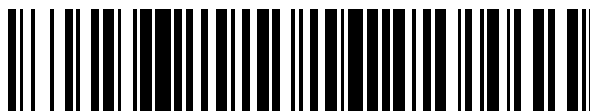


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 145**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09745310 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2285881**

54 Título: **Perlas de microgel de polímero y método preparativo de las mismas**

30 Prioridad:

16.05.2008 AU 2008902430

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

30.04.2014

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 2 458 145 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 y método preparativo de las mismas

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 según la invención son particularmente idóneas para su uso en aplicaciones biomédicas tales como inducción de hipertermia en tejido, y por tanto será conveniente describir la invención con un énfasis hacia estas aplicaciones. Sin embargo, ha de entenderse que las perlas de microgel de polímero pueden usarse en diversas otras aplicaciones.

Antecedentes de la invención

Se conocen perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Se ha encontrado que tales perlas son particularmente adecuadas para su uso en aplicaciones biomédicas. En particular, las perlas pueden usarse para fines terapéuticos o analíticos. Por ejemplo, las perlas de polímero magnéticas pueden funcionar como portador y permitir el guiado y la liberación de un fármaco en un sitio específico de un sujeto. Las perlas también pueden usarse para proporcionar tratamiento hipertérmico de tejido tal como tejido afectado en un sujeto. Tales perlas de polímero también han encontrado aplicación en inmunoensayos.

Se han desarrollado numerosas técnicas a lo largo de los años para producir perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Éstas incluyen técnicas de deposición capa a capa, procedimientos clásicos de polimerización heterogénea (por ejemplo, técnicas de emulsión, suspensión, dispersión, microemulsión y miniemulsión), y la precipitación de materiales magnéticos dentro de los poros de perlas de polímero formadas previamente.

Para la mayor parte de aplicaciones biomédicas, generalmente es importante que las perlas se produzcan con un tamaño y una composición uniformes y con un contenido en partículas magnéticas relativamente alto. Además, generalmente también es importante que las partículas magnéticas se dispersen de manera sustancialmente uniforme por la totalidad de la perla de polímero.

Se ha llevado a cabo una cantidad considerable de investigación hasta la fecha sobre técnicas de dispersión para preparar perlas de polímero que incorporan partículas magnéticas. Tales técnicas incluyen los procedimientos clásicos de polimerización heterogénea mencionados anteriormente, que implican normalmente dispersar partículas magnéticas en una fase líquida y polimerizar monómero para formar polímero que encapsula las partículas.

A pesar de lograr cierto éxito, la complejidad de la nucleación de las partículas de polímero en procedimientos de polimerización por dispersión convencionales y las dificultades asociadas con el control de la estabilidad de las partículas magnéticas dispersas han demostrado ser los obstáculos principales en la preparación de las perlas de polímero eficientemente y con alto contenido en partículas magnéticas. Por ejemplo, el principal locus para la nucleación de partículas en procedimientos de polimerización por emulsión convencionales es generalmente o bien en la fase acuosa o bien en micelas hinchadas con monómero. Sin embargo, la presencia de partículas magnéticas dispersas en la fase acuosa puede proporcionar sitios de nucleación adicionales en la superficie de estas partículas. Por consiguiente, la competencia entre estos mecanismos puede dar como resultado la formación de perlas de polímero con poco o ningún contenido en partículas magnéticas.

La eficacia de las técnicas de dispersión también puede volverse problemática a medida que se preparan las perlas de polímero con partículas magnéticas pequeñas progresivamente. En particular, a medida que las partículas magnéticas se vuelven más pequeñas (por ejemplo, ≤ 100 nm) se vuelve cada vez más difícil mantener las partículas en un estado disperso de modo que se produzcan perlas que tienen las partículas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en las mismas (es decir, se vuelve difícil impedir la agregación de las partículas magnéticas durante la fabricación de las perlas).

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

Sumario de la invención

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

(i) proporcionar una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersa, comprendiendo la fase acuosa dispersa líquido hidrófilo y nanopartículas magnéticas dispersas por la totalidad de la fase acuosa, manteniéndose las nanopartículas magnéticas en su estado disperso por un estabilizador estérico, en el que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende:

5 (a) 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 hacia las nanopartículas magnéticas y une el estabilizador estérico a las partículas, y

10 (b) uno o más grupos funcionales reactivos;

(ii) retirar el líquido hidrófilo de la fase acuosa; y

15 (iii) promover una reacción entre los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores estéricos para formar de ese modo las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas.

20 Se ha encontrado ahora que el estabilizador estérico usado según la invención puede funcionar para (i) proporcionar una dispersión altamente estable de nanopartículas magnéticas dentro de la fase acuosa, y (ii) presentar grupos funcionales que pueden reaccionar unos con otros de modo que se unan los estabilizadores entre sí y formen la matriz de polímero de las perlas. En particular, tras retirar el líquido hidrófilo de la fase acuosa, el volumen de las gotas de fase acuosa dispersas se reduce. Esto fuerza a su vez a las nanopartículas magnéticas en cada una de las gotas de fase acuosa dispersas a estar juntas de modo que se sitúan los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores anclados a una partícula dada en las proximidades para la reacción con grupos funcionales reactivos de los estabilizadores anclados a partículas vecinas. La reacción entre tales grupos funcionales puede producir entonces la matriz polimérica de las perlas de microgel que tienen las nanopartículas magnéticas incorporadas en ellas.

30 El estabilizador estérico es particularmente eficaz en la estabilización en la fase acuosa 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.

35 La matriz de polímero de las perlas de microgel, que encapsula en efecto las nanopartículas magnéticas, puede prepararse ventajosamente de manera controlada, reproducible y eficiente. Por tanto, ha sido posible preparar las perlas de microgel de polímero a un tamaño deseado con un contenido en partículas magnéticas relativamente alto (por ejemplo, de hasta aproximadamente el 80% en peso, con relación a la masa total de la perla) distribuidas de manera sustancialmente uniforme.

