cicloalquil-alquilen o alquilen-cicloalquil-alquilen, cuyo grupo W¹ contiene opcionalmente uno o más sustituyentes de flúor y/o uno o más grupos funcionales; y

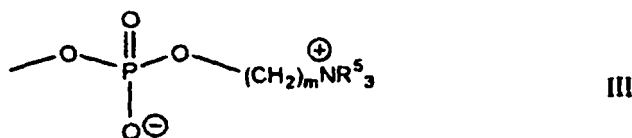
30 uno de los grupos R³ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o arilo, tal como fenilo, o dos de los grupos R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico alifático que contiene de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura en anillo fusionado que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo, y opcionalmente uno o más de los grupos R³ está sustituido por un grupo funcional hidrófilo, y

35 los grupos R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es R³ o un grupo OR³, en el que R³ es tal como se definió anteriormente; o

40 Het es un anillo aromático que contiene nitrógeno, fósforo o azufre, preferentemente nitrógeno, por ejemplo piridina.

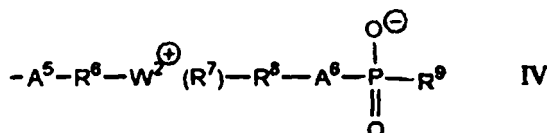
45 Los monómeros en los que X presenta la fórmula general en la que W⁺ es pueden ser como se describen en la memoria anterior WO-A-9301221 de estos autores. Los análogos de fosfonio y sulfonio se describen en los documentos WO-A-9520407 y WO-A-9416749.

Generalmente un grupo de fórmula II presenta la fórmula general III preferida



50 en la que los grupos R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y m es de 1 a 4, en la que preferentemente los grupos R⁵ son iguales preferentemente metilo.

60 En los grupos a base de fosfobetaina, X puede presentar la fórmula general IV



ES 2 287 159 T3

en la que A^5 es un enlace de valencia, -O-, -S- o -NH-, preferentemente -O-;

R^6 es un enlace de valencia (junto con A^5) o alcanodiilo, -C(O)alquileo- o -C(O)NH alquileo preferentemente alcanodiilo, y preferentemente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena de alcanodiilo;

W^2 es S, PR^7 o NR^7 ;

el grupo R^7 o cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o los dos grupos R^7 junto con el heteroátomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos de carbono;

R^8 es alcanodiilo de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono;

A^6 es un enlace, NH, S u O, preferentemente O; y

R^9 es un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , aralquilo C_{7-18} , aralcoxi C_{7-18} , arilo C_{6-18} o ariloxi C_{6-18} .

Los monómeros que comprenden un grupo de fórmula general IV pueden prepararse por los procedimientos descritos en el documento JP-B-03-031718, en el que un monómero sustituido en amino se hace reaccionar con un fosfolano.

En los compuestos que comprenden un grupo de fórmula general IV, resulta preferido que

A^5 sea un enlace;

R^6 sea un alcanodiilo C_{2-6} ;

W^2 es NR^7 ;

cada R^7 es alquilo C_{1-4} ;

R^8 es alcanodiilo C_{2-6} ;

A^6 es O; y

R^9 es alcoxi C_{1-4} .

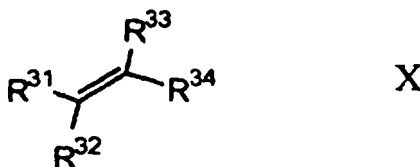
En el monómero iónico dipolar de fórmula general I es preferible que el grupo etilénico insaturado Y sea $H_2C=CR-CO-A-$. Dichos grupos acrílicos son preferentemente metacrílicos, es decir en los que R es metilo, o acrílico, en los que R es hidrógeno. Aunque los compuestos pueden ser compuestos (met)acrilamido (en los que A es NR^1), en cuyo caso R^1 es preferentemente hidrógeno, o menos preferentemente metilo, todavía más preferentemente los compuestos son ésteres, es decir en los que A es O.

En los monómeros de fórmula general I, especialmente en la que Y es el grupo (alc)acrílico preferido, B es aún más preferentemente un grupo alcanodiilo. Aunque alguno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo puede estar sustituido por átomos de flúor, preferentemente B es un grupo alcanodiilo no sustituido, todavía más preferentemente un grupo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono.

Un monómero iónico dipolar particularmente preferido es la sal interna del etilfosfato de 2-metacriloiioxietil-2'-trimetilamonio.

En el procedimiento de polimerización, los monómeros insaturados etilénicamente pueden además incluir un comonómero. Los comonómeros son copolimerizables con el monómero iónico dipolar y se seleccionan preferentemente de entre monómeros aniónicos, catiónicos y no iónicos. Se prefiere generalmente que la mezcla de monómeros incluya por lo menos un monómero no iónico. Otra clase de comonómero es un monómero con reticulación que tiene un grupo funcional que puede ser curado después de la polimerización para reticular el polímero.

Ejemplos de comonómeros adecuados son los compuestos de fórmula general X



ES 2 287 159 T3

en la que

R^{31} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y grupos $COOR^2$ en el que R^2 es hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{32} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{33} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y grupos $COOR^2$ con la condición de que R^{31} y R^{33} no sean ambos $COOR^2$; y

R^{34} es un grupo alquilo C_{1-10} , un alcóxicarbonilo C_{1-20} , un amino carbonilo mono o di-(alquilo C_{1-20}), un arilo C_{6-20} (que incluye alcarilo) un aralquilo C_{7-20} , un ariloxicarbonilo C_{6-20} , un aralquilocarbonilo C_{1-20} , un arilamino carbonilo C_{6-20} , un aralquil-amino C_{7-20} , un hidroxilo o un aciloxi C_{2-10} , cualquiera de los cuales puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alcoxi, oligo-alcoxi, ariloxi, aciloxi, acilamino, amino (incluyendo mono y di-alquilamino y trialquilamino en los que los grupos alquilo pueden estar sustituidos), carboxilo, sulfonilo, fosforilo, fosfino (incluyendo mono- y di-alquifosfina y tri-alquifosfonio), iónicos dipolares, hidroxilo, sustituyentes de viniloxicarbonilo y otros vinílicos o alílicos, y grupos sililo o sililoxi reactivos, tales como los grupos trialcóxisililo; o

R^{34} y R^{33} o R^{34} y R^{32} pueden formar juntos $-CONR^{35}CO$ en la que R^{35} es un grupo alquilo C_{1-20} .

Resulta preferido que por lo menos dos de los grupos R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} sean átomos de halógeno o, más preferentemente de hidrógeno. Preferentemente R^{31} y R^{32} son ambos átomos de hidrógeno. Se prefiere particularmente que el compuesto de fórmula general X sea un compuesto a base de estireno o acrílico. En los compuestos a base de estireno R^{34} representa un grupo arilo, especialmente un grupo arilo sustituido en el que el sustituyente es un grupo aminoalquilo, un grupo carboxilato o sulfonato. Cuando el comonomero es un compuesto de tipo acrílico, R^{34} es un grupo alcóxicarbonilo, alquilamino carbonilo o ariloxicarbonilo. Lo más preferido en dichos compuestos es que R^{34} sea un grupo alcóxicarbonilo C_{1-20} , que tenga opcionalmente un sustituyente hidroxilo. Los compuestos acrílicos son generalmente metacrílicos en cuyo caso R^{33} es metilo.

Cuando se incluye un comonomero en el proceso de polimerización de la invención, la relación molar del monómero iónico dipolar a comonomero está preferentemente comprendida en el intervalo entre 1:50 y 50:1, más preferentemente en el intervalo entre 1:10 y 10:1, más preferentemente en el intervalo entre 1:5 y 1:1.

El procedimiento de polimerización viva por radicales de la invención puede ser una polimerización por radicales de transferencia al grupo, por ejemplo en el que un N-O, u otro grupo radical centrado en el carbono, azufre y oxígeno se transfiere desde un compuesto iniciador a un monómero. Preferentemente, sin embargo, el proceso es un proceso de polimerización por radicales de transferencia al átomo.

En el proceso de polimerización por radicales de transferencia al átomo o al grupo, el iniciador tiene un átomo o grupo transferible por radicales, y el catalizador comprende un compuesto de metal de transición y un ligando, en el que el compuesto de metal de transición es capaz de participar en un ciclo redox con el iniciador y la cadena de polímero inactiva, y el ligando es cualquier compuesto que contenga N, O, P o S que puede coordinarse con el átomo del metal de transición en un compuesto que contiene un enlace σ o con cualquier compuesto que contiene carbono que puede coordinarse con el metal de transición en un enlace π , de manera que no se forman los enlaces directos entre el metal de transición y los radicales de polímero en crecimiento.

Preferentemente el iniciador de radicales presenta la fórmula general V



en la que:

X^2 se selecciona de entre el grupo constituido por Cl, Br, I, OR^{10} , SR^{14} , SeR^{14} , $OP(=O)R^{14}$, $OP(=O)(OR^{14})_2$, O-N $(R^{14})_2$ y S-C(=S)N $(R^{14})_2$, en la que R^{10} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono en la que cada uno de los átomos de hidrógeno puede ser sustituido independientemente por haluro, R^{14} es arilo o un grupo alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, y cuando un grupo N $(R^{14})_2$ está presente, los dos grupos R^{14} pueden unirse para formar un anillo heterociclo de 5 ó 6 elementos; y

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_3-C_8 , $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, COCl, OH, CN, alqueno C_2-C_{20} , alqueno C_2-C_{20} oxiranilo, glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, aralqueno, alquilo C_1-C_6 en el que 1 a todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alcoxi C_1-C_4 , arilo, heterociclilo, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-CR^{12}R^{13}X^2$, oxiranilo y glicidilo;

en la que R^{15} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxi) en el que cada grupo alcoxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxi o heterocicliloxi alguno de cuyos grupos puede

ES 2 287 159 T3

tener sustituyentes seleccionados de entre alcoxi, oligoalcoxi, amino (incluyendo grupos mono- y di-alquilamino y tri-alquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) e hidroxilo opcionalmente sustituido; y

5 R^{16} y R^{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo, o R^{16} y R^{17} pueden unirse para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos;

10 de modo que no más de dos de entre R^{11} , R^{12} y R^{13} son H.

En el iniciador de fórmula general V se prefiere que no más de uno de entre R^{11} , R^{12} y R^{13} , y preferentemente ninguno, sea hidrógeno. Propiamente por lo menos uno, y preferentemente ambos R^{11} y R^{12} es metilo. R^{13} es propiamente un grupo CO- R^{15} en el que R^{15} es preferentemente alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxi) en el que cada grupo alcoxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxi o heterociclioxi alguno de cuyos grupos puede tener sustituyentes seleccionados de entre alcoxi, oligoalcoxi, amino (incluyendo grupos mono- y di-alquilamino y tri-alquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) y grupos hidroxilo.

20 Dado que cualquiera de entre R^{11} , R^{12} y R^{13} puede comprender un sustituyente $C^{12}R^{13}X^2$, el iniciador puede ser di-, oligo- o poli-funcional.

La selección de un iniciador adecuado se basa en varias consideraciones. Cuando la polimerización se realiza en fase líquida, en la que se disuelven los monómeros, es preferible que el iniciador sea soluble en esta fase líquida. El iniciador se selecciona de este modo por sus características de solubilidad según el sistema disolvente que a su vez se selecciona según los monómeros que se polimerizan. Asimismo la selección del monómero afectará a la estructura del polímero. Pueden seleccionarse polímeros en estrella, peine, bloque o lineales mediante la selección de un iniciador adecuado. Un iniciador estrella podría sintetizarse a partir de un azúcar halogenado. Un iniciador en peine podría estar basado en un polímero con grupos halogenados pendientes. Los iniciadores solubles en agua incluyen, por ejemplo el producto de reacción del oligo(óxido de etileno) protegido por monometoxi con bromuro de 2-bromoisobutirilo (OEGBr), ácido 4-bromo- α -toluico o ácido etil 2-bromo-propanoico o etil-2'-bromoisobutirato de 2-(N,N-dimetilamino).

En el esquema de reacción general mostrado anteriormente, resulta evidente que la parte del iniciador -C- $R^{11}R^{12}R^{13}$ estará unida al primer monómero de la cadena de polímero en crecimiento. El grupo X^2 estará unido a la unidad terminal de la cadena de polímero. La selección de un iniciador adecuado se determina en parte si un grupo terminal que tiene características específicas se necesita para la funcionalidad ulterior. Las reacciones posteriores del polímero del producto se describen a continuación.

En el procedimiento de polimerización por transferencia del átomo o grupo radical el compuesto del metal de transición que comprende un componente del catalizador es $M_i^{n+}X'^n$, en el que:

M_i^{n+} puede seleccionarse de entre el grupo constituido por Cu^{1+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ru^{2+} , Ru^{3+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Mo^{2+} , Mo^{3+} , W^{2+} , W^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Re^{2+} , Re^{3+} , Co^+ , Co^{2+} , Co^{3+} , V^{2+} , V^{3+} , Zn^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Au^+ , Au^{2+} , Ag^+ y Ag^{2+} ;

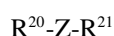
X' se selecciona de entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $(SO_4)_{1/2}$, $(PO_4)_{1/3}$, $(R^{18}PO_4)_{1/2}$, $(R^{18}_2PO_4)$, triflato, hexafluorofosfato, metansulfonato, arilsulfonato, CN y $R^{19}CO_2$, en la que R^{18} es arilo o un alquilo C_{1-20} lineal o ramificado y R^{19} es H o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido 1 a 5 veces con un halógeno; y

n es la carga formal en el metal ($0 \leq n \leq 7$).

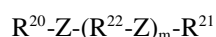
Preferentemente X' es un haluro, más preferentemente cloruro o bromuro. Los compuestos de metal de transición particularmente adecuados están basados en cobre o rutenio, por ejemplo $CuCl$ o $RuCl_2$.

En el catalizador, el ligando se selecciona preferentemente de entre el grupo constituido por:

a) los compuestos de fórmulas:



y



ES 2 287 159 T3

en las que:

5 R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, alquilo C_1-C_{20} , arilo, heterociclilo y alcoxi C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_4 , $C(=O)R^{22}$, $C(=O)R^{23}R^{24}$ y $A^7C(=O)R^{25}$, en las que A^7 puede ser NR^{26} u O; R^{22} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, ariloxi y heterociclioxi; R^{23} y R^{24} son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono o R^{23} y R^{24} pueden estar unidos para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos; R^{25} es H, alquilo C_{1-20} lineal o ramificado o arilo y R^{26} es hidrógeno, alquilo C_{1-20} lineal o ramificado o arilo; o R^{20} y R^{21} pueden estar unidos para formar, junto con Z, un anillo saturado o insaturado;

10 Z es O, S, NR^{27} o PR^{27} , en los que R^{27} se selecciona del mismo grupo que R^{20} y R^{21} , y donde Z es PR^{27} , R^{27} puede ser también alcoxi C_1-C_{20} o Z puede ser un enlace, CH_2 o un anillo fusionado, donde uno o ambos de R^{20} y R^{21} es heterociclilo,

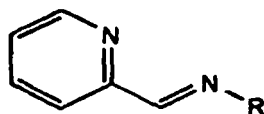
15 cada R^{22} es independientemente un grupo divalente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalcanodiilo C_1-C_8 , cicloalcanediilo C_1-C_8 , arenediilo y heterociclieno donde los enlaces covalentes a cada Z están en posiciones contiguas o R^{22} puede estar unido a uno o ambos R^{20} y R^{21} para formular un sistema de anillo heterocíclico; y

m es de 1 a 6;

- 20 b) CO;
- 25 c) porfirinas y porfírenos, que pueden estar sustituidos con 1 a 6 átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , grupos arilo, grupos heterociclilo y grupos alquilo C_{1-6} más sustituidos con 1 a 3 halógenos;
- 30 d) los compuestos de fórmula $R^{23}R^{24}C(C(=O)R^{25})_2$, en los que R^{25} es alquilo C_{1-20} , alcoxi C_{1-20} , ariloxi o heterociclioxi; y cada uno de entre R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_{1-20} , arilo y heterociclilo, y R^{23} y R^{24} pueden estar unidos para formar un anillo de cicloalquilo C_{1-8} o un anillo aromático hidrogenado o heterocíclico, del que los átomos del anillo pueden estar más sustituidos con 1 a 5 grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} , átomos de halógeno, grupos arilo o combinaciones de los mismos; y
- 35 e) los arenos y los ligandos de ciclopentadienilo, en los que dicho ligando de ciclopentadienilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos metilo, o puede estar unido por una cadena de etileno o propileno a un segundo ligando de ciclopentadienilo.

La selección de un ligando adecuado, por ejemplo, se basa en las características de solubilidad y/o en la facilidad de separación del catalizador de la mezcla del producto polimérico. Generalmente el catalizador debe ser soluble en una mezcla de reacción líquida, aunque en algunas circunstancias puede ser posible inmovilizar el catalizador, por ejemplo, en un sustrato poroso. Para el procedimiento preferido, que se realiza en fase líquida, el ligando es soluble en fase líquida. El ligando es generalmente un ligando que contiene nitrógeno. El ligando preferido puede ser un compuesto que incluye un grupo piridilo y un grupo imino, tal como biperidina, o

45



50

en la que R es un grupo alquilo adecuado, siendo el sustituyente variable y adaptable para proporcionar las características de solubilidad deseadas o puede ser trifenilfosfina o 1,1,4,7,10,10-hexametil-trietilentetramina.

55 Dichos ligandos se utilizan de manera útil en combinación con compuestos de metal de transición cloruro de cobre y cloruro de rutenio como parte del catalizador.

