



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 799**

51 Int. Cl.:

C09K 15/30 (2006.01)

C08F 2/38 (2006.01)

C07D 279/28 (2006.01)

C08F 290/06 (2006.01)

A61K 6/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05020181 .3**

96 Fecha de presentación : **16.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1764404**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

54

Título: **Utilización de azul de metileno como inhibidor de polimerización.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2010

73

Titular/es: **Straumann Holding AG.**
Peter Merian-Weg 12
CH-4002 Basel, CH

72

Inventor/es: **Molenberg, Aaldert**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Utilización de azul de metileno como inhibidor de polimerización.

5 La presente invención se refiere a la prevención de la polimerización prematura durante el transporte y el almacenamiento de un compuesto que puede polimerizarse con por lo menos un grupo conjugado no saturado, mediante la adición de azul de metileno como inhibidor.

10 Los compuestos que pueden polimerizarse con por lo menos un grupo conjugado no saturado, son muy utilizados como sustancias químicas básicas. Ejemplos son monómeros acrílicos, particularmente ácido acrílico y ácido metacrílico. Se utilizan mayormente para la síntesis de polímeros. Recientemente, dichos compuestos que pueden polimerizarse se han utilizado en medicina.

15 Es conocido que los compuestos que pueden polimerizarse con por lo menos un grupo conjugado no saturado, se utilizan también para formar materiales biodegradables. En el documento WO 01/92584 se da a conocer un material matricial formado mediante la reacción de adición nucleofílica a los grupos conjugados no saturados.

20 El documento WO 00/44808 da también a conocer un biomaterial polimérico formado mediante la reacción de adición nucleofílica a grupos conjugados no saturados. Los hidrogeles obtenidos pueden utilizarse, por ejemplo, como pegamentos y selladores, y como “andamios” para la ingeniería tisular y las aplicaciones en la curación de heridas.

25 Durante la preparación, transporte y almacenamiento de estos compuestos polimerizables con por lo menos un grupo conjugado no saturado, tiene que evitarse la denominada polimerización de “embalamiento”, ya que no sólo conduce a la pérdida de calidad monomérica, sino también a problemas de seguridad. Especialmente, cuando se utilizan en medicina, dichos compuestos tienen que cumplir requerimientos de pureza, ya que la polimerización dificultará la estequiometría de la reacción de adición nucleofílica y promoverá la gelación prematura de un producto. La investigación de las pasadas décadas sobre la inhibición de la polimerización de, por ejemplo, los monómeros acrílicos, ha producido muchos inhibidores que pueden utilizarse para prevenir la polimerización radical.

30 Un ejemplo de un inhibidor potente es un éter metílico de la hidroquinona (MEHQ), que se encuentra presente habitualmente en el ácido acrílico en una concentración de aproximadamente 200 ppm (S. Schulze, H. Vogel, Chem. Eng. Technol. 21, 829-836 (1998)). Dicho inhibidor actúa únicamente en presencia de oxígeno. Por tanto, MEHQ no es apropiado para composiciones que no vayan a utilizarse en medicina. El oxígeno podría perjudicar la estabilidad a largo plazo de los componentes de estas composiciones, por ejemplo, podrían formarse peróxidos en polietilenglicol, y por tanto, no se encontrará en dichas composiciones.

35 Otro inhibidor que se utiliza industrialmente para inhibir la polimerización de dichos compuestos polimerizables es la fenotiazina, (PTZ). Contrariamente al MEHQ, PTZ constituye asimismo un buen inhibidor de la ausencia de oxígeno (Levy, J. Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Vol 30, 569-576 (1992)). Se conoce dicho compuesto por sus propiedades insecticidas, fungicidas, antibacterianas y antihelmínticas.

40 Debido a su amplia utilización en los animales y en el hombre, se conocen también muchas reacciones adversas que comprenden efectos sobre elementos sanguíneos, problemas neuromusculares y fotosensibilización (Mitchell, S.C. The toxicity of the phenothiazine. Drug Metabolism and Drug Interactions, 11, 204-235 (1994)). Debido a dichas reacciones adversas, los inhibidores basados en la fenotiazina deberán ser reemplazados en composiciones que vayan a utilizarse en medicina.