40 La presente invención por tanto también proporciona perlas de microgel de polímero que: (a) tienen una matriz polimérica que puede absorber e hincharse mediante un líquido acuoso; y (b) incorporan nanopartículas magnéticas en el que un estabilizador estérico está asociado con las nanopartículas que se distribuyen de manera sustancialmente uniforme, por la totalidad de la matriz polimérica, siendo el estabilizador estérico un material polimérico que: (i) forma al menos 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 hacia la superficie de las nanopartículas magnéticas y une el estabilizador a las partículas.

50 Las perlas de microgel de polímero según la invención pueden usarse en una variedad de aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, las perlas pueden usarse para tratar una enfermedad o un estado en un sujeto.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona una composición adecuada para la administración a un sujeto, comprendiendo la composición perlas de microgel de polímero según la invención y un portador farmacológicamente aceptable.

55 En otra realización, se proporciona una composición según la invención para su uso en un método de realización de terapia de hipertermia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos el sitio diana a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables para promover la terapia de hipertermia.

60 En otra realización, se proporciona una composición según la invención para su uso en un método para calentar un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método:

(i) administrar dicha composición al sujeto; y

65 (ii) exponer al menos el sitio diana a un campo magnético de una frecuencia e intensidad clínicamente aceptables de manera que las perlas de microgel de la composición irradian calor en el sitio diana.

En algunas aplicaciones, puede desearse obtener imágenes de las perlas de microgel de polímero una vez que se han administrado a un sujeto. Las perlas pueden comprender por tanto un isótopo radiactivo para fines de obtención de imágenes.

5

Aspectos adicionales de la invención aparecen a continuación en la descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

10 También se describirá la invención en el presente documento con referencia a los siguientes dibujos no limitativos, en los que:

15 La figura 1 presenta una ilustración esquemática simplificada no trazada 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 y presentando grupos funcionales reactivos (F); y

20 la figura 2 presenta una ilustración esquemática simplificada no trazada a escala que muestra: las múltiples interacciones de unión entre el segmento polimérico de anclaje (B) y la nanopartícula magnética (P), y los segmentos de estabilización estérica (A) solubilizados en la fase acuosa, presentando cada segmento (A) un grupo funcional reactivo (F).

Descripción detallada de la invención

25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “microgel de polímero” pretende significar una red tridimensional de cadenas de polímero que forman colectivamente una matriz de polímero que puede absorber e hincharse mediante un líquido acuoso. El término “perlas” usado junto con la expresión “microgel de polímero” pretende expresar que la masa de microgel de polímero está en forma de una forma diferenciada. No existe ninguna limitación particular referente a la forma diferenciada que pueden adoptar las perlas, pero serán generalmente esferoidales.

30

Por las perlas que tienen una matriz de polímero que puede absorber e hincharse mediante un líquido acuoso, se apreciará que las cadenas de polímero que forman la matriz se unen en efecto entre sí de manera que no pueden solvarse totalmente (es decir, cuando se destruye la estructura de la perla) por el líquido acuoso. La matriz de polímero deriva tales propiedades al menos a través de la estructura compuesta colectiva de las perlas. En particular, la reacción de grupos funcionales reactivos de estabilizadores estéricos anclados en una partícula dada con grupos funcionales reactivos de estabilizadores estéricos anclados en partículas vecinas forma en efecto una estructura compuesta reticulada de los estabilizadores y las partículas.

35

40 Los estabilizadores estéricos pueden comprender cada uno más de un grupo funcional reactivo, cuyo efecto puede promover además la reticulación entre los estabilizadores estéricos *per se*. La fase acuosa también puede comprender cadenas de polímero distintas de los estabilizadores estéricos que tienen uno o más grupos funcionales que pueden reaccionar con los del estabilizador estérico. Por tanto, tras retirar el líquido hidrófilo de la fase acuosa, los grupos funcionales de tales cadenas de polímero y el estabilizador estérico pueden reaccionar de modo que forman colectivamente la matriz polimérica de las perlas.

45

Puede considerarse entonces que la estructura reticulada de las perlas se proporciona por una estructura compuesta reticulada de los estabilizadores y partículas y/o una estructura reticulada de los estabilizadores estéricos *per se* y/u opcionalmente una estructura reticulada de los estabilizadores estéricos y cadenas de polímero distintas de los estabilizadores estéricos.

50

Tal como se analizará en más detalle a continuación, el tamaño de las perlas de microgel de polímero puede adaptarse eficaz y eficientemente durante el método de la invención a través del control del tamaño y la composición de las gotas de fase acuosa dispersas por la totalidad de la fase orgánica continua.

55 El tamaño de las perlas que van a producirse estará dictado generalmente por su aplicación pretendida. Generalmente, las perlas tendrán un tamaño que oscila entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 200 micrómetros, por ejemplo entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 micrómetros, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 micrómetros. En algunas aplicaciones, puede desearse que las perlas tengan un tamaño que oscila entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 micrómetros. Las perlas pueden prepararse ventajosamente 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.

60

65 Para evitar cualquier duda, la referencia en el presente documento al “tamaño” de las perlas de microgel de polímero o nanopartículas magnéticas pretende indicar un tamaño promedio de las perlas o partículas basándose en la mayor dimensión de una perla o partícula dada. Las perlas de microgel de polímero que tienen un tamaño de

aproximadamente 1 micrómetro o más van a determinarse mediante microscopía óptica, mientras que las nanopartículas magnéticas y perlas de microgel de polímero que tienen un tamaño de menos de aproximadamente 1 micrómetro van a determinarse mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM, *transmission electron microscopy*).