60 El procedimiento de polimerización viva por radicales de la invención se realiza preferentemente para conseguir un grado de polimerización comprendido en el intervalo entre 5 y 500. Preferentemente el grado de polimerización está comprendido en el intervalo entre 10 y 100, más preferentemente en el intervalo entre 10 y 50. En la técnica de polimerización preferida por radicales con transferencia del grupo o átomo, el grado de polimerización está directamente relacionado con las proporciones iniciales de iniciador a monómero. Preferentemente la proporción está comprendida en el intervalo 1:(5 a 500), más preferentemente en el intervalo de 1:(10 a 100), aún más preferentemente en el intervalo de 1:(10 a 50).

65

La proporción de compuesto metálico y ligando en el catalizador debería ser aproximadamente estequiométrica, basada en las proporciones de los componentes cuando el ión metálico está totalmente acomplexado. La proporción

ES 2 287 159 T3

debería estar comprendida preferentemente en el intervalo de 1:(0,5 a 2) más preferentemente en el intervalo de 1:(0,8:1,25). Preferentemente el intervalo es aproximadamente 1:1.

5 En el procedimiento, el catalizador puede utilizarse en cantidades tal como una cantidad equivalente molar en comparación con la concentración de iniciador que está presente. Sin embargo, dado que el catalizador no se consume en la reacción, generalmente no es esencial que incluya concentraciones de catalizador tan altas como las del iniciador. La proporción de catalizador (a base de compuesto de metal de transición) a iniciador está comprendida preferentemente en el intervalo 1:(1 a 50), más preferentemente en el intervalo 1:(1 a 10).

10 Aunque la reacción de polimerización puede realizarse en fase gaseosa, se realiza más preferentemente en fase líquida. La reacción puede ser heterogénea, es decir que comprende una fase sólida y una líquida, pero más preferentemente es homogénea. Preferentemente la polimerización se realiza en una sola fase líquida. Cuando el monómero es líquido, a veces no es necesario incluir un disolvente no polimerizable. Con más frecuencia, sin embargo, la polimerización tiene lugar en presencia de un disolvente no polimerizable. El disolvente debería seleccionarse con respecto a la naturaleza del monómero iónico dipolar y cualquier comonómero, por ejemplo por su adecuabilidad para proporcionar una solución convencional que contiene ambos monómeros. El disolvente puede comprender un solo compuesto o una mezcla de compuestos.

20 Se ha descubierto que, especialmente cuando el monómero iónico dipolar es MPC, es deseable que incluya agua en la mezcla de polimerización. Preferentemente el agua debería estar presente en una cantidad comprendida en el intervalo entre 10 y 100% en peso referida al peso de monómero insaturado etilénicamente. Preferentemente el disolvente no polimerizable total comprendía 1 a 500% en peso referido al peso de monómero insaturado etilénicamente. Se ha descubierto que el monómero iónico dipolar y el agua deben estar en contacto entre sí durante un periodo tan corto como sea posible antes de entrar en contacto con el iniciador y el catalizador. Puede ser deseable por consiguiente para todos los componentes de la polimerización distintos del monómero iónico dipolar que estén premezclados y que el monómero iónico dipolar se añada a la premezcla como aditivo último.

30 Con frecuencia se desea copolimerizar MPC u otro monómero iónico dipolar con un comonómero que sea insoluble en agua. En tales circunstancias, se incluye un disolvente o cosolvente (junto con el agua) para proporcionar solubilidad tanto a MPC como al monómero más hidrófobo. Los disolventes orgánicos adecuados son éteres, ésteres y, todavía más preferentemente, alcoholes. Especialmente cuando se utiliza una mezcla de disolvente orgánico y agua, los alcoholes adecuados son alcanos C_{1-4} . Se observa que el metanol es particularmente adecuado en el procedimiento de polimerización de la invención.

35 El procedimiento puede realizarse a temperatura elevada, por ejemplo hasta 60 a 80°C. Sin embargo se ha descubierto que el procedimiento procede suficientemente rápido a temperatura ambiente.

40 El procedimiento de polimerización de la invención se ha descubierto que proporciona polímeros de monómeros iónicos dipolares que tienen una capacidad de polidispersión (de peso molecular) inferior a 1,5, deducida por cromatografía de permeación en gel. Se han conseguido capacidades de polidispersión comprendidas en el intervalo entre 1,2 y 1,4. Las tasas de conversión conseguidas en el procedimiento son superiores al 90%, con frecuencia superiores al 95% o superiores. Es preferible que el procedimiento continúe hasta un nivel de conversión de por lo menos el 50%, o habitualmente, se consigue por lo menos el 70%.

45 Se cree que este procedimiento es la primera vez que se han formado polímeros de baja capacidad de polidispersión de monómeros de fórmula general I y dichos polímeros forman un aspecto adicional de la invención.

50 Dichos polímeros se preparan preferentemente por el procedimiento de polimerización con radicales libres del primer aspecto de la invención. Pueden utilizarse otras técnicas de polimerización controlada, por ejemplo los sistemas de transferencia del grupo NO tal como se describen en el documento WO-A-0018807, los sistemas catalíticos descritos en el documento WO-A-9958588, los sistemas que implican irradiación con luz visible, u otra radiación EM tal como la descrita en el documento WO-A-99/10387, la polimerización por transferencia de la cadena de fragmentación de adición del radical (RAFT) como se describe en Rizzardo, E. *et al.* ACS Symposium Series 2000, 768 278-296, utilizando compuestos (iniciadores) del tipo general Z-C=SSR o diseño macromolecular mediante intercambio de xantes (MADIX) tal como describe Bontevin, B. *J. Polym. Sci. PtA, Polym. Chem.*, 2000, 38(18), 3235-3243.

60 El producto polimérico del procedimiento de polimerización de la invención puede ser un producto útil como tal. Puede ser deseable desactivar o funcionalizar los grupos terminales, es decir los grupos $CR^{11}R^{12}R^{13}$ y/o X^2 . La presencia de dichos grupos en el polímero final puede proporcionar funcionalidad útil para las reacciones químicas posteriores. Por ejemplo pueden cuantificarse los sustituyentes de la amina terciaria en dichos grupos, pueden polimerizarse los grupos etilénicos y pueden curarse los grupos reticulables.

65 El producto polimérico puede ser un intermedio útil para formar copolímeros de bloque. Un producto polimérico con un solo grupo terminal X^2 puede utilizarse como iniciador en un segundo grupo o realizarse la etapa de polimerización por radicales por transferencia de átomos en presencia de un catalizador, y de monómero insaturado etilénicamente adicional. El producto será un copolímero de bloque del tipo A-B. El segundo bloque puede ser igual o, con más utilidad, una composición diferente a la del bloque A inicial. Los monómeros a partir de los cuales se forman el bloque A y bloque B pueden comprender el mismo componente pero en diferentes proporciones. Con más

ES 2 287 159 T3

frecuencia comprenden diferentes monómeros, aunque pueden incluir comonómeros convencionales. Un segundo bloque, añadido por ejemplo a un bloque A formado por monómero iónico dipolar, puede comprender monómero iónico o monómero no iónico. El monómero no iónico puede seleccionarse con el fin de proporcionar hidrofobia o control de la hidrofilia del copolímero de bloque. Los monómeros adecuados utilizados en una segunda etapa de polimerización viva pueden incluir monómeros de fórmula general V, definidos anteriormente. Los comonómeros pueden seleccionarse para proporcionar biodegradabilidad en los copolímeros de bloque.

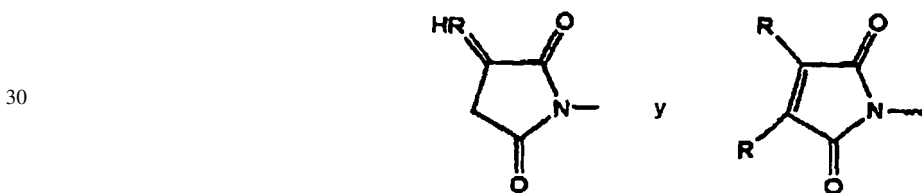
Puede producirse un copolímero de bloque del tipo A-B-A en el que el iniciador de la primera etapa de la polimerización viva era difuncional, generando un solo bloque B con dos grupos terminales X^2 (y una unidad procedente de la serie de reacciones del iniciador a lo largo del eje central). En la segunda etapa de polimerización viva, los bloques de A se añadirán a cada extremo del producto polimérico inicial. Alternativamente, pueden generarse copolímeros de bloque que presentan una estructura de tipo estrella a partir de un iniciador multifuncional en la primera etapa que produce un intermedio en estrella que tiene, en cada terminal, un grupo X^2 , a partir del cual se propaga la segunda etapa de polimerización.

Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un copolímero de bloque de tipo A-B o A-B-A en el que A y B son iguales o, preferentemente, diferentes, en el que por lo menos uno de entre A y B se forma a partir del monómero insaturado etilénicamente que incluyen un monómero iónico dipolar de fórmula general VI

20 YBX¹ VI

en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,

25



35

A es -O- o NR¹;

A¹ se selecciona de entre un enlace, (CH₂)_nA² y (CH₂)_n SO₃⁻ en el que n es 1 a 12;

40

A² se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO-NR¹, -NR¹-CO, O-CO-NR¹-, NR¹-CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o BX;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

50

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquilenos oxaalquilenos, o alquilenos (oligooxaalquilenos), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor; y

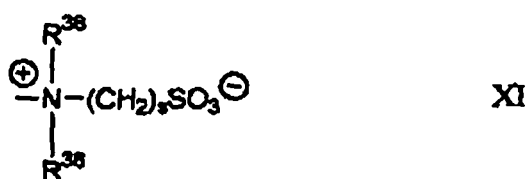
X¹ es un grupo híbrido.

55

En este aspecto de la invención, el grupo híbrido X¹ puede ser un grupo X tal como el definido en el primer aspecto de la invención. Alternativamente puede ser un ión dipolar en el que el anión comprende un grupo sulfato, sulfonato o carboxilato.

Una clase de iones bipolares son los grupos sulfatobetaínas, por ejemplo de fórmula general XI

60



65

en la que los grupos R³⁶ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y s es de 2 a 4.

ES 2 287 159 T3

Preferentemente los grupos R^{36} son iguales. Es preferible también que por lo menos uno de los grupos R^{36} sea metilo, y más preferible que los grupos R^{36} sean ambos metilo.

Preferentemente s es 2 ó 3, más preferentemente 3.

Alternativamente el grupo híbrido puede ser un grupo de aminoácido en el que el átomo de carbono alfa (al que se unen un grupo amino y el grupo de ácido carboxílico) se une mediante un grupo enlazador al eje central del polímero biocompatible. Dichos grupos pueden estar representados por la fórmula general XII



en la que A^7 es un enlace covalente, -O-, -S- o -NH-, preferentemente -O-,

R^{37} es un enlace de valencia (opcionalmente junto con A^7) o alcanediilo, -C(O)alquileo- o -C(O)NHalquileo, preferentemente alcanediilo y preferentemente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

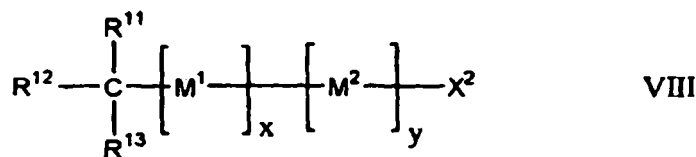
los grupos R^{38} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o dos de los tres grupos R^{38} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura heterocíclica con anillo fusionado que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo.

Alternativamente el ión dipolar puede ser una carboxi betaína $\text{-N}^\oplus(\text{R}^{39})_2(\text{CH}_2)_r\text{COO}^\ominus$ en la que los grupos R^{39} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo R_{1-4} y r es 2 a 6, preferentemente 2 ó 3.

En este aspecto de la invención puede ser el primer bloque formado que comprende el monómero iónico dipolar o el segundo bloque formado. Es preferible que uno de los dos o ambos bloques se formen por técnicas de polimerización libre, que consiste en que la población de polímeros debería tener una extensión de tamaños de bloques baja, y de polidispersión total de peso. Preferentemente ambos bloques se forman por polimerización de radicales por transferencia del átomo o grupo. Por lo menos una de las etapas de un procedimiento de dos etapas consiste en un procedimiento de polimerización según el primer aspecto de la invención, es decir la etapa en la que los monómeros insaturados etilénicamente incluyen el monómero iónico dipolar. En una polimerización en dos etapas que se realiza mediante una transferencia de radicales de átomo o grupo, el grupo o átomo transferido, como puede darse el caso, será el mismo en las dos etapas. El grupo transferible que es el grupo terminal del producto polimérico de la primera etapa se transfiere a un compuesto metálico de transición al inicio de la segunda etapa. Generalmente es conveniente utilizar el mismo catalizador. En algunas circunstancias, sin embargo, puede ser necesario utilizar un catalizador diferente, por ejemplo un compuesto o ligando metálico de transición diferente, o ambos, si el medio en la segunda etapa de la polimerización es muy diferente del de la primera etapa. Por ejemplo, cuando los monómeros en la segunda etapa requieren la selección de un disolvente diferente para solubilizar los componentes, puede seleccionarse un catalizador diferente. Por consiguiente puede ser necesario aislar el polímero intermedio de la etapa uno procedente del catalizador, antes de proporcionar la mezcla de reacción para la etapa dos. Los métodos de separación adecuados implican, por ejemplo, técnicas cromatográficas tales como la permeación en gel o la precipitación, etc. Preferentemente, sin embargo el producto de la etapa uno, en su totalidad, forma parte de la mezcla de reacción para la etapa dos.

El polímero intermedio producido por el procedimiento del primer aspecto de la invención puede ser un producto comercial útil por derecho propio, por ejemplo con utilidad como iniciador para polimerizaciones de radical de transferencia de grupo o átomo. Alternativamente los grupos de terminación procedentes del iniciador pueden someterse a reacciones de modificación para introducir funcionalidades útiles tales como grupos iónicos y/o grupos insaturados etilénicamente.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un polímero nuevo de fórmula VIII



en la que X^2 se selecciona de entre el grupo constituido por Cl, Br, I, OR^{10} , SR^{14} , SeR^{14} , $\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{14})_2$, $\text{O-N}(\text{R}^{14})_2$ y $\text{S-C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, en las que R^{10} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono en el que cada uno de los

ES 2 287 159 T3

átomos de hidrógeno puede sustituirse independientemente por haluro, R^{14} es arilo o un grupo alquilo C_1-C_{20} lineal o ramificado, y en las que un grupo $N(R^{14})_2$ está presente, los dos grupos R^{14} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos; y

5 R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_8 , $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $COCl$, OH , CN , alquenilo C_2-C_{20} , alquenil oxiranil C_2-C_{20} , glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, aralquenilo, alquilo C_1-C_6 en los que de 1 a todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno, y alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alcoxi C_1-C_4 , arilo, heterociclilo, $C(=O)R^{15}$, $C(=R)NR^{16}R^{17}$, $-CR^{12}R^{13}X^2$, oxiranilo y glicidilo;

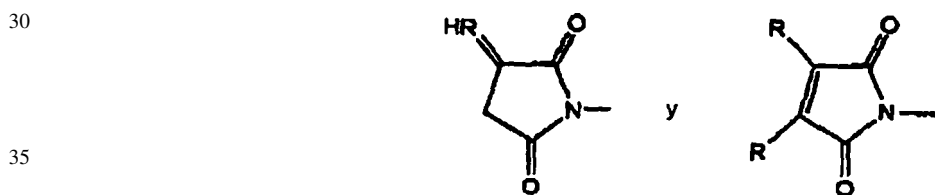
10 en la que R^{15} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxi) en los que cada grupo alcoxi tiene 1 a 5 átomos de carbono, ariloxi o heterocicliloxi cualquiera de cuyos grupos pueden tener sustituyentes seleccionados de entre grupos alcoxi opcionalmente sustituido, oligoalcoxi, amino (incluyendo mono- y dialquilamino y trialquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcocarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) y hidroxilo; y R^{16} y R^{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbonos cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcocarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo, o R^{16} y R^{17} pueden estar unidos para formar un grupo alquileno de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos;

20 de manera que no más de dos de entre R^{11} , R^{12} y R^{13} son H;

M^1 es el resto de un monómero iónico dipolar de fórmula general I



25 en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,



A es -O- o NR^1 ;

40 A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3-$ en el que n es 1 a 12;

A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 , - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

45 R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

50 B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquileno oxaalquileno, o alquileno (oligooxaalquileno), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor; y

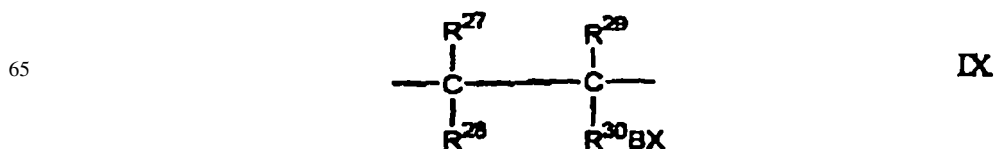
X es un fosfato de amonio, fosfonio o sulfonio grupo híbrido del éster fosfonato.

55 x es de 2 a 500;

M^2 es el resto de un comonómero insaturado etilénicamente polimerizable con el monómero iónico dipolar; e

60 y es de 0 a 500.