45 La patente US n° 4.012.310 da a conocer la utilización de un compuesto aromático combinado con un compuesto de cobre en presencia de oxígeno molecular para inhibir la polimerización durante la destilación del ácido acrílico o de los ésteres acrílicos. El procedimiento que se describe no es apropiado para composiciones que vayan a utilizarse en medicina, no sólo a causa de que el oxígeno es necesario (véase anteriormente), sino porque los compuestos de cobre son bien conocidos por su toxicidad.

50 El documento GB-A-942 318 da a conocer una mejora en el procedimiento de interacción de la acetona cianohidrina con ácido sulfúrico, ácido piro-sulfúrico o ácido clorosulfónico para formar metacrilamida y/o un derivado suyo del ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo en presencia de un estabilizador que es un compuesto de las series fenotiazínicas, fenoxazínicas y fenazínicas, por ejemplo fenotiazina o azul de metileno.

55 El documento DD 215 699 A da a conocer una composición dental, que es suavizable utilizando la luz. El compuesto dental comprende un fotoiniciador y un colorante sensibilizador, por ejemplo azul de metileno, para promover la polimerización.

60 El azul de metileno es un colorante bien conocido. Se utiliza como colorante en medicina y es conocida su biocompatibilidad.

65 Mediante “grupo conjugado no saturado” se hace referencia a la alternancia de enlaces múltiples carbono-carbono, carbono-heteroátomos o heteroátomos-heteroátomos con enlaces únicos.

ES 2 334 799 T3

Mediante “compuesto polimerizable” se hace referencia a que dicho compuesto puede experimentar una reacción de polimerización.

5 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un inhibidor para prevenir la polimerización de compuestos polimerizables con por lo menos un grupo conjugado no saturado, donde el compuesto polimerizable comprende un núcleo en el que se encuentran de 2 a 10 cadenas que incluyen dichos grupos conjugados no saturados, mediante cuyos grupos conjugados no saturados están unidos a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena que puede utilizarse en medicina.

10 El objetivo se consigue mediante una composición según la reivindicación 1. Otras formas de realización preferidas constituyen el objeto de las reivindicaciones 2 a 12.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el azul de metileno posee la capacidad para prevenir la polimerización de compuestos polimerizables con por lo menos un grupo conjugado no saturado en los que el compuesto polimerizable comprende un núcleo en el que se encuentran de 2 a 10 cadenas que incluyen dichos grupos conjugados no saturados, mediante cuyos grupos conjugados no saturados están unidos a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena. En ausencia de oxígeno, el azul de metileno inhibe dicha reacción de polimerización mejor incluso que el bien conocido inhibidor fenotiazina. El azul de metileno tiene que encontrarse a una concentración de entre 10 a 5.000 ppm, preferentemente entre 20 y 1.000 ppm, para inhibir la polimerización de los compuestos polimerizables durante largo tiempo. Sorprendentemente, pudo mostrarse que en ausencia de oxígeno una composición conteniendo 100 ppm de azul de metileno se estabiliza significativamente mejor que una composición que contenga 10 veces más de fenotiazina (1.000 ppm).

Debido al hecho de que el azul de metileno posee la capacidad de funcionar como inhibidor en ausencia de oxígeno, dicho inhibidor puede utilizarse en campos en los que no se desea la presencia de oxígeno. Tal como se ha mencionado anteriormente, en las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, deberá evitarse la presencia de oxígeno, ya que éste podría impedir la estabilidad de dichas composiciones. Dichas composiciones se encuentran generalmente en una atmósfera inerte, tal como de argón o nitrógeno. Dichas composiciones están libres de oxígeno o son escasas en éste, lo que significa que su concentración es menor del 5%, preferentemente menor que el 2%, y muy preferentemente menor que el 0,5%. Se ha descubierto que la ausencia de oxígeno no influencia la actividad del azul de metileno como inhibidor de la reacción de polimerización.

El color azul de la composición según la presente invención, posee un efecto secundario positivo cuando se utiliza en medicina, ya que mejora la visibilidad del producto medicinal.

Los compuestos polimerizables que se utilizan para formar un material matricial biodegradable resultan generalmente difíciles de estabilizar, ya que deben almacenarse bajo condiciones de ausencia o escasez de oxígeno y porque el estabilizador tiene que ser biocompatible. Dichos compuestos resultan especialmente difíciles de estabilizar si presentan una gran cantidad de cadenas cortas, y por tanto, una gran densidad de acrilatos, provocando una fuerte tendencia a polimerizar espontáneamente. Se ha descubierto que dichos compuestos que se describen a continuación se han estabilizado particularmente bien en presencia de azul de metileno.