5 Las perlas de microgel de polímero según la invención incorporan nanopartículas magnéticas. Por las perlas “que incorporan” nanopartículas magnéticas quiere decirse que las partículas se retienen dentro de y por la totalidad de la matriz polimérica de cada perla de microgel de polímero. El método según la invención permite ventajosamente que las nanopartículas magnéticas se distribuyan de manera sustancialmente regular o uniforme por la totalidad de la matriz polimérica de las perlas. Además, las nanopartículas magnéticas pueden distribuirse de esta manera como partículas individuales o primarias (es decir, en una forma sustancialmente no agregada por la totalidad de cada perla).

15 Las perlas de microgel de polímero según la invención pueden tener ventajosamente un contenido en nanopartículas magnéticas de bajo a alto. Por ejemplo, las perlas pueden contener hasta aproximadamente el 10% en peso, o hasta aproximadamente el 20% en peso, o 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 hasta aproximadamente el 70% en peso, o incluso hasta aproximadamente el 80% en peso de nanopartículas magnéticas, con relación a la masa total de las perlas. Las perlas pueden contener por tanto al menos el 10% en peso, o al menos aproximadamente el 20% en peso, o 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 aproximadamente el 70% en peso de nanopartículas magnéticas, con relación a la masa total de las perlas.

25 El contenido en nanopartículas magnéticas que va a incorporarse en las perlas estará dictado generalmente por la aplicación pretendida de las perlas. Por ejemplo, cuando van a usarse las perlas para proporcionar terapia de hipertermia, o tal como se usa de manera sinónima en el presente documento como tratamiento hipertérmico, los expertos en la técnica apreciarán que la tasa de absorción volumétrica (TAV) de las perlas debe ser suficiente en las condiciones de campo magnético apropiadas para promover el calentamiento terapéutico en un sitio diana. Generalmente, la TAV de tales perlas será de al menos aproximadamente 1 watio/cm³, preferiblemente de al menos aproximadamente 10 vatios/cm³, cuando se exponen a un campo magnético de una frecuencia e intensidad clínicamente aceptables.

35 Tal como se usa en el presente documento, “TAV” pretende definir la cualidad de calentamiento de las perlas de microgel de polímero y se expresa como la cantidad de calor liberado por volumen unitario de la perla por tiempo unitario durante la exposición a un campo magnético de una frecuencia e intensidad de campo definidas.

40 En cuanto al contenido en nanopartículas magnéticas de las perlas de microgel de polímero, los expertos en la técnica apreciarán que la razón de la matriz polimérica de las perlas con respecto a las nanopartículas magnéticas puede influir potencialmente en la eficiencia de calentamiento de las perlas. Por ejemplo, a medida que aumenta el contenido en nanopartículas magnéticas de las perlas, puede haber un mayor potencial de que las partículas se agreguen y por tanto se reduzca la TAV eficaz de las perlas. Sin embargo, las perlas de microgel de polímero según la invención pueden prepararse ventajosamente usando un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente alto con poca o ninguna agregación de las partículas. Por consiguiente, la cualidad de calentamiento de las perlas puede maximizarse para un contenido en nanopartículas magnéticas dado.

50 Las “nanopartículas magnéticas” usadas según 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. Las nanopartículas magnéticas presentarán generalmente propiedades ferromagnéticas, ferrimagnéticas o superparamagnéticas.

55 El tamaño específico de las nanopartículas magnéticas usadas estará dictado generalmente por la aplicación pretendida de las perlas de microgel de polímero. Para algunas aplicaciones, puede desearse que las nanopartículas magnéticas sean de un tamaño de menos de aproximadamente 500 nm, por ejemplo menos de aproximadamente 100 nm, o menos de aproximadamente 50 nm. Se ha encontrado que el método de la presente invención es particularmente idóneo para producir perlas de polímero que incorporan nanopartículas magnéticas que tienen un tamaño que oscila entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 40 nm.

60 Cuando van a usarse las perlas de microgel de polímero para proporcionar tratamiento hipertérmico, las nanopartículas magnéticas usadas tendrán generalmente un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, por ejemplo que oscila entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 40 nm.

65 No existe ninguna limitación particular sobre el tipo de nanopartículas magnéticas que pueden usarse según la invención. Los ejemplos de materiales magnéticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hierro, níquel, cromo, cobalto, óxidos de los mismos o mezclas de cualquiera de éstos. Los materiales magnéticos de óxido de hierro preferidos incluyen γ -óxido de hierro (es decir, γ -Fe₂O₃, también conocido como maghemita) y magnetita (Fe₃O₄).

En algunas aplicaciones, puede desearse 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, el término "superparamagnéticas" pretende significar partículas magnéticas que no tienen las siguientes propiedades; (i) coercividad, (ii) remanencia o (iii) un ciclo de histéresis cuando la tasa de cambio de un campo magnético aplicado es casi estática.

Los expertos en la técnica apreciarán que la TAV de partículas superparamagnéticas es proporcional a la componente de cuadratura de la susceptibilidad compleja, es decir χ'' . Se obtiene la TAV máxima cuando el tiempo de relajación de Néel, τ_N , es igual a la inversa de la frecuencia del campo magnético, ω , es decir

$$\tau_N \omega = 1.$$

A su vez, τ_N está determinado por la energía de anisotropía magnética, KV , en la que K es la anisotropía magnética y V es el volumen de partícula. El valor de K está determinado por la 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 el régimen superparamagnético.

Las propiedades de TAV, susceptibilidad magnética, momento magnético y magnetización de saturación pueden medirse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Las nanopartículas magnéticas pueden seleccionarse de ferritas de fórmula general $MO.Fe_2O_3$ en la que 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 $MO.6Fe_2O_3$ en la que M es un ion bivalente grande, hierro metálico, cobalto o níquel. Adicionalmente, podrían ser partículas de Fe, Ni, Cr o Co puro u óxidos de éstos. Alternativamente podrían ser mezclas de cualquiera de éstos.