En un polímero preferido de este aspecto en la fórmula general VIII, M^1 preferentemente presenta la fórmula IX



ES 2 287 159 T3

en la que

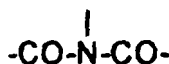
R^{27} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y los grupos CO OR² en el que R² es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5 R^{28} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{29} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y grupos CO OR², con la condición de que R^{27} y R^{29} no sean ambos CO OR²;

10 R^{30} se selecciona de entre un enlace, un grupo CH₂A² en el que A² se selecciona de entre un enlace, -O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NR¹-, -NR¹-CO-, -O-CO-NR¹- y -NR¹-CO-O, un grupo -COA- en el que A es -O- o NR¹, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o BX, y un grupo -C₆H₄-A¹ en el que A¹ es (CH₂)_nA², un enlace o (CH₂)_nSO₃, o

15 R^{30} y R^{28} o R^{30} y R^{29} pueden unirse para formar un grupo



20 en el que el átomo de N se une a B;

y B y X son como se definieron anteriormente.

25 En el polímero de fórmula general VIII, M² es preferentemente el resto de un monómero de fórmula general X como se ha descrito anteriormente. El grupo M², procedente de dicho monómero presentará la fórmula general

$-\text{C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32}-\text{C}(\text{R}^{33})\text{R}^{34})$, en el que R³¹ a R³⁴ tienen los mismos significados que en la fórmula general X.

30 En el polímero de fórmula general X, R¹¹, R¹² y R¹³ así como X² tienen los significados preferidos asignados a los respectivos grupos en el iniciador descrito anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención. De este modo X² es preferentemente halógeno, más preferentemente Cl o Br. Preferentemente no más de uno de entre R¹¹, R¹² y R¹³ es hidrógeno, más preferentemente ninguno es hidrógeno.

35 En la fórmula general VIII los restos de M² se dispersan al azar entre los restos de M¹.

En la invención, el peso molecular controlado, la composición y las estructuras de estos diversos polímeros producto dan lugar a niveles deseables de control en las propiedades de los polímeros. Por ejemplo, el aporte de bloques de unidades de sustancialmente homopolímero procedentes de monómero iónico dipolar se cree que proporciona la deseable humectabilidad y/o lubricación. En los copolímeros o polímeros de bloque AB formados utilizando iniciadores oligoméricos tales como los basados en oligo(óxidos de alquileo), el aporte de bloques largos de unidades hidrófobas es probable que formen dominios discretos. Los dominios de composición muy hidrófila y muy hidrófoba pueden servir para controlar las propiedades del polímero, tales como las interacciones con otros componentes en un sistema deseado, especialmente para la absorción y liberación controlada de fármacos u otros compuestos activos, y para proporcionar espontáneamente estructuras autoacoplables tales como recubrimientos, vesículas o micelas que tienen dominios de naturaleza hidrófila y dominios de naturaleza hidrófoba. Éstos pueden ser útiles para controlar la absorción y liberación o la solubilidad de compuestos biológicamente activos tales como productos farmacéuticos. Pueden formarse vesículas, con capas o núcleos deshidratados o hidrófobos y exteriores iónicos dipolares en medios acuosos. La capa iónica bipolar externa debería proporcionar buena biocompatibilidad, por ejemplo resistencia a la fagocitosis cuando se administra *in vivo*. Esto puede ser un dispositivo de liberación del fármaco útil, por consiguiente.

La invención se ilustra con mayor detalle en los ejemplos y en las figuras adjuntas.

Las Figuras 1 y 2 son diagramas de la cinética de reacción del Ejemplo 1;

55 la Figura 3 es el espectro RMN ¹H del polímero producido en el Ejemplo 1;

las Figuras 4 y 5 son diagramas de la cinética de reacción del Ejemplo 3;

60 las Figuras 6 y 7 son los espectros RMN ¹H del copolímero de bloque producido en el Ejemplo 4 a pH 9 y 3, respectivamente;

la Figura 8 es un espectro RMN ¹H del copolímero de bloque producido en el Ejemplo 24 a dos pH como se describe en el Ejemplo 30;

65 la Figura 9 presenta el espectro RMN ¹H y las fórmulas químicas para el iniciador, monómero y polímero del Ejemplo 31;

ES 2 287 159 T3

la Figura 10 presenta la RMN ¹H durante el proceso de polimerización del Ejemplo 31;

la Figura 11 indica las concentraciones de carga del fármaco en el Ejemplo 58; y

5 la Figura 12 indica las concentraciones de carga del fármaco en el Ejemplo 58.

Ejemplo 1

Homopolimerización de MPC (1) mediante ATRP en agua

10

Haciendo referencia a la Figura 1, un protocolo típico para la polimerización controlada de 1 por ATRP acuoso es el siguiente. Se sintetizó un iniciador ATRP soluble en agua (OEGBr, 413 mg, 0,67 mmoles, 1 equiv.) según describió anteriormente E. J. Ashford, V. Naldi, R. O'Dell, N. C. Billingham y S. P. Armes, *Chem. Commun.*, 1285, 1999 y se disolvió en agua desionizada, doblemente destilada (10 ml). Después de purgar con nitrógeno durante 30 min. se añadieron el catalizador Cu(I)Br (96 mg, 0,67 mmoles, 1 equiv.) y ligando de bipyridina (bpy) (208 mg, 0,13 mmoles, 2 equiv.) a la solución agitada bajo una corriente de nitrógeno.

15

Se añadió a continuación monómero 1 (2 g, 6,7 mmoles, 10 equiv.) en forma sólida a la mezcla de reacción en nitrógeno. La mezcla de reacción se transformó inmediatamente en verde oscura y progresivamente más viscosa. Se observaron típicamente exotermas entre 2 y 4°C, lo que indica que se estaba produciendo la polimerización. Una vez terminada la reacción el homopolímero 1 resultante se precipitó en THF, se volvió a disolver a continuación en agua y se pasó a través de una columna de sílice para eliminar el catalizador ATRP residual.

20

Se realizaron polimerizaciones adicionales a diferentes concentraciones y relaciones de monómero e iniciador. En todos los casos el ATRP de 1 en agua fue rápido: exotermas de aproximadamente 3°C se observaron y rendimientos casi cuantitativos (>96%) se obtuvieron en 10 minutos a 20°C y 17% en peso de concentración de monómero. A una concentración de monómero mayor (40% en peso) los rendimientos superiores al 96% se obtuvieron en 3 minutos. Sin embargo, las polidispersiones fueron un poco mayores entre 1,23 y 1,45, lo que indica alguna pérdida de control en estas condiciones.

25

Diagrama cinético semilogarítmico para la homopolimerización de 1

Condiciones: [monómero] = 17% en peso, [iniciador] = 24 mM; pH 7; relación molar de monómero: iniciador: cobre(I): bpy fue 28: 1: 1: 2, 20°C) es lineal para el primer 50% de la polimerización (véase la Figura 1). A conversiones mayores se observa un comportamiento no lineal, lo que indica que la concentración de radical del polímero no es ya constante. Por otra parte, la evolución del peso molecular con conversión es muy lineal hasta el 95% de conversión (véase la Figura 2).

30

Se evaluaron las distribuciones de peso molecular utilizando GPC (solución de NaCl 1,0 M con tampón Trisma 50 mm, columna Superdex 200, patrones PEO, detector RI). La cinética de la polimerización se controló por espectroscopia de RMN ¹H comparando las integrales en el pico debidas a las señales del monómero de vinilo (a δ 5,5 y 5,9) para las del eje central de metacrilato (a δ 0,5 a 1,1) (véase la Figura 3).

35

El análisis GPC indica distribuciones de peso molecular unimodales, estrechas, con polidispersiones (Mw/Mn) de alrededor de 1,1 a 1,45 (véase la Tabla 1). Se utilizó iniciador como "grupo final" para determinar los grados de polimerización de los homopolímeros por espectroscopia de RMN ¹H (véase la Tabla 1). En estos cálculos se supone que la eficacia del iniciador es 100%, la transferencia de la cadena es despreciable y que cada cadena de polímero contiene un fragmento oligo(etilenglicol). Esta última suposición se confirmó mediante el experimento siguiente. Una solución acuosa de poli1 (grado de polimerización = 20) se precipitó en THF, que es un buen disolvente del iniciador a base de oligo(etilenglicol). No se detectó por RMN ningún cambio en el grado de polimerización del homopolímero precipitado, lo que confirmó que todos los grupos iniciadores estaban unidos por enlace covalente a las cadenas de polímero, como era de esperar. Para este ejemplo se seleccionaron únicamente como objetivo grados de polimerización relativamente bajos, en parte debido a los límites de exclusión conocidos de la columna GPC de la invención.

45

Ejemplo 2

Homopolimerización de MPC mediante ATRP en metanol

Se investigó también la viabilidad de la polimerización de 1 en metanol a 20°C. Se produjo ATRP bien controlado mucho más lentamente en estas condiciones, con conversiones de solamente 70% después de 4 h. El análisis GPC acuoso indicó una polidispersión final de 1,12 a una concentración de monómero de 17% en peso. Sin embargo, se prefiere ATRP en medio acuoso ya que se consiguen rendimientos muy altos mucho más eficientemente (Tabla 1).

50

55

Tabla 1: Resumen de condiciones de síntesis, datos de peso molecular y conversiones para la homopolimerización del monómero (1) a base de fosforilcolina mediante ATRP a 20°C en agua o metanol

Disolvente	[Monómero] (% en peso)	[Iniciador] (mM)	Dp teórico	Dp ^a experimental	M _n ^b experimental	M _w /M _n ^c	Conversión (%)
H ₂ O	17	0	c	c	c	c	53 ^c
H ₂ O	17	67	10	11	4.710	1,18	>96
H ₂ O	17	40	17	18	6.900	1,28	>96
H ₂ O	40	222	10	10	4.230	1,23	>96
H ₂ O	40	111	20	20	7.550	1,39	>96
H ₂ O	40	73	30	29	10.720	1,45	>96
MeOH	17	67	10	11	3.800	1,12	>96
MeOH	40	73	30	29	8.640	1,41	>96

^a De la espectroscopia de RMN ¹H (véase el texto para detalles).

^b Del análisis GPC acuoso.

^c Ésta fue una polimerización espontánea sin iniciador, por lo tanto no pudo calcularse un Dp teórico.

La conversión citada se midió a las 5 h. Se superaron los límites acuosos de la columna de GPC, proporcionando análisis cuantitativo sin significado.

Ejemplo 3

Homopolimerización de MPC en H₂O mediante ATRP utilizando metanol como codisolvente

5 Se cargó un matraz de 100 ml de fondo redondo de dos bocas con OEG-Br, CuCl y biperidina. Se añadió agua (8,0 ml) y se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se disolvió el monómero 1 (2,0 g) en metanol desgasificado (2,0 ml), se añadió a la solución de reacción y el matraz se selló con un tapón de caucho. La mezcla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno seco durante la polimerización. La relación molar de [1]:[Cu-Cl]:[biperidina]:[iniciador] utilizada en este caso fue 20:1:2:1, es decir la D_p diana fue 20.

10 Un diagrama de $\ln([M]_0/[M])$ frente al tiempo de homopolimerización de HEMA-PC a 20°C. $[HEMA-PC]_0 = 0,67$ M; $[OEG_{350}-Br]_0 = 0,033$ M; $[CuCl]_0 = 0,033$ M; $[biperidina]_0 = 0,066$ M; H₂O = 8,0 ml, MeOH = 2,0 ml fue lineal y pasaba por el origen, lo que demuestra que la concentración de radical continuó constante en la escala de tiempo de la polimerización, véase la Figura 4. Los valores de M_n experimentales obtenidos a partir de RMN ¹H coincidieron bien con la línea teórica, véase la Figura 5 (mismas condiciones). Las polidispersiones continuaron siendo bajas en toda la polimerización ($M_w/M_n \leq 1,3$) que es indicador de una polimerización libre. En resumen, puede utilizarse metanol como codisolvente para 1 lo que permite que este monómero se manipule convenientemente como solución, en lugar de cómo sólido. Si el contenido en metanol es relativamente bajo (en este caso 20% vol.) no parece que exista ningún efecto perjudicial sobre la velocidad de polimerización.

TABLA 2

Datos cinéticos para la homopolimerización de HEMA-PC mediante ATRP en una mezcla metanol/agua 20:80 a 20°C

25 Las condiciones fueron: $[HEMA-PC] = 0,67$ M, $[OEG-Br] = 0,033$ M, $[CuCl] = 0,033$ M, $[biperidina] = 0,066$ M, H₂O = 8,0 ml, MeOH = 2,0 ml.

n°	Tiempo (min.)	Conv. (%)	Mn (teórico)	Mn (RMN)	Mw/Mn
1	0,5	4	259	291	1,14
2	1	8	466	437	1,17
3	2	13	768	728	1,19
4	5	35	2.060	1.770	1,21
5	10	61	3.590	3.160	1,22
6	20	86	5.070	4.410	1,26
7	35	99	5.810	5.180	1,31

Ejemplo 4

45 *Formación del copolímero MPC-NaVBA con dibloque AB mediante ATRP*

Los copolímeros dibloque basados en 1 pueden sintetizarse también mediante ATRP acuoso. Por ejemplo, se homopolimerizó 4-vinilbenzoato sódico (NaVBA) (0,5 g, 3,4 mmoles) ($[NaVBA]=13\%$ en peso, $[I]=20$ mm, $D_p=46$) hasta alto rendimiento (>90%) en agua (3,5 ml) a pH 11 y 20°C utilizando OEGBr como iniciador, como describió previamente X. S. Wang, R. A. Jackson y S. P. Armes, *Macromolecules*, 2000, **33**, 255.¹³ A este monómero 1 puntual (1,0 g, 3,4 mmoles) se añadió como sólido a esta solución de reacción ($[I]=22\%$ en peso, $[I]=20$ mm, D_p teórico=46) para formar un copolímero dibloque.

55 Los estudios por RMN ¹H indicaron que el copolímero de bloque comprendía aproximadamente 55% mol de NaVBA, D_p teórico (NaVBA)=46, $D_p(1)=37$, véase la Figura 6. Este copolímero de bloque se disolvió molecularmente en agua a pH 7, pero formó agregados micelares reversiblemente en la adición de ácido (pH 3), véase la Figura 7. Los estudios dinámicos de barrido de luz indicaron una distribución de tamaño bimodal, teniendo la mayor parte de la población un diámetro de micelas de intensidad media de 190 nm. Los estudios por RMN ¹H de estas micelas en mezclas de DCl/D₂O confirmaron que los restos de ácido 4-vinilbenzoico formaban los núcleos de las micelas deshidratadas y los restos a base de fosforilcolina formaban las coronas de las micelas, como era de esperar. Debe esperarse que dichas micelas actúen como nanopartículas “furtivas” para las aplicaciones biomédicas *in vivo*, ya que la capa externa de fosforilcolina minimizaría la adsorción de proteínas y por consiguiente impiden la fagocitosis.

65

ES 2 287 159 T3

Ejemplo 5

Formación del copolímero MPC-HEMA con dibloque AB mediante ATRP

- 5 Se polimerizó 1 (2,0 g, 6,7 mmoles) en agua (10 ml) tal como se describe para la homopolimerización ([I]=17% en peso, [I]=34 mm, D_p teórico=20), pero después de 12 min. (98% de conversión) se añadió una solución desgasificada de HEMA (metacrilato de 2-hidroxietilo) (0,88 g, 6,7 mmoles) en metanol (5 ml) para proporcionar una composición de la solución de reacción de agua:metanol 67:33 ([HEMA]=6% en peso, [I]=23 mm, D_p teórico=20). La conversión total para la polimerización había alcanzado más del 98% 1 h. después de la adición del segundo monómero. El grado de polimerización existente fue 19 para cada bloque ((1), HEMA) según se interpretó por espectroscopia de RMN 1H .

Ejemplo 6

- 15 *Formación del copolímero MPC-HEMA con dibloque AB mediante ATRP directamente en una mezcla disolvente $H_2O:MeOH$*

- 20 Copolimerización de bloque de 1 con HEMA. Se polimerizó 1 (4,1 g, $1,35 \times 10^{-2}$ moles) en primer lugar en 10,0 ml de una mezcla de metanol/agua 50/50 vol/vol de modo que las relaciones molares de [1]:[OEG-Br]:[CuCl]:[bipiridina] fueron 10:1:1:2. Después de 150 min., la conversión del monómero fue del 100%, y el homopolímero obtenido tenía una polidispersión baja ($M_w/M_n = 1,19$) con un M_n de 3.000. Se añadió a continuación HEMA (3,54 g, $2,7 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 20) a la solución acuosa de polimerización. Después de 24 h., se obtuvo un copolímero dibloque con una conversión en monómero básicamente del 100%. El M_n del copolímero se calculó mediante análisis del grupo final utilizando análisis RMN 1H . El análisis GPC no fue posible en este caso porque el copolímero formó micelas en el agua.

25

Ejemplo 7

Formación del copolímero MPC-OEGMA con dibloque AB mediante ATRP

- 30 Se preparó otro copolímero de bloque de modo similar al del Ejemplo 4, en primer lugar se polimerizó 1 (2,0 g, 6,7 mmoles) en agua (10 ml) como se ha descrito anteriormente ([I]=17% en peso, [I]=34 mm, D_p teórico=20) y a los 11 min. (conversión del 97%) se añadió una solución desgasificada de OEGMA (metacrilato de oligoetilenglicol) (2,87 g, 6,7 mmoles) en agua (2 ml) ([OEGMA]=19% en peso, [I]=28 mm, D_p teórico=20). 20 min. después de la adición del segundo monómero se utilizó espectroscopia RMN 1H para calcular una conversión total de más del 98% para el copolímero dibloque y un grado de polimerización de 20 para cada bloque. El análisis GPC acuoso proporcionó un M_n de 8.750 y una M_w/M_n de 1,30 para el homopolímero (1) y un M_n de 12.900 y una M_w/M_n de 1,34 para el dibloque.