Los compuestos polimerizables que se utilizan para formar material matricial biodegradable comprenden un núcleo que presenta de 2 a 10 cadenas con un grupo conjugado no saturado unido a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena. En una forma de realización preferida, dicho grupo conjugado no saturado es terminal. El núcleo puede consistir en un solo átomo tal como un átomo de carbono o nitrógeno o moléculas pequeñas, tales como una unidad de óxido de etileno, un alcohol multifuncional, tal como el pentaeritritol o el hexaglicerol. Las cadenas son polímeros lineales o cadenas alquilo lineales o ramificadas que comprenden opcionalmente heteroátomos, grupos amida o grupos éster. Además de las cadenas, el núcleo puede ser sustituido adicionalmente con residuos alquilo lineales o ramificados o polímeros que no presentan grupos conjugados no saturados. En una forma de realización preferida, el compuesto presenta de 4 a 8 cadenas.

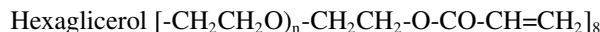
El grupo conjugado no saturado es preferentemente seleccionado de entre el grupo formado por acrilatos, acrilamidas, quininas, y 2- o 4-vinilpiridinios.

En una forma de realización muy preferida las cadenas de los compuestos polimerizables son polímeros lineales. Dichos polímeros son seleccionados preferentemente de entre el grupo formado por poli (etilenglicol), poli (alcohol vinílico), poli (etilen-co-alcohol vinílico), poli (ácido acrílico), poli (etilen-co-vinil-pirrolidona), poli (etiloxazolina), poli (vinil pirrolidona), poli (ácido maleico), poli (etilen-co-ácido maleico), poli(acrilamida) o copolímeros bloqueantes (polietilén-co-poli (óxido de propileno)). Dichos polímeros pueden también ser copolímeros, copolímeros de bloques, copolímeros injertados, o copolímeros al azar. Los bloques, que se polimerizan en los extremos de los polímeros hidrofílicos, pueden estar compuestos de, por ejemplo, ácido láctico, ácido glicólico, ϵ -caprolactona, oligómeros ácidos láctico-co-glicólico, carbonato de trimetileno, anhídridos y aminoácidos.

En una forma de realización muy preferida, las cadenas de los compuestos polimerizables son moléculas poli (etilenglicol) (PEG).

ES 2 334 799 T3

Se ha descubierto que el azul de metileno estabiliza particularmente bien un PEG acrilato ramificado de 8 brazos a partir del hexaglicerol tal como se muestra a continuación:



en el que n es de 2 a 200, preferentemente de 3 a 10.

Para obtener la composición estabilizada según la presente invención, resulta preferido el procedimiento siguiente. Inmediatamente después de la purificación del compuesto que posee por lo menos un grupo conjugado no saturado, y antes de la evaporación del disolvente, se añade azul de metileno a dicho compuesto. Después de mezclar los componentes, se evapora el disolvente, lo que da lugar a la estabilización de la composición, según la presente invención.

La composición según la presente invención puede incluir adicionalmente etanol, que aumenta la solubilidad del azul de metileno en el compuesto que posee por lo menos un grupo conjugado no saturado. Para obtener dicha composición se añade el etanol después de la evaporación del disolvente.

La composición según la presente invención puede utilizarse en distintos campos. Resultan especialmente preferidos los que la ausencia de oxígeno y la biocompatibilidad reviste importancia. Preferentemente, la composición según la presente invención se utiliza en medicina, particularmente en odontología.

Ejemplo 1

Se pesaron muestras de PEG-acrilato 2k de 8 brazos con distintos inhibidores en soportes rígidos planos DSC y se calentaron hasta polimerización. Se llevaron a cabo análisis según el procedimiento ASTM698:

para cada muestra se registraron huellas DSC (energía liberada con respecto a la temperatura) a distintas tasas de calentamiento ($\beta = 4, 7, 10$ y 13 K/min). Se registraron las temperaturas $T_{\max}$ a las cuales los picos de polimerización mostraron máximos y se determinó la energía de activación para la polimerización (E_a) a partir de la ecuación 1:

$$\ln \frac{\beta}{T_{\max}^2} = \text{const} - \frac{E_a}{RT_{\max}} \quad (1)$$

La figura 1 muestra los datos para las 5 muestras distintas.