En una realización, las nanopartículas magnéticas son partículas de óxido de hierro tal como magnetita (Fe_3O_4) o maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$) con un tamaño de partícula preferiblemente de menos de 50 nanómetros, por ejemplo de entre 1 y 40 nanómetros.

En una realización adicional, las nanopartículas magnéticas son partículas de maghemita. Tales partículas pueden proporcionar varias ventajas de que las nanopartículas de maghemita de tamaño óptimo presentan una mayor TAV que la que tienen las nanopartículas de magnetita de tamaño óptimo cuando se someten a condiciones de campo magnético clínicamente relevantes, y la maghemita es generalmente una forma más estable químicamente del óxido de hierro que la magnetita.

Los expertos en la técnica apreciarán que la mayor TAV de maghemita significa que puede usarse un menor contenido en nanopartículas magnéticas para producir las perlas de microgel de polímero con la TAV requerida.

Las nanopartículas magnéticas usadas según la invención pueden prepararse de manera conveniente usando técnicas conocidas en la técnica.

Según un método de la invención, se proporciona una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersa. Los expertos en la técnica pueden hacer referencia comúnmente a una dispersión de este tipo como una emulsión inversa o una dispersión de agua en aceite. La dispersión usada según la invención puede por tanto describirse de manera simplista como un líquido orgánico que tiene gotas de líquido acuoso dispersas en el mismo. El término "fase" se usa por tanto en el presente documento para expresar simplemente que existe una interfase entre los líquidos orgánico y acuoso formados como resultado de que los líquidos son sustancialmente inmiscibles.

De manera aislada, se apreciará que las fases orgánica y acuosa serán en efecto un líquido orgánico y acuoso, respectivamente. En otras palabras, el término fase simplemente ayuda en la descripción de estos líquidos cuando se proporcionan en forma de una dispersión. Sin embargo, por conveniencia, los líquidos orgánico y acuoso usados para preparar la dispersión pueden denominarse simplemente a continuación en el presente documento las fases orgánica y acuosa, respectivamente. También puede ser conveniente referirse a las fases orgánica y acuosa como que comprenden disolventes orgánicos y acuosos, respectivamente.

La fase orgánica comprenderá generalmente o será un líquido hidrófobo. Los líquidos hidrófobos adecuados incluyen, pero no se limitan a, uno o más líquidos orgánicos alifáticos o aromáticos, inmiscibles 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.

Aparte de la fase acuosa dispersa, la fase orgánica continua puede comprender uno o más aditivos empleados

normalmente en la técnica. Por ejemplo, puede ser necesario emplear un agente dispersante para facilitar el mantenimiento de la fase acuosa en un estado disperso por la totalidad de la fase orgánica continua. Los expertos en la técnica podrán seleccionar un agente dispersante adecuado para este fin.

- 5 Los agentes dispersantes adecuados serán generalmente cualquier tensioactivo que pueda estabilizar la fase acuosa dispersa por la totalidad de la fase orgánica continua. El agente dispersante se añade normalmente a la fase orgánica, pero puede añadirse a la fase acuosa dependiendo de la solubilidad del agente usado.

10 Los representantes de tales agentes dispersantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos no iónicos, 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 monorricinoleato de glicerol, ésteres ftálicos, ésteres parciales de ácidos grasos de poliglicerol, el producto de reacción de 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 glicerina, así como derivados etoxilados de los mismos; tensioactivos catiónicos incluyendo, pero sin limitarse a, sales de amonio, tales como cloruro de diestearildimetilamonio y dicloruro de dioleildimetilamonio; y tensioactivos aniónicos tales como sal del ácido bis-tri-decilsulfosuccínico; o mezclas de los mismos.

20 Se prefieren generalmente agentes dispersantes poliméricos, y pueden seleccionarse de copolímeros de bloque de ácido 12-hidroxiesteárico-polietilenglicol, poli(isobutileno)-anhídrido succínico-dietiletanolamina (PIBSADEEA), etileno-co-anhídrido maleico, poli(alfa-olefina-co-anhídrido maleico), éteres de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboxietilcelulosa, poli(metacrilato de laurilo-co-ácido acrílico), ésteres de celulosa tales como acetatos, propionatos y butiratos.

25 Los agentes dispersantes pueden usarse solos o en combinación. El agente dispersante se emplea en una cantidad suficiente para mantener la dispersión hasta que se retira el líquido acuoso. La cantidad y el tipo de agente(s) dispersante(s) empleado(s) variarán dependiendo de la composición de las fases orgánica y acuosa. Los expertos en la técnica podrán seleccionar un(os) agente(s) adecuado(s) y su cantidad para una dispersión dada. Generalmente, el agente dispersante se emplea en una cantidad no mayor de aproximadamente el 5% en peso de la dispersión total.

30 Se proporciona a continuación un análisis más detallado referente a la fase acuosa dispersa, pero en términos generales se apreciará que la fase acuosa será sustancialmente inmiscible en la fase orgánica. Además de las partículas nanomagnéticas, la fase acuosa también se dice que comprende líquido hidrófilo. Por "líquido hidrófilo" quiere decirse agua y líquidos miscibles con agua. Al ser "acuosa", la fase acuosa comprenderá por supuesto agua, pero también puede comprender uno o más de otros líquidos hidrófilos tales como metanol, etanol, dioxano y similares. La referencia en el presente documento a la fase acuosa que comprende "líquido hidrófilo" pretende por tanto ser una referencia a la composición líquida que forma las gotas de fase acuosa.