35

Ejemplo 8

- 40 *Formación del copolímero OEGMA-MPC con dibloque AB mediante ATRP*

- 45 Se polimerizó OEGMA (5,03 g, $1,2 \times 10^{-2}$ moles) en primer lugar en agua (10 ml) en las condiciones siguientes: [OEGMA]:[OEG-Br]:[CuCl]:[bipiridina] = 20:1:1:2; D_p diana=20. Tras 20 min., la conversión del monómero alcanzó el 100% con $M_n=8.600$ y $M_w/M_n=1,19$, interpretada por GPC acuoso. Se añadió a continuación 1 en forma sólida (3,56 g, $1,2 \times 10^{-2}$ moles; D_p diana=20) a la solución de OEGMA de polimerización. Básicamente se consiguió el 100% de conversión del monómero después de 60 min., indicada por espectroscopia de RMN 1H (sin dobles enlaces de vinilo residuales). Tras el lavado y aislamiento, se obtuvo un copolímero dibloque ($M_n = 15.000$) con una polidispersión relativamente baja ($M_w/M_n \sim 1,4$).

Ejemplo 9

Formación del copolímero MPC-DMAPS con dibloque AB mediante ATRP

- 55 También puede copolimerizarse 1 en bloque con DMAPS (hidróxido de [2-(metacriloiloxi)etil] dimetil (3-sulfofopropil) amonio). Se homopolimerizó 1 (4,0 g, $1,35 \times 10^{-2}$ moles) en primer lugar en agua (10 ml); [1]:[OEG-Br]:[CuCl]:[bipiridina]=20:1:1:2, D_p diana=20. Después de 120 min., la conversión del monómero fue del 100%, y el homopolímero obtenido ($M_n=6.200$) tenía una polidispersión baja ($M_w/M_n=1,20$). Se añadió a continuación monómero DMAPS (3,8 g, $1,35 \times 10^{-2}$ moles, $D_p=20$) a la solución acuosa de polimerización. Después de 21 h., se obtuvo un copolímero de bloque con un M_n de 12.000 y una polidispersión de 1,27.

60

Ejemplos 10 a 15

Formulación de copolímero con dibloque AB con otro comonómeros

- 65 Se polimerizó más MPC utilizando la técnica general para copolímeros de bloque AB en las condiciones indicadas en la Tabla 5 y con monómeros de hidrofobia variable. En la tabla se presentan el tipo de comonómero, la proporción y el grado deseado de polimerización. El alcance de la conversión después del tiempo de reacción especificado así como el peso molecular medio en número (por RMN) se presentan también en la tabla.

ES 2 287 159 T3

TABLA 3

Síntesis de MPC basada en copolímeros dibloque vía polimerización estadística

5 ATRP [MPC] = 0,67 M, [OEG-Br] = 0,067 M, [CuBr] = 0,067 M, [bipiridina] = 0,135 M, MeOH = 10 ml, T = 20°C

Ejemplo nº	Comonómero	MPC en el copolímero (% mol)	Diana D _p	Tiempo (h.)	Conversión (%)	Mn (cal.)	Minutos (RMN)
10	HEMA	10	10:90	6	>99	15.000	13.000
11	nBuMA	10	10:90	7	>99	16.000	15.000
12	nBuMA	17	10:50	5	>99	10.000	8.500
13	HPMA	10	10:90	23	>99	16.000	14.000
14	HPMA	17	10:50	21	>99	10.000	9.500
15	DHPMA	33	10:20	72	>99	6.200	6.000

nBuMA = metacrilato de n-butilo

HPMA = metacrilato de hidroxipropilo

DHPMA = metacrilato de dihidroxipropilo

Ejemplos 16 a 18

Síntesis adicional del bloque AB en mezclas de agua/metanol

Se llevaron a cabo ejemplos adicionales de copolimerizaciones de bloque AB de MPC como bloque A utilizando el procedimiento ATRP en las condiciones generales indicadas en el encabezamiento a la Tabla 4. En la Tabla 4 se presentan los comonómeros para el segundo bloque y los niveles relativos, así como el tipo de disolvente, los tiempos de reacción, el producto y las características del homopolímero intermedio y algunas de las polidispersiones.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 4-Síntesis de MPC basada en copolímeros dibloque mediante ATRP

[MPC] = 0,67 M, [OEG-Br].[CuCl]:[bipiridina] = 1:1:2, T = 20°C; MPC se polimerizó en primer lugar en todos los casos.

Comonomero	MPC en el copolímero (% mol)	D _p diana	Disolvente	Tiempo para 100% de conversión		M _n (AGPC)			M _w /M _n	
				Homopolímero MPC (min.)	Copolímero dibloque (h.)	Homopolímero MPC	Copolímero dibloque	Homopolímero MPC	Copolímero dibloque	
DHPMA (Ej. 16)	33	10:20	MeOH:H ₂ O (50:50)	105	24	2.900	-	1,18	1,43	
HEMA (Ej. 17)	33	10:20	MeOH:H ₂ O (50:50)	150	24	3.000	-	1,19	-	
DMAEMA (Ej. 18)	50	20:20	H ₂ O	100	20	5.900	9.000	1,20	1,42	

DMAEMA = metacrilato de dimetilaminoetilo

ES 2 287 159 T3

Ejemplo 19

Copolímero tribloque ABC de MPC y HEMA

5 Se sintetizó un copolímero tribloque con MPC formando los primer (A) y tercer (C) bloques de homopolímero, utilizando OEGBr como iniciador en un disolvente agua:metanol 50:50. Se utilizó MPC en una cantidad para proporcionar un D_p diana para cada bloque de 10. El monómero utilizado para preparar el bloque B de homopolímero fue 2-hidroxietilmetacrilato que se utilizó en una cantidad para proporcionar un D_p diana de 20. Se observó que aproximadamente el 100% de conversión para el primer bloque se producía en 1,5 horas, para el segundo en aproximadamente 2,5
10 horas y para el tercero en aproximadamente 18,5 horas. El M_n calculado para A, AB y ABC fueron respectivamente, 3.000, 5.600 y 8.500, mientras que los valores de M_n medidos (por RMN) fueron 2.900, 5.500 y 8.420.

Ejemplos 20 y 21

15 *Iniciador difuncional oligomérico*

Se utilizó un inhibidor difuncional, un óxido de polipropileno con dos sustituyentes de bromo terminal (PM aproximadamente 2.000), para formar dos polímeros, que llevan a cabo cada uno un procedimiento ATRP de una sola etapa con un solo monómero, que es MPC (1) y utilizando metanol como disolvente. El procedimiento se llevó a cabo
20 utilizando 1 0,67 M, el compuesto de metal de transición CuCl 0,067 M, biperidina 0,135 M e iniciador suficiente para proporcionar un polímero con un grado de polimerización de cada bloque de polímero MPC de 10, para el ejemplo 20, y un grado de polimerización de 20 para los ejemplos 21. Los M_n calculados para los dos ejemplos fueron 7.940 y 13.900, respectivamente. El tiempo para aproximadamente el 100% de las conversiones fueron, respectivamente 1,5 y 2 horas, mientras que los valores medidos de M_n fueron de 7.520 y 11.600, respectivamente.

25 Ejemplos 22 a 29

La Tabla 6 describe las condiciones y resultados para la síntesis de una variedad de copolímeros dibloque MPC-DMAEMA y MPC-DEAEMA por ATRP metabólico. Las condiciones de reacción fueron $[MPC] = 2,02 \text{ M}$ (6,0 g en
30 10 ml de metanol), $[MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[biperidina] = 30:1:1:2$, $T = 20^\circ\text{C}$; se polimerizó MPC en primer lugar en todos los casos seguido de DMAEMA solo (o DEAEMA). Se consiguió casi la conversión completa del monómero después del tiempo indicado en la Tabla 6 para el dibloque, indicada por la espectroscopia de RMN ^1H (sin dobles enlaces de vinilo residuales). Se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se pasó a través de una columna de sílice para eliminar el catalizador de ATRP residual. Tras la evaporación del disolvente, se secaron los productos al vacío a
35 temperatura ambiente.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

EJEMPLOS 22 a 29:**Tabla 6: Datos de la polimerización de los copolímeros dibloque MPC-DMAEMA o DEAEMA en metanol**

Ej. nº	Comonómero	MPC en copolímero (% mol)	D _p diana	[Amina] (M)	Tiempo para conversión > 99%		M _n (AGPC)		M _w /M _n	
					HOMO MPC (min.)	Dibloque MPC (h.)	HOMO MPC(a)	Dibloque MPC(b)	HOMO MPC	Dibloque MPC
22	DEA	50	20:20	1,35	180	20	6.200	14.000	1,15	1,22
23	DEA	33	10:20	1,35	180	21	3.500	11.000	1,17	1,29
24	DEA	50	30:30	2,02	130	20	10.000	21.000	1,18	1,30
25	DEA	33	30:60	4,04	130	22	11.000	31.000	1,19	1,29
26	DEA	23	30:100	6,73	130	23	11.000	43.000	1,19	1,28
27	DMA	50	30:30	2,02	120	20	11.000	22.000	1,16	1,27
28	DMA	33	30:60	4,04	120	24	10.000	34.000	1,15	1,29
29	DMA	23	30:100	6,73	120	48	11.000	46.000	1,18	1,32

DMA = dimetilaminoetilmetacrilato

DEA = dietilaminoetilmetacrilato

AGPC = cromatografía de permeación en gel acuoso

ES 2 287 159 T3

Ejemplo 30

Micelización reversible provocada por pH para el polímero del Ejemplo 24

5 Se obtuvieron micelas con núcleos de DEAEMA mediante ajuste cuidadoso del pH de la solución. Se disolvieron los copolímeros dibloque MPC-DEAEMA en DCI diluido o NaOD a 20°C para producir una solución de copolímero 1,0% p/v con un pH final de 1,37 a 8,68 respectivamente. La Fig. 8 presenta los espectros por RMN de protón obtenidos por el copolímero dibloque MPC-DEAEMA a pH 1,37 y 8,68 respectivamente.

10 La adición cuidadosa de DCI diluido a la solución de copolímero dibloque MPC-DEAEMA produjo un pH final de 1,37. Por lo tanto este copolímero se disolvió molecularmente en la solución acuosa diluida a pH 1,37 y 20°C, ya que tanto los bloques MPC como DEAEMA son hidrófilos en estas condiciones. Puede caracterizarse por espectros RMN de protón en la Fig. 8a, en la que la resonancia a δ 1,25 y δ 3,4 ppm que se asignó a los protones residuales de DEA se presentan.

15 Comparando la Figura 8, resulta evidente que las señales debidas a los restos de DEAEMA a δ 1,25 y δ 3,4 ppm casi han desaparecido, lo que indica una movilidad muy inferior y una solvatación disminuida para este bloque. Por otra parte, las señales debidas al bloque MPC a δ 4,0 y δ 3,5 ppm son todavía destacadas, lo que indica que este bloque forma la corona micelar solvatada. Las micelas que comprenden núcleos de DEAEMA y corona de MPC se formaron como era de esperar a pH 8,68 o superior.

El automontaje fue completamente reversible: la adición de ácido produjo la disolución micelar instantánea.

Ejemplo 31

Macromonomero a base de MPC por ATRP (acuoso) utilizando un iniciador funcional

25 Se cargó un matraz de 100 ml de fondo redondo de dos bocas con iniciador 1 funcional de vinilo (mostrado en la Figura 9), Cu(I)BrI y biperidina. Se añadió agua (10,0 ml) y se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se añadió monómero MPC (2,0 g) a la solución de reacción y se selló el matraz con un tapón de caucho. La mezcla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno seco y a 20°C durante la polimerización. La relación molar de [MPC]:[iniciador]:[CuBr]:[biperidina]: utilizada en este caso fue 10:1:1:2, es decir la Dp diana fue 10.

35 La Tabla 7 indica los valores M_n y M_w establecidos para la mezcla de reacción después de varios periodos de reacción y a la terminación de la polimerización.

nº	Tiempo (min.)	Conv. (%)	M_n (teórico)	M_n (RMN)	M_w/M_n
1	1	25	770	730	1,22
2	2	33	1.000	960	1,23
3	5	39	1.200	1.100	1,23
4	10	54	1.700	1.600	1,24
5	30	81	2.500	2.100	1,25
6	60	86	2.900	2.400	1,26
7	120	99	3.100	2.500	1,27

50 La Fig. 9 presenta los espectros por RMN ^1H del iniciador, monómero utilizado en el proyecto y el polímero obtenido aquí. Como puede observarse en la Fig. 10 que presenta los espectros RMN ^1H durante la polimerización, el área del pico del polímero a δ 1 ppm aumentó gradualmente con el tiempo mientras que el área del pico debida a las señales de vinilo monómero entre δ 5,5 y 6,0 ppm disminuyó con el tiempo. Los picos de acetato de vinilo del iniciador a δ 5 y δ 4,75 ppm debidos a $\text{CH}_2=$ y a los picos a δ 7,1 ppm corresponden a $=\text{CH-O-}$ mantenido en el procedimiento de polimerización.

55 Las trazas de GPC acuoso del polímero final y del polímero intermedio obtenidas indican los picos correspondientes al poliMPC y los picos del monómero MPC residual. El pico del monómero desapareció cuando la conversión del monómero alcanzó más del 99 por ciento, sugiriendo la conversión completa del monómero.

Ejemplo 32

Polimerización de un polímero Cuatro estadístico mediante ATRP

65 Se adoptó un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 27, excepto que para el polímero cuatro estadístico $\text{MPC}_{0,30}\text{nBuMA}_{0,50}\text{HPMA}_{0,15}\text{TMSPPMA}_{0,05}$ todos los monómeros se añadieron conjuntamente al principio de la polimerización. TMSPPMA es trimetoxisililpropilmetacrilato. La concentración de MPC fue 2,02 M y las proporciones

ES 2 287 159 T3

se dan en moles. La concentración de OEG-Br fue $6,73 \times 10^{-2}$ y [OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] es 1:1:2. La D_p diana es 100. La RMN después de la terminación de la polimerización no indicaba ningún comonomero residual (ausencia de señales de vinilo entre δ 5,0 y 6,5 ppm). No fue posible el análisis GPC con este polímero debido a la presencia de los grupos sililo reactivos.

5

Ejemplo 33

Formación del copolímero AB-dibloque MPC-DMAME mediante ATRP

10 MPC se copolimerizó en bloque con el derivado cuaternario de cloruro de metilo de DMA (DMAME). MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) se homopolimerizó en primer lugar en una mezcla disolvente (2 ml de metanol + 8 ml de agua); [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 30:1:1:2, D_p diana = 30. Después de 60 min., la conversión del monómero alcanzó >99%, y el homopolímero MPC obtenido tenía una polidispersión baja ($M_w/M_n < 1,20$). El monómero DMAME (4,16 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 30) se añadió a continuación a la solución de polimerización. Después de 46
15 h., se obtuvo un copolímero de bloque con una conversión de monómero de más del 99%, indicada por espectroscopia de RMN 1H (sin dobles enlaces de vinilo residual a δ 5,5-6,0 ppm).

Ejemplo 34

20 *Formación del copolímero AB-dibloque MPC-DMABZ mediante ATRP*

Se preparó otro copolímero de bloque de modo similar al del Ejemplo 33, en primer lugar se homopolimerizó MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en 10,00 ml de una mezcla metanol/agua 20/80 vol/vol de modo que las relaciones molares de [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] fueron 30:1:1:2 con una D_p diana = 30, a los 60 min. (99% de conversión de monómero) se añadió a continuación un derivado de cloruro de bencilo desgasificado de monómero [DMABZ] de DMA (5,71 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 30) a la solución acuosa de polimerización. 50 horas después de la adición del segundo monómero, se utilizó espectroscopia de RMN 1H para determinar una conversión total de más del 96% para el copolímero dibloque.

30 Ejemplo 35

Formación del copolímero AB-dibloque PSSNa-MPC mediante ATRP

Se polimerizó en primer lugar de forma típica el 4-estirensulfonato sódico (SSNa), de la forma siguiente: se disolvió el monómero SSNa (4,17 g) en un disolvente mezclado (15 ml de H_2O + 5 ml de MeOH), se ajustó el pH entre aproximadamente 10 y 12 con NaOH y se desgasificó la solución. Se añadió el iniciador 4-(bromometil)benzoato sódico (NaBMB), junto con el ligando bipiridina y Cu(I)Cl de modo que la relación molar [SSNa]:[NaBMB]:[CuCl]:[bipiridina] fue 50:1:1:2 y el D_p diana fue 50. Después de 120 min, la conversión de monómero SSNa alcanzó el 95% y el segundo monómero, MPC, se añadió a continuación como sólido (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles; D_p diana = 50) a la solución de SSNa de polimerización. Más del 99% de la conversión de MPC se consiguió después de 22 h., indicada por espectroscopia de RMN 1H (sin dobles enlaces de vinilo residuales de δ 5,5-6,0 ppm).

Ejemplos 36 a 37

45 *Formación del copolímero AB-dibloque MPC-PPO mediante ATRP*

La copolimerización de bloque de MPC se consiguió utilizando un macroiniciador de poli(propilenglicol) [PPO]. Se polimerizó MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en 10,0 ml de metanol. Las relaciones molares de [MPC]:[PPO-Br]:[CuBr]:[bipiridina] fueron 30:1:1:2. Después de 12 h., la conversión de MPC alcanzó el 100%, indicado por espectroscopia de RMN 1H (sin dobles enlaces de vinilo residuales a δ 5,5-6,0 ppm).