El factor preexponencial A se determinó mediante la ecuación (2):

$$A = \frac{E_a}{RT_{\max}^2} \beta \exp\left(\frac{E_a}{RT_{\max}}\right) \quad (2)$$

Los valores de A se promediaron con respecto a las cuatro tasas de calentamiento. Los valores de E_a y los valores promedio de A se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

	E_a (kJ/mol)	A (min ⁻¹)
1000 ppm MB	110	$4,4 \cdot 10^9$
500 ppm MB	110	$1,3 \cdot 10^{10}$
100 ppm MB	104	$1,0 \cdot 10^9$
1000 ppm PTZ	63	$2,2 \cdot 10^5$
1000 ppm MEHQ	48	$6,4 \cdot 10^3$

Asumiendo la cinética de primer orden, ASTM698 permite el tiempo (t_a) para alcanzar un cierto grado de reacción (α) de la forma siguiente:

$$t_a = \frac{-\ln(1-\alpha)}{A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right)} \quad (3)$$

Utilizando los valores evaluados experimentalmente de E_a y A , se determinaron para cada una de las muestras los tiempos para alcanzar el 1% de conversión ($\alpha=0,01$ en la ecuación 3) a distintas temperaturas T . Los resultados se muestran en la Figura 2.

La Figura 2 muestra claramente la estabilidad superior de las muestras estabilizadas por el azul de metileno comparadas con las muestras estabilizadas por PTZ y MEHQ.

Ejemplo 2

Para establecer una relación entre la concentración de azul de metileno (MB) y la estabilidad del PEG-acrilato 2k de 8 brazos, se llevó a cabo un ensayo de estrés.

Se vertieron a muestras de una cantidad de material de PEG-acrilato 2k de 8 brazos recién sintetizado (Nektar, material # CM030703) distintas concentraciones de MB (250, 500, 1.000, y 2.000 ppm). Para cada concentración MB se añadieron dos muestras de 3 gramos a tubos de ensayo separados de 20 ml, que se cerraron con tapas provistos con entradas de argón. Los tubos se conservaron a 70°C bajo argón y las muestras se examinaron cada día hasta que se polimerizaron, como se observó mediante solidificación del aceite PEG.

La figura 3 muestra los resultados del experimento. La relación lineal entre el contenido de MB y la estabilidad, confirma que el efecto estabilizador se ejerce mediante el azul de metileno.

Ejemplo 3

El contenido de azul de metileno en el PEG-acrilato 2k de 8 brazos se controló en el tiempo bajo distintas condiciones simuladas de almacenamiento para las muestras que se cogieron del congelador y para las muestras que se habían preestresado a 40°C durante 1 día (figura 4). Para todas las condiciones, el contenido de azul de metileno disminuyó con el tiempo, indicando que el azul de metileno se consumió mientras ejercía la función estabilizante. Después de 6 meses, las concentraciones de azul de metileno alcanzaron aproximadamente valores constantes, que fueron más altos para temperaturas más bajas. Las muestras preestresadas mostraron un contenido en azul de metileno claramente disminuido al principio de las mediciones, pero los niveles de muestras preestresadas y no preestresadas se convirtieron en similares después de algún tiempo a 40°C.

Después de 6 meses a 40°C, alguna de las muestras de PEG-acrilato 2k de 8 brazos, se habían polimerizado parcial o totalmente, indicando que existe un límite más inferior bajo el cual el efecto estabilizante del azul de metileno no se da ya más. La Figura 5 muestra que el contenido de los grupos acrilato en las muestras de PEG-acrilato 2k de 8 brazos que no se habían polimerizado permanecieron constantes a lo largo de todo el período de observación, lo que constituye otra prueba de que el azul de metileno que se encuentra en las muestras protege a los grupos acrilato de que reaccionen. Como se aprecia a partir de la figura 4, el efecto del azul de metileno es potenciado seleccionando aproximadamente temperaturas bajas de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende un compuesto polimerizable con por lo menos un grupo conjugado no saturado y azul de metileno para prevenir la polimerización prematura del compuesto polimerizable, **caracterizada** porque dicha composición contiene azul de metileno a una concentración de 10 a 5.000 ppm y porque el compuesto polimerizable comprende un núcleo portador de 2 a 10 cadenas que comprenden dichos grupos conjugados no saturados, estando dichos grupos conjugados no saturados unidos a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicha composición contiene azul de metileno en una concentración de 20 a 1.000 ppm.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende menos de 5%, preferentemente menos de 2% de oxígeno.
- 15 4. Composición según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende menos de 0,5% de oxígeno.
5. Composición según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el grupo conjugado no saturado del compuesto polimerizable es seleccionado de entre el grupo constituido por acrilatos, acrilamidas, quininas, y 2- o 4 vinilpiridinius.
- 20 6. Composición según la reivindicación 1, en la que las cadenas son moléculas de poli(etilenglicol).
7. Composición según la reivindicación 6, en la que el compuesto polimerizable es un acrilato poli(etilenglicol) de 4 a 8 brazos.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su utilización en medicina.
9. Utilización de la composición según las reivindicaciones 1 a 7 en odontología.
- 30 10. Utilización de 10 a 5.000 ppm de azul de metileno en una composición que comprende un compuesto polimerizable con por lo menos un grupo conjugado no saturado, como inhibidor para prevenir la polimerización prematura del compuesto polimerizable, en la que el compuesto polimerizable comprende un núcleo con 2 a 10 cadenas que comprenden dichos grupos conjugados no saturados, estando dichos grupos conjugados no saturados unidos a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena.

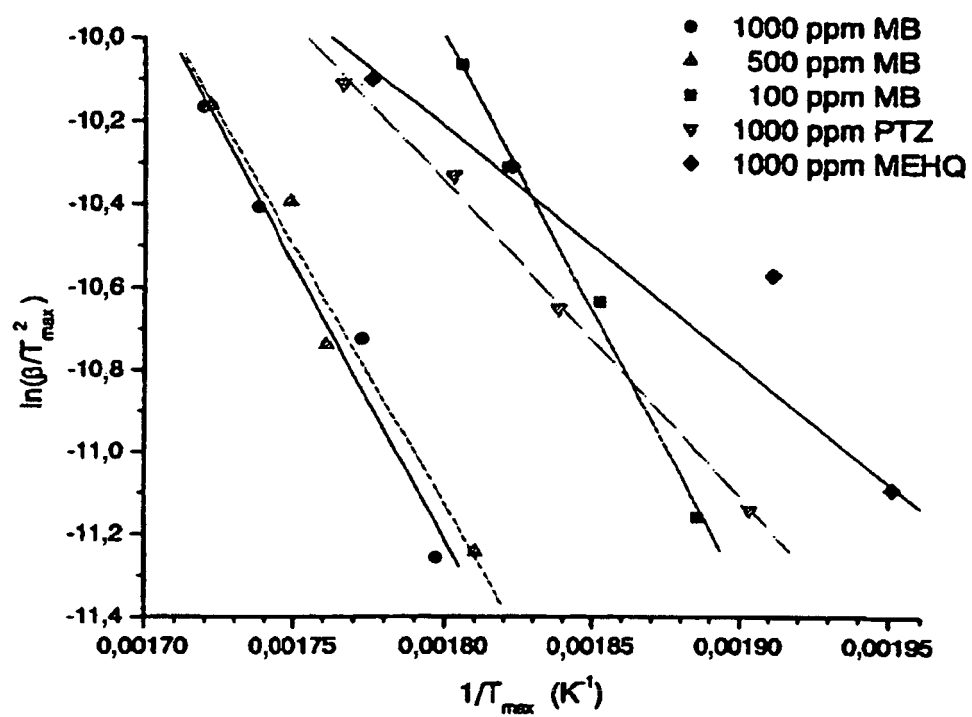


Figura 1

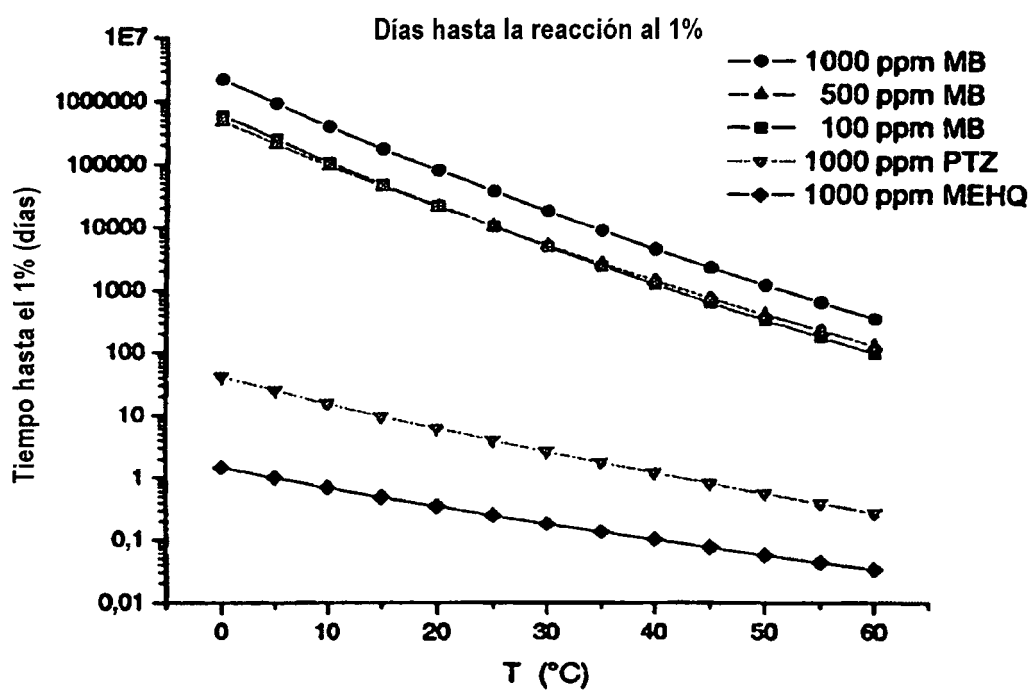


Figura 2

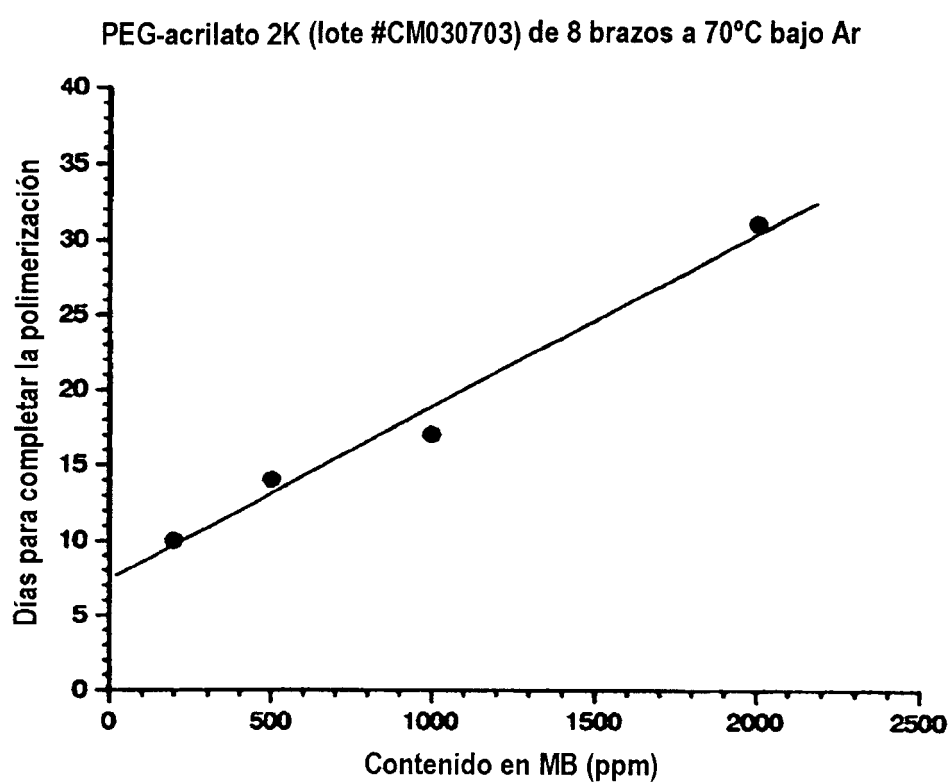


Figura 3