40 La fase acuosa no comprenderá generalmente ningún monómero etilénicamente insaturado.

45 La dispersión usada según la invención puede prepararse usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un líquido acuoso adecuado puede combinarse con un líquido orgánico adecuado y someterse a agitación, por ejemplo, mediante algunos medios de cizalladura. Tal como se indicó anteriormente, también puede usarse un agente dispersante para facilitar el mantenimiento de la fase acuosa resultante en un estado disperso por la totalidad de la fase orgánica continua resultante. A través del control apropiado de este procedimiento, puede seleccionarse el tamaño de las gotas de fase acuosa dispersas de modo que se adapte al tamaño de las perlas de microgel de polímero formadas según el método.

50 La fase acuosa dispersa comprende las nanopartículas magnéticas dispersas en la misma. Por tanto, se apreciará que las nanopartículas magnéticas están en efecto dispersas por la totalidad del líquido hidrófilo, que forman colectivamente la fase acuosa dispersa por la totalidad de la fase orgánica continua. Cada gota de fase acuosa dispersa comprende por tanto una distribución sustancialmente uniforme de las nanopartículas magnéticas.

55 Para proporcionar a las perlas de microgel de polímero una distribución sustancialmente uniforme de las nanopartículas magnéticas por la totalidad de la matriz polimérica de cada perla, las nanopartículas magnéticas se dispersan por la totalidad de la fase acuosa. Las nanopartículas magnéticas se mantienen en su estado disperso por un estabilizador estérico.

60 El estabilizador estérico es un material polimérico en sí mismo y comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje. El segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie de las nanopartículas magnéticas y fija el estabilizador a las partículas. El estabilizador estérico también comprende uno o más grupos funcionales reactivos. Los grupos funcionales reactivos pueden residir en el segmento polimérico de estabilización estérica y/o el segmento polimérico de anclaje. Generalmente sólo residirán en el segmento polimérico de estabilización estérica.

Por “grupos funcionales reactivos” en el contexto de los estabilizadores estéricos quiere decirse un grupo funcional presentado por un estabilizador estérico que puede reaccionar con un grupo funcional complementario presentado por otro estabilizador estérico de modo que se forma un enlace covalente entre los mismos.

5 Sin desear limitarse por la teoría, se cree que el estabilizador estérico usado según la invención forma una fuerte asociación con las nanopartículas magnéticas y proporciona una dispersión particularmente estable de las partículas por la totalidad de la fase acuosa. Se cree que la fuerte asociación entre las partículas y el estabilizador estérico resulta de la naturaleza polimérica del segmento de anclaje del estabilizador que proporciona múltiples sitios para las interacciones de unión entre el segmento y las partículas. Se cree que el segmento polimérico de estabilización estérica del estabilizador promueve una estabilización eficaz y eficiente de las partículas al proporcionar fuerzas de repulsión estérica.

15 Se ha encontrado que el estabilizador estérico usado según la invención es particularmente eficaz en la estabilización de nanopartículas magnéticas relativamente pequeñas (es decir, de menos de aproximadamente 100 nm de tamaño) por la totalidad de la fase acuosa. En particular, se ha encontrado que el estabilizador estabiliza eficaz y eficientemente nanopartículas magnéticas relativamente pequeñas en una forma sustancialmente no agregada por la totalidad de la fase acuosa. En virtud de su forma de estabilización eficaz y eficiente, pueden prepararse las perlas de microgel de polímero según la invención con un contenido en nanopartículas magnéticas relativamente alto (por ejemplo, de hasta aproximadamente el 80% en peso) a la vez que todavía se mantiene una distribución sustancialmente uniforme y no agregada de las nanopartículas magnéticas.

20 Como parte de la composición de la fase acuosa, las nanopartículas magnéticas se mantienen en su estado disperso por un estabilizador estérico. Por “mantenerse” en este contexto quiere decirse que en ausencia del estabilizador estérico, las nanopartículas magnéticas flocularían si no o se asentarían a partir de la fase acuosa como sedimento. En otras palabras, el estabilizador estérico funciona para retener las nanopartículas magnéticas en el estado disperso.

25 El estabilizador estérico usado según la invención tiene una composición polimérica. No existe ninguna limitación particular sobre el peso molecular del estabilizador estérico, y esta característica del estabilizador puede venir dictada en parte por la naturaleza de las nanopartículas magnéticas que está destinado a estabilizar. Generalmente, el estabilizador estérico tendrá un peso molecular promedio en número de menos de aproximadamente 50.000.

30 En algunas realizaciones de la invención, puede ser preferible que el peso molecular promedio en número del estabilizador 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 en número del estabilizador estérico también puede oscilar entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 3.000.

35 Se ha encontrado que los estabilizadores estéricos usados según la invención que tienen un peso molecular promedio en número relativamente bajo (por ejemplo, de menos de aproximadamente 5.000, preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 2.000 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).

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

45 La cantidad de estabilizador estérico usado con relación a las nanopartículas magnéticas variará dependiendo de la naturaleza de las partículas, particularmente su tamaño. Por ejemplo, 1 g de nanopartículas magnéticas de 5 nm requerirán más estabilizador que 1 g de nanopartículas magnéticas de 1 micrómetro debido a su área superficial aumentada. Los expertos en la técnica podrán determinar la cantidad requerida de estabilizador para las nanopartículas magnéticas seleccionadas.

50 El estabilizador estérico usado según la invención es un material polimérico que puede prepararse mediante cualquier técnica de polimerización adecuada.

55 En una realización al menos uno de los segmentos poliméricos de estabilización estérica y anclaje que componen el estabilizador estérico se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva. Se cree que el empleo de al menos uno de tales segmentos potencia las propiedades de estabilización del estabilizador estérico. Se analizan a continuación detalles adicionales referentes a técnicas de polimerización viva adecuadas. Cuando sólo uno de los segmentos se deriva de esta manera, el otro segmento puede derivarse mediante cualquier otra técnica de polimerización convencional conocida por los expertos en la técnica.