Otro copolímero de bloque MPC-PPO se sintetizó también con un bloque MPC más largo en las condiciones siguientes: MPC (6,24 g, $2,10 \times 10^{-2}$ moles); [MPC]:[PPO-Br]:[CuCl]:[bipiridina] = 50:1:1:2,5. Se obtuvo un copolímero dibloque con una conversión en monómero del 100% después de 18 h.

55

Ejemplos 38 a 43

Formación de copolímeros a base de MPC mediante ATRP

60 La Tabla 8 resume las condiciones y resultados de la síntesis del copolímero dibloque MPC. Las condiciones de reacción fueron [MPC] = 2,02 M, [OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 1:1:2, $T = 20^\circ C$; se polimerizó en primer lugar MPC en todos los casos. El segundo bloque se formó de metacrilato de dietilaminoetilo (DEA) o de 2-sulfatoetilmecrilato de amonio (SEM).

65

TABLA 8

Datos para los copolímeros a base de MPC

Ej. n°	Composición diana	Composiciones del disolvente	[Segundo monómero] (mol dm ⁻³)	Tiempo para conversión >99%	
				Homo MPC (min.)	Dibloque MPC (h.)
38	MPC ₅₀ -DEA ₅₀	MeOH	2,02	100	24
39	MPC ₅₀ -DEA ₁₀₀	MeOH	4,04	100	46
40	MPC ₃₀ -DEA ₄₀	MeOH	2,69	70	19
41	MPC ₃₀ -DEA ₅₀	MeOH	3,37	70	43
42	MPC ₃₀ -DEA ₇₀	MeOH	4,71	70	46
43	MPC ₅₀ -SEM ₅₀	H ₂ O	2,02	40	24

Ejemplos 44 a 47

Homopolimerización de MPC en MeOH mediante ATRP utilizando nuevos iniciadores funcionales y un macroiniciador a base de PPO

La Tabla 9 describe las condiciones y resultados de la síntesis del homopolímero MPC. Las condiciones de reacción fueron [MPC] = 2,02 × 10⁻² moles (ejemplos 44, 46 y 47), [MPC] = 1,35 × 10⁻² moles (ejemplo 45), [OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 1:1:2, T = 20°C

TABLA 9

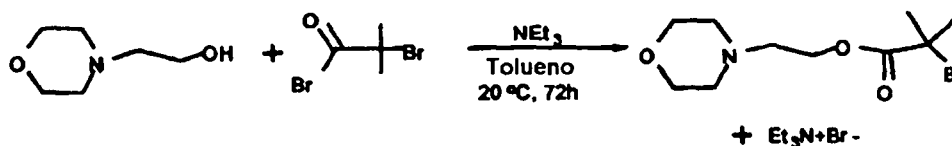
Datos para los homopolímeros de MPC

Ej. n°	Composición diana	Composición del disolvente	[Iniciador] (mol dm ⁻³)	Tiempo para conversión >99% (h.)
44	PEG ₄₅ -MPC ₄₀	MeOH	5,05	24
45	PEG ₄₅ -MPC ₁₀	MeOH	1,35	3
46	DMAEBR-MPC ₂₀	MeOH	0,10	3
47	MEBr-MPC ₅₀	MeOH	0,04	3

DMAEBR: Este es un iniciador funcional para la síntesis del macromonómero. Se sintetizó de la manera siguiente:

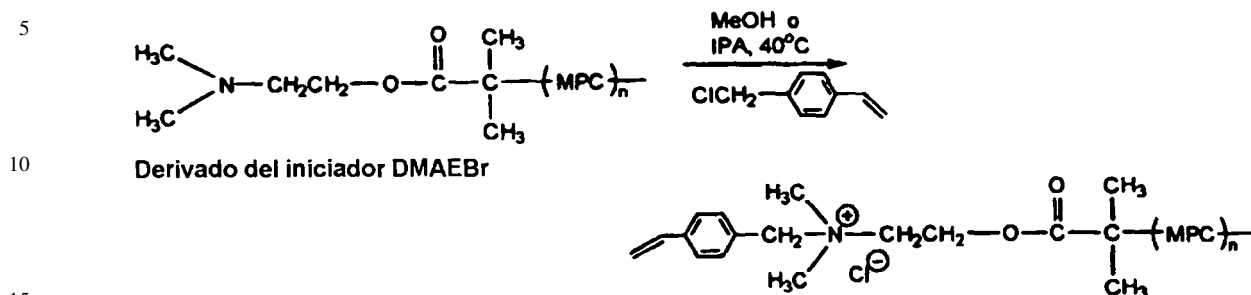


MEBr: Iniciador marcado por RMN. Se sintetizó según:



Ejemplo 48

Macromonómero a base de MPC mediante ATRP



El polímero MPC obtenido en el Ejemplo 46 se hizo reaccionar con cloruro de 4-vinil-bencilo [4-VBZCl] en metanol a 40°C. El cloruro de vinilbencilo transforma en cuaternario el grupo amino terciario en el terminal del polímero MPC. Las relaciones molares de [polímero MPC]:[4-VBZCl] fueron 1:2. Se obtuvo un macromonómero después de cinco días. Este macromonómero se contaminó con 4-VBZCl residual, como se indicó por espectroscopia de RMN ¹H. Los picos a δ 5,5-6,0 ppm y δ 6,5-7,0 ppm son debidos a los grupos vinilo y aromático del 4-VBZCl, respectivamente. Por lo tanto el macromonómero resultante requirió más purificación lavando con THF.

20

Ejemplos 49 a 50

25 Formación del copolímero A(BC)-dibloque MPC-(MMA/DEA) mediante ATRP

Se copolimerizó en bloque MPC con MMA/DEA. En primer lugar se homopolimerizó MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en 10 ml de metanol; [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 30:1:1:2, D_p diana = 30. Después de 60 min., la conversión del monómero alcanzó >99% y el homopolímero obtenido tenía una polidispersión baja ($M_w/M_n < 1,20$). El monómero MMA (1,35 g, $1,35 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 20) y el monómero DEA (5,0 g, $2,70 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 40) se añadió a continuación a la solución de polimerización. Después de 24 h, un copolímero de bloque con una conversión en monómero mayor del 99% se obtuvo. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se pasó a través de una columna de sílice para eliminar el catalizador de ATRP residual. Tras la evaporación del disolvente, se secaron los productos al vacío a temperatura ambiente. Para el Ejemplo 50, la relación MMA/DEA se cambió a 40/20.

30

35

Ejemplo 51

Formación del copolímero AB-dibloque MCP-HEMA mediante ATRP

Se preparó otro copolímero de bloque de modo similar al del Ejemplo 49, en primer lugar se homopolimerizó MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en 10,00 ml de metanol de modo que las relaciones molares de [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] fueron 50:1:1:2 con D_p diana = 50. Después de 100 min. (conversión en monómero del 99%) se añadió a continuación un monómero HEMA desgasificado (2,1 g, $1,62 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 40) a la solución acuosa de polimerización. 20 horas después de la adición del segundo monómero, se utilizó espectroscopia de RMN ¹H para determinar una conversión total de más del 99% para el copolímero dibloque. Se obtuvo un copolímero dibloque blanco ($M_n = 16.000$) con una polidispersión relativamente baja ($M_w/M_n \sim 1,25$).

40

45

Ejemplo 52

50 Formación del copolímero AB-dibloque MPC-CBMA mediante ATRP

Se polimerizó en primer lugar MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en metanol (10 ml) en las condiciones siguientes: [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 100:1:1:2; D_p diana = 100. Después de 120 min, la conversión en monómero alcanzó casi el 100% con $M_n = 31.000$ y $M_w/M_n = 1,16$, interpretado por GPC acuosa. El segundo monómero, sal interna de carboxilato de N-metacrililoxietil-N,N-dimetilamonio metilo, CBMA (metacrilato de carboxibetaína) se añadió a continuación (4,82 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles; D_p diana = 100) a la solución de MPC de polimerización. Se consiguió la conversión del monómero casi completa después de 24 horas, como se indica por la espectroscopia de RMN ¹H (sin dobles enlaces de vinilo residuales). Se obtuvo un copolímero dibloque blanco ($M_n = 33.000$) con una polidispersión relativamente baja ($M_w/M_n \sim 1,20$).

55

60

Ejemplo 53

Formación del copolímero AB-dibloque MPC-MMA mediante ATRP

Copolimerización en bloque de MPC con MMA. Se polimerizó MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 100) en 10,0 ml de metanol. Las relaciones molares de [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] fueron 100:1:1:2. Después de 3 horas, la conversión en monómero alcanzó más del 99%, indicada por espectroscopia de RMN ¹H (sin dobles enlaces

65

ES 2 287 159 T3

de vinilo residual entre δ 5,5 y 6,0 ppm). Se añadió a continuación monómero MMA (0,6 g, $6,06 \times 10^{-3}$ moles, D_p diana = 30) a la solución de polimerización. Después de 24 h., se obtuvo un copolímero de bloque con una conversión de monómero superior al 99%. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se pasó a través de una columna de sílice para eliminar el catalizador ATRP residual. Tras la evaporación del disolvente, se secaron los productos al vacío a temperatura ambiente.

Ejemplos 54 y 55

Formación de copolímeros tribloque MPC-DMA-DEA ABC mediante ATRP

Se polimerizó en primer lugar MPC (6,0 g, $2,02 \times 10^{-2}$ moles) en metanol (10 ml) en las condiciones siguientes: [MPC]:[OEG-Br]:[CuBr]:[bipiridina] = 30:1:1:2; D_p diana = 30. Después de 60 min, la conversión en monómero alcanzó el 99% con $M_n = 10.000$ y $M_w/M_n = 1,19$, interpretado por GPC acuosa. Se añadió a continuación el segundo monómero, DMA en forma líquida (2,15 g, $1,35 \times 10^{-2}$ moles; D_p diana = 20) a la solución de polimerización. Se consiguió básicamente el 98% de conversión del monómero después de 150 min, como se indica por la espectroscopia de RMN 1H . Se añadió a continuación DEA como tercer monómero (5,05 g, $2,70 \times 10^{-2}$ moles, D_p diana = 40) a la solución de polimerización. Después de 48 h., se obtuvo un copolímero de bloque con un M_n de 20.000 y una polidispersión de 1,43.

Se polimerizó un copolímero tribloque MPC30-DMA20-DEA30 utilizando el mismo procedimiento con un ajuste apropiado al nivel de DEA.

Ejemplo 56

Polimerización de un macromonómero funcional de MPC-vinilacetato (Ejemplo 31)

El macrómero a base de MPC (0,5 g) descrito en el ejemplo 31 se disolvió en metanol (10 g) que contenía 0,5% en peso de iniciador Perkadox 16. La solución se agitó a reflujo durante 4 horas, tras las cuales la mezcla de reacción se dejó enfriar. Se tomaron muestras de la solución y se eliminó el disolvente hasta dar un sólido blanco. Éste se redisolvió en D_2O y se sometió a RMN 1H y se comparó con el espectro del macrómero. El producto polimerizado no presentaba enlaces vinilo a 5,5 y 6,0 ppm, lo que demuestra que el grupo final de la cadena reactiva de vinil acetato puede polimerizarse para producir un polímero poli-MPC similar a un peine.

Ejemplo 57

Reticulación en carcasa de MPC30-DMA20-DEA30

El copolímero tribloque MPC30-DMA20-DEA30 formado en el Ejemplo 56 se disgregó en micelas como en el Ejemplo 30. Se observó que la intensidad-diámetro de micela medio era de 56 nm como solución acuosa al 1% en peso a pH 9,6 (polidispersión 0,064, que es adecuada).

Éste se reticuló en carcasa en solución mediante la adición de 1,2-bis(2-yodoetoxi)etano (BIEE) a pH 8/9 durante 3 días a 20°C con una relación BIEE:DMA 0,5 mol (reticulación objetivo); ésta reacciona para cuaternizar y reticular los restos de DMA. Después de la reticulación en carcasa de este copolímero tribloque, las micelas tienen un diámetro de 63 nm (polidispersión 0,08) a pH 9,6 y 67 nm (polidispersión 0,111) a pH 2,0. Esta última medición es una prueba de que la reticulación en carcasa fue un éxito, ya que las micelas no reticuladas se disocian en medio ácido.

Ejemplo 58

Polimerización del polímero cuatro de bloques (MPC30-HPMA15-TMSPMA5)-(BMA50)

Se preparó el polímero de (MPC30-HPMA15-TMSPMA5)-(BMA50) según el procedimiento esbozado en el ejemplo 32, excepto se añadieron MPC, HPMA y TMSPMA y estadísticamente polimerizó hasta una conversión del 99% antes de la adición final del BMA para formar un bloque separado de hidrófobo en el polímero.

Ejemplo 59

Estudios de administración de fármacos

Se recubrieron probetas de acero con polímero cuatro estadístico (Ejemplo 32) y polímero cuatro de bloques del ejemplo 58 y se curaron durante la noche a 70°C. Los cupones se sumergieron a continuación en 10 mg/ml de solución de dexametasona en etanol o etanol:hexano (3:1) durante 30 minutos. Se retiraron los cupones y se dejaron secar al aire durante 30 minutos más antes de ser eluidos en 5 ml de etanol utilizando tratamiento con ultrasonidos. La solución de etanol se analizó a continuación por espectroscopia de UV a 243 nm para detectar el eluyente de dexametasona. La Figura 11 presenta las cantidades relativas de fármaco cargadas en las dos soluciones utilizando los dos polímeros. La carga de etanol o etanol:hexano no presentaba diferencia estadísticamente significativa sobre la carga total de fármaco en el polímero cuatro estadístico (ejemplo 32). Hubo, sin embargo, un aumento estadísticamente significativo ($p=0,04$)

ES 2 287 159 T3

para el polímero cuatro de bloques, lo que indica que el codisolvente hexano fue capaz de acceder e hinchar los bloques hidrófobos y aumentar la carga de fármaco en comparación con la muestra hinchada en etanol.

5 Asimismo, cuando se cargaron los mismos polímeros de solución de la mezcla etanol:hexano y se eluyó en un experimento cinético durante 300 minutos, se registró una absorbancia final mayor para el polímero cuatro de bloques lo que indica una carga más eficaz en el recubrimiento de polímero por la combinación de disolventes que para el recubrimiento del polímero cuatro estadístico (Figura 12).

Ejemplo 60

10

Datos de rendimiento

Algunos de los polímeros preparados anteriormente se sometieron a ensayos para determinar si reducen el nivel de absorción de fibrinógeno. Este es un indicador de hemocompatibilidad.

15

Se realizó el ensayo ELISA del fibrinógeno como se ha descrito anteriormente en el documento WO-A-9301221. Todos los polímeros indicados en la Tabla 10 se cubrieron por inmersión en tiras de tereftalato de polietileno (PET) (30 mm × 10 mm) a 3 mm/s. de soluciones etanólicas (10 mg/ml). Se reticuló a 70°C el polímero reticulable (Ejemplo 32) durante la noche antes del ensayo. El recubrimiento de referencia positiva fue un copolímero de MPC-laurilmetacrilato (1:2) preparado por polimerización de radicales libres convencional y se describió en el documento WO-A-9301221 y se utilizó comercialmente como recubrimiento biocompatible y hemocompatible que reduce la absorción de fibrinógeno.

25

TABLA 10

Ejemplo	Recubrimiento	Media Abs @ 450	S.D.	% CV	% reducción	Prueba de la t
60.1.1	Sin recubrimiento	0,797	0,053	6,6	-	-
60.1.2	Referencia	0,136	0,012	8,9	83	0,000
60.1.3	Polímero 25	0,116	0,015	11,6	85,5	0,000
60.1.4	Polímero 26	0,189	0,03	13,4	76,3	0,000
60.2.1	Sin recubrimiento	0,909	0,117	12,9	-	-
60.2.2	Referencia	0,175	0,021	12	80,8	0,000
60.2.3	Polímero 32	0,19	0,028	14,8	79,1	0,000

40

Estos datos indican que los copolímeros de bloque único del Ejemplo 25 y 26 pueden disolverse molecularmente en un alcohol y adsorberse físicamente en superficies planas para formar recubrimientos biocompatibles estables. El polímero cuatro estadístico del Ejemplo 32 puede recubrirse y curarse para formar un recubrimiento estable biocompatible.

45

50

55

60

65

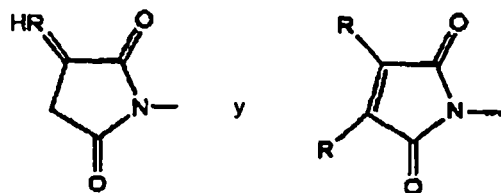
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de polimerización en el que los monómeros insaturados etilénicamente que incluyen un monó-
mero iónico dipolar de fórmula general I

YBX

I

en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,



A es -O- o NR^1 ;

A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3^-$ en el que n es 1 a 12;

A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 , - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquilen oxaalquilen o alquilen (oligooxaalquilen), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor;

X es un grupo híbrido amónico, de fosfonio o de sulfonio o del éster fosfato o fosfonato,

se polimerizan mediante un procedimiento de polimerización viva por radicales en presencia de un iniciador, y un catalizador.

2. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 1, en el que X es un grupo de fórmula general II



en la que las fracciones A^3 y A^4 , que son iguales o diferentes, son -O-, -S-, -NH- o un enlace de valencia, preferentemente -O-, y W^+ es un grupo que comprende un grupo catiónico de amonio, fosfonio o sulfonio y un grupo que se une a las fracciones aniónicas y catiónicas que es preferentemente un grupo alcanodiilo C_{1-12} ,

preferentemente en la que W^+ es un grupo de fórmula



en las que:

W^1 es alcanodiilo de 1 o más, preferentemente 2 a 6 átomos de carbono que contienen opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples insaturados etilénicamente, arilo disustituido (arileno), alquilen-arileno, arileno-alquilen o alquilen-aril-alquilen, cicloalcanodiilo, alquilen-cicloalquilo, cicloalquil-alquilen o alquilen-cicloalquil-alquilen, conteniendo dicho grupo W^1 opcionalmente uno o más sustituyentes flúor y/o uno o más grupos funcionales; y

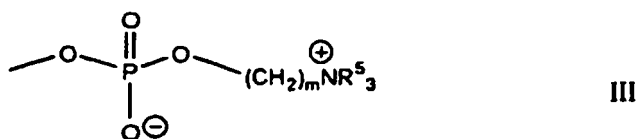
ES 2 287 159 T3

o bien los grupos R^3 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o arilo, tal como fenilo, o dos de los grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico alifático que contiene de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura en anillo fusionado que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo, y opcionalmente uno o más de los grupos R^3 está sustituido por un grupo funcional hidrófilo, y

los grupos R^4 son iguales o diferentes y cada uno es R^3 o un grupo OR^3 , en el que R^3 es tal como se definió anteriormente; o

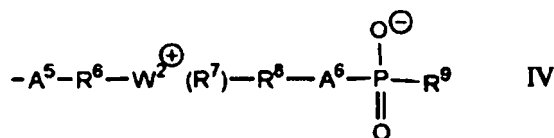
Het es un anillo aromático que contiene nitrógeno, fósforo o azufre, preferentemente nitrógeno, por ejemplo piri-dina.

3. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 2, en el que X es un grupo de fórmula general III



en la que los grupos R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y m es de 1 a 4, en la que preferentemente los grupos R^5 son iguales, preferentemente metilo.

4. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 1, en el que X es un grupo de fórmula general IV



en la que A^5 es un enlace de valencia, -O-, -S- o -NH-, preferentemente -O-;

R^6 es un enlace de valencia (junto con A^5) o alcanodiilo, -C(O)alquileno- o -C(O)NH alquileno preferentemente alcanodiilo, y preferentemente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena de alcanodiilo;

W^2 es S, PR^7 o NR^7 ;

el grupo R^7 o cada uno de ellos es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o los dos grupos R^7 junto con el heteroátomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos de carbono;

R^8 es alcanodiilo de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono;

A^6 es un enlace, NH, S u O, preferentemente O; y

R^9 es un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , aralquilo C_{7-18} , aralcoxi C_{7-18} , arilo C_{6-18} o ariloxi C_{6-18} .

5. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 4, en el que

A^5 es un enlace;

R^6 es un alcanodiilo C_{2-6} ;

W^2 es NR^7 ;

cada R^7 es alquilo C_{1-4} ;

R^8 es alcanodiilo C_{2-6} ;

A^6 es O; y

R^9 es alcoxi C_{1-4} .

6. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es $H_2C=CR-CO-A-$, en la que R es hidrógeno o metilo y A es O.

ES 2 287 159 T3

7. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es un alcanodiilo C₂₋₆ de cadena lineal.

8. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 1, en el que el monómero iónico dipolar es la sal interna del etilfosfato de 2-metacrililoiloxietil-2'-trimetilamonio.

9. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de polimerización contiene un disolvente no polimerizable, preferentemente en una cantidad comprendida en el intervalo de 10 a 500% en peso sobre la base del peso de monómero insaturado etilénicamente.

10. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 9, en el que el disolvente comprende agua, preferentemente en una cantidad comprendida en el intervalo de 10 a 100% en peso sobre la base del peso de monómero insaturado etilénicamente.

11. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el monómero insaturado etilénicamente incluye por lo menos un comonómero, seleccionado preferentemente de entre monómeros aniónicos, catiónicos y no iónicos, comprendiendo más preferentemente un monómero no iónico.

12. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 11, en el que el comonómero es inmisible con el monómero iónico dipolar, y en el que la mezcla de polimerización comprende un disolvente no polimerizable en el que tanto el monómero iónico dipolar como el comonómero son solubles.

13. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 12, en el que el disolvente incluye agua y un disolvente orgánico miscible en agua, preferentemente alcohol C₁₋₄, más preferentemente metanol.

14. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste en una polimerización por radicales por transferencia de un átomo o grupo.

15. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 14, en el que el iniciador presenta un átomo o grupo transferible por radicales, y el catalizador comprende un compuesto de metal de transición y un ligando, en el que el compuesto metálico de transición puede participar en un ciclo redox con el iniciador y la cadena de polímero inactiva, y el ligando es cualquier compuesto que contenga N, O, P o S que puede coordinarse con el átomo del metal de transición en un σ o cualquier compuesto que contiene carbono que puede coordinarse con el metal de transición en un enlace π, de manera que no se forman los enlaces directos entre el metal de transición y los radicales de polímero en crecimiento.

16. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 15, en el que el iniciador presenta la fórmula general V



en la que:

X² se selecciona de entre el grupo constituido por Cl, Br, I, OR¹⁰, SR¹⁴, SeR¹⁴, OP(=O)R¹⁴, OP(=O)(OR¹⁴)₂, O-N(R¹⁴)₂ y S-C(=S)N(R¹⁴)₂, en la que R¹⁰ es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono en la que cada uno de los átomos de hidrógeno puede ser sustituido independientemente por haluro, R¹⁴ es arilo o un grupo alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado, y cuando un grupo N(R¹⁴)₂ está presente, los dos grupos R¹⁴ pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros; y

R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_{1-C₂₀}, cicloalquilo C_{3-C₈}, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, COCl, OH, CN, alqueno C_{2-C₂₀}, alqueno C_{2-C₂₀} oxirano, glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, aralqueno, alquilo C_{1-C₆} en el que de 1 a la totalidad de los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-C₆} sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alcoxi C_{1-C₄}, arilo, heterociclilo, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -CR¹²R¹³X², oxirano y glicidilo;

en la que R¹⁵ es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxi) en la que cada grupo alcoxi presenta de 1 a 3 átomos de carbono, arilo o heterociclilo cualquiera de dichos grupos puede tener sustituyentes seleccionados de entre grupos alcoxi, oligoalcoxi, amino (incluyendo grupos mono- y dialquilamino y tri-alkilamino), dichos grupos alquilo, a su vez pueden presentar sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcoxycarbonilo, alquenoxy-carbonilo, arilo e hidroxilo) e hidroxilo opcionalmente sustituidos; y

R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcoxycarbonilo, alquenoxy-carbonilo, arilo e hidroxilo, o R¹⁶ y R¹⁷ pueden unirse entre sí para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando así un anillo de 3 a 6 miembros;

de manera que no más de dos de entre R¹¹, R¹² y R¹³ son H.

ES 2 287 159 T3

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que no más de uno de entre R¹¹, R¹² y R¹³ es H.

18. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 16, en el que X² se selecciona de entre Cl, Br o I, preferentemente Br.

5

19. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que R¹¹ y R¹² son cada uno metilo y R¹³ es -CO-R¹⁵ en el que R¹⁵ es oligoalcoxi, preferentemente metoxi-oligoetoxi en el que existen 2 a 10 grupos etoxi.

10 20. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que el compuesto del metal de transición es M_tⁿ⁺X_n⁻, en el que:

15 M_tⁿ⁺ puede seleccionarse de entre el grupo constituido por Cu¹⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Ru²⁺, Ru³⁺, Cr²⁺, Cr³⁺, Mo²⁺, Mo³⁺, W²⁺, W³⁺, Mn²⁺, Mn³⁺, Mn⁴⁺, Rh³⁺, Rh⁴⁺, Re²⁺, Re³⁺, Co⁺, Co²⁺, Co³⁺, V²⁺, V³⁺, Zn⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Ni³⁺, Au⁺, Au²⁺, Ag⁺ y Ag²⁺;

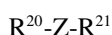
20 X² se selecciona de entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₆, (SO₄)_{1/2}, (PO₄)_{1/3}, (R¹⁸PO₄)_{1/2}, (R¹⁸₂PO₄), triflato, hexafluorofosfato, metansulfonato, arilsulfonato, CN y R¹⁹CO₂, en el que R¹⁸ es arilo o un alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado y R¹⁹ es H o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que puede ser sustituido de 1 a 5 veces con un halógeno; y

n es la carga formal en el metal (0 ≤ n ≤ 7).

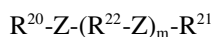
25 21. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 20, en el que el compuesto metálico es CuHal o RuHal₂ en el que Hal es cloro o bromo.

22. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en el que dicho ligando se selecciona de entre el grupo constituido por:

30 a) los compuestos de fórmulas:



35 y



40 en las que:

45 R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₂₀, arilo, heterociclilo y alcoxi C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₄, C(=O)R²², C(=O)R²³R²⁴ y A⁷C(=O)R²⁵, en las que A⁷ puede ser NR²⁶ u O; R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, ariloxi y heterociclioxi; R²³ y R²⁴ son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono o R²³ y R²⁴ pueden estar unidos entre sí para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando así un anillo de 3 a 6 miembros; R²⁵ es H, alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado o arilo y R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado o arilo; o R²⁰ y R²¹ pueden estar unidos para formar, junto con Z, un anillo saturado o insaturado;

50 Z es O, S, NR²⁷ o PR²⁷, en las que R²⁷ se selecciona de entre el mismo grupo que R²⁰ y R²¹, y en las que Z es PR²⁷, R²⁷ puede ser asimismo alcoxi C₁-C₂₀ o Z puede ser un enlace, CH₂ o un anillo fusionado, en las que uno o ambos de R²⁰ y R²³ es heterociclilo,

55 cada R²² es independientemente un grupo divalente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalcanodiilo C₁-C₈, cicloalquenodiilo C₁-C₈, arenodiilo y heterociclieno en las que los enlaces covalentes a cada Z están en posiciones contiguas o R²² puede estar unido a uno o ambos de entre R²⁰ y R²¹ para formular un sistema de anillo heterocíclico; y

m es de 1 a 6;

60

b) CO;

65 c) las porfirinas y los porfirocenos, que pueden estar sustituidos con de 1 a 6 átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, grupos arilo, grupos heterociclilo y grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos además con de 1 a 3 halógenos;

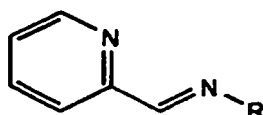
d) los compuestos de fórmula R²³R²⁴C(C(=O)R²⁵)₂, en la que R²⁵ es alquilo C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₂₀, ariloxi o heterociclioxi; y cada uno de entre R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido

ES 2 287 159 T3

por H, halógeno, alquilo C_{1-20} , arilo y heterociclilo, y R^{23} y R^{24} pueden estar unidos para formar un anillo de cicloalquilo C_{1-8} o un anillo heterocíclico o aromático hidrogenado, de la que los átomos del anillo pueden estar además sustituidos con 1 a 5 grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} , átomos de halógeno, grupos arilo o combinaciones de los mismos; y

- 5 e) los arenos y los ligandos de ciclopentadienilo, en el que dicho ligando de ciclopentadienilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos metilo, o puede estar unido mediante una cadena de etileno o propileno a un segundo ligando de ciclopentadienilo.

10 23. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 22, en el que el ligando es bipyridina, trifenilfosfina o 1,1,4,7,10,10-hexametil-trietilentetramina o



20 en la que R es un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido, en la que el sustituyente se selecciona de entre amino, incluyendo los sustituyentes alquilamino y acilamino, alcoxi, hidroxilo, acil, aciloxi, alcocarbonilo, heterociclilo, iónicos y halógeno.

25 24. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar de iniciador a monómero insaturado etilénicamente está comprendida en el intervalo 1:(5 a 500), preferentemente de 1:(10 a 100).

30 25. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto polimérico presenta un grado medio de polimerización comprendido en el intervalo de 5 a 500, preferentemente de 10 a 100.

26. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la polidispersión del producto polimérico es inferior a 1,5.

35 27. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se lleva a cabo hasta que el nivel de monómero residual insaturado etilénicamente es inferior al 5%.

40 28. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 27, en el que el producto polimérico inicial se somete a una segunda etapa de polimerización viva por radicales en la que además el monómero insaturado etilénicamente se pone en contacto con el producto polimérico inicial que actúa como iniciador en presencia de un catalizador para formar un producto de copolímero de bloque.

45 29. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 28, en el que el producto polimérico inicial no se aísla de la mezcla de productos antes de la segunda etapa.

30. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 29, en el que se añaden otros monómeros a la mezcla de producto de la primera etapa como una disolución en un disolvente que es miscible con dicha mezcla de producto.

50 31. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 28, en el que el producto polimérico inicial se aísla del catalizador de la primera etapa y en el que en la segunda etapa se utiliza un catalizador diferente, siendo preferentemente el catalizador como se define en la reivindicación 15.

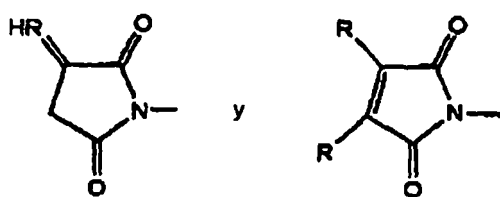
55 32. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 28 ó 31, en el que la primera polimerización se realiza en presencia de un disolvente no polimerizable y en el que el producto polimérico inicial se aísla del disolvente, y en el que la segunda etapa se realiza en ausencia de un disolvente no polimerizable o en presencia de un disolvente no polimerizable diferente o igual al disolvente utilizado en la primera etapa.

60 33. Polímero formado a partir de monómeros insaturados etilénicamente que comprenden un monómero iónico dipolar de fórmula general I

YBX

I

65 en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,



5

10

A¹ se selecciona de entre un enlace, (CH₂)_nA² y (CH₂)_n SO₃⁻ en el que n es 1 a 12;

A es -O- o NR¹;

15

A² se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO-NR¹, -NR¹-CO, O-CO-NR¹-, NR¹-CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o BX;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquileno oxaalquileno, o alquileno (oligooxaalquileno), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor;

X es un grupo híbrido amónico, de fosfonio o de sulfonio o del éster fosfato o fosfonato, que presenta un grado de polimerización comprendido en el intervalo de 5 a 500 y una polidispersión inferior a 1,5.

30

34. Polímero según la reivindicación 33, en el que el monómero iónico dipolar es tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.

35

35. Polímero según la reivindicación 33 ó 34, en el que el monómero insaturado etilénicamente incluye por lo menos un comonómero seleccionado preferentemente de entre monómeros aniónicos, catiónicos y no iónicos, comprendiendo más preferentemente un monómero no iónico.

40

36. Polímero según las reivindicaciones 33 a 35, en el que el monómero insaturado etilénicamente incluye por lo menos un monómero reticulable, preferentemente un monómero que comprende un grupo sililo reactivo, más preferentemente un trialcóxisisilalquil(alc)acrilato.

45

37. Polímero según la reivindicación 33, que presenta por lo menos un átomo o grupo terminal que es transferible para producir un radical en presencia de un catalizador que comprende un compuesto metálico de transición y un ligando, en el que el compuesto metálico de transición puede participar en un ciclo redox con el iniciador y la cadena de polímero inactiva, y el ligando es cualquier compuesto que contenga N, O, P o S que puede coordinarse con el átomo del metal de transición en un enlace σ o cualquier compuesto que contiene carbono que puede coordinarse con el metal de transición en un enlace π , de manera que no se forman los enlaces directos entre el metal de transición y las moléculas del polímero en crecimiento.

50

38. Polímero según la reivindicación 37, en el que dicho átomo o grupo terminal es un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, o más preferentemente, un átomo de bromo.

55

39. Polímero según la reivindicación 37 ó 38, que presenta dicho grupo terminal y, en el otro extremo de la cadena del polímero, presenta un grupo oligo(alcoxi)alquilo unido al resto del extremo derivado de dichos monómeros insaturados etilénicamente.

60

40. Polímero según la reivindicación 37 ó 38, que presenta dicho grupo terminal y, en el otro extremo de la cadena del polímero, presenta un grupo funcional unido al resto del extremo derivado de dichos monómeros insaturados etilénicamente.

65

41. Polímero según la reivindicación 40, en el que el grupo funcional comprende un grupo insaturado etilénicamente y/o un grupo amino terciario o cuaternario.

42. Copolímero de bloque de tipo A-B o A-B-A en el que A y B son iguales o, preferentemente, diferentes, en el que por lo menos uno de entre A y B se forma a partir del monómero insaturado etilénicamente que comprende un monómero iónico dipolar de fórmula general VI

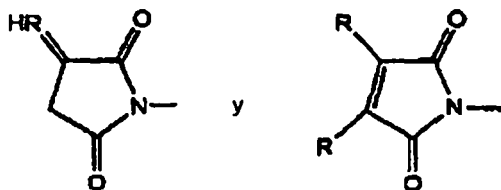
YBX¹

VI

ES 2 287 159 T3

en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,

5



10

A es -O- o NR^1 ;

15

A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3-$ en el que n es 1 a 12;

A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 , - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

20

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

25

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquileno oxaalquileno, o alquileno (oligooxaalquileno), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor; y

30

X^1 es un grupo híbrido.

43. Copolímero de bloque según la reivindicación 42, en el que el grupo híbrido es un grupo iónico bipolar de amonio, fosfonio o sulfonio o del éster fosfato o fosfonato.

35

44. Copolímero de bloque según la reivindicación 42 ó 43, en el que el monómero bipolar presenta las propiedades adicionales definidas en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.

40

45. Copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en el que el bloque que comprende el monómero iónico bipolar se forma a partir de monómeros insaturados etilénicamente que comprenden por lo menos un comonómero seleccionado de entre monómeros catiónicos, aniónicos y no iónicos.