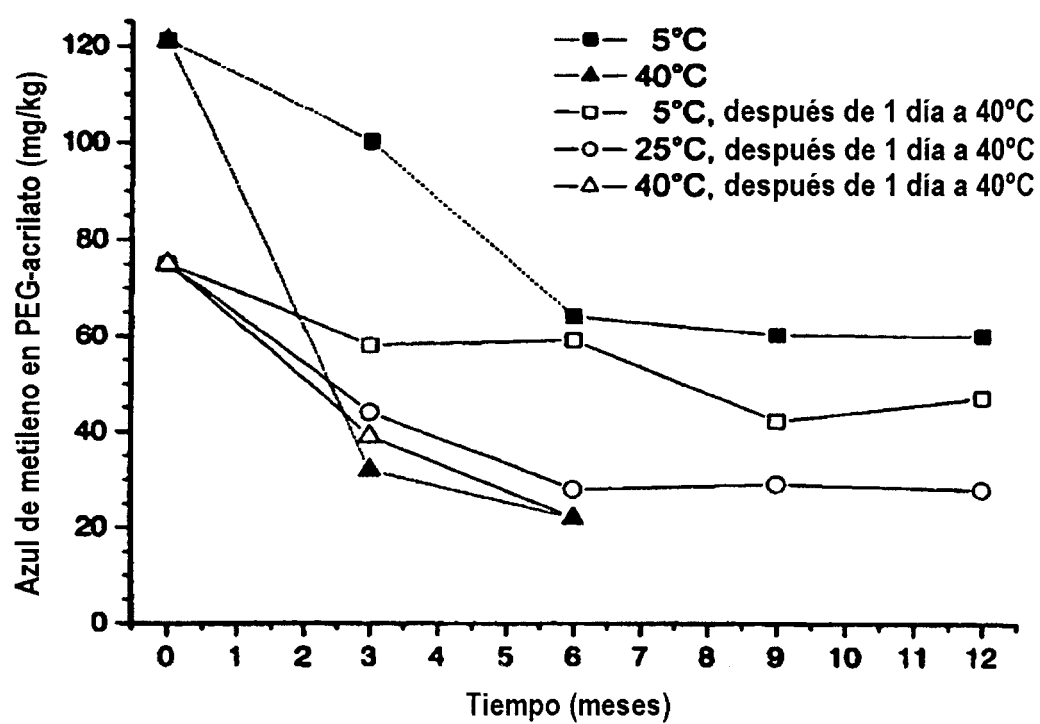


Figura 4

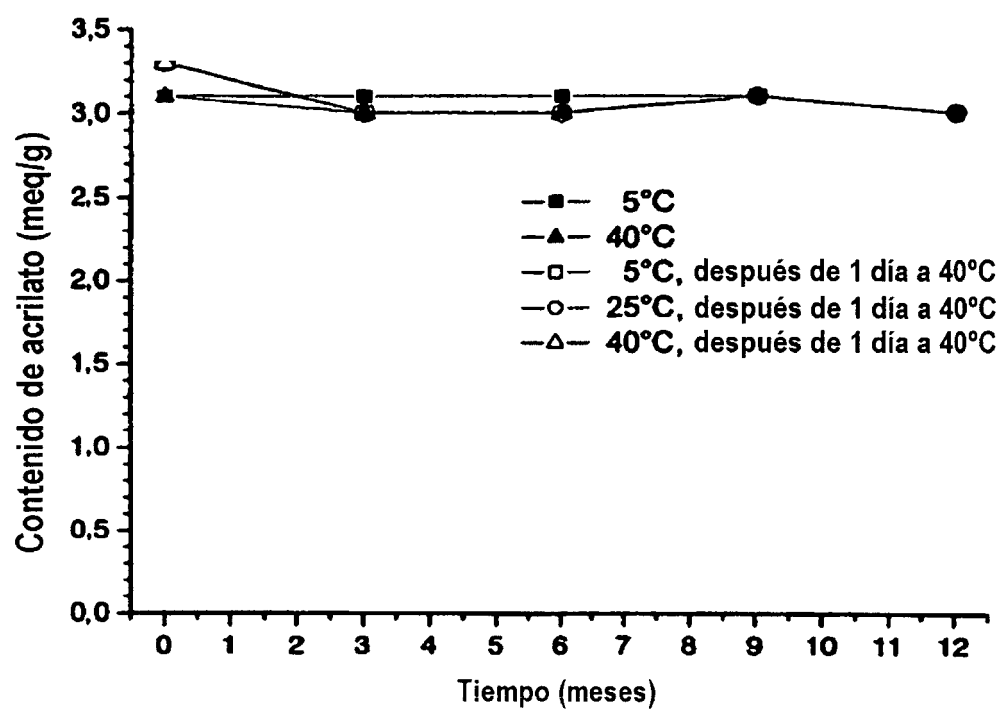


Figura 5