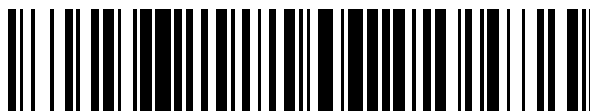


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 805**

51 Int. Cl.:

**C08K 3/10** (2006.01)  
**A61K 41/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**C08F 2/32** (2006.01)  
**A61N 2/10** (2006.01)  
**C08F 2/44** (2006.01)  
**C08F 20/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09745311 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2285882**

54 Título: **Perlas de microgel de polímero**

30 Prioridad:

**16.05.2008 AU 2008902428**

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

**22.07.2013**

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF SYDNEY (100.0%)  
Sydney, NSW 2006, AU**

72 Inventor/es:

**HAWKETT, BRIAN STANLEY y  
JAIN, NIRMESH**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 414 805 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

Perlas de microgel de polímero

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a perlas de microgel de polímero. En particular, la invención se refiere a perlas de microgel de polímero que incorporan nanopartículas magnéticas, y a un método de preparación de las mismas. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas para su uso en aplicaciones biomédicas tales como inducir hipertermia en tejidos y, por lo tanto, será conveniente describir la invención haciendo hincapié en estas aplicaciones. No obstante, se debe entender que las perlas de microgel de polímero se pueden usar en otras aplicaciones diversas.

15 **Antecedentes de la invención**

Se conocen perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Se ha descubierto que estas perlas son particularmente adecuadas para su uso en aplicaciones biomédicas. En particular, se pueden usar las perlas con fines terapéuticos o analíticos. Por ejemplo, las perlas de polímero magnéticas pueden funcionar como vehículo y permitir el guiado y la liberación de un fármaco en un sitio específico de un sujeto. También se pueden usar las perlas para proporcionar tratamiento hipertérmico de tejido tal como tejido enfermo en un sujeto. Estas perlas de polímero también han encontrado aplicación en inmunoensayos.

A lo largo de los años se han desarrollado numerosas técnicas para producir perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Éstas incluyen técnicas de depósito por capas, procesos clásicos de polimerización heterogénea (por ejemplo, técnicas de emulsión, suspensión, dispersión, microemulsión y miniemulsión) y la precipitación de materiales magnéticos en los poros de perlas de polímero preformadas.

En general, para la mayoría de las aplicaciones biomédicas, es importante producir las perlas con un tamaño y una composición uniformes y con un contenido en partículas magnéticas relativamente alto. Además, en general también es importante que las partículas magnéticas se dispersen de manera sustancialmente uniforme por toda la perla de polímero.

Hasta la fecha se ha llevado a cabo una cantidad considerable de investigación sobre técnicas de dispersión para preparar perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Estas técnicas incluyen los procesos clásicos de polimerización heterogénea mencionados anteriormente, que típicamente conllevan dispersar partículas magnéticas en una fase líquida y polimerizar monómeros para formar el polímero que encapsula las partículas.

A pesar de tener cierto éxito, se ha demostrado que la complejidad de la nucleación de las partículas de polímero en procesos convencionales de polimerización por dispersión y las dificultades asociadas con el control de la estabilidad de las partículas magnéticas dispersadas son obstáculos importantes en la preparación de las perlas de polímero de forma eficaz y con un alto contenido en partículas magnéticas. Por ejemplo, en general, el lugar de inicio para la nucleación de partículas en procesos convencionales de polimerización por emulsión es en la fase acuosa o en micelas hinchadas de monómeros. No obstante, la presencia de partículas magnéticas dispersadas en la fase acuosa puede proporcionar sitios de nucleación adicionales en la superficie de estas partículas. En consecuencia, la competición entre estos mecanismos puede dar lugar a la formación de perlas de polímero con un contenido bajo o nulo en partículas magnéticas.

La eficacia de las técnicas de dispersión también puede resultar problemática, ya que las perlas de polímero se preparan con partículas magnéticas cada vez más pequeñas. En particular, a medida que las partículas magnéticas se hacen más pequeñas (por ejemplo  $\leq 100$  nm) se hace cada vez más difícil mantener las partículas en un estado dispersado para producir perlas que tengan las partículas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en su interior (es decir, se dificulta evitar la agregación de las partículas magnéticas durante la fabricación de la perla).

Por lo tanto, queda la oportunidad de abordar o mejorar una o más desventajas o inconvenientes asociados con las perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas existentes y/o sus métodos de fabricación, o al menos de proporcionar una alternativa útil a las perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas convencionales y/o sus métodos de fabricación.

60 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona, por lo tanto, un método de preparación de perlas de microgel de polímero que tienen una matriz polimérica que puede absorber e hincharse por un líquido acuoso, incorporando las perlas de microgel de polímero nanopartículas magnéticas, comprendiendo el método:

65 proporcionar una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersada, comprendiendo la fase acuosa dispersada:

(i) uno o más monómeros etilénicamente insaturados que son solubles en la fase acuosa; y

5 (ii) nanopartículas magnéticas dispersadas por toda la fase acuosa, manteniéndose las partículas en su estado dispersado por un estabilizante estérico, en el que el estabilizante estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, en el que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en el que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad por la superficie de las partículas y fija el estabilizante a las partículas; y

10 polimerizar el uno o más monómeros etilénicamente insaturados para, de este modo, formar las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas.

15 Se ha descubierto ahora que un estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención puede proporcionar una dispersión de nanopartículas magnéticas muy estable en la composición de fase acuosa/monómeros. El estabilizante estérico es particularmente eficaz en la estabilización de nanopartículas magnéticas de un tamaño de menos de aproximadamente 100 nm, por ejemplo, de menos de aproximadamente 50 nm o menos de 20 nm.

20 De forma ventajosa, la matriz polimérica de las perlas de microgel, que en efecto encapsula las nanopartículas magnéticas, se puede preparar de una manera controlada, reproducible y eficaz. Por lo tanto, ha sido posible preparar las perlas de microgel de polímero con un tamaño deseado con un contenido en partículas magnéticas relativamente alto (por ejemplo de hasta aproximadamente el 70 % en peso, relativo a la masa total de la perla) distribuido de manera sustancialmente uniforme.

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona también perlas de microgel de polímero que tienen una matriz polimérica que puede absorber e hincharse por un líquido acuoso, teniendo la matriz polimérica nanopartículas magnéticas dispersadas de manera sustancialmente uniforme en ella en una cantidad de al menos el 20 % en peso relativo a la masa total de las perlas, en las que se asocia un estabilizante estérico con las partículas, siendo el estabilizante estérico un material polimérico que (i) no forma parte de la matriz polimérica de las perlas y (ii) comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, en el que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en el que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad por la superficie de las nanopartículas magnéticas y fija el estabilizante a las partículas.

35 Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención se pueden usar en una variedad de aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, se pueden usar las perlas para tratar una enfermedad o afección en un sujeto.

40 En consecuencia, la presente invención proporciona también una composición adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención es para su uso en un método de realización de tratamiento de hipertermia en un sitio objetivo de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos el sitio objetivo a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables para promover el tratamiento de la hipotermia.

50 En otro modo de realización, se proporciona una composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para calentar un sitio objetivo de interés en un sujeto, comprendiendo el método:

(i) administrar dicha composición al sujeto; y

(ii) exponer al menos el sitio objetivo a un campo magnético de una frecuencia y una intensidad clínicamente aceptables, de modo que las perlas de microgel de la composición irradian calor al sitio objetivo.

55 En algunas aplicaciones, puede ser deseable tomar imágenes de las perlas de microgel de polímero una vez se han administrado a un sujeto. Por lo tanto, las perlas pueden comprender un isótopo radioactivo con fines de diagnóstico por imagen.

Otros aspectos de la invención aparecen a continuación en la descripción detallada de la invención.

## 60 **Breve descripción de los dibujos**

En el presente documento también se describirá la invención con referencia a los siguientes dibujos no limitantes, en los que:

65 la figura 1 presenta una ilustración esquemática simplificada que no está a escala que muestra: las múltiples interacciones de unión entre el segmento polimérico de anclaje (B) y una nanopartícula magnética (P), y el segmento

de estabilización estérica (A) solubilizado en la fase acuosa. La fase acuosa comprende también monómero (no mostrado); y

5 la figura 2 presenta una ilustración esquemática simplificada que no está a escala que muestra: las múltiples interacciones de unión entre el segmento polimérico de anclaje (B) y la nanopartícula magnética (P), y el segmento de estabilización estérica (A) solubilizado en la fase acuosa. La fase acuosa comprende también monómero (no mostrado).

### 10 Descripción detallada de la invención

10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "microgel de polímero" signifique una red tridimensional reticulada de cadenas de polímero que forman en conjunto una matriz polimérica que puede absorber e hincharse por un líquido acuoso. Al tener las perlas una matriz polimérica que puede absorber e hincharse por un líquido acuoso, se apreciará que las cadenas de polímero que forman la matriz están trabadas de modo que no se pueden solvatar totalmente (es decir, donde la estructura de la perla se destruye) por el líquido acuoso

15 El estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención no forma parte de o es independiente de la matriz polimérica que forma las perlas de microgel de polímero.

20 Se pretende que el término "perlas" usado junto con la expresión "microgel de polímero" transmita que la masa de microgel de polímero está en forma de una forma discreta. No existen limitaciones particulares en cuanto a la forma discreta que pueden adoptar las perlas pero, en general, serán esferoidales.

25 Como se analizará con más detalle a continuación, se puede adaptar el tamaño de las perlas de microgel de polímero de forma eficaz y eficiente durante el método de la invención a través del control del tamaño y la composición de las gotitas de fase acuosa dispersadas por toda la fase orgánica continua.

30 En general, el tamaño de las perlas que se van a producir vendrá dado por la aplicación a la que están destinadas. En general, las perlas tendrán un tamaño que varía desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 200 micrómetros, por ejemplo, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 micrómetros, o desde aproximadamente 10 a 50 micrómetros. En algunas aplicaciones, puede ser deseable que las perlas tengan un tamaño que varía desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 micrómetros. De forma ventajosa, se pueden preparar las perlas de modo que tengan un tamaño de menos de aproximadamente 10 micrómetros, por ejemplo, desde aproximadamente 500 nm hasta aproximadamente 10 micrómetros, o desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 10 micrómetros.

40 Para evitar cualquier duda, se pretende que la referencia en el presente documento al "tamaño" de las perlas de microgel de polímero o nanopartículas magnéticas indique un tamaño promedio de las perlas o partículas basado en la dimensión mayor de una perla o partícula dada. Las perlas de microgel de polímero con un tamaño de aproximadamente 1 micrómetro o más se han de determinar por microscopía óptica, mientras que las nanopartículas magnéticas y las perlas de microgel de polímero con un tamaño de menos de aproximadamente 1 micrómetro se han de determinar por microscopía electrónica de transmisión (TEM).

45 Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención incorporan nanopartículas magnéticas. Con que las perlas "incorporan" nanopartículas magnéticas se quiere decir que las partículas están retenidas dentro y por toda la matriz polimérica de cada perla de microgel de polímero. De forma ventajosa, el método de acuerdo con la invención permite que las nanopartículas magnéticas se distribuyan de forma sustancialmente equitativa o uniforme por toda la matriz polimérica de las perlas. Además, de esta manera, las nanopartículas magnéticas se pueden distribuir como partículas individuales o primarias (es decir, de una forma sustancialmente no agregada).

50 De forma ventajosa, las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención pueden tener un contenido en nanopartículas magnéticas de bajo a alto. Por ejemplo, las perlas pueden contener hasta aproximadamente el 30 % en peso, o hasta aproximadamente el 40 % en peso, o hasta aproximadamente el 50 % en peso, o hasta aproximadamente el 60 % en peso, o incluso hasta el 70 % en peso de nanopartículas magnéticas, relativo a la masa total de las perlas. Las perlas contienen al menos el 20 % en peso de nanopartículas magnéticas relativo a la masa total de las perlas. Por lo tanto, las perlas pueden contener al menos aproximadamente el 30 % en peso, o al menos aproximadamente el 40 % en peso, o al menos aproximadamente el 50 % en peso, o al menos aproximadamente el 60 % en peso, o incluso al menos el 70 % en peso de nanopartículas magnéticas, relativo a la masa total de las perlas.

60 En general, el contenido en nanopartículas magnéticas que se ha de incorporar en las perlas vendrá dado por la aplicación a la que están destinadas las perlas. Por ejemplo, cuando se van a usar las perlas para proporcionar tratamiento de hipertermia, o como se usa en el presente documento sinónimo, tratamiento hipertérmico, los expertos en la técnica apreciarán que la velocidad volumétrica de absorción (VAR) de las perlas en condiciones de campo magnético apropiadas debería ser suficiente para promover el calentamiento terapéutico en un sitio objetivo. En general, la VAR de estas perlas será de al menos 1 vatio/cm<sup>3</sup>, preferentemente de al menos aproximadamente

10 vatios/cm<sup>3</sup>, cuando se exponen a un campo magnético de una frecuencia e intensidad clínicamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "VAR" defina la calidad de calentamiento de las perlas de microgel de polímero y se expresa como la cantidad de calor liberado por una unidad de volumen de la perla por  
5 unidad de tiempo durante la exposición a un campo magnético de una frecuencia y una intensidad definidas.

En términos del contenido en nanopartículas magnéticas de las perlas de microgel de polímero, los expertos en la técnica apreciarán que la proporción de la matriz polimérica de las perlas y las nanopartículas magnéticas posiblemente puede influir en la eficacia de calentamiento de las perlas. Por ejemplo, a medida que aumenta el  
10 contenido en nanopartículas magnéticas de las perlas, puede existir una posibilidad mayor de que las partículas se agreguen y, por tanto, se reduzca la VAR real de las perlas. No obstante, de forma ventajosa, se pueden preparar las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención usando un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente alto con poca o ninguna agregación de las partículas. En consecuencia, se pueden aumentar al máximo la calidad de calentamiento de las perlas para un contenido en nanopartículas magnéticas dado.

Las "nanopartículas magnéticas" usadas de acuerdo con la invención son de un tamaño de menos de 1 micrómetro. Los expertos en la técnica apreciarán que la composición y/o el tamaño de las partículas pueden influir en sus propiedades magnéticas. En general, las nanopartículas magnéticas presentarán propiedades ferromagnéticas,  
20 ferrimagnéticas o superparamagnéticas.

En general, el tamaño específico de las nanopartículas magnéticas usadas vendrá dado por la aplicación a la que están destinadas las perlas de microgel de polímero. Para algunas aplicaciones, puede ser deseable que las nanopartículas magnéticas sean de un tamaño de menos de aproximadamente 500 nm, por ejemplo, de menos de aproximadamente 100 nm, o de menos de aproximadamente 50 nm. Se ha descubierto que el método de la  
25 presente invención es muy adecuado, en particular, para producir perlas de polímero que incorporan nanopartículas magnéticas que tienen un tamaño que varía desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 40 nm.