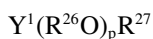
46. Copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en el que el grado de polimerización del bloque que comprende el monómero iónico dipolar está comprendido en el intervalo de 2 a 100, preferentemente de 5 a 50.

45

47. Copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46, en el que ambos bloques A y B se forman a partir del monómero insaturado etilénicamente, comprendiendo los monómeros a partir de los que se forma A diferentes monómeros a los monómeros a partir de los que se forma B, o los mismos monómeros que los monómeros a partir de los que se forma B pero en relaciones diferentes.

50

48. Copolímero de bloque según la reivindicación 27, en el que uno de los bloques se forma a partir de los monómero que comprenden un monómero oligoalcoxi de fórmula general VII

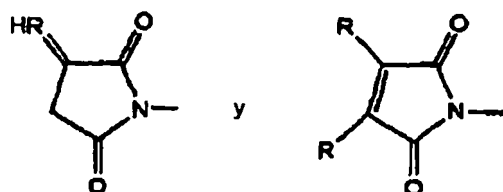


VII

55

en la que Y^1 es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4-A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,

60



65

ES 2 287 159 T3

A es -O- o NR¹;

A¹ se selecciona de entre un enlace, (CH₂)_nA² y (CH₂)_n SO₃⁻ en el que n es 1 a 12;

5 A² se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO-NR¹, -NR¹-CO, O-CO-NR¹-, NR¹-CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o BX;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R²⁶ es alcanodiilo C₂₋₃;

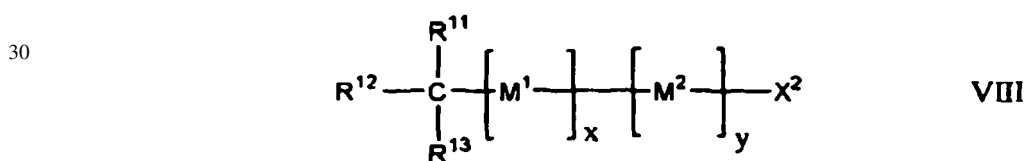
15 R²⁷ es alquilo C₁₋₁₂, aralquilo C₇₋₁₂ o arilo; y

p es 1 a 50.

20 49. Copolímero de bloque según la reivindicación 48, en el que Y¹ es H₂C=CR-CO-A- en la que R es metilo y A es O.

50. Copolímero de bloque según la reivindicación 47, en el que los monómeros a partir de los cuales se forma A incluyen un monómero iónico dipolar de fórmula VI y los monómeros a partir de los cuales se forma B incluyen un segundo monómero iónico dipolar de fórmula VI diferentes del primer monómero iónico dipolar.

25 51. Polímero de fórmula VIII



35 en la que X² se selecciona de entre el grupo constituido por Cl, Br, I, OR¹⁰, SR¹⁴, SeR¹⁴, OP(=O)R¹⁴, OP(=O)(OR¹⁴)₂, O-N(R¹⁴)₂ y S-C(=S)N(R¹⁴)₂, en la que R¹⁰ es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono en el que cada uno de los átomos de hidrógeno puede sustituirse independientemente por haluro, R¹⁴ es arilo o un grupo alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado, y en la que un grupo N(R¹⁴)₂ está presente, los dos grupos R¹⁴ pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros; y

40 R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, COCl, OH, CN, alqueno C₂-C₂₀, alqueno oxiranil C₂-C₂₀, glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, aralqueno, alquilo C₁-C₆ en los que de 1 a la totalidad de los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alcoxi C₁-C₄, arilo, heterociclilo, C(=O)R¹⁵, C(=R)NR¹⁶R¹⁷, -CR¹²R¹³X², oxiranilo y glicidilo;

45 en la que R¹⁵ es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxi) en el que cada grupo alcoxi tiene 1 a 5 átomos de carbono, ariloxi o heterocicliloxi pudiendo cualquiera de dichos grupos tener sustituyentes seleccionados de entre grupos alcoxi opcionalmente sustituido, oligoalcoxi, amino (incluyendo mono- y dialquilamino y trialquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcocarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) e hidroxilo; y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbonos cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre acilo, alcocarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo, o R¹⁶ y R¹⁷ pueden estar unidos para formar un grupo alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, formando así un anillo de 3 a 6 miembros;

50 de manera que no más de dos de entre R¹¹, R¹² y R¹³ son H;

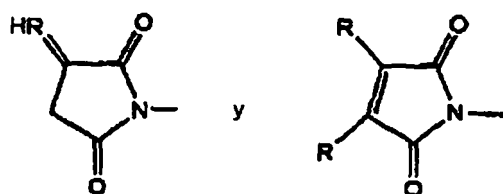
60 M¹ es el resto de un monómero iónico dipolar de fórmula general I

YBX

I

65 en la que Y es un grupo insaturado etilénicamente seleccionado de entre H₂C=CR-CO-A-, H₂C=CR-C₆H₄-A¹-, H₂C=CR-CH₂A², R²O-CO-CR=CR-CO-O, RCH=CH-CO-O-, RCH=C(COOR²)CH₂-CO-O,

ES 2 287 159 T3



10 A es -O- o NR¹;

A¹ se selecciona de entre un enlace, (CH₂)_nA² y (CH₂)_nSO₃- en el que n es 1 a 12;

15 A² se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO-NR¹, -NR¹-CO, O-CO-NR¹-, NR¹-CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o BX;

20 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo, alquileno oxaalquileno, o alquileno (oligooxaalquileno), lineal o ramificado que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes flúor; y

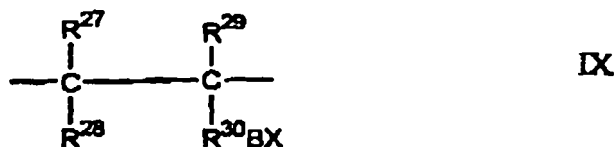
25 X es un fosfato de amonio, fosfonio o sulfonio grupo híbrido del éster fosfonato.

x es de 2 a 500;

30 M² es el resto de un comonomero insaturado etilénicamente polimerizable con el monómero iónico dipolar; e

y es de 0 a 500.

52. Polímero según la reivindicación 51, en la que M¹ presenta la fórmula IX



45 en la que

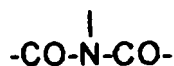
R²⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y los grupos CO OR² en los que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R²⁸ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

50 R²⁹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y grupos CO OR², con la condición de que R²⁷ y R²⁹ no sean ambos CO OR²;

55 R³⁰ se selecciona de entre un enlace, un grupo CH₂A² en el que A² se selecciona de entre un enlace, -O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NR¹-, -NR¹-CO-, -O-CO-NR¹- y -NR¹-CO-O, un grupo -COA- en el que A es -O- o NR¹, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o BX, y un grupo -C₆H₄-A¹- en el que A¹ es (CH₂)_nA², un enlace o (CH₂)_nSO₃, o R³⁰ y R²⁸ o

60 R³⁰ y R²⁹ pueden unirse para formar un grupo



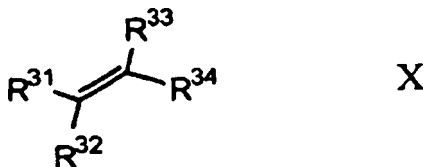
en el que el átomo de N se une a B; y

B y X son tal como se definen en la reivindicación 51.

ES 2 287 159 T3

53. Polímero según la reivindicación 51 ó 52, en el que X es 5 y 50.

54. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en el que el comonomero presenta la fórmula general X



15 en la que

R^{31} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y grupos COOR^2 en los que R^2 es hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

20 R^{32} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{33} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y grupos COOR^2 con la condición de que R^{31} y R^{33} no sean ambos COOR^2 ; y

25 R^{34} es un grupo alquilo C_{1-10} , un alcocarbonilo C_{1-20} , un amino carbonilo mono- o di-(alquilo C_{1-20}), un arilo C_{6-20} (que incluye alcarilo), un aralquilo C_{7-20} , un ariloxicarbonilo C_{6-20} , un aralquiloxicarbonilo C_{1-20} , un arilamino carbonilo C_{6-20} , un aralquil-amino C_{7-20} , un hidroxilo o un aciloxi C_{2-10} , cualquiera de los cuales puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alcoxi, oligo-alcoxi, ariloxi, aciloxi, acilamino, amino (incluyendo mono y di-alquilamino y trialquilamónio en los que los grupos alquilo pueden estar sustituidos),
 30 carboxilo, sulfonilo, fosforilo, fosfino (incluyendo mono- y di-alquifosfina y tri-alquifosfonio), iónicos dipolares, hidroxilo, viniloxicarbonilo y otros vinílicos o alílicos, y grupos sililo o sililoxi reactivos, tales como los grupos trialcóxisisililo; o

35 R^{34} y R^{33} o R^{34} y R^{32} pueden formar juntos $-\text{CONR}^{35}\text{CO}$ en la que R^{35} es un grupo alquilo C_{1-20} .

55. Polímero según la reivindicación 54, en el que R^{31} y R^{32} son hidrógeno, R^{33} es metilo y R^{34} es un alcocarbonilo C_{1-20} , que presenta opcionalmente un sustituyente hidroxilo.

40 56. Polímero según la reivindicación 51 a 55, en el que X^2 es bromo, R^{11} y R^{12} son cada uno metilo y R^{13} es COR^{15} en la que R^{15} es oligoalcoxi, preferentemente metoxi-oligoetoxi en el que existen 2 a 10 grupos etoxi.

57. Procedimiento de copolimerización de bloque en el que los monómeros insaturados etilénicamente son polimerizados en presencia de un polímero, como iniciador, según cualquiera de las reivindicaciones 51 a 56 y un catalizador.

45 58. Procedimiento de copolimerización de bloque según la reivindicación 57, en el que el catalizador es tal como se define en la reivindicación 15.

59. Procedimiento de copolimerización de bloque según la reivindicación 58, en el que el catalizador es tal como se define en las reivindicaciones 20 a 23.

50 60. Procedimiento de copolimerización de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 57 a 59, en el que la relación molar de polímero-iniciador a monómero insaturado etilénicamente está comprendida en el intervalo 1:(2 a 500), preferentemente de 1:(10 a 50).

55 61. Macromonómero que es un polímero según la reivindicación 33, que presenta un grupo terminal que comprende un grupo insaturado etilénicamente.

60 62. Polímero formado polimerizando por polimerización con radicales monómeros insaturados etilénicamente que incluye un macromonómero según la reivindicación 61 o un polímero según la reivindicación 41 en el que dicho grupo funcional comprende un grupo insaturado etilénicamente.

63. Polímero reticulado formado sometiendo a un polímero según la reivindicación 36 a condiciones en las que los grupos reticulables reaccionan para reticular el polímero.

65 64. Utilización de un copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50 como una matriz de administración de fármacos.

ES 2 287 159 T3

65. Composición que comprende un copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50 y, absorbido en el copolímero, un fármaco capaz de ser liberado del copolímero.

66. Composición según la reivindicación 65, en la que el copolímero de bloque está en forma de una película.

67. Composición según la reivindicación 65, en la que el copolímero de bloque está en forma de dispersión de micelas en una fase continua acuosa.

68. Composición farmacéutica que comprende un copolímero de bloque según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50 y, absorbido en el copolímero, un fármaco capaz de ser liberado del copolímero y un excipiente farmacéutico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

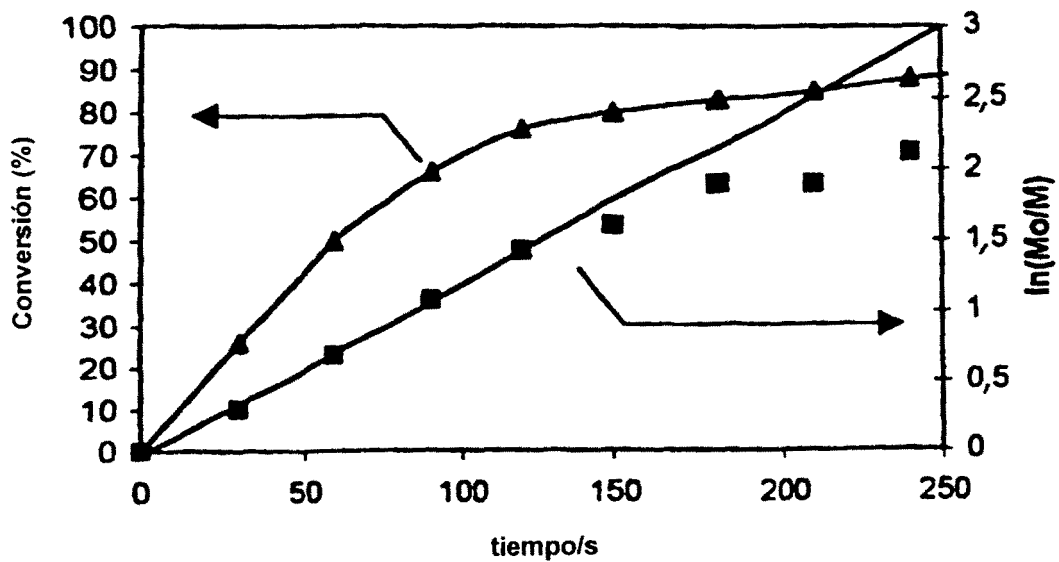


Figura 1

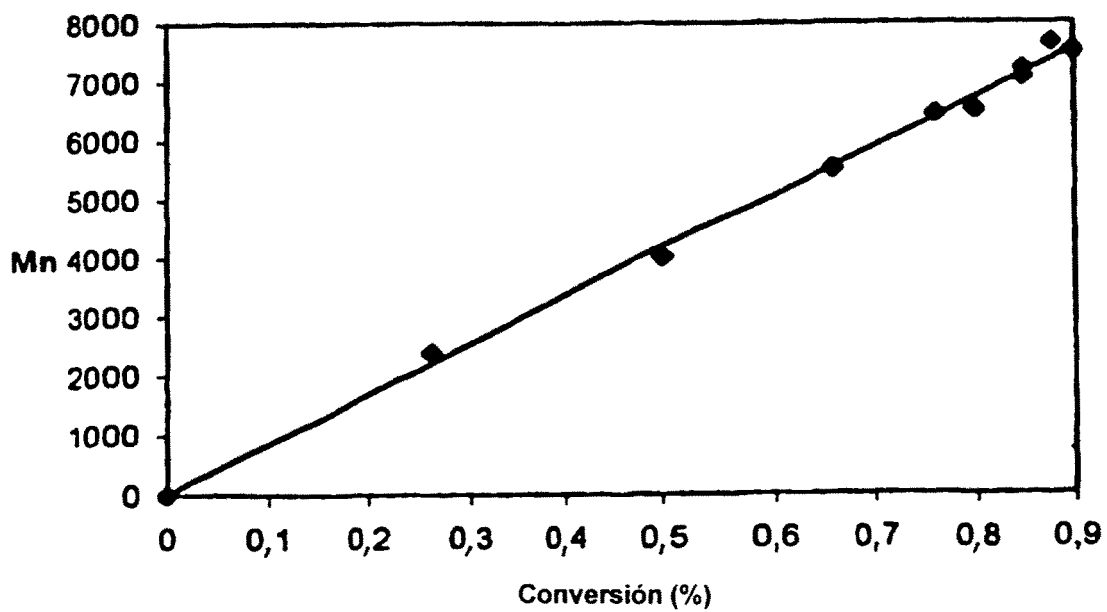


Figura 2

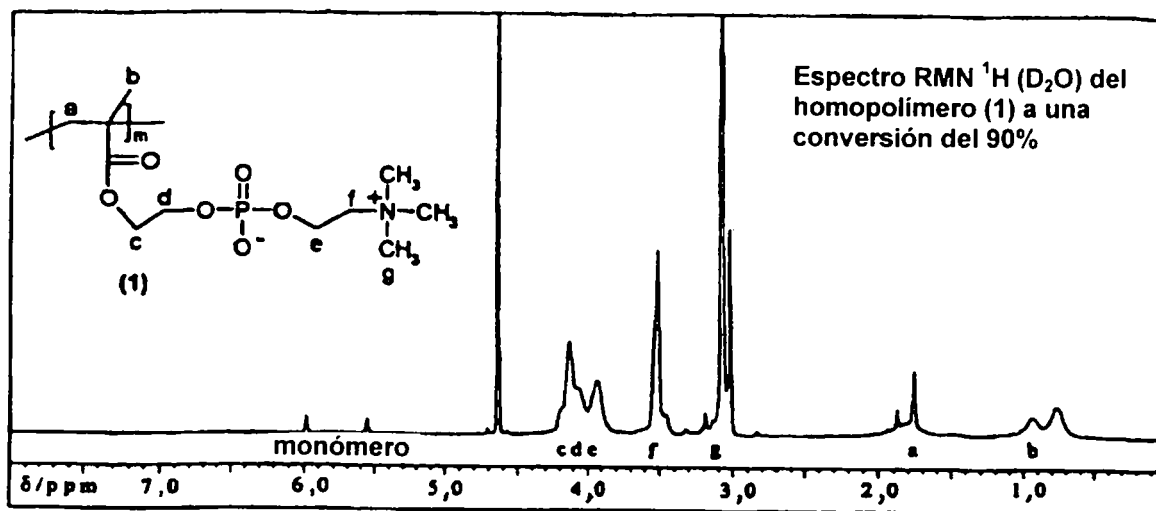


Figura 3

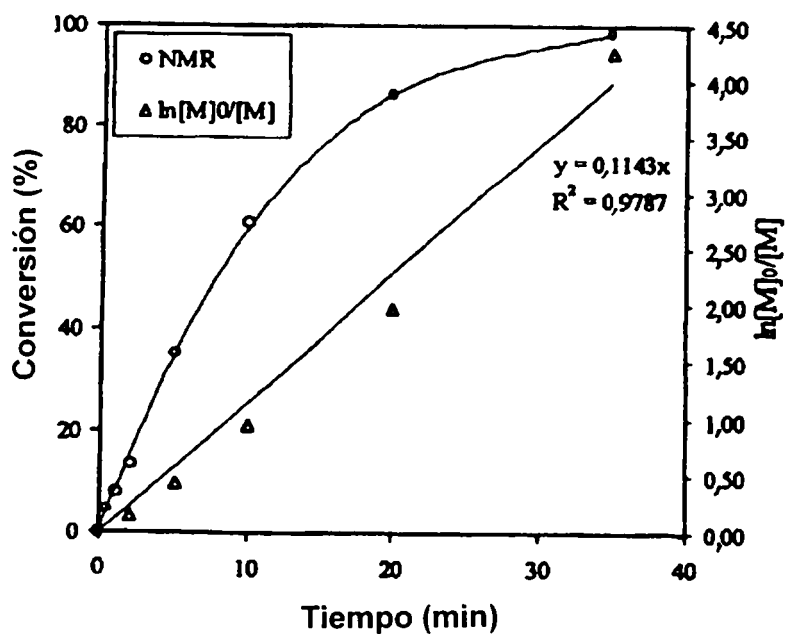


Figura 4

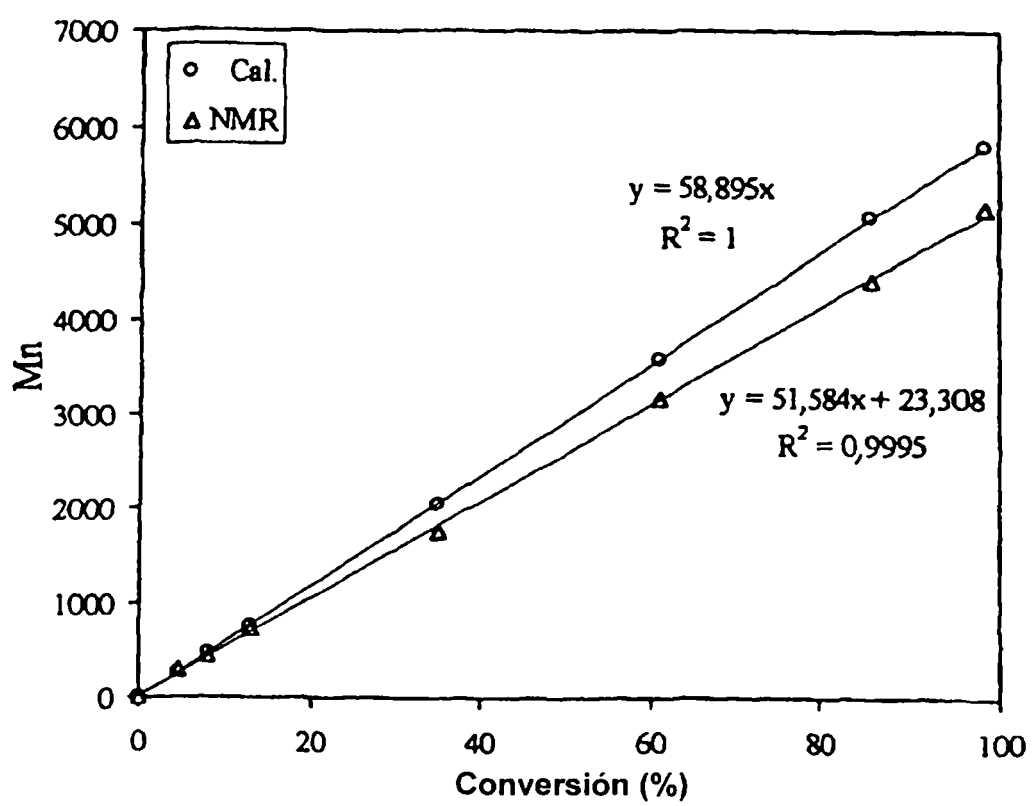


Figura 5

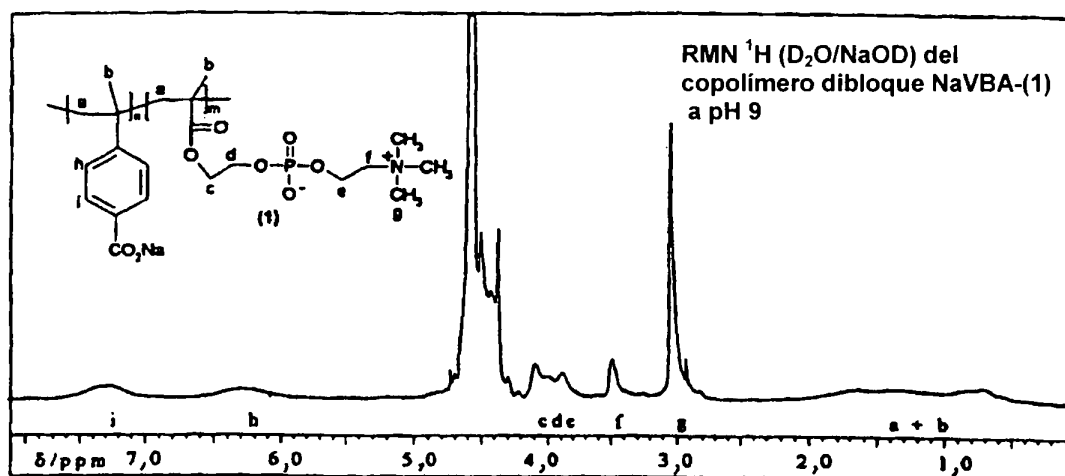


Figura 6

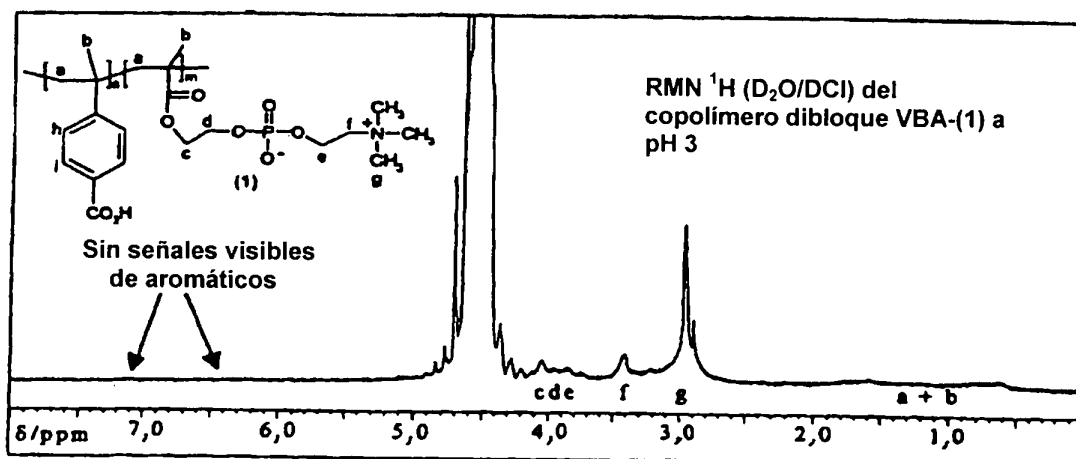


Figura 7

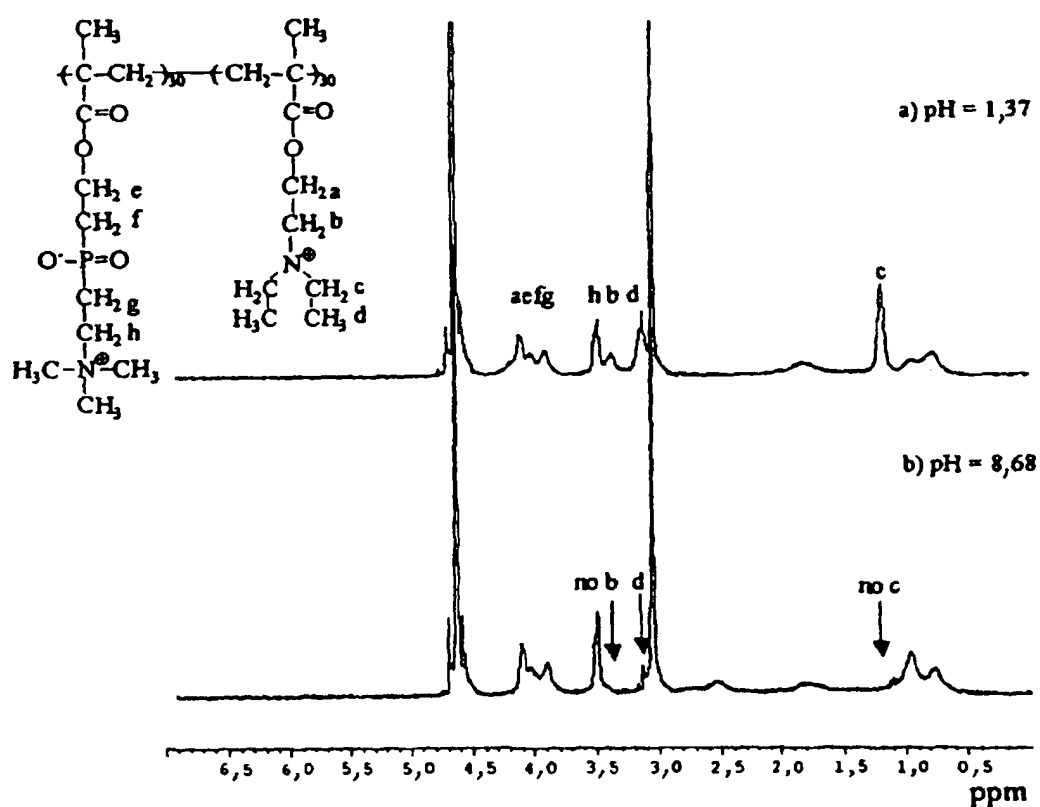


Fig. 8 Espectro RMN de protones del copolímero dibloque del Ejemplo 24 obtenido en D_2O en las condiciones siguientes: a) pH 1,37, b) pH 8,68.

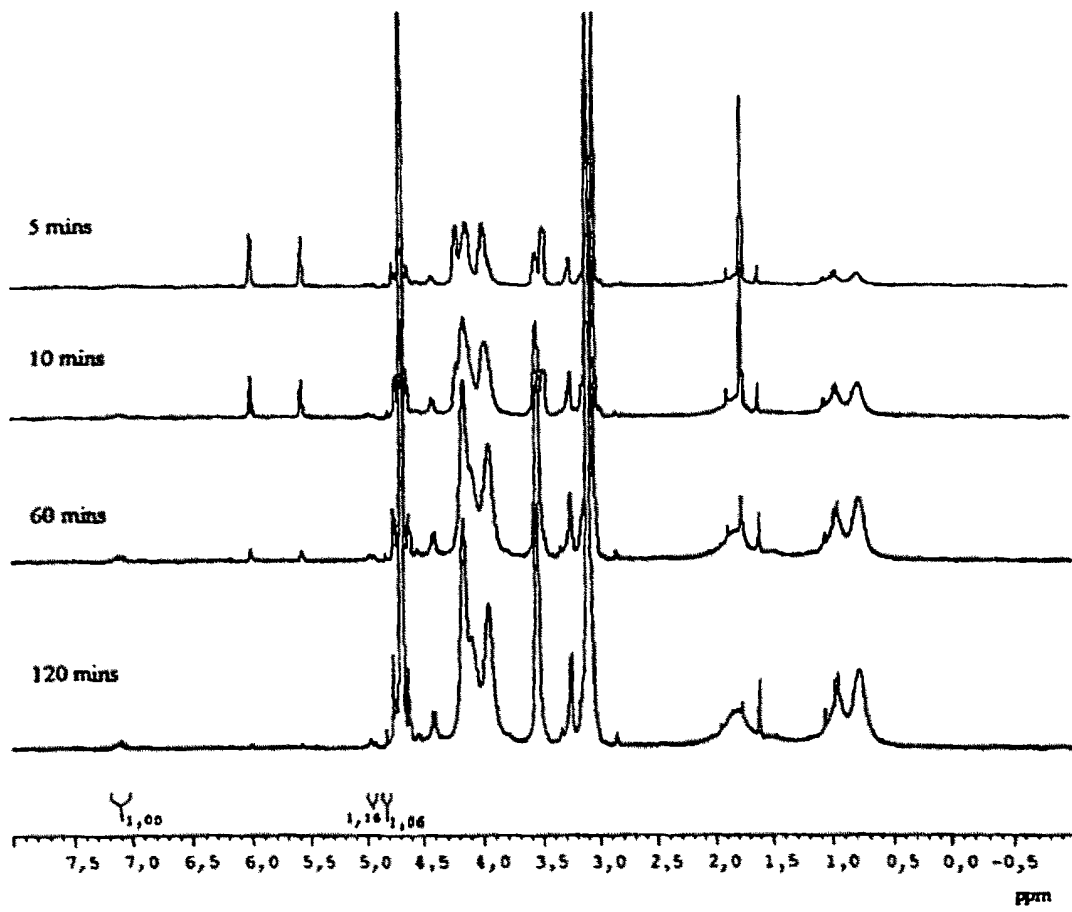


Figura 10

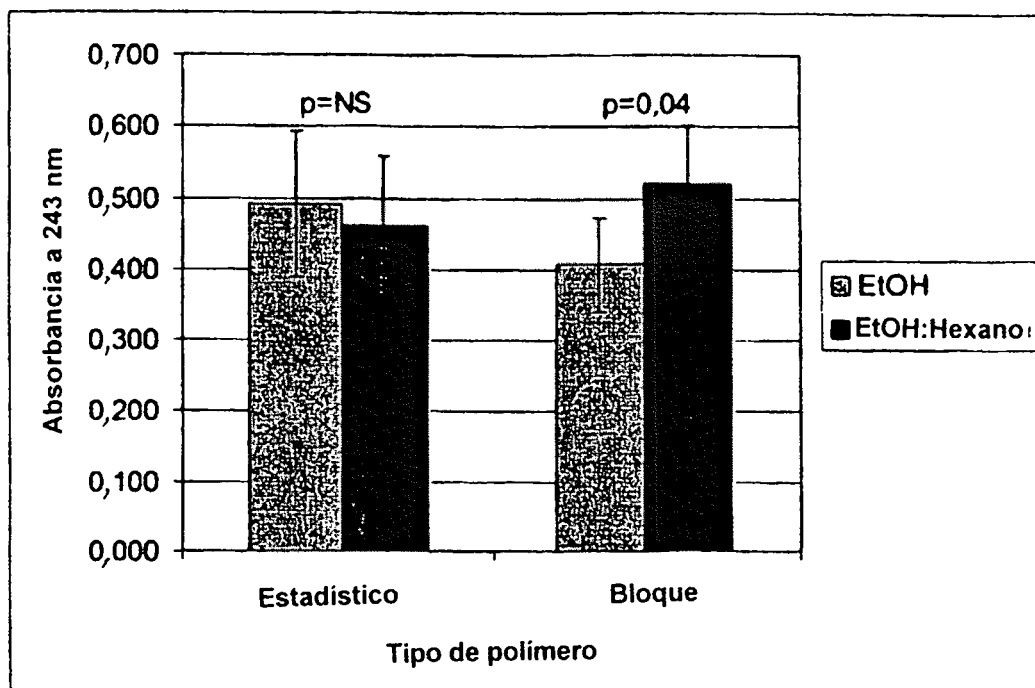


Figura 11

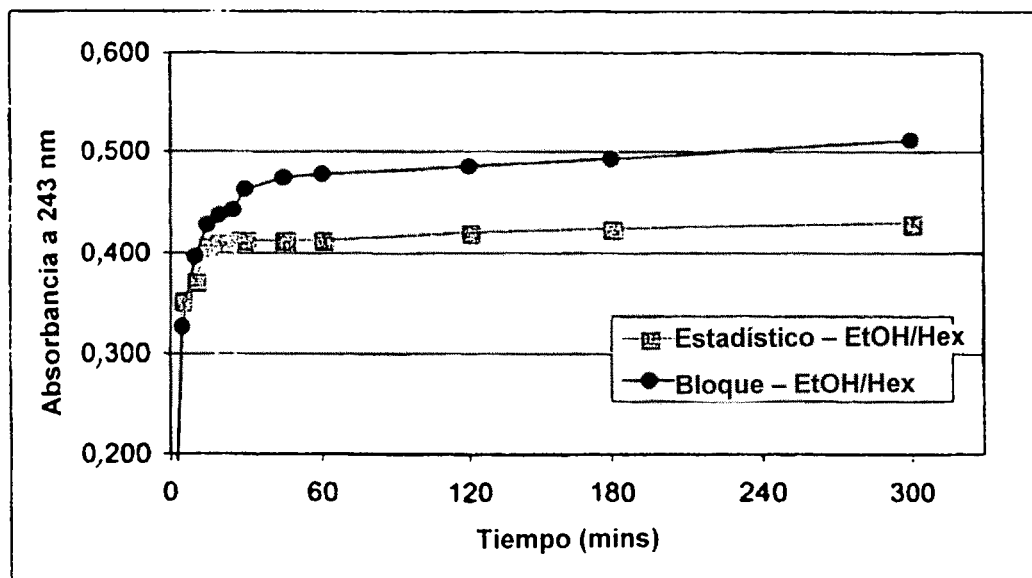


Figura 12