60 Por “segmento polimérico de estabilización estérica” quiere decirse un segmento o una región del estabilizador estérico que es polimérico (es decir, formado mediante la polimerización de al menos un tipo de monómero) y que

proporciona la función de estabilización estérica del estabilizador estérico. Por conveniencia, el segmento polimérico de estabilización estérica puede denominarse a continuación en el presente documento segmento polimérico "A".

5 Tal como se aludió anteriormente, el segmento polimérico de estabilización estérica funciona para estabilizar el material particular por la totalidad de la fase acuosa al proporcionar fuerzas de repulsión estérica.

10 Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de estabilización estérica comprende residuos monoméricos polimerizados. Por tanto, el segmento comprenderá residuos monoméricos polimerizados que dan lugar a las propiedades de estabilización estérica requeridas. Los residuos monoméricos polimerizados que componen el segmento polimérico de estabilización estérica pueden ser iguales o diferentes.

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

20 Cuando el segmento de estabilización estérica comprende el uno o más grupos funcionales reactivos, el segmento puede comprender uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan el grupo funcional reactivo. Alternativamente, el segmento puede sustituirse con el grupo funcional reactivo después de haberse preparado. En ese caso, el segmento se preparará por supuesto de manera que pueda sustituirse fácilmente.

25 Para proporcionar el efecto de estabilización estérica deseado, el segmento polimérico de estabilización estérica será por supuesto soluble en la fase acuosa. La determinación de la solubilidad de un segmento polimérico de estabilización estérica dado en una fase acuosa dada puede determinarse fácilmente simplemente preparando el segmento polimérico de manera aislada y llevando a cabo una prueba de solubilidad adecuada en el disolvente acuoso elegido.

El estabilizador estérico como un todo, puede ser soluble o no en el disolvente acuoso elegido, pero presentará no obstante un segmento polimérico de estabilización estérica que sí lo es.

30 Los expertos en la técnica tendrán un conocimiento de materiales poliméricos que pueden emplearse como el segmento polimérico de estabilización estérica, en cuanto a los monómeros que pueden polimerizarse para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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 pueden usarse para formar el segmento polimérico de estabilización incluyen, pero no se limitan a, acrilamida, óxido de etileno, acrilato de hidroxietilo, N-isopropilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, vinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

40 Cuando el segmento de estabilización estérica va a comprender el uno o más grupos funcionales reactivos, es preferible que el segmento se prepare de manera que comprenda uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan el grupo funcional reactivo. En ese caso, los monómeros adecuados que presentarán un grupo funcional reactivo adecuado incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de acetoacetoxietilo, metacrilato de glicidilo, N-metilolacrilamida, (isobutoximetil)acrilamida, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de t-butil-carbodiimidoetilo, ácido acrílico, 2-metacriloxipropiltriisopropoxisilano, metacrilato de 2-isocianoetilo y diacetona-acrilamida, y combinaciones de los mismos.

50 Los ejemplos de pares de monómeros mencionados antes directamente que pueden usarse para presentar los grupos funcionales reactivos complementarios requeridos de los estabilizadores estéricos incluyen N-metilolacrilamida y ella misma, (isobutoximetil)acrilamida y ella misma, 2-metacriloxipropiltriisopropoxisilano y él mismo, metacrilato de 2-isocianoetilo y acrilato de hidroxietilo, y metacrilato de t-butil-carbodiimidoetilo y ácido acrílico.

55 Al poder seleccionar un segmento polimérico de estabilización estérica específico independiente del segmento polimérico de anclaje, los estabilizadores estéricos usados según la invención pueden adaptarse ventajosamente para adecuarse a una fase acuosa particular y maximizar de ese modo las propiedades de estabilización estérica del estabilizador estérico.

60 Aunque no existe ninguna limitación particular sobre la técnica de polimerización que puede usarse para preparar el segmento de estabilización estérica, una técnica de polimerización viva puede producir varias ventajas. Los expertos en la técnica apreciarán que "polimerización viva" es una forma de polimerización por adición mediante la cual se propaga el crecimiento de la cadena esencialmente sin transferencia de cadena y esencialmente sin terminación que dan lugar a cadenas de polímero muertas. Por una "cadena de polímero muerta" quiere decirse una que no puede experimentar la adición adicional de monómeros.

65 En una polimerización viva, normalmente se inician todas las cadenas de polímero al comienzo de la polimerización, iniciándose nuevas cadenas mínimas en fases posteriores de la polimerización. Después de este proceso de

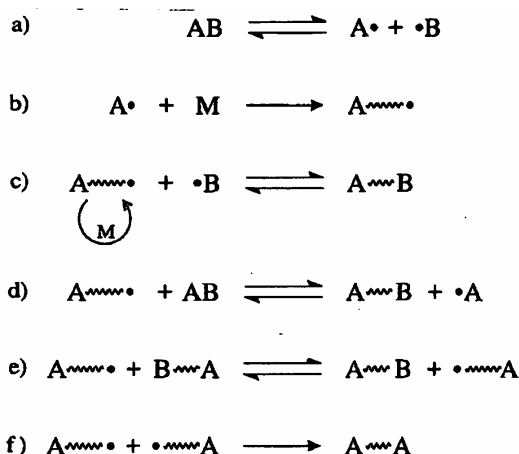
5 iniciación, todas las cadenas de polímero crecen en efecto a la misma tasa. Las características y propiedades de una polimerización viva incluyen generalmente (i) el peso molecular del polímero aumenta con la conversión, (ii) existe una estrecha distribución de longitudes de cadena de polímero (es decir, son de peso molecular similar) y (iii) pueden añadirse monómeros adicionales a la cadena de polímero para crear estructuras de copolímero de bloque. Por tanto, la polimerización viva permite un excelente control sobre el peso molecular, la arquitectura de cadenas de polímero y la polidispersidad del polímero resultante que no puede lograrse con métodos de polimerización no viva.