Cuando las perlas de microgel de polímero se van a usar para proporcionar tratamiento hipertérmico, en general, las nanopartículas magnéticas usadas tendrán un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, por  
30 ejemplo, que varía desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 40 nm.

No existen limitaciones particulares en cuanto al tipo de nanopartículas magnéticas que se pueden usar de acuerdo con la invención. Los ejemplos de materiales magnéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, hierro, níquel, cromo, cobalto, óxidos de los mismos o mezclas de cualquiera de éstos. Los materiales magnéticos de óxido de  
35 hierro preferentes incluyen óxido  $\gamma$ -iónico (es decir,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, también conocido como maghemita) y magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>).

En algunas aplicaciones, puede ser deseable que las perlas de microgel de polímero incorporen nanopartículas magnéticas que son superparamagnéticas (es decir, nanopartículas superparamagnéticas). Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "superparamagnéticas" signifique partículas magnéticas que no tienen las siguientes propiedades; (i) coercitividad, (ii) remanencia o (iii) un bucle de histéresis cuando la velocidad de cambio de un campo magnético aplicada es casi estática.  
40

Los expertos en la técnica apreciarán que la VAR de partículas superparamagnéticas es proporcional a componente de cuadratura de la susceptibilidad del complejo, es decir  $\chi''$ . La VAR máxima se obtiene cuando el tiempo de relajación de Néel,  $\tau_N$ , es igual a la inversa de la frecuencia del campo magnético,  $\omega$ , es decir  $\tau_N\omega=1$ .  
45

A su vez,  $\tau_N$  se determina por la energía de anisotropía magnética, KV, donde K es la anisotropía magnética y V es el volumen de la partícula. El valor de K se determina por anisotropía magnetocristalina o la forma de la partícula, si no es perfectamente esférica. Esto supone que las partículas son más pequeñas que el tamaño crítico para la formación de dominios magnéticos, es decir, están en régimen superparamagnético.  
50

Las propiedades de VAR, susceptibilidad magnética, momento magnético y magnetización de saturación se pueden medir por métodos ordinario conocidos por los expertos en la técnica.  
55

Las nanopartículas magnéticas se pueden seleccionar de entre ferritas de fórmula general MO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> donde M es un metal bivalente tal como Fe, Co, Ni, Mn, Be, Mg, Ca, Ba, Sr, Cu, Zn, Pt o mezclas de los mismos, u óxidos de tipo magnetoplumbita de fórmula general MO·6Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> donde M es un ion bivalente grande, hierro metálico, cobalto o níquel. Adicionalmente, podrían ser partículas de Fe, Ni, Cr o Co puros u óxidos de éstos. De forma alternativa, podrían ser mezclas de cualquiera de éstos.  
60

En un modo de realización, las nanopartículas magnéticas son partículas de óxido de hierro tal como magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) o maghemita ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) con un tamaño de partícula, preferentemente, de menos de 50 nanómetros, por ejemplo de entre 10 y 40 nanómetros.  
65

En otro modo de realización, las nanopartículas magnéticas son partículas de maghemita. Estas partículas pueden

proporcionar una serie de ventajas en cuanto que las nanopartículas de maghemita de tamaño óptimo poseen una VAR más alta que las nanopartículas de magnetita de tamaño óptimo cuando se someten a condiciones de campo magnético clínicamente relevantes y, en general, la maghemita es una forma químicamente más estable de óxido de hierro que la magnetita.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que la mayor VAR de la maghemita significa que se puede usar un contenido más bajo en nanopartículas magnéticas para producir las perlas de microgel de polímero con la VAR necesaria.

10 Convenientemente, las nanopartículas magnéticas usadas de acuerdo con la invención se pueden preparar usando técnicas conocidas en la técnica.

15 De acuerdo con un método de la invención, se proporciona una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersada. Los expertos en la técnica pueden referirse comúnmente a una dispersión de este tipo como emulsión inversa o dispersión de agua en aceite. Por lo tanto, de forma simplista, se puede describir la dispersión usada de acuerdo con la invención como un líquido orgánico que tiene gotitas de líquido acuoso dispersadas en él. Por lo tanto, el término "fase" se usa en el presente documento para transmitir simplemente que hay una interfaz entre los líquidos orgánico y acuoso formada como consecuencia de que los líquidos son sustancialmente no miscibles.

20 Se apreciará que, cuando están aisladas, las fases orgánica y acuosa serán en efecto un líquido orgánico y uno acuoso, respectivamente. En otras palabras, el término fase simplemente ayuda a describir estos líquidos cuando se proporcionan en forma de una dispersión. No obstante, por comodidad, en lo sucesivo se puede hacer referencia a los líquidos orgánico y acuoso usados para preparar la dispersión simplemente como las fases orgánica y acuosa, respectivamente. También puede ser conveniente referirse a los líquidos orgánico y acuoso como disolventes orgánico y acuoso, respectivamente.

25 En general la fase orgánica comprenderá o será un líquido hidrófobo. Los líquidos hidrófobos adecuados incluyen, pero sin limitación, uno o más líquidos orgánicos alifáticos o aromáticos insolubles en agua, tales como, por ejemplo, hidrocarburos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, queroseno, vaselinas, xileno, tolueno, isoparafinas de cadena ramificada y mezclas de los mismos.

30 Aparte de la fase acuosa dispersada, la fase orgánica continua puede comprender uno o más aditivos empleados típicamente en la técnica. Por ejemplo, puede ser necesario emplear un agente dispersante con el fin de facilitar el mantenimiento de la fase acuosa en un estado dispersado por toda la fase orgánica continua. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar un agente dispersante adecuado para este fin.

35 En general, los agentes dispersantes serán cualquier tensioactivo que pueda estabilizar la fase acuosa dispersada por toda la fase orgánica continua. Típicamente, el agente dispersante se añade a la fase orgánica, pero se puede añadir a la fase acuosa, dependiente de la solubilidad del agente usado.

40 Los representantes de tales agentes dispersantes incluyen, pero sin limitación, tensioactivos no iónico, ésteres de ácidos grasos de sorbitano tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitano y monolaurato de sorbitano, ésteres de glicerol tales como, por ejemplo, monooleato de glicerol y monoricinoleato de glicerol, ésteres ftálicos, ésteres parciales de ácidos grasos de poliglicerol, el producto de reacción del ácido oleico con isopropanolamida, copolímeros de bloque de ácido 12-hidroxiesteárico-polietilenglicol (disponibles comercialmente como Hypermer B246 e Hypermer B261), glicéridos de ácidos grasos, ésteres de glicerol, así como derivados etoxilados de los mismos; tensioactivos catiónicos, incluidos, pero sin limitación, sales de amonio, tales como cloruro de distearil dimetil amonio y dicloruro de dioleil dimetil amonio; y tensioactivos aniónicos tales como sal de ácido bis-tridecilsulfosuccínico; o mezclas de los mismos.

45 En general, son preferentes los agentes dispersantes poliméricos y se pueden seleccionar de entre copolímeros de bloque de ácido 12-hidroxiesteárico-polietilenglicol, dietanolamina de hidruro succínico de poli(isobutileno) (PIBSADEEA), etileno-co-anhídrido maleico, poli(alfaolefina-co-anhídrido maleico), éteres de celulosa tales como etil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y carboxietil celulosa, poli(metacrilato de laurilo-co-ácido acrílico), ésteres de celulosa tales como acetatos, propionatos y butiratos.

50 Los agentes dispersantes se pueden usar solos o en combinación. El agente dispersante se emplea en una cantidad suficiente para mantener la dispersión durante la polimerización. La cantidad y el tipo de agente dispersante(s) empleado(s) variarán en función de la composición de las fases orgánica y acuosa. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar un(os) agente(s) adecuados y su cantidad para una dispersión dada. En general, el agente dispersante se emplea en una cantidad no superior a aproximadamente el 5 % en peso de la dispersión total.

55 A continuación se proporciona un análisis más detallado sobre la fase acuosa dispersada pero, en términos generales, se apreciará que la fase acuosa será sustancialmente no miscible en la fase orgánica. Evidentemente, la fase acuosa comprenderá agua, y también puede comprender uno o más líquidos hidrófilos tales como metanol, etanol, dioxano y similares. Con "líquido hidrófilo" se quiere decir un líquido que es miscible con agua.

- La dispersión usada de acuerdo con la invención se puede preparar usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede combinar un líquido acuoso adecuado con un líquido orgánico adecuado y someterlo a agitación, por ejemplo, por algún medio de cizalladura. Como se indica anteriormente, también se puede usar un agente dispersante para facilitar el mantenimiento de la fase acuosa resultante en un estado dispersado por toda la fase orgánica continua resultante. A través del control apropiado de este proceso, se puede seleccionar el tamaño de las gotitas de fase acuosa dispersada para adaptar el tamaño de las perlas de microgel de polímero formadas de acuerdo con el método.
- La fase acuosa dispersada comprende uno o más monómeros etilénicamente insaturados que son solubles en la fase acuosa. Por lo tanto, estos monómeros se pueden clasificar como con carácter hidrófilo. Se apreciará que la polimerización de estos monómeros da lugar a la red de cadenas de polímero tridimensional reticulada de las perlas de microgel de polímero. En general, la polimerización de los monómeros tendrá lugar mediante polimerización por radicales libres de los enlaces insaturados presentes en los monómeros. Los expertos en la técnica apreciarán que, para proporcionar la matriz polimérica reticulada de las perlas de microgel de polímero, al menos algunos de los monómeros etilénicamente insaturados presentes en la fase acuosa deben ser monómeros multi-etilénicamente insaturados (es decir, monómeros etilénicamente insaturados que tienen dos o más dobles enlaces).
- La forma específica de la matriz polimérica de las perlas de microgel de polímero se puede adaptar convenientemente a través de la variación de la concentración de monómeros etilénicamente insaturados presentes en la fase acuosa y también a través de la variación de la proporción de monómeros monoetilénicamente insaturados y monómeros multi-etilénicamente insaturados. Evidentemente, también se puede variar la matriz polimérica a través de la selección de monómeros etilénicamente insaturados específicos.
- En consecuencia, se pueden preparar las perlas de microgel de polímero de modo que tengan una densidad reticulada relativamente baja para que se hinchen más fácilmente por un medio acuoso, o de modo que tengan una densidad reticulada relativamente alta para que se hinchen menos fácilmente por un medio acuoso. En general, la cantidad y el tipo de monómeros etilénicamente insaturados incluidos en la fase acuosa vendrá dada por la aplicación a la que están destinadas las perlas de microgel de polímero. Por ejemplo, si la aplicación requiere que las perlas tengan un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente bajo, entonces la cantidad de monómeros etilénicamente insaturados incluidos en la fase acuosa será mayor que si las perlas debieran tener un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente alto.
- Para proporcionar la red de cadenas de polímero tridimensional reticulada de las perlas de microgel de polímero, los monómeros etilénicamente insaturados presentes en la fase acuosa comprenderán, en general, aproximadamente del 5 % en mol a aproximadamente el 15 % en mol de monómeros multi-etilénicamente insaturados.
- Los monómeros etilénicamente insaturados adecuados que se pueden incluir en la fase acuosa son lo que tienen carácter hidrófilo suficiente para ser solubles o miscibles en la fase acuosa. En general, los polímeros formados a partir de monómeros monoetilénicamente insaturados de este tipo también serán solubles en la fase acuosa. En consecuencia, en general será necesaria la presencia de una proporción de monómeros multi-etilénicamente insaturados para "fijar" la matriz polimérica resultante de tal forma que no se pueda solvatar totalmente por la fase acuosa (es decir, es necesario que la matriz polimérica sea insoluble en pero se pueda hinchar por la fase acuosa).
- Los monómeros monoetilénicamente insaturados que se pueden usar en la fase acuosa dispersada incluyen, pero sin limitación, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilamida y metacrilamida, acrilato de hidroxietilo, N-metilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido maleico, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo y los acrilatos y metacrilatos 3-(dietilamino) etilo y propilo correspondientes.
- Los monómeros multi-etilénicamente insaturados adecuados que también se pueden usar en la fase acuosa dispersada para obtener reticulaciones en la matriz polimérica de las perlas de microgel de polímero incluyen, pero sin limitación, di(met)acrilato de etilenglicol, di(met)acrilato de trietilenglicol, di(met)acrilato de tetraetilenglicol, di(met)acrilato de 1,3-butilenglicol, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de neopentilglicol, di(met)acrilato de 1,6-hexanodiol, di(met)acrilato de pentaeritritol, tri(met)acrilato de pentaeritritol, tetra(met)acrilato de pentaeritritol, di(met)acrilato de glicerol, aliloxi di(met)acrilato de glicerol, di(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, tri(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, di(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, tri(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, cianurato de trialilo, isocianurato de trialilo, trimelitato de trialilo, ftalato de dialilo, tereftalato de dialilo, divinilbenceno, (met)acrilamida de metilol, trialilamine, maleato de oleílo, propoxitriacrilato de glicerilo, metacrilato de alilo y bis(met)acrilamida de metileno.
- La fase acuosa dispersada también comprende las nanopartículas magnéticas dispersadas en ella. Así, se apreciará que las nanopartículas magnéticas también están dispersadas, en efecto, por los uno o más monómeros etilénicamente insaturados, que, junto con el disolvente acuoso, forman conjuntamente la fase acuosa dispersada

por toda la fase orgánica continua. Por lo tanto, cada gotita dispersada de fase acuosa comprende una distribución sustancialmente uniforme del monómero y las nanopartículas magnéticas. Por lo tanto, la polimerización de los monómeros permite que las perlas de microgel de polímero tengan un tamaño que está determinado principalmente por el tamaño de las gotitas de fase acuosa dispersada, y también que tengan nanopartículas magnéticas distribuidas de manera sustancialmente uniforme por toda la perla.

Para proporcionar las perlas de microgel de polímero con una distribución sustancialmente uniforme de las nanopartículas magnéticas por toda la matriz polimérica de cada perla, se dispersan las nanopartículas magnéticas por toda la fase acuosa. Las nanopartículas magnéticas se mantienen en su estado dispersado durante la polimerización por un estabilizante estérico. El estabilizante estérico es un material polimérico en sí mismo y comprende un segmento polimérico de estabilización y un segmento polimérico de anclaje. El segmento polimérico de estabilización es diferente del segmento polimérico de anclaje, y el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad por la superficie de las nanopartículas magnéticas y fija el estabilizante a las partículas.

Sin desear quedar limitados por la teoría, se cree que el estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención forma una fuerte asociación con las nanopartículas magnéticas y proporciona una dispersión particularmente estable de las partículas por toda la fase acuosa. Se cree que la fuerte asociación entre las partículas y el estabilizante estérico es consecuencia de la naturaleza polimérica del segmento de anclaje del estabilizante, que proporciona varios sitios para interacciones de unión entre el segmento y las partículas. Se cree que el segmento polimérico de estabilización promueve la estabilización eficaz y eficiente de las partículas proporcionando fuerzas de repulsión estérica.

Se ha descubierto que el estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención es particularmente eficaz en la estabilización de nanopartículas magnéticas relativamente pequeñas (es decir, de menos de aproximadamente 100 nm de tamaño) por toda la fase acuosa. En particular, se ha descubierto que el estabilizante estabiliza eficaz y eficientemente nanopartículas magnéticas relativamente pequeñas en una forma sustancialmente no agregada por toda la fase acuosa. Gracias a esta forma de estabilización eficaz y eficiente, se pueden preparar las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención con un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente alto (por ejemplo de hasta el 80 % en peso) manteniendo al mismo tiempo una distribución sustancialmente uniforme y no agregada de las nanopartículas magnéticas.

Como parte de la composición de la fase acuosa, las nanopartículas magnéticas se mantienen en su estado dispersado por un estabilizante estérico. En este contexto, que se "mantienen" quiere decir que, en ausencia del estabilizante estérico, las nanopartículas magnéticas flocularían o se depositarían de otro modo desde la fase acuosa como sedimento. En otras palabras, el estabilizante estérico realiza la función de mantener las nanopartículas magnéticas en el estado dispersado para obtener una dispersión estable. En este contexto, se considera una dispersión "estable" una en la que las nanopartículas magnéticas dispersadas no se agregan en un grado indeseable durante el marco temporal en el que se realiza la polimerización.

De acuerdo con la invención, un estabilizante estérico realiza la función de mantener las nanopartículas magnéticas en el estado dispersado. Que un estabilizante es "estérico" quiere decir que la estabilización de las nanopartículas magnéticas por toda la fase acuosa tiene lugar como consecuencia de fuerzas de repulsión estérica. Dicho esto, el estabilizante estérico puede presentar fuerzas de repulsión electrostática que también ayudan con la estabilización de las nanopartículas magnéticas.

El estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención tiene una composición polimérica. No existen limitaciones particulares sobre el peso molecular del estabilizante estérico, y esta característica del estabilizante puede estar determinada, en parte, por la naturaleza de las nanopartículas magnéticas que está destinado a estabilizar. En general, el estabilizante estérico tendrá un peso molecular promedio numérico de menos de aproximadamente 50.000.

En algunos modos de realización de la invención, puede ser preferible que el peso molecular promedio numérico del estabilizante estérico sea de menos de aproximadamente 30.000, o menos de aproximadamente 20.000, o menos de aproximadamente 10.000 o incluso menos de aproximadamente 5.000. El peso molecular promedio numérico del estabilizante estérico también puede variar desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 3.000.

Se ha descubierto que los estabilizantes estéricos usados de acuerdo con la invención que tienen un peso molecular promedio numérico relativamente bajo (por ejemplo de menos de aproximadamente 5.000, preferentemente en el intervalo de desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 3.000) son particularmente eficaces en la estabilización de nanopartículas magnéticas relativamente pequeñas (es decir, partículas de menos de aproximadamente 100 nm de tamaño).

Los valores de peso molecular definidos en el presente documento son los determinados usando cromatografía de permeación en gel (CPG).

La cantidad de estabilizante estérico usada en relación con las nanopartículas magnéticas variará en función de la



naturaleza de las partículas, en particular, de su tamaño. Por ejemplo, 1 g de nanopartículas magnéticas de 5 nm necesitará más estabilizante que 1 g nanopartículas magnéticas de 1 micrómetro debido a su área de superficie aumentada. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar la cantidad de estabilizante necesaria para las nanopartículas magnéticas seleccionadas.

5 El estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención es un material polimérico que se puede preparar por cualquier técnica de polimerización adecuada.

10 En un modo de realización, al menos uno de los segmentos poliméricos de estabilización estérica y de anclaje que forman el estabilizante estérico se obtienen a partir de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado por una técnica de polimerización viva. Se cree que el empleo de al menos uno de estos segmentos potencia las propiedades de estabilización del estabilizante estérico. A continuación se realiza un análisis más detallado referente a técnicas de polimerización viva adecuadas. Cuando sólo uno de los segmentos se obtiene de esta manera, se puede obtener el otro segmento por cualquier otra técnica de polimerización convencional conocida por los expertos en la técnica.

15 Con "segmento polimérico de estabilización" se quiere decir un segmento o región del estabilizante estérico que es polimérico (es decir, formado por la polimerización de la menos un tipo de monómero) y que permite la función de estabilización del estabilizante estérico. Por comodidad, en lo sucesivo se puede hacer referencia al segmento polimérico de estabilización como segmento polimérico "A".

Como se menciona anteriormente, el segmento polimérico de estabilización realiza la función de estabilizar las nanopartículas magnéticas por toda la fase acuosa proporcionando fuerzas de repulsión estérica.

25 Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de estabilización estérica comprende residuos de monómero polimerizados. Por tanto, el segmento comprenderá residuos de monómero polimerizados que dan lugar a las propiedades de estabilización estérica necesarias. Los residuos de monómero polimerizados que forman el segmento polimérico de estabilización pueden ser iguales o diferentes.

30 El segmento polimérico de estabilización estérica puede estar sustituido con un resto (por ejemplo, un sustituyente opcional como se define en el presente documento) o contener un residuo de monómero polimerizado, que da lugar a propiedades de estabilización electrostática.

35 Con el fin de proporcionar el efecto de estabilización estérica deseado, el segmento polimérico de estabilización estérica será, evidentemente, soluble en la fase acuosa. La determinación de la solubilidad de un segmento polimérico de estabilización estérica dado en un disolvente acuoso se puede determinar fácilmente, simplemente preparando el segmento polimérico aislado y llevando a cabo una prueba de solubilidad adecuada en el disolvente acuoso escogido.

40 El estabilizante estérico en su conjunto, puede ser o no soluble en el disolvente acuoso escogido, pero presentará, no obstante, un segmento polimérico de estabilización estérica que lo es

45 Los expertos en la técnica tendrán un conocimiento de materiales poliméricos que se pueden emplear como el segmento polimérico de estabilización estérica, en cuanto a los monómeros que se pueden polimerizar para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, poli(acrilamida), poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(N-isopropilacrilamida), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona y copolímeros de los mismos. Por tanto, los monómeros adecuados que se pueden usar para formar el segmento polimérico de estabilización incluyen, pero sin limitación, acrilamida, óxido de etileno, acrilato de hidroxietilo, N-isopropilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, vinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

50 Al poder seleccionar un segmento polimérico de estabilización estérica específico independiente del segmento polimérico de anclaje, de forma ventajosa, se puede realizar un diseño adaptado de los estabilizantes estéricos usados de acuerdo con la invención para que se adecuen a una fase acuosa en particular y, de este modo, aumentar al máximo las propiedades de estabilización estérica del estabilizante estérico.

55 Aunque no existen limitaciones particulares sobre la técnica de polimerización que se puede usar para preparar el segmento de estabilización estérica, una técnica de polimerización viva puede proporcionar una serie de ventajas. Los expertos en la técnica apreciarán que "polimerización viva" es una forma de polimerización por adición por la que el crecimiento de la cadena se propaga esencialmente sin transferencias de cadena y esencialmente sin terminación que dé lugar a cadenas de polímero muertas. Con "cadena de polímero muerta" se quiere decir una que no se puede someter a más adición de monómeros.

60 Típicamente, en una polimerización viva, todas las cadenas de polímero se inician al comienzo de la polimerización, iniciándose las mínimas cadenas nuevas en fases posteriores de la polimerización. Después de este proceso de iniciación, todas las cadenas de polímero crecen en efecto a la misma velocidad. En general, las características y propiedades de una polimerización viva incluyen (i) el peso molecular del polímero aumenta con la conversión, (ii)

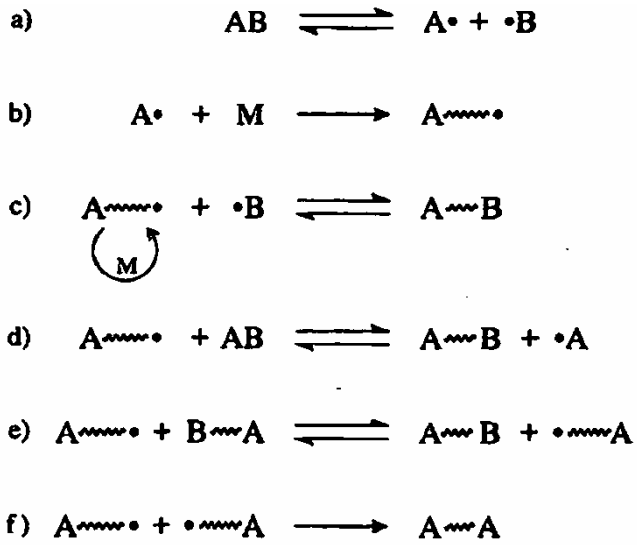
hay una distribución estrecha de longitudes de cadena de polímero (es decir, son de peso molecular parecido) y (iii) se pueden añadir monómeros adicionales a la cadena de polímero para crear estructuras de copolímeros de bloque. Por tanto, la polimerización viva permite un control excelente sobre el peso molecular, la arquitectura de la cadena de polímero y la polidispersidad del polímero resultante que no se pueden lograr con métodos de polimerización no viva.

Se pueden seleccionar técnicas de polimerización viva adecuadas de entre polimerización iónica y polimerización por radicales controlada (CRP). Los ejemplos de CRP incluyen, pero sin limitación, polimerización por iniferter, polimerización mediada por radicales libres estables (SFRP), polimerización por radicales de transferencia de átomos (ATRP) y polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT).

La polimerización viva iónica es una forma de polimerización por adición en la que los transportadores de cadena cinéticos son iones o pares de iones. La polimerización avanza por medio de transportadores de cadena cinéticos aniónicos o catiónicos. En otras palabras, las especies de propagación transportarán una carga negativa o positiva y, como tal, también habrá un contracatión o contraanión asociado, respectivamente. Por ejemplo, en el caso de la polimerización aniónica, se puede llevar a cabo polimerización usando un resto representado como  $I^-M^+$ , donde I representa un organoanión (por ejemplo, un anión de alquilo opcionalmente sustituido) y M representa un contracatión asociado, o en el caso de la polimerización viva catiónica, se podría representar el resto como  $I^+M^-$ , donde I representa un organocación (por ejemplo, un catión de alquilo opcionalmente sustituido) y M representa un contraanión asociado. Los expertos en la técnica conocen bien restos adecuados para llevar a cabo la polimerización viva aniónica y catiónica.

La técnica de polimerización viva puede ser una técnica de CRP.

La polimerización por iniferter es una forma de CRP bien conocida y, en general, se entiende que avanza por un mecanismo ilustrado a continuación, en el esquema 1.

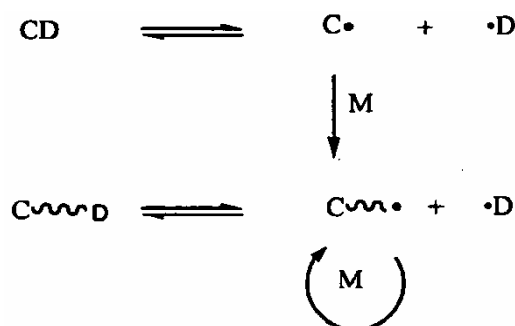


Esquema 1: mecanismo general de polimerización por radicales controlada con iniferters

Con referencia al esquema 1, el iniferter AB se disocia químicamente, térmicamente o fotoquímicamente para producir una especie radicalica reactiva A y, en general, una especie radicalica relativamente estable B (para iniferters simétricos, la especie radicalica B será la misma que la especie radicalica A) (etapa a). La especie radicalica A puede iniciar la polimerización del monómero M (en la etapa b) y se puede desactivar por acoplamiento con la especie radicalica B (en la etapa c). La transferencia al iniferter (en la etapa d) y/o la transferencia al polímero inactivo (en la etapa e) seguidas por la terminación (en la etapa f) caracterizan la química de iniferter.

Los restos adecuados para llevar a cabo la polimerización por iniferter son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, restos ditiocarbonato, disulfuro y disulfuro de tiuram.

La SFRP es una forma de CRP bien conocida y, en general, se entiende que avanza por un mecanismo ilustrado a continuación, en el esquema 2.



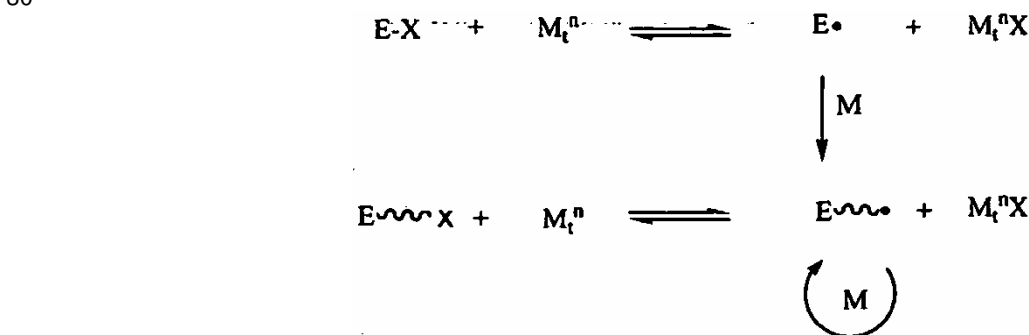
Esquema 2: mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización mediada por radicales libres estables

5 Con referencia al esquema 2, el resto CD de SFRP se disocia para producir una especie radicalica activa C y una especie radicalica estable D. La especie radicalica activa C reacciona con el monómero M, de lo que resulta una cadena de propagación que se puede recombinar con la especie radicalica estable D. A diferencia de los restos iniferter, los restos de SFRP no proporcionan una etapa de transferencia. Los restos adecuados para llevar a cabo la SFRP son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, restos que pueden generar radicales fenoxi y nitroxil. Cuando el resto genera un radical nitroxil, la técnica de polimerización se conoce más comúnmente como polimerización mediada por nitróxido (NMP).

15 Los ejemplos de restos de SFRP que pueden generar radicales fenoxi incluyen los que comprenden un grupo fenoxi sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos voluminosos tales como terc-alquilo (por ejemplo, t-butilo), fenilo o dimetilbencilo, y, opcionalmente sustituidos en la posición 4 con un grupo alquilo, alquiloxi, arilo o ariloxi o con un grupo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, S, N u O) tal como un grupo dimetilamino o difenilamino. También se contemplan análogos tiofenoxi de estos restos que contienen fenoxi.

20 Los restos de SFRP que pueden generar radicales nitroxil incluyen los que comprenden el sustituyente R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-O-, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo terciario, o donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N forman una estructura cíclica, preferentemente con ramificación terciaria en las posiciones a del átomo de N. Los ejemplos de sustituyentes nitroxil de este tipo incluyen 2,2,5,5-tetraalquilpirrolidinóxido, así como aquellos en los que el anillo heterocíclico de 5 miembros está condensado con un anillo alicíclico o aromático y sustituyentes alifáticos impedidos dialquilaminóxido e iminóxido. Un sustituyente nitroxil común empleado en la SFRP es 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinóxido.

25 La ATRP es una forma de CRP bien conocida y, en general, emplea un catalizador de metal de transición para desactivar de forma reversible un radical de propagación por transferencia de un átomo o grupo transferible tal como un átomo de halógeno a la cadena de polímero en propagación, reduciendo de este modo el estado de oxidación del catalizador de metal como se ilustra a continuación en el esquema 3.

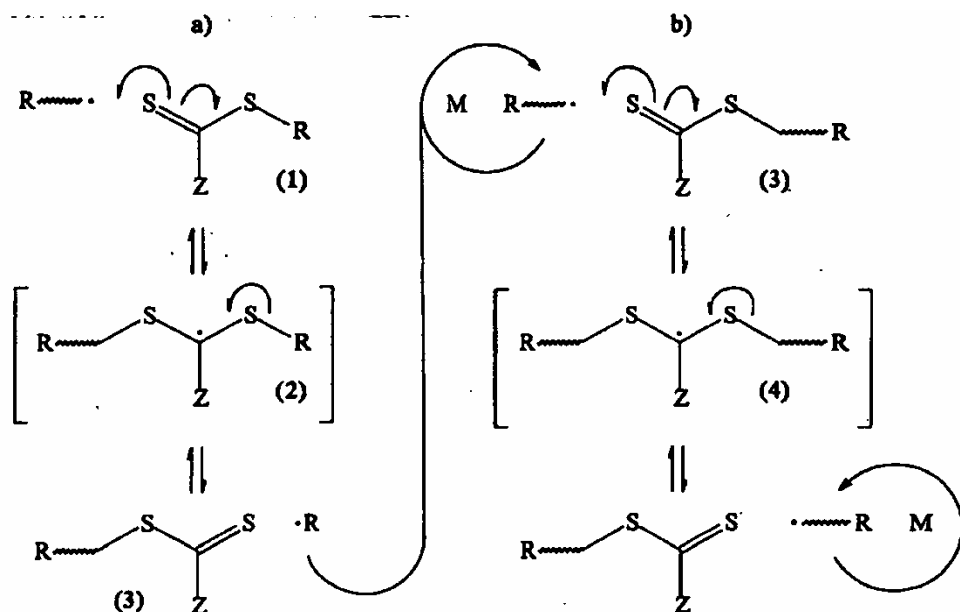


Esquema 3: mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización mediada por radicales libres estables

35 Con referencia al esquema 3, se transfiere un grupo o átomo transferible (X, por ejemplo, haluro, hidroxilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cianato, tiocianato o azido) desde el compuesto orgánico (E) (por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido o la cadena de polímero) a un catalizador de metal de transición (M<sub>t</sub>, por ejemplo, cobre, hierro, oro, plata, mercurio, paladio, platino, cobalto, manganeso, rutenio, molibdeno, niobio o cinc) con un número de oxidación (n), tras lo cual se forma una especie radicalica que inicia la polimerización con el monómero (M). Como parte de este proceso, se oxida el complejo metálico (M<sub>t</sub><sup>n+1</sup>X). Después, se establece una secuencia de reacciones parecida entre la cadena de polímero en propagación y las cadenas de polímero inactivas con X en sus extremos.

La polimerización por RAFT se conoce bien en la técnica y se cree que funciona por medio del mecanismo

representado a continuación en el esquema 4.



Esquema 4: mecanismo general de polimerización por radicales controlada por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible

5

Con referencia al esquema 4, se cree que la polimerización por RAFT avanza por medio de una secuencia de reacciones inicial (a) que implica la reacción de un resto de RAFT (1) con un radical de propagación. La especie radicalica intermedia lábil (2) que se forma se fragmenta para formar una especie polimérica inactiva temporalmente desactivada (3) junto con un radical (R) derivado del resto de RAFT. Después, este radical puede promover la polimerización del monómero (M), reiniciando de este modo la polimerización. La cadena de polímero en propagación puede reaccionar después con la especie polimérica inactiva (3) para promover la secuencia de reacciones (b) que es parecida a la secuencia de reacciones (a). Por tanto, se forma un radical intermedio lábil (4) y, posteriormente, se fragmenta para formar de nuevo una especie polimérica inactiva junto con un radical que puede hacer crecer más la cadena.

10

15

En general, los restos de RAFT comprenden un grupo tiocarbonilto (que es un resto divalente representado por: -C(S)S-) e incluye xantatos, ditióésteres, ditiocarbonatos, ditiocarbamatos y tritiocarbonatos.

20

El segmento polimérico de estabilización estérica se puede formar por la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros diferentes. En consecuencia, el segmento polimérico de estabilización estérica puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

25

Dado que el segmento polimérico de estabilización es sólo parte del estabilizante estérico, en lugar de definir el segmento polimérico de estabilización estérica en términos de su peso molecular promedio numérico, puede ser útil hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman conjuntamente el segmento. Por tanto, aunque no existen limitaciones particulares sobre el número de tales unidades que forman conjuntamente el segmento polimérico de estabilización estérica, en algunos modos de realización de la invención puede ser deseable que el estabilizante estérico tenga un peso molecular promedio numérico relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de estabilización tenga menos de aproximadamente 50, más preferentemente menos de aproximadamente 40, lo más preferentemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 unidades repetidas de residuos de monómero polimerizadas que forman el segmento en su totalidad.

30

35

Con un "segmento polimérico de anclaje" se quiere decir un segmento o región del estabilizante estérico que es polimérico y que tiene una afinidad por la superficie de las nanopartículas magnéticas y realiza la función de fijar el estabilizante estérico a las partículas. Por comodidad, en lo sucesivo se puede hacer referencia al segmento polimérico de anclaje como segmento polimérico "B".

40

Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de anclaje comprende residuos de monómero polimerizados. En particular, el segmento comprenderá residuos de monómero polimerizados que dan lugar a la afinidad de unión por las nanopartículas magnéticas necesaria. Los residuos de monómero polimerizados que forman el segmento polimérico de anclaje pueden ser iguales o diferentes.

45

Se cree que la capacidad del segmento de anclaje para presentar varios sitios para interacciones de unión con las nanopartículas magnéticas da lugar, al menos en parte, a propiedades de estabilización excelentes proporcionadas

por el estabilizante estérico.

En general, el segmento de anclaje tendrá al menos dos residuos de monómero polimerizados de los que cada uno proporciona un sitio para la unión con las nanopartículas magnéticas, preferentemente al menos tres, más preferentemente al menos cinco, aún más preferentemente al menos siete, lo más preferentemente al menos diez de dichos residuos de monómero polimerizados. No es necesario que todos los residuos de monómero polimerizados que forman el segmento de anclaje den lugar forzosamente a una interacción de unión con las partículas, pero en general es preferente que la mayoría, si no todos, los residuos de monómero polimerizados que forman el segmento de anclaje den lugar a una interacción de unión con las partículas.

Por lo tanto, se puede describir el segmento de anclaje como con varios sitios que conjuntamente fijan el estabilizante al material particulado.

El segmento polimérico de anclaje también puede estar sustituido con un resto (por ejemplo, un sustituyente opcional, como se define en el presente documento) que puede o no dar lugar a una interacción de unión con las nanopartículas magnéticas.

Con el fin de proporcionar el efecto de anclaje deseado, el segmento polimérico de anclaje tendrá una afinidad de unión por las nanopartículas magnéticas. El modo específico en que los segmentos de anclaje se unen a las partículas no es especialmente importante, por ejemplo, podría ser mediante fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, carga iónica, fuerzas de Van der Waals o cualquier combinación de las mismas. Una ventaja particular proporcionada por el segmento polimérico de anclaje es que puede proporcionar varios sitios para interacciones de unión con las partículas. Así, incluso cuando un sitio de unión dado sólo proporciona una interacción relativamente débil con las partículas, la presencia de varios de estos sitios en el segmento permite que se una firmemente en su conjunto con las partículas.

En general, el segmento polimérico de anclaje específico necesario vendrá dado por la naturaleza de las nanopartículas magnéticas a las que se va a unir. Al describir la interacción del segmento polimérico de anclaje con las partículas, puede ser conveniente referirse al carácter hidrófilo e hidrófobo del segmento y las partículas. Por tanto, en general, se producirán interacciones de unión adecuadas cuando el segmento y las partículas tengan un carácter hidrófilo o hidrófobo parecido. Por ejemplo, cuando las partículas tienen una superficie relativamente hidrófila (por ejemplo, su superficie se puede mojar con una solución acuosa), entonces se debería lograr una unión buena usando un segmento polimérico de anclaje que tiene carácter hidrófilo (por ejemplo, es su forma aislada del segmento sería soluble en un medio acuoso). Un ejemplo de este tipo se podría realizar cuando las partículas son de un tipo que puede formar una carga en su superficie. En ese caso, puede ser deseable que el segmento comprenda residuos de monómero polimerizados que también pueden formar una carga (por ejemplo, residuos de un monómero ionizable) con el fin de promover la unión iónica entre el segmento y las partículas. Se podría facilitar la promoción de la formación de estas especies cargadas ajustando el pH de la fase acuosa en la que se encuentran el estabilizante y las partículas.

En general, las nanopartículas magnéticas usadas de acuerdo con la invención tendrán una superficie relativamente hidrófila y pueden ser capaces de formar una carga en su superficie. En ese caso, preferentemente, el segmento polimérico de anclaje comprenderá residuos polimerizados de un monómero ionizable.

Con el término "monómero ionizable" se quiere decir que el monómero comprende un grupo funcional que se puede ionizar en disolución para formar un grupo catiónico o aniónico. En general, estos grupos funcionales se podrán ionizar en condiciones ácidas o básicas por medio de la pérdida o aceptación de un protón. En general, los grupos funcionales son grupos ácidos o básicos. Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico puede formar un anión carboxilato en condiciones básicas y un grupo funcional amino puede formar un catión amonio cuaternario en condiciones ácidas. Los grupos funcionales también pueden ser capaces de ionizarse por medio de un proceso de intercambio iónico.

Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido metacrílico, ácido acrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metacrililoxi)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico ácido y maleico. Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos básicos incluyen, pero sin limitación, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo y los acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino) etilo y propilo correspondientes.

Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar un segmento polimérico de anclaje apropiado que la unión con la superficie de las nanopartículas magnéticas seleccionadas.

Al poder seleccionar un segmento polimérico de anclaje específico independiente del segmento polimérico de estabilización estérica, de forma ventajosa, se puede realizar un diseño adaptado de los estabilizantes estéricos usados de acuerdo con la invención para que se adecuen a nanopartículas magnéticas en particular y, de este modo, aumentar al máximo las propiedades de anclaje del estabilizante estérico.

Los expertos en la técnica apreciarán la variedad de materiales poliméricos que se pueden emplear como el segmento polimérico de anclaje, en cuanto a los monómeros que se pueden polimerizar para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poliestireno, poli(ácido itacónico), poli(ácidos p-estirenocarboxílicos), poli(ácidos p-estirenosulfónicos), poli(ácido vinilsulfónico), poli(ácido vinilfosfónico), poli(fosfato de monoacriloxietilo), poli(fosfato de 2-(metilacrililoiloxi)etilo), poli(ácido etacrílico), poli(ácido alfa-cloroacrílico), poli(ácido crotonico), poli(ácido fumárico), poli(ácido citracónico), poli(ácido mesacónico), poli(ácido maleico), poli(acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo), los poli(acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino) etilo y propilo) correspondientes, polímeros de acrilato y metacrilato hidrófobos, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) y copolímeros de los mismos. Por tanto, los monómeros adecuados que se pueden usar para formar el segmento polimérico de anclaje incluyen, pero sin limitación, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metilacrililoiloxi)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotonico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido maleico, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo, los acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino) etilo y propilo correspondientes, estireno, monómeros de acrilato y metacrilato hidrófobos, metacrilato de dimetilaminoetilo y combinaciones de los mismos.

No existen limitaciones particulares sobre la técnica de polimerización que se puede usar para preparar el segmento polimérico de anclaje. Las técnicas de polimerización viva tales como las descritas en el presente documento se han encontrado particularmente útiles para la preparación del segmento polimérico de anclaje. Cuando al menos uno de los segmentos poliméricos de estabilización estérica y de anclaje se obtienen a partir de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado por una técnica de polimerización viva, preferentemente será el segmento de anclaje.

En un modo de realización, ambos segmentos poliméricos, de estabilización estérica y de anclaje, se obtienen a partir de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado por una técnica de polimerización viva.

El segmento polimérico de anclaje se puede formar por la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros diferentes. En consecuencia, el segmento polimérico de anclaje puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

Dado que el segmento polimérico de anclaje es sólo parte del estabilizante estérico, en lugar de definir el segmento polimérico de anclaje en términos de su peso molecular promedio numérico, puede ser útil hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman conjuntamente el segmento. Por tanto, aunque no existen limitaciones particulares sobre el número de tales unidades que forman conjuntamente el segmento polimérico de anclaje, en algunos modos de realización de la invención puede ser deseable que el estabilizante estérico tenga un peso molecular promedio numérico relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de anclaje tenga menos de aproximadamente 50, más preferentemente menos de aproximadamente 40, aún más preferentemente menos de aproximadamente 30, incluso más preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25, lo más preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 unidades repetidas de residuos de monómero polimerizadas que forman el segmento en su totalidad.

Con la condición de que el estabilizante realice la función descrita en el presente documento, no existen limitaciones particulares sobre cómo deben estar dispuestos en el espacio el segmento polimérico de estabilización y el segmento polimérico de anclaje.

El segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje se pueden acoplar entre sí por cualquier medio adecuado para formar el estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención. Por ejemplo, se puede describir el estabilizante estérico como o que comprende la estructura A-C-B, donde A representa el segmento polimérico de estabilización estérica, B representa el segmento polimérico de anclaje y C representa un resto de acoplamiento. De forma alternativa, el segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje se pueden acoplar directamente entre sí por medio de un enlace covalente y, por lo tanto, de forma simplista, se puede describir el estabilizante como o que comprende un copolímero de bloque A-B. En ese caso, A representa el segmento polimérico de estabilización estérica y B representa el segmento polimérico de anclaje. A partir de la descripción anterior, se apreciará que cada uno de A y B pueden ser, independientemente, un homopolímero o un copolímero (por ejemplo, aleatorio, de bloque, de estructura decreciente, etc.).

El estabilizante puede comprender más de un segmento polimérico de estabilización estérica (A) y más de un segmento polimérico de anclaje (B). Por ejemplo, se puede describir el estabilizante como o que comprende un copolímero de bloque A-B-A. En ese caso, cada A representa el segmento polimérico de estabilización estérica, que pueden ser iguales o diferentes, y B representa el segmento polimérico de anclaje. También se podría describir el estabilizante como o que comprende un copolímero de bloque B-A-B, donde cada B representa el segmento polimérico de anclaje, que pueden ser iguales o diferentes, y A representa el segmento polimérico de estabilización estérica que tiene una longitud de cadena suficiente de modo que forma un "bucle" que se extiende dentro de la fase

acuosa y desempeña un papel de estabilización.

El estabilizante también puede tener estructuras más complejas tales como estructuras de polímero de estrella y peine. En ese caso, el segmento polimérico de anclaje B podría representar el esqueleto polimérico principal de estructuras de este tipo, estando varios segmentos poliméricos de estabilización estérica A unidos al mismo.

La interacción de un estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención (en forma de una estructura de copolímero de bloque A-B) con una nanopartícula magnética en la fase acuosa se podría ilustrar en el esquema simplificado que no está a escala mostrado en la figura 1.

Con referencia a la figura 1, el estabilizante estérico representado por un copolímero de bloque A-B presenta una afinidad por la superficie de la nanopartícula magnética (P) a través del segmento polimérico de anclaje (B). Por lo tanto, el segmento polimérico de anclaje (B) fija el estabilizante estérico a la partícula. El segmento polimérico de anclaje (B) proporciona varios sitios para interacciones de unión entre el segmento y la partícula. El segmento polimérico de estabilización estérica (A), que es diferente del segmento (B), es soluble en la fase acuosa y realiza la función de mantener la partícula dispersada por toda la fase acuosa. La fase acuosa comprende también monómero (no mostrado). Se apreciará que, en la práctica, la superficie de la partícula tendrá muchos estabilizantes estéricos fijados a ella y que éstos se han omitido en la ilustración de la figura 1 por motivos de claridad.

En la figura 2 se muestra una ilustración parecida a la de la figura 1, donde el estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención está en forma de un copolímero de bloque A-B-A.

Como copolímero de bloque, se puede preparar el estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención por cualquier técnica de polimerización adecuada. Teniendo en cuenta los requisitos de los segmentos poliméricos A y B, los expertos en la técnica serán capaces de preparar copolímeros de bloque adecuados usando técnicas bien conocidas en la técnica.

De las figuras 1 y 2 y el análisis anterior, se apreciará que las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención comprenden una matriz polimérica por la que están distribuidas de manera sustancialmente uniforme las nanopartículas magnéticas que tienen estabilizante estérico unido a la superficie de las mismas. A pesar de ser polimérico, cabe destacar que el estabilizante estérico es una entidad independiente de y no forma parte de la matriz polimérica de las perlas. Con que "no forma parte de la matriz polimérica de las perlas" se quiere decir que el estabilizante estérico no está unido covalentemente a la red tridimensional reticulada de cadenas de polímero que forma la matriz polimérica de las perlas. Por tanto, al realizar el método de la invención, el estabilizante estérico no participa en la reacción de polimerización del uno o más monómeros etilénicamente insaturados que dan lugar en último término a la matriz polimérica de las perlas.

En un modo de realización, el segmento polimérico de estabilización estérica y/o el segmento polimérico de anclaje del estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención se prepara usando una técnica de polimerización viva como se describe en el presente documento. En otro modo de realización, al menos el segmento polimérico de anclaje del estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención se prepara usando una técnica de polimerización viva como se describe en el presente documento. De las técnicas de polimerización viva descritas en el presente documento, es preferente la polimerización por RAFT.

La polimerización por RAFT es una técnica de polimerización por radicales bien descrita que permite preparar polímeros con una arquitectura molecular bien definida y una polidispersidad baja. La polimerización por RAFT se lleva a cabo usando un agente de RAFT, y los polímeros formados bajo el control del agente de RAFT (es decir, polimerizados por medios de un mecanismo de RAFT para formar el polímero) se pueden denominar, por comodidad, "polímero por RAFT" o un "polímero obtenido por RAFT".

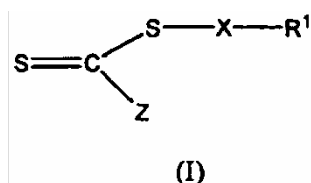
En un modo de realización, el estabilizante estérico es un polímero obtenido por RAFT.

Los expertos en la técnica apreciarán que, comúnmente, se representan los agentes de RAFT con la estructura general Z-C(S)-S-R, y que, durante la formación, un polímero obtenido por RAFT comprenderá el residuo de reacción del agente de RAFT. En condiciones apropiadas, este residuo de reacción del RAFT que forma parte del polímero obtenido por RAFT puede participar en las reacciones de polimerización posteriores. Así, cuando un estabilizante estérico usado de acuerdo con la invención es un polímero obtenido por RAFT, será necesario desactivar cualquier probabilidad de que el polímero participe en una reacción de polimerización con monómeros etilénicamente insaturados. Existen numerosas técnicas conocidas en la técnica para modificar polímeros obtenidos por RAFT, tales como hacer que el polímero no pueda participar en una reacción de polimerización por RAFT posterior (por ejemplo, la retirada de los grupos que contienen azufre). Por ejemplo, se puede hacer reaccionar el polímero obtenido por RAFT con peróxido de benzoílo.

En consecuencia, en el caso de que una técnica de polimerización usada para preparar el estabilizante estérico produzca un producto de polímero con grupos funcionales que pueden participar en un proceso de polimerización por radicales libres, entonces hay que desactivar estos grupos funcionales frente a la polimerización por radicales

libres, con el fin de hacer al polímero adecuado para su uso como estabilizante estérico de acuerdo con la invención.

Con esto en mente, un precursor obtenido por RAFT de un estabilizante estérico que se puede usar de acuerdo con la invención (en lo sucesivo denominado de forma genérica "precursor de estabilizante estérico") podría tener una estructura representada por la fórmula general (I):



donde X representa, solo o junto con R<sup>1</sup> o Z, la estructura polimérica del estabilizante estérico (por ejemplo, con una estructura de copolímero de bloque A-B o A-B-A, etc. como se describe anteriormente en el presente documento), R<sup>1</sup> y Z son grupos derivados del agente de RAFT usado para preparar el estabilizante estérico y se seleccionan independientemente de modo que pueden funcionar como un agente de RAFT en la polimerización de los monómeros que dan lugar a X.

Cuando R<sup>1</sup> o Z funciona como parte del estabilizante estérico, en general, funcionará como el segmento polimérico de estabilización estérica, en cuyo caso X representará el segmento polimérico de anclaje. En un modo de realización de este tipo, R<sup>1</sup> o Z presentará propiedades de estabilización estérica como se describe en el presente documento y X será un segmento polimérico de anclaje como se describe en el presente documento que se ha formado por polimerización por RAFT.

Para que funciones como un agente de RAFT en la polimerización del uno o más monómeros etilénicamente insaturados, los expertos en la técnica apreciarán que R<sup>1</sup> será, típicamente, un grupo orgánico que funciona como un grupo saliente de radical libre en las condiciones de polimerización empleadas y, además, como grupo saliente de radical libre, mantiene la capacidad para reiniciar la polimerización. Análogamente, los expertos en la técnica apreciarán que Z será, típicamente, un grupo orgánico que realiza la función de dar una reactividad adecuadamente alta del resto C=S del agente de RAFT frente a la adición de radicales libres sin ralentizar la velocidad de fragmentación del radical de aducto-RAFT en la medida en que se retrasa la polimerización indebidamente.

Los ejemplos de grupos R<sup>1</sup> adecuados incluyen alquilo, alquilarilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo y una cadena de polímero, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

Más ejemplos específicos de grupos R<sup>1</sup> adecuados pueden incluir alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxiarilo o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y una cadena de polímero seleccionada de entre polímeros de poli(óxido de alquileno) tales como polietilenglicol o polipropilenglicol solubles en agua y derivados terminados en alquilo de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos seleccionados de entre -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>RN, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -SORN, -SO<sub>2</sub>RN, -OP(OH)<sub>2</sub>, -P(OH)<sub>2</sub>, -PO(OH)<sub>2</sub>, -OH, -ORN, -(OCH<sub>2</sub>-CHR)<sub>w</sub>-OH, -CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'R'', -NR'R'', -N'R'R''R''', donde R se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, w es de 1 a 10, R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de entre alquilo y arilo que están opcionalmente sustituidos con uno más sustituyentes hidrófilos seleccionados de entre -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -OH, -(COCH<sub>2</sub>CHR)<sub>w</sub>-OH, -CONH<sub>2</sub>, -SOR y SO<sub>2</sub>R y sales de los mismos, R y w son como se definen anteriormente. Los grupos R<sup>1</sup> preferentes incluyen, pero sin limitación, -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>H, -CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H y -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, donde n está en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25.

Se pueden seleccionar grupos Z adecuados de entre alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, dialcoxi- o diariloxifosinilo [-P(=O)OR<sup>2</sup>]<sub>2</sub>, dialquil- o diarilfosinilo [-P(=O)R<sup>2</sup>]<sub>2</sub>, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, R<sup>1</sup>-(X)-S- y una cadena de polímero, por ejemplo, uno seleccionado de entre polímeros de poli(óxido de alquileno) tales como polietilenglicol o polipropilenglicol solubles en agua, y derivados terminados en alquilo de los mismos, donde R<sup>1</sup> y X son como se definen anteriormente y R<sup>2</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y alcarilo opcionalmente sustituido.

Los grupos Z preferentes incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -N(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>CH<sub>2</sub>, donde e es de 2 a 4, y -SR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> se selecciona de alquilos de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>.

Los sustituyentes opcionales preferentes para los grupos R<sup>2</sup> y Z incluyen epoxi, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, carboxi (y sales), ácido sulfónico (y sales), alcoxi- o ariloxicarbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo y dialquilamino.



Al seleccionar los grupos R<sup>1</sup> y Z de fórmula (I), también son preferentes todas las combinaciones de grupos R<sup>1</sup> y Z preferentes.

5 Cuando el grupo hidrófilo es -N<sup>+</sup>R'R''R''', habrá un contraanión asociado.

R<sup>1</sup> también puede ser un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófobos. En ese caso, preferentemente, Z es un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

10 Tal como se usan en el presente documento, los términos "arilo" y "heteroarilo" se refieren a cualquier sustituyente que incluya o consista en uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos, respectivamente, y que está unido por medio de un átomo de anillo. Los anillos pueden ser sistemas de anillo mono o policíclicos, aunque son preferentes los anillos mono o bicíclicos de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de anillos adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno, 1-bencilnaftaleno, antraceno, 15 dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno, fenantraceno, perileno, piridina, 4-fenilpiridina, 3-fenilpiridina, tiofeno, benzotiofeno, naftotiofeno, tiantreno, furano, benzofurano, pireno, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, indblizina, isoindol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, isotiazol, isooxazol, fenoxazina y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

20 En la presente memoria descriptiva "opcionalmente sustituido" significa que un grupo puede o no estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados, pero sin limitación, de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloarilo, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, ariloxi, benciloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, acetileno, carboximidilo, haloariloxi, isociano, ciano, formilo, carboxilo, nitro, nitroalquilo, 25 nitroalquenilo, nitroalquinilo, nitroarilo, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, diarilamino, bencilamino, imino, alquilimino, alquenilimino, alquinilimino, arilimino, bencilimino, dibencilamino, acilo, alquenilacilo, alquililacilo, arilacilo, acilamino, diacilamino, aciloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfeniloxi, heterociclilo, heterocicloxi, heterociclamino, haloheterociclilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo, arilsulfenilo, carboalcoxi, alquiltio, bencililtio, aciltio, sulfonamido, sulfanilo, sulfo y grupos que contienen fósforo, alcoxisililo, sililo, alquilsililo, 30 alquilalcoxisililo, fenoxisililo, alquilfenoxisililo, alcoxifenoxisililo, arilfenoxisililo, alofanilo, guanidino, hidantoilo, ureido y ureileno.

A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" usados en el presente documento se refieren a I, Br, Cl y F.

35 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo", usado solo o en palabras compuestas tales como "alqueniloxialquilo", "alquiltio", "alquilamino" y "dialquilamino", indica alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica, preferentemente, alquilo o cicloalquilo C<sub>1-20</sub>. Los ejemplos de alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, isoamilo, sec-amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-propilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 40 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 5-metoxihexilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, octilo, 6-metilheptilo, 1-metilheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-metiloctilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-etilheptilo, 1-, 2- o 3-propilhexilo, decilo, 1-, 45 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-metilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-etiloctilo, 1-, 2-, 3- o 4-propilheptilo, undecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-metildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-etilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-propiloctilo, 1-, 2- o 3-butilheptilo, 1-pentilhexilo, dodecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-metilundecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-etildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-propilnonilo, 1-, 2-, 3- o 4-butiloctilo, 1-2-pentilheptilo y similares. Los ejemplos de alquilo cíclico incluyen grupos alquilo mono- o policíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 50 ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" indica una especie en forma ionizada e incluye sales tanto de adición de ácido como de adición de base. En el contexto de formar un polímero por RAFT, son sales adecuadas las que no interfieren con la química de la RAFT.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "contraanión" indica una especie que puede proporcionar una carga negativa para equilibrar la carga del catión correspondiente. Los ejemplos de contraaniones incluyen Cl<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CN<sup>-</sup> y PO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" indica alcoxi de cadena lineal o ramificada, preferentemente alcoxi C<sub>1-20</sub>. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y los diferentes isómeros de butoxi.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" indica grupos formados a partir de alquenos de cadena lineal, ramificada o cíclica, incluidos grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono-, di- o poliinsaturados como se definen anteriormente, preferentemente alquenilo C<sub>2-20</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, 1-

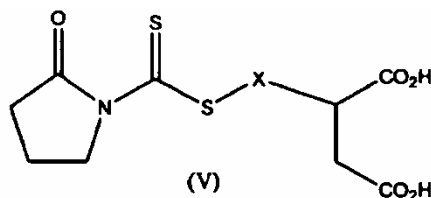
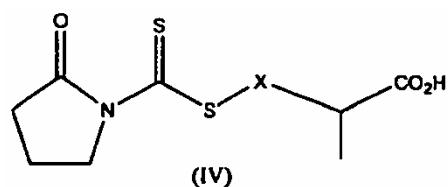
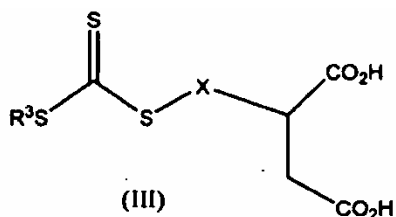
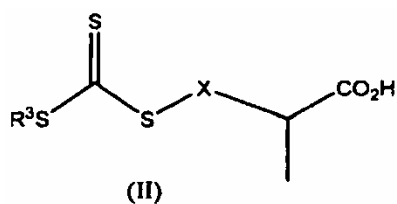
metilvinilo, butenilo, isobutenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclopentenilo, 1-metil-ciclopentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, ciclohexenilo, 1-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, ciclooctenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 3-decenilo, 1,3-butadienilo, 1,4-pentadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo y 1,3,5,7-ciclooctatetraenilo.

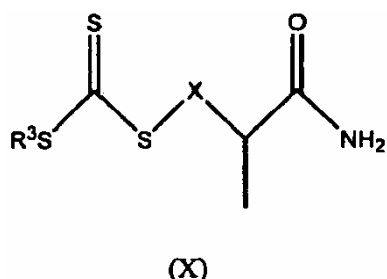
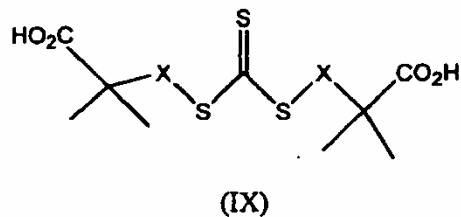
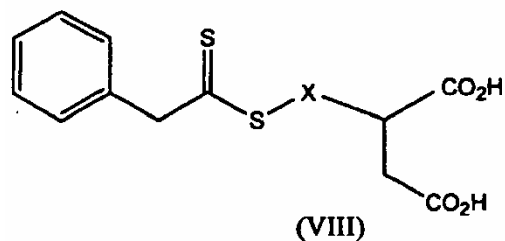
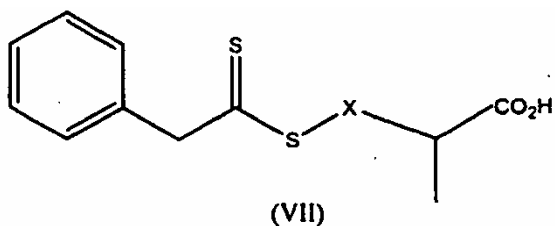
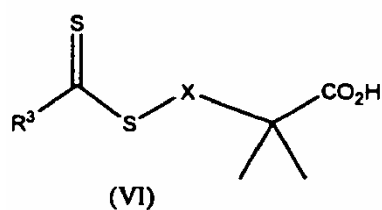
Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" indica grupos formados a partir de alquino de cadena lineal, ramificada o cíclica, incluidos aquellos estructuralmente parecidos a los grupos alquilo y cicloalquilo como se definen anteriormente, preferentemente alquinilo C<sub>2-20</sub>. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, 2-propinilo y 2- o 3-butenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo", bien solo o en palabras compuestas tales como "aciloxi", "aciltio", "acilamino" o "diacilamino", indica carbamoilo, grupo acilo alifático y grupo acilo que contiene un anillo aromático, que se denomina acilo aromático o un anillo heterocíclico que se denomina acilo heterocíclico, preferentemente acilo C<sub>1-20</sub>. Los ejemplos de acilo incluyen carbamoilo; alcanóilo de cadena lineal o ramificada tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo e icosanoilo; alcoxicarbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo y heptiloxicarbonilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; alquilsulfonilo tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo; alcoxisulfonilo tal como metoxisulfonilo y etoxisulfonilo; aroilo tal como benzoilo, toluoilo y naftoilo; aralcanoilo tal como fenilalcanoilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutililo, fenilpentanoilo y fenilhexanoilo) y naftilalcanoilo (por ejemplo, naftilacetilo, naftilpropanoilo y naftilbutanoilo); aralquenoilo tal como fenilalquenoilo (por ejemplo, fenilpropenoilo, fenilbutenoilo, fenilmetacrilóilo, fenilpentenoilo y fenilhexenoilo) y naftilalquenoilo (por ejemplo, naftilpropenoilo, naftilbutenoilo y naftilpentenoilo); aralcoxicarbonilo tal como fenilalcoxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo); ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo y naftiloxicarbonilo; ariloxialcanoilo tal como fenoxiacetilo y fenoxipropionilo; arilcarbamoilo tal como fenilcarbamoilo; ariltiocarbamoilo tal como feniltiocarbamoilo; arilglioxiloilo tal como fenilglioxiloilo y naftilglioxiloilo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; carbonilo heterocíclico; alcanóilo heterocíclico tal como tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; alquenoilo heterocíclico tal como propenoilo heterocíclico, butenoilo heterocíclico, pentenoilo heterocíclico y hexenoilo heterocíclico; y glioxiloilo heterocíclico tal como tiazolilglioxiloilo y tienilglioxiloilo.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "heterocíclico", "heterocíclico" y "heterociclo" usados solos o como parte de un término tal como "alquenoilo heterocíclico", "heterocicloxi" o "haloheterocíclico" se refieren a anillos o sistemas de anillos aromáticos, pseudoaromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, S y O y que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferentemente, los anillos o sistemas de anillos tienen de 3 a 20 átomos de carbono. Los anillos o sistemas de anillos se pueden seleccionar de entre los descritos anteriormente con relación a la definición de "heteroarilo".

Los precursores de estabilizante estérico de fórmula (I) preferentes incluyen, pero sin limitación, las siguientes fórmulas generales de (II) a (X):



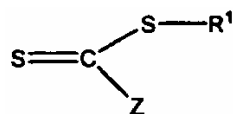


5

estructuras (II) a (IX) en las que uno o ambos grupos  $\text{-CO}_2\text{H}$  de cada estructura se reemplazan con  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$  o  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , estructuras (II), (III), (VI) y (X) en las que  $\text{R}^3$  se reemplaza con  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$  o  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , estructuras (VII) y (VIII) en las que  $\text{PhCH}_2\text{-}$  se reemplaza con  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$  o  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , y estructuras (IV) y (V) en las que el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros se reemplaza con  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$  o  $\text{-CH(CH}_3\text{)CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , donde  $n$  está en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25, donde  $\text{R}^3$  y  $\text{X}$  son como se definen anteriormente.

- 15 La preparación de un precursor de estabilizante estérico por polimerización por RAFT pueden implicar polimerizar bajo el control de un agente de RAFT (i) uno o más tipos de monómero etilénicamente insaturado para proporcionar al menos un segmento polimérico de estabilización estérica (A), y (ii) uno o más tipos de monómeros diferentes para proporcionar al menos un segmento polimérico de anclaje (B) (es decir, donde A y B forman conjuntamente X en la estructura (I)). De forma alternativa, un precursor de estabilizante estérico preparado por polimerización por RAFT
- 20 pueden implicar polimerizar bajo el control de un agente de RAFT (i) uno o más tipos de monómero etilénicamente insaturado para proporcionar al menos un segmento polimérico de estabilización estérica (A), o (ii) uno o más tipos de monómeros diferentes para proporcionar al menos un segmento polimérico de anclaje (B) (es decir, donde sólo uno de A y B forma X en la estructura (I) y  $\text{R}^1$  representa el otro en efecto). Para preparar estos precursores de estabilizantes se pueden usar convenientemente técnicas, condiciones y reactivos conocidos por los expertos en la
- 25 técnica de la polimerización por RAFT.

Los agente de RAFT adecuados para preparar estos precursores de estabilizante estérico incluyen, pero sin limitación, los de fórmula general (IA):



(IA)

30

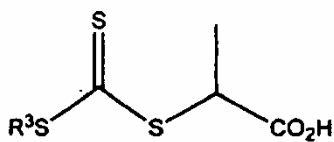
donde  $\text{R}^1$  y  $\text{Z}$  son como se definen anteriormente.

Al seleccionar los grupos  $\text{R}^1$  y  $\text{Z}$  para los agentes de RAFT de fórmula (IA), también son preferentes los agentes

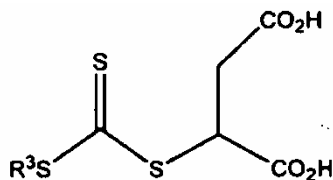
resultantes de la combinación de grupos R<sup>1</sup> y Z preferente.

Los agentes de RAFT preferentes para preparar un precursor de estabilizante estérico incluyen, pero sin limitación, los representados por las siguientes fórmulas generales de (XI) a (IXX):

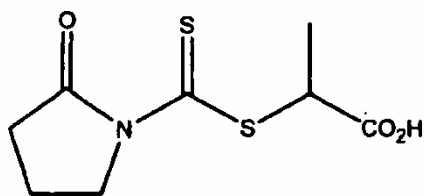
5



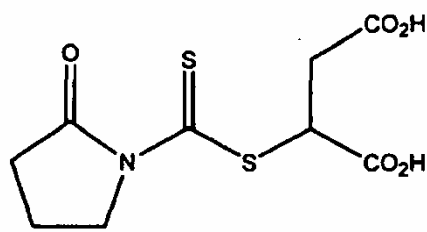
(XI)



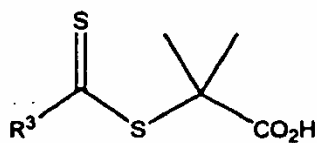
(XII)



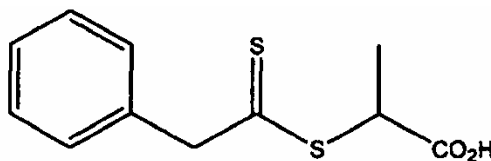
(XIII)



(XIV)

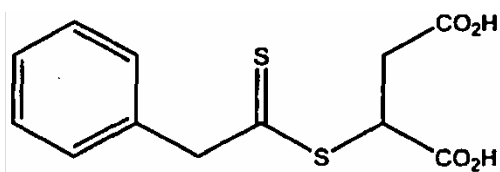


(XV)

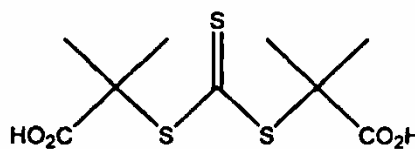


(XVI)

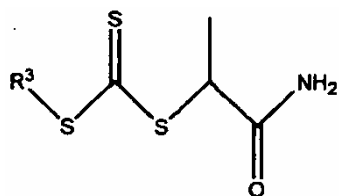
10



(XVII)



(XVIII)



(IXX)

15

estructuras (XI) a (XVIII) en las que uno o ambos grupos -CO<sub>2</sub>H de cada estructura se reemplazan con -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, estructuras (XI), (XII), (XV) y (IXX) en las que R<sup>3</sup> se reemplaza con -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, estructuras (XVI) y (XVII) en las que PhCH<sub>2</sub>- se reemplaza con -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, y estructuras (XIII) y (XIV) en las que el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros se reemplaza con -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, donde n está en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25, donde R<sup>3</sup> y X son como se definen anteriormente.

20

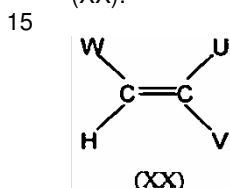
Al preparar una estructura de copolímero de bloque del estabilizante estérico por cualquier técnica de polimerización, incluida la polimerización por RAFT, los expertos en la técnica también apreciarán que se puede

25

formar cada segmento secuencialmente por la polimerización de monómeros apropiados. De forma alternativa, se puede emplear un polímero preformado como uno de los segmentos y se puede injertar el otro en él mediante la polimerización de monómeros apropiados.

- 5 Teniendo en cuenta el análisis anterior sobre las cualidades necesarias de los monómeros que se pueden usar para preparar la matriz polimérica de las perlas y los segmentos poliméricos de estabilización estérica y de anclaje, los monómeros adecuados que se pueden usar en general son los que se pueden polimerizar por un proceso de radicales libres. También se deberían poder polimerizar los monómeros adecuados con otros monómeros. Los factores que determinan la capacidad de copolimerizar diversos monómeros están bien documentados en la técnica.
- 10 Por ejemplo, véase: Greenlee, R.Z., en *Polymer Handbook* 3ª edición (Brandup, J., e Immergut, E.H. Ed.) Wiley: Nueva York, 1989 pág. II/53.

Estos monómeros, incluidos los mencionados anteriormente, se pueden seleccionar de entre los de fórmula general (XX):



- donde U y W se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{COR}^1$ ,  $-\text{CSR}^1$ ,  $-\text{CSOR}^1$ ,  $-\text{COSR}^1$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^1$ ,  $-\text{CONR}^1_2$ , hidrógeno, halógeno y alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  opcionalmente sustituido, o U y W forman conjuntamente un anillo de lactona, anhídrido o imida que puede estar opcionalmente sustituido en sí mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidróxi,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{COR}^1$ ,  $-\text{CSR}^1$ ,  $-\text{CSOR}^1$ ,  $-\text{COSR}^1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^1$ ,  $-\text{CONR}^1_2$ ,  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{SR}^1$ ,  $-\text{O}_2\text{CR}^1$ ,  $-\text{SCOR}^1$  y  $-\text{OCSR}^1$ ; y V se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $\text{R}^2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $-\text{COR}^2$ ,  $-\text{CSR}^2$ ,  $-\text{CSOR}^2$ ,  $-\text{COSR}^2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}^2$ ,  $-\text{CONR}^2_2$ ,  $-\text{OR}^2$ ,  $-\text{SR}^2$ ,  $-\text{O}_2\text{CR}^2$ ,  $-\text{SCOR}^2$  y  $-\text{OCSR}^2$ ;
- 20

- 25 donde  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alcarilo opcionalmente sustituido, alquilheteroarilo opcionalmente sustituido y cadenas de polímero, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilenóxido (epoxi), hidróxi, alcoxi, acilo, aciloxi, formilo, alquilcarbonilo, carboxi, ácido sulfónico, alcoxi- o ariloxycarbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo, amino, incluidos sales y derivados de los mismos. Las cadenas de polímero preferentes incluyen, pero sin limitación, poli(óxido de alquilen), poli(éter de arileno) y poli(éter de alquilen).
- 30

- 35 Los ejemplos de monómeros de fórmula general (XX) incluyen, pero sin limitación, anhídrido maleico, N-alquilmaleimida, N-arilmaleimida, fumarato de dialquilo y ciclomonómeros polimerizables, ésteres de acrilato y metacrilato, ácido acrílico y metacrílico, estireno, acrilamida, metacrilamida y metacrilonitrilo, mezclas de estos monómeros y mezclas de estos monómeros con otros monómeros.

- 40 Otros ejemplos de monómeros de fórmula general (XX) incluyen los siguientes: metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo (todos los isómeros), metacrilato de butilo (todos los isómeros), metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, ácido metacrílico, metacrilato de bencilo, metacrilato de fenilo, metacrilonitrilo, alfa-metilestireno, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo (todos los isómeros), acrilato de butilo (todos los isómeros), acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isobornilo, ácido acrílico, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilonitrilo, estireno, metacrilatos funcionales, acrilatos y estirenos seleccionados de entre metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), metacrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de trietilenglicol, anhídrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de trietilenglicol, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butilmacrilamida, N-n-butilmacrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, N-terc-butylacrilamida, N-n-butylacrilamida, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida, ácido vinilbenzoico (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), ácido alfa-metilvinilbenzoico (todos los isómeros), dietilamino alfa-metilestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbencenosulfónico, sal sódica de p-vinilbencenosulfónico, metacrilato de trimetoxisililpropilo, metacrilato de trietoxisililpropilo, metacrilato de tributoxisililpropilo, metacrilato de dimetoximetilsililpropilo, metacrilato de dietoximetilsililpropilo, metacrilato de dibutoximetilsililpropilo, metacrilato de diisopropoximetilsililpropilo, metacrilato de dimetoxisililpropilo, metacrilato de dietoxisililpropilo, metacrilato de dibutoxisililpropilo, metacrilato de diisopropoxisililpropilo, acrilato de trimetoxisililpropilo, acrilato de trietoxisililpropilo, acrilato de tributoxisililpropilo, acrilato de dimetoximetilsililpropilo, acrilato de dietoximetilsililpropilo, acrilato de dibutoximetilsililpropilo, acrilato de diisopropoximetilsililpropilo, acrilato de dimetoxisililpropilo, acrilato de dietoxisililpropilo, acrilato de dibutoxisililpropilo, acrilato de diisopropoxisililpropilo, acetato de vinilo, butirato de vinilo, benzoato de vinilo, cloruro de vinilo, fluoruro de
- 45
- 50
- 55
- 60

vinilo, bromuro de vinilo, anhídrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida, N-vinilpirrolidona, N-vinilcarbazol, butadieno, etileno y cloropreno. Esta lista no es exhaustiva.

Al realizar el método de la invención, o seleccionar o preparar un estabilizante estérico para su uso de acuerdo con la invención, además de seleccionar el estabilizante o monómeros etilénicamente insaturados adecuados teniendo en cuenta los requisitos expuestos anteriormente; también se puede seleccionar el estabilizante y/o los monómeros con el fin de presentar polímeros con propiedades deseadas en el contexto de la aplicación a la que están destinadas las perlas de microgel de polímero. Por ejemplo, se puede seleccionar el estabilizante y/o los monómeros con el fin de presentar polímeros que son biodegradables y/o biocompatibles.

Después de proporcionar la dispersión como se describe en el presente documento, el uno o más monómeros etilénicamente insaturados presentes en la fase acuosa polimerizan para, de este modo, formar las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas. El proceso de polimerización se pueden llevar a cabo usando condiciones, reactivos y equipos bien conocidos por los expertos en la técnica. En general, la polimerización se realizará en modo discontinuo usando técnicas de polimerización en miniemulsión o suspensión convencionales.

Al preparar las perlas de microgel de la invención, o preparar un estabilizante estérico para su uso de acuerdo con la invención, por la polimerización de monómeros etilénicamente insaturados, la polimerización puede requerir la iniciación desde una fuente de radicales libres. La fuente de radicales de iniciación se puede proporcionar por cualquier método adecuado de generación de radicales libres, tal como la escisión homolítica inducida térmicamente de compuestos adecuados (iniciadores térmicos tales como peróxidos, peroxiésteres o compuestos azo), la generación espontánea a partir de monómeros (por ejemplo, estireno), sistemas de iniciación de oxidorreducción, sistemas de iniciación fotoquímicos o radiación de alta energía tal como haz de electrones, radiación X o gamma. El sistema de iniciación se escoge de forma que, en las condiciones de reacción, no existan interacciones adversas sustanciales entre el iniciador o los radicales de iniciación y otros reactivos presentes.

En general, el tipo y la cantidad de iniciadores que se pueden usar en el método de la invención serán sustancialmente solubles en la fase acuosa a la temperatura a la que se lleva a cabo la polimerización.

Se escogen iniciadores térmicos que tengan una semivida apropiada a la temperatura de polimerización. Estos iniciadores pueden incluir uno o más de los compuestos siguientes: 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2-cianobutano), 2,2'-azobis(isobutirato) de dimetilo, 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2-(t-butilazo)-2-cianopropano, 2,2'-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxiometil)-2-hidroxi-etil]propionamida], 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi-etil)propionamida], diclorhidrato de 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroxiometil)-2-hidroxi-etil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxiometil)-2-etil]propionamida], 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi-etil)propionamida], dihidrato de 2,2'-azobis(isobutiramida), 2,2'-azobis(2,2,4-trimetilpentano), 2,2'-azobis(2-metilpropano), peroxiacetato de t-butilo, peroxibenzoato de t-butilo, peroxineodecanoato de t-butilo, peroxiisobutirato de t-butilo, peroxipivalato de t-amilo, peroxipivalato de t-butilo, peroxidicarbonato de diisopropilo, peroxidicarbonato de dicitlohexilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dibenzoilo, peróxido de dilauroilo, peroxidisulfato de potasio, peroxidisulfato de amonio, hiponitrito de di-t-butilo, hiponitrito de dicumilo. Esta lista no es exhaustiva.

Se escogen sistemas iniciadores fotoquímicos que tienen la solubilidad en el medio de reacción requerida y tienen un rendimiento cuántico apropiado para la producción de radicales en las condiciones de la polimerización. Los ejemplos incluyen derivados de benzoina, benzofenona, óxidos de acilfosfina y sistemas de fotooxidorreducción.

Se escogen sistemas iniciadores de oxidorreducción que tienen la solubilidad en el medio de reacción requerida y tienen una velocidad de producción de radicales apropiada en las condiciones de la polimerización; estos sistemas de iniciación puede incluir, pero sin limitación, combinaciones de los siguientes oxidantes y reductores:

Oxidantes: potasio, peroxidisulfato, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo.

Reductores: hierro (II), titanio (III), tiosulfato de potasio, bisulfato de potasio.

En textos recientes se describen otros sistemas de iniciación adecuados. Véase, por ejemplo, Moad y Solomon "the Chemistry of Free Radical Polymerisation", Pergamon, Londres, 1995, págs. 53-95.

Los iniciadores adecuados que tienen una solubilidad apreciable en un medio de reacción hidrófilo tal como agua incluyen, pero sin limitación, 4,4'-azobis(ácido cianoaléico), 2,2'-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxiometil)-2-hidroxi-etil]propionamida], 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi-etil)propionamida], 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroxiometil)-2-etil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi-etil)propionamida], dihidrato de 2,2'-azobis(isobutiramida) y derivados de los mismos.

Los iniciadores adecuados que tienen una solubilidad apreciable en un medio de reacción hidrófobo pueden variar en función de la polaridad del medio de reacción pero, típicamente, incluirán iniciadores solubles en aceite tales como compuestos azo ejemplificados por el material bien conocido 2,2'-azobisisobutironitrilo. Otros iniciadores disponibles fácilmente son peróxidos de acilo tales como peróxido de acetilo y benzóilo, así como peróxidos de alquilo tales como peróxidos de cumilo y t-butilo. También se pueden usar hidroperóxidos tales como hidroperóxidos de t-butilo y cumilo.

Un enfoque para preparar las perlas de microgel de la invención usando una técnica de polimerización en masa podría implicar preparar en primer lugar las nanopartículas magnéticas (opcionalmente junto con un isótopo radioactivo) en una solución acuosa y después añadirle a esta solución un monómero etilénicamente insaturado estabilizante estérico apropiado, que sea soluble en el medio acuoso y un iniciador térmico. Después, se puede combinar la solución acuosa resultante con un medio orgánico que comprende un agente dispersante y agitar la combinación resultante con el fin de formar la dispersión usada de acuerdo con la invención. Típicamente, todos los reactivos usados están esencialmente libres de oxígeno disuelto y se purga la dispersión con un gas inerte, tal como nitrógeno, antes de iniciar la polimerización. Una vez preparada la dispersión, se puede aumentar su temperatura de forma que el iniciador sufre una escisión homolítica inducida térmicamente y promueve la polimerización del uno o más monómeros etilénicamente insaturados presentes en la fase acuosa. La polimerización de los monómeros da lugar a la formación de las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas, y las perlas se pueden aislar para su uso posterior.

Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención se pueden usar en diversas aplicaciones. Se cree que las perlas son particularmente adecuadas para su uso en aplicaciones biomédicas tales como inducir hipertermia en tejidos. Se ha propuesto la hipertermia como tratamiento para el tejido enfermo. Existen pruebas que parecen indicar que la hipertermia es eficaz en el tratamiento de enfermedades, incluidos tumores cancerosos. Se cree que el beneficio terapéutico del tratamiento de hipertermia está mediado a través de dos mecanismos principales. En primer lugar, el tratamiento de hipertermia tiene un efecto tumoricida directo sobre los tejidos elevando las temperaturas hasta más de aproximadamente 41 o 42 °C, dando lugar a una destrucción irreversible de las células cancerosas. En segundo lugar, se sabe que la hipertermia sensibiliza las células cancerosas frente a los efectos de la radioterapia y frente a determinados fármacos quimioterápicos.

En contraste con la radioterapia o la quimioterapia, el tratamiento de hipertermia no es propenso a ningún efecto acumulativo de toxicidad.

Por lo tanto, la presente invención proporciona también una composición adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición perlas de microgel de polímero de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para su administración a un sujeto. Con el término "sujeto" se quiere decir un sujeto animal o humano. Con "animal" se quiere decir primates, animales de ganado (incluidos vaca, caballos, ovejas, cerdos y cabras), animales de compañía (incluidos perros, gatos, conejos y cobayas) y animales salvajes en cautividad (incluidos lo que se encuentran comúnmente en el entorno de un zoológico). También se contemplan animales de experimentación tales como conejos, ratones, ratas, cobayas y hámsters, ya que pueden proporcionar un sistema de prueba conveniente. Preferentemente, el sujeto es un sujeto humano.

Con que la composición es "adecuado" para su administración a un sujeto se quiere decir que la administración de la composición a un sujeto no dará lugar a una toxicidad inaceptable, incluidos respuestas alérgicas y estados de enfermedad.

Con "administración" de la composición a un sujeto se quiere decir que se transfiere la composición al sujeto. No existen limitaciones particulares sobre el modo de administración y, en general, la aplicación pretendida determinará el modo de administración. En general, las composiciones se administran de un modo tal que provoque que las perlas de microgel de polímero se concentren en un sitio objetivo. Por ejemplo, se puede administrar la composición por inyección intratumoral, peritumoral o intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intratecal o aplicaciones superficiales. Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la invención se administran por el riego sanguíneo arterial o venoso.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden un excipiente farmacológicamente aceptable. Con "farmacológicamente aceptable" se quiere decir que el excipiente en sí mismo es adecuado para su administración a un sujeto. En otras palabras, la administración del excipiente a un sujeto no dará lugar a una toxicidad inaceptable, incluidos respuestas alérgicas y estados de enfermedad. El término "excipiente" se refiere al vehículo en el que están contenidas las perlas de microgel de polímero antes de su administración.

Únicamente como guía, un experto en la técnica puede considerar "farmacológicamente aceptable" como una entidad aprobada por una agencia reguladora de un gobierno federal o estatal o recogida en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea reconocida de forma general para su uso en animales y, más en particular, seres humanos.

5 Se describen excipientes farmacológicamente aceptables en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990), e incluyen, pero sin limitación, líquidos que pueden estar esterilizados tales como agua y aceite, incluidos los derivados del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Preferentemente, se emplean como excipientes agua o soluciones salinas solubles y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden incluir diluyentes de diverso contenido en tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica; aditivos tales como agentes solubilizantes, antioxidantes y conservantes.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar para proporcionar tratamiento hipertérmico de un sitio objetivo de interés en un sujeto.

20 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que un "sitio objetivo de interés en un sujeto" signifique una región del sujeto en la que se considera justificado el tratamiento hipertérmico. No existen limitaciones particulares en cuanto a la ubicación del sitio objetivo, con la condición de que se le pueda administrar la composición de acuerdo con la invención y que se pueda exponer el sitio objetivo al campo magnético apropiado. En general, el sitio objetivo será tejido enfermo, tal como tejido canceroso.

Un uso preferente de las composiciones de acuerdo con la invención es proporcionar tratamiento hipertérmico de cánceres profundos, tales como el cáncer de hígado.

25 Cuando se usan para calentar tejido de sujetos, las composiciones de acuerdo con la invención comprenden, preferentemente, perlas de microgel de polímero de un tamaño que garantiza que pueden quedar atrapadas en el lecho capilar del tejido (por ejemplo, tumor) en lugar de poder atravesar el tejido hacia el riego sanguíneo venoso. Para efectuar este atrapamiento, preferentemente, las perlas tendrán un tamaño que varía de desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros.

30 Con el fin de promover el tratamiento hipertérmico, se expone el sitio objetivo a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables que hace que las perlas irradian calor en el sitio objetivo. Con un a campo magnético de "frecuencia e intensidad clínicamente aceptables" se quiere decir un campo magnético que no dará lugar a una respuesta fisiológica inaceptable o no deseable en el sujeto que se está tratando, ya sea en por el campo magnético en sí o por su efecto sobre las perlas para que irradian el calor.

En general, el campo magnético empleado será un campo magnético alterno o de CA.

40 En general, después de su exposición al campo magnético, las perlas de microgel de polímero del sitio objetivo presentarán una VAR de al menos 1 vatios/cm<sup>3</sup>, más preferentemente de al menos aproximadamente 10 vatios/cm<sup>3</sup>, lo más preferentemente de al menos 20 vatios/cm<sup>3</sup>.

45 En general, las perlas del sitio objetivo se expondrán a un campo magnético de CA con una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 50-300 kHz e intensidad de aproximadamente 50-120 Oe, por ejemplo, a una frecuencia de aproximadamente 100 kHz y una intensidad de aproximadamente 90 Oe.

50 La exposición del sitio objetivo al campo magnético apropiado hace que las perlas de microgel de polímero del sitio se calienten y este calor se condice al sitio inmediatamente circundante (por ejemplo, tejido enfermo). Este método de tratamiento con calor se conoce en general como hipertermia dirigida selectivamente (STH).

55 Se apreciará que será necesario el calentamiento adecuado del sitio objetivo para que el tratamiento hipertérmico sea eficaz. Por tanto, el método para calentar un sitio objetivo de acuerdo con la invención proporciona un medio para aumentar la temperatura en el sitio objetivo hasta por encima de 41 °C. Para su uso en el tratamiento de tejido enfermo, el resultado deseado es disminuir la viabilidad de células malignas. Una disminución de la viabilidad de células malignas puede dar lugar a la muerte celular o a un aumento de la sensibilidad celular frente a los efectos de la radiación ionizante o los fármacos quimioterápicos.

60 Es preferible que el método de calentar un sitio objetivo de acuerdo con la invención promueva el calentamiento de 42 °C en el sitio objetivo durante al menos 30 minutos. El nivel de calentamiento inducido por las perlas de microgel de polímero implantadas dependerá de varios factores, incluida la VAR de las perlas, la cantidad de material que se puede situar en y alrededor del sitio objetivo y los factores de enfriamiento en el entorno de las perlas de polímero, tales como la perfusión sanguínea.

65 Las perlas de microgel se pueden administrar en una cantidad eficaz para el tratamiento o el diagnóstico, según convenga. Se pretende que una cantidad eficaz para el tratamiento o diagnóstico incluya una cantidad que, cuando se administra de acuerdo con la pauta posológica deseada, consigue un efecto terapéutico o de diagnóstico



deseado, incluidos uno más de: aliviar los síntomas de, evitar o retardar el inicio de, inhibir o ralentizar la progresión de, diagnosticar o detener o invertir en su conjunto el inicio o la progresión de una afección en particular que se está tratando y/o evaluando.

- 5 El médico adjunto puede determinar las cantidades de dosificación y las pautas posológicas adecuadas para conseguir esto y pueden depender de la afección en particular que se va a tratar o diagnosticar, la gravedad de la afección, así como la edad, el estado de salud el peso generales del sujeto.

10 Las composiciones que comprenden las perlas microgel se pueden administrar en una dosis individual o en una serie de dosis.

15 Cuando las composiciones que comprenden las perlas microgel son adecuadas para su administración parenteral, en general estarán en forma de una solución para inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa que puede contener uno o más de un antioxidante, tampón, bactericida o soluto que hace a la composición isotónica con la sangre del sujeto al que se destina. Estas composiciones se pueden presentar en recipientes cerrados de dosis unitarias o de varias dosis, por ejemplo, ampollas y viales.

20 En algunas aplicaciones, puede ser deseable tomar imágenes de las perlas de microgel de polímero una vez se han administrado a un sujeto. Por lo tanto, las perlas pueden comprender un isótopo radioactivo con fines de diagnóstico por imagen. Los ejemplos de isótopos radioactivos adecuados incluyen  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  y  $^{18}\text{F}$ . Las perlas se pueden marcar radioactivamente por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, se puede(n) combinar el/los isótopo(s) convenientemente con las nanopartículas magnéticas usadas de acuerdo con la invención.

25 A continuación se describirá la invención con referencia a los ejemplos siguientes, que ilustran algunos modos de realización de la invención preferentes. No obstante, se debe entender que el carácter particular de la siguiente descripción no ha de reemplazar el carácter general de la descripción anterior de la invención.

### Ejemplos

30 Ejemplo 1: Preparación de una matriz de microgel de poli(acrilamida) que incorpora nanopartículas de óxido de hierro.

Parte (a): Preparación de ferrofluido acuoso diluido estable en medio ácido.

35 Se produjeron nanopartículas de magnetita siguiendo el método de Massart (Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. IEEE Transactions on magnetics, 1981. MAG-17(2): págs. 1247-1248). En una reacción típica, se mezclaron  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  2M en HCl 1M (80 ml) y  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  1M en HCl 1M (40 ml) en un vaso de precipitados de 2 l y se diluyó la mezcla a 1,2 l con agua MQ. Después, se añadió rápidamente  $\text{NH}_4\text{OH}$  (al 28 % (p/p), 250 ml) y se agitó la mezcla enérgicamente durante 30 minutos. Después de añadir el  $\text{NH}_4\text{OH}$ , el color de la  
40 mezcla cambió inmediatamente de naranja a negro. Después, se oxidó la magnetita en medio ácido a maghemita calentando a 90 °C en presencia de nitrato de hierro durante aproximadamente una hora. El color de la suspensión cambió de negro a marrón rojizo. Después, se decantan magnéticamente las partículas de maghemita, se lavan con acetona y, finalmente, se peptizan en agua, proporcionando una dispersión estable (al 5 % en peso). El pH de la dispersión era de aproximadamente 1,5 - 2.

45 Parte (b): Preparación de un macroagente de RAFT de poli(ácido acrílico)<sub>10</sub>-bloque-poli(acrilamida)<sub>20</sub> usando ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico.

50 Se preparó una solución de ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico (0,75 g, 3,1 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,05 g, 0,17 mmol), acrilamida (4,48 g, 63 mmol) en dioxano (18 g) y agua (9 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Esto se agitó magnéticamente y se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Después, se calentó el matraz a 80 °C durante 2 h. Al final de este período, se añadieron al matraz ácido acrílico (2,27 g, 31 mmol) y ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico (0,75 g, 3,1 mmol). Se desoxigenó la  
55 mezcla y se continuó calentando a 80 °C durante otras 3 horas. La solución de copolímero tenía un 21,8 % de sólidos.

Parte (c): Desactivación de la funcionalidad de RAFT del macroagente de RAFT de poli(ácido acrílico)<sub>10</sub>-bloque-poli(acrilamida)<sub>20</sub> de la parte (b) usando peróxido de benzoílo.

60 Se introdujeron 5 g de una solución al 21,8 % en peso del macroRAFT del copolímero (1,09 g, 0,454 mM) de la parte (b) en un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 50 g de agua y 25 g de dioxano en su interior. Después se añadió peróxido de benzoílo (2,20 g, 9,08 mM). Se agitó magnéticamente la solución del matraz de fondo redondo y se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Después, se calentó el matraz a 80 °C durante aproximadamente 16 horas. Al final de este período, desapareció el color amarillo de la solución. Después, se  
65 concentró la solución destilando el dioxano y el agua en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se le añadieron 40 g de agua y se filtró la solución en papel de filtro Whatman para eliminar de ella el iniciador descompuesto. El

filtrado era incoloro y tenía un 3,6 % de sólidos. Se ajustó entonces al 0,7 % de sólidos, pH 5.

Parte (d): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) y el macroagente de RAFT modificado de la parte (c).

5 Se diluyó la dispersión de nanopartículas (al 5 % en peso) preparada en la parte (a) (40 g) con agua MQ hasta 200 g para proporcionar una dispersión de las nanopartículas al 1 % en peso. Después se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas hasta 5. Después se añadió la solución del macrocopolímero de RAFT de la parte (c) (100 g). Se agitó la mezcla enérgicamente durante 2 horas a temperatura ambiente para proporcionar una dispersión de  
10 nanopartículas en agua estabilizada estéricamente. Después se dializó la dispersión para eliminar sales y polímero no unido. Las partículas más grandes de la dispersión se eliminaron por ultracentrifugación. Después se destiló la dispersión de nanopartículas purificada para aumentar la carga de sólidos de la dispersión de ferrofluido hasta aproximadamente el 55 % en peso.

15 Parte (e): Preparación de solución de dietiletanolamina de anhídrido succínico de poli(isobutileno) (PIBSADEEA) en dodecano.

Se disolvió PIBSADEEA (2,0 g) en dodecano (48 g) en un vaso de precipitados de 100 ml para proporcionar una  
20 solución al 4 %.

Parte (f): Preparación de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  encapsulado en matriz de poli(acrilamida) a partir del ferrofluido de base acuosa de la parte (d) y la solución de PIBSADEEA de la parte (e).

25 Se mezcló el ferrofluido de base acuosa preparado en la parte (d) (1 g) con acrilamida (0,45 g, 6,3 mmol), N,N'-metilenbisacrilamida (0,045 g, 0,29 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico) (0,0315 g, 0,112 mmol) en un vial de centelleo de 10 ml. Después se añadió al vial de centelleo la solución de PIBSADEEA de la parte (e) (2 g) y se emulsionó la mezcla en un vórtex durante aproximadamente 1 minuto. Después se mezcló la emulsión obtenida de este modo con el resto de la solución de PIBSADEEA de la parte (e) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó mecánicamente la emulsión inversa resultante, se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se mantuvo en un  
30 baño de aceite a 80 °C durante aproximadamente 6 horas. Se usó acetona para lavar el dodecano de las microesferas resultantes, que después se secaron. Las microesferas secas tenían diámetros en el intervalo de aproximadamente 10 a 40 micrómetros, un contenido en  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  de 715 mg/g. Cuando se dispersaron las perlas en agar y se expusieron a un campo magnético oscilatorio de 100 kHz y 90 Oe, generaron calor a una velocidad de 7,5 W/g.  
35

La referencia en la presente memoria descriptiva a cualquier publicación publicación (o información derivada de ella) anterior o a cualquier materia conocida, no es, y no debería considerarse como, un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que dicha publicación anterior (o información derivada de ella) o materia conocida forma parte del conocimiento general en el campo de trabajo al que se refiere la presente memoria descriptiva.  
40

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que figuran a continuación, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende" y variaciones tales como "comprenden" o "comprendiendo" implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

## REIVINDICACIONES

1. Perlas de microgel de polímero que tienen una matriz polimérica que puede absorber e hincharse por un líquido acuoso, teniendo la matriz polimérica nanopartículas magnéticas dispersadas de manera sustancialmente uniforme en ella en una cantidad de al menos el 20 % en peso relativo a la masa total de las perlas, en las que un estabilizante estérico está asociado con las partículas, siendo el estabilizante estérico un material polimérico que (i) no forma parte de la matriz polimérica de las perlas y (ii) comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, en las que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en las que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad por la superficie de las nanopartículas magnéticas y fija el estabilizante a las partículas.
2. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la reivindicación 1, en las que las perlas tienen un tamaño que varía desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros.
3. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en las que las nanopartículas magnéticas tienen un tamaño de menos de 50 nm y/o en las que las nanopartículas magnéticas están presentes en una cantidad de al menos el 30 % en peso.
4. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que las nanopartículas magnéticas se seleccionan de entre hierro, níquel, cromo, cobalto, óxidos de los mismos y combinaciones de los mismos, tales como seleccionadas de entre magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) y combinaciones de las mismas.
5. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que la matriz polimérica las perlas comprende un residuo polimerizado de al menos un monómero monoetilénicamente insaturado seleccionado de entre ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilamida y metacrilamida, acrilato de hidroxietilo, N-metilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido maleico, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo, y acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino) etilo y propilo; y al menos un monómero multi-etilénicamente insaturado seleccionado de entre di(met)acrilato de etilenglicol, di(met)acrilato de trietilenglicol, di(met)acrilato de tetraetilenglicol, di(met)acrilato de 1,3-butilenglicol, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de neopentilglicol, di(met)acrilato de 1,6-hexanodiol, di(met)acrilato de pentaeritritol, tri(met)acrilato de pentaeritritol, tetra(met)acrilato de pentaeritritol, di(met)acrilato de glicerol, aliloxi di(met)acrilato de glicerol, di(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, tri(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, di(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, tri(met)acrilato de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, cianurato de trialilo, isocianurato de trialilo, trimelitato de trialilo, ftalato de dialilo, tereftalato de dialilo, divinilbenceno, (met)acrilamida de metilol, trialilamina, maleato de oleílo, propoxitriacrilato de glicerilo, metacrilato de alilo y bis(met)acrilamida de metileno.
6. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que:
- (A) el estabilizante estérico tiene un peso molecular promedio numérico que varía desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 3.000; y/o
- (B) al menos uno del segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje se obtienen a partir de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado por polimerización viva; y/o
- (C) el segmento polimérico de estabilización estérica comprende poli(acrilamida), poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(N-isopropilacrilamida), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona o un copolímero de los mismos; y/o
- (D) el segmento polimérico de anclaje comprende poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poliestireno, poli(ácido itacónico), poli(ácidos p-estirenocarboxílicos), poli(ácidos p-estirenosulfónicos), poli(ácido vinilsulfónico), poli(ácido vinilfosfónico), poli(fosfato de monoacriloxietilo), poli(fosfato de 2-(metilacrililo)etilo), poli(ácido etacrílico), poli(ácido alfa-cloroacrílico), poli(ácido crotónico), poli(ácido fumárico), poli(ácido citracónico), poli(ácido mesacónico), poli(ácido maleico), poli(acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino) etilo y propilo) y poli(acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino) etilo y propilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) y copolímeros de los mismos; y/o
- (E) el segmento polimérico de anclaje comprende al menos 5 residuos de monómero polimerizados que proporcionan cada uno un sitio que sirve para fijar el estabilizante a las partículas.
7. Las perlas de microgel de polímero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprenden además uno o más isótopos radioactivos.
8. Un método de preparación de perlas de microgel de polímero que tienen una matriz polimérica que puede

absorber e hincharse por un líquido acuoso, incorporando las perlas de microgel de polímero nanopartículas magnéticas, comprendiendo el método:

5 proporcionar una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersada, comprendiendo la fase acuosa dispersada:

(i) uno o más monómeros etilénicamente insaturados que son solubles en la fase acuosa; y

10 (ii) nanopartículas magnéticas dispersadas por toda la fase acuosa, manteniéndose las partículas en su estado dispersado por un estabilizante estérico, en el que el estabilizante estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, en el que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en el que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad por la superficie de las partículas y fija el estabilizante a las partículas; y

15 polimerizar el uno o más monómeros etilénicamente insaturados para, de este modo, formar las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas.

9. Una composición adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición un excipiente farmacológicamente aceptable y perlas de microgel de polímero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en forma de una solución inyectable estéril acuosa o no acuosa que contiene opcionalmente uno o más de un antioxidante, tampón, bactericida o soluto que hace a la composición isotónica con la sangre del sujeto al que se destina.

25 11. Una composición como se define en la reivindicación 9 o 10 para su uso en un método para calentar un sitio objetivo de interés en un sujeto, comprendiendo el método:

30 (i) administrar dicha composición al sujeto; y

(ii) exponer al menos el sitio objetivo de interés a un campo magnético de una frecuencia y una intensidad clínicamente aceptables, de modo que las perlas de microgel de la composición irradian calor al sitio objetivo.

35 12. Una composición como se define en la reivindicación 9 o 10 para su uso en un método de realización de tratamiento de hipertermia en un sitio objetivo de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos el sitio objetivo a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables para promover el tratamiento de la hipertermia.

40 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el sitio objetivo de interés es tejido canceroso.

45 14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que después de administrar la composición al sujeto y exponer al menos el sitio objetivo al campo magnético, las perlas de microgel de polímero del sitio objetivo presentan una velocidad volumétrica de absorción (VAR) de al menos 1 vatio/cm<sup>3</sup>.

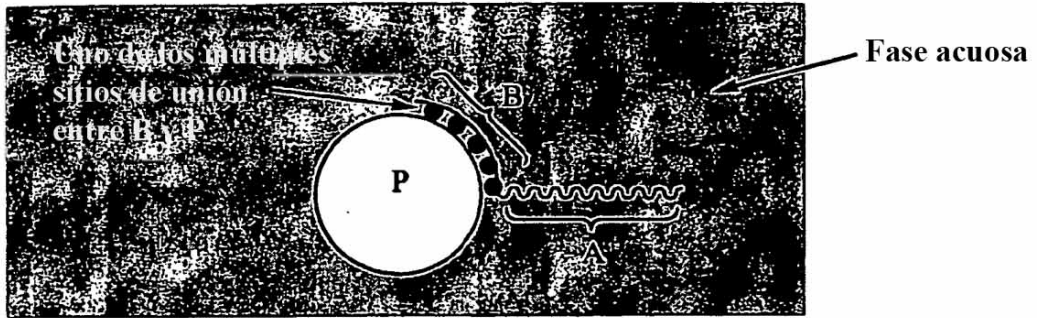


Figura 1

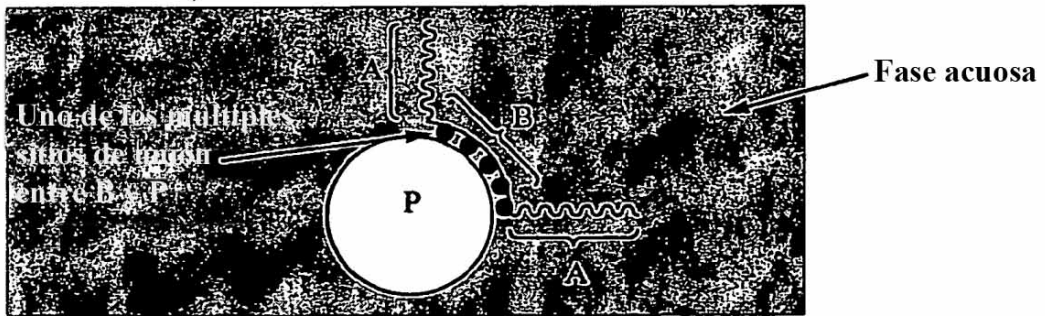


Figura 2