10 Pueden seleccionarse técnicas de polimerización viva adecuadas de polimerización iónica y polimerización por radicales controlada (PRC). Los ejemplos de PRC incluyen, pero no se limitan a, polimerización con *iniferter*, polimerización mediada por radicales libres estables (PRLE), polimerización por radicales de transferencia de átomos (PRTA) y polimerización por adición, fragmentación y transferencia de cadena reversible (AFTR).

15 La polimerización iónica viva es una forma de polimerización por adición mediante la cual los portadores de cadena cinética son iones o pares iónicos. La polimerización avanza a través de portadores de cadena cinética aniónicos o catiónicos. En otras palabras, la especie en propagación portará una carga o bien negativa o bien positiva, y como tal también habrá un contracatión o contraanión asociado, respectivamente. Por ejemplo, en el caso de polimerización aniónica, la polimerización puede llevarse a cabo usando un resto representado como $I^{\ominus}M^{\oplus}$, en el que I representa un organoanión (por ejemplo, un anión de alquilo opcionalmente sustituido) y M representa un contracatión asociado, o en el caso de polimerización catiónica viva, el resto podría representarse como $I^{\oplus}M^{\ominus}$, en el que I representa un organocatión (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 polimerización viva aniónica y catiónica.

25 La técnica de polimerización viva puede ser una técnica de PRC.

La polimerización con *iniferter* es una forma bien conocida de PRC, y se entiende generalmente que avanza mediante un mecanismo ilustrado a continuación en el esquema 1.

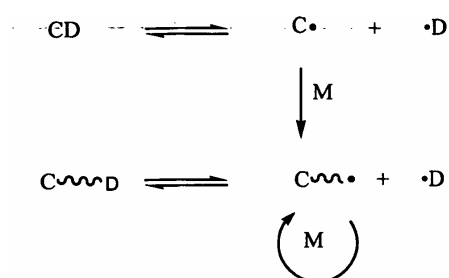


30 Esquema 1: Mecanismo general de polimerización por radicales controlada con *iniferters*.

35 Con referencia al esquema 1, el *iniferter* AB se disocia química, térmica o fotoquímicamente para producir una especie radicalaria reactiva A y generalmente una especie radicalaria relativamente estable B (para *iniferters* simétricos, la especie radicalaria B será la misma que la especie radicalaria A) (etapa a). La especie radicalaria A puede iniciar la polimerización del monómero M (en la etapa b) y puede desactivarse mediante acoplamiento con la especie radicalaria B (en la etapa c). La transferencia al *iniferter* (en la etapa d) y/o la transferencia al polímero latente (en la etapa e) seguido por terminación (en la etapa f) caracterizan la química del *iniferter*.

40 Los expertos en la técnica conocen bien restos adecuados para llevar a cabo la polimerización con *iniferter*, e incluyen, pero no se limitan a, restos ditiocarbonato, disulfuro y disulfuro de tiuram.

45 PRLE es una forma bien conocida de PRC, y se entiende generalmente que avanza mediante 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

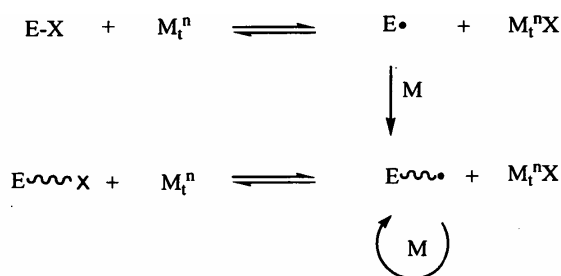
5 Con referencia al esquema 2, el resto CD de PRLE se disocia para producir una especie radicalaria activa C y una especie radicalaria estable D. La especie radicalaria activa C reacciona con el monómero M, pudiendo recombinarse la cadena en propagación resultante con la especie radicalaria estable D. A diferencia de los restos *iniferter*, los restos de PRLE no proporcionan una etapa de transferencia.

10 Los expertos en la técnica conocen bien restos adecuados para llevar a cabo PRLE, e incluyen, pero no se limitan a, restos que pueden generar radicales fenoxilo y nitroxilo. Cuando el resto genera un radical nitroxilo, la técnica de polimerización se conoce más comúnmente como polimerización mediada por nitróxido (PMN).

15 Los ejemplos de restos de PRLE que pueden generar radicales fenoxilo incluyen aquéllos que comprenden un grupo fenoxilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos voluminosos tales como terc-alquilo (por ejemplo, t-butilo), fenilo o dimetilbencilo, y opcionalmente sustituido en la posición 4 con un grupo alquilo, alquiloxilo, arilo o ariloxilo o con un grupo que contiene heteroátomos (por ejemplo, S, N u O) tal como grupo dimetilamino o difenilamino. También se contemplan los análogos de tiofenoxilo de tales restos que contienen fenoxilo.

20 Los restos de PRLE que pueden generar radicales nitroxilo incluyen aquéllos que comprenden el sustituyente R^1R^2N-O- , en el que R^1 y R^2 son grupos alquilo terciarios, o en el que R^1 y R^2 junto con el átomo de N forman una estructura cíclica, preferiblemente que tiene ramificación terciaria en las posiciones α con respecto al átomo de N. Los ejemplos de tales sustituyentes nitroxilo incluyen 2,2,5,5-tetraalquilpirrolidinóxido, así como aquéllos en los que el anillo heterocíclico de 5 miembros se condensa con un anillo alicíclico o aromático, sustituyentes dialquilaminóxido e iminoxilo alifáticos impedidos. Un sustituyente nitroxilo común empleado en PRLE es 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxido.

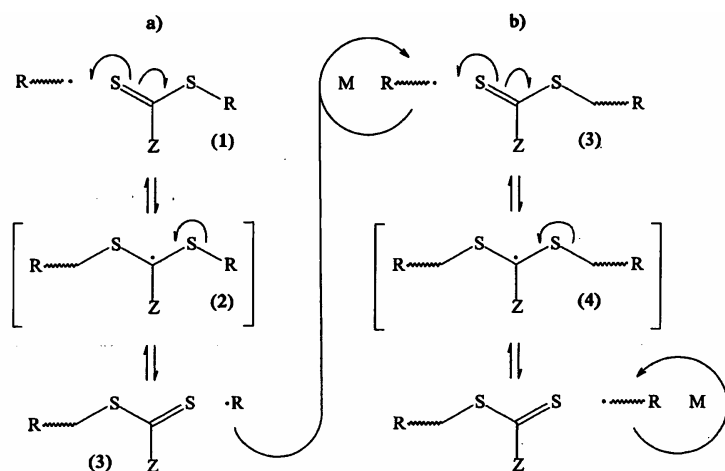
30 PRTA es una forma bien conocida de PRC, y emplea generalmente un catalizador de metal de transición para desactivar reversiblemente un radical en propagación mediante la transferencia de un átomo o grupo transferible tal como un átomo de halógeno a la cadena de polímero en propagación, reduciendo de ese modo el estado de oxidación del catalizador de metal tal como se ilustra a continuación en el esquema 3.



Esquema 3: Mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización por radicales de transferencia de átomos

40 Con referencia al esquema 3, un grupo o átomo transferible (X, por ejemplo haluro, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , ciano, cianato, tiocianato o azido) se transfiere del 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_t , por ejemplo cobre, hierro, oro, plata, mercurio, paladio, platino, cobalto, manganeso, rutenio, molibdeno, niobio o zinc) que tienen un número de oxidación (n), tras lo que se forma una especie radicalaria que inicia la polimerización con el monómero (M). Como parte de este procedimiento, el complejo de metal se oxida ($M_t^{n+1}X$). Entonces se establece una secuencia de reacción similar entre la cadena de polímero en propagación y las cadenas de polímero de extremos ocupados X latentes.

La polimerización AFTR se conoce bien en la técnica y se cree que opera a través del mecanismo expuesto brevemente a continuación en el esquema 4.



5

Esquema 4: Mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización por adición, fragmentación y transferencia de cadena reversible

Con referencia al esquema 4, se cree que la polimerización AFTR avanza a través de la secuencia de reacción inicial (a) que implica la reacción de un resto de AFTR (1) con un radical en propagación. La especie radicalaria intermedia lábil (2) que se forma se fragmenta para formar una especie de polímero latente desactivada temporalmente (3) junto a un radical (R) derivado del resto de AFTR. Este radical puede promover entonces la polimerización del monómero (M), reiniciando de ese modo la polimerización. La cadena de polímero en propagación puede reaccionar entonces con la especie de polímero latente (3) para promover la secuencia de reacción (b) que es similar a la secuencia de reacción (a). Por tanto, se forma un radical intermedio lábil (4) y posteriormente se fragmenta para formar de nuevo una especie de polímero latente junto con un radical que puede producir crecimiento de cadena adicional.

Los restos de AFTR comprenden generalmente un grupo tiocarbonilto (que es un resto divalente representado por: $-C(S)S-$) e incluyen xantatos, ditiésteres, ditiocarbonatos, ditiocarbamatos y tritiocarbonatos.

El segmento polimérico de estabilización estérica puede formarse mediante la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros diferentes. Por consiguiente, el segmento polimérico de estabilización estérica puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

Dado que el segmento polimérico de estabilización sólo forma parte del estabilizador estérico, más que definir el segmento polimérico de estabilización estérica en cuanto a su peso molecular promedio en número, en su lugar puede ser útil hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman colectivamente el segmento. Por tanto, aunque no existe ninguna limitación particular sobre el número de tales unidades que forman colectivamente el segmento polimérico de estabilización estérica, en algunas realizaciones de la invención puede desearse que el estabilizador estérico tenga un peso molecular promedio en número relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de estabilización estérica tenga menos de aproximadamente 50, más preferiblemente menos de aproximadamente 40, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 unidades de repetición de residuo monomérico polimerizado que componen el segmento global.

En una realización, al menos uno, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos 3 de las unidades de repetición de residuo monomérico polimerizado que componen el segmento polimérico de estabilización estérica es un residuo polimerizado de un monómero que presenta un grupo funcional reactivo tal como se describió anteriormente en el presente documento.

Por un "segmento polimérico de anclaje" quiere decirse un segmento o una región del estabilizador estérico que es polimérico y que tiene una afinidad hacia la superficie de las nanopartículas magnéticas y funciona para fijar el estabilizador estérico a las partículas. Por conveniencia, el segmento polimérico de anclaje puede denominarse a continuación en el presente documento segmento polimérico "B".

Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de anclaje comprende residuos monoméricos polimerizados. En particular, el segmento comprenderá residuos monoméricos polimerizados que dan lugar a la afinidad de unión requerida hacia las nanopartículas magnéticas. Los residuos monoméricos polimerizados que componen el

segmento polimérico de anclaje pueden ser iguales o diferentes.

Se cree que la capacidad del segmento de anclaje para presentar múltiples sitios para las interacciones de unión con las nanopartículas magnéticas da lugar al menos en parte a las excelentes propiedades de estabilización proporcionadas por el estabilizador estérico.

Generalmente, el segmento de anclaje tendrá al menos dos residuos monoméricos polimerizados que proporcionan cada uno un sitio para la unión con las nanopartículas magnéticas, preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cinco, todavía más preferiblemente al menos siete, lo más preferiblemente al menos diez de tales residuos monoméricos polimerizados. No todos los residuos monoméricos polimerizados que componen el segmento de anclaje se requieren necesariamente para dar lugar a una interacción de unión con las partículas, pero se prefiere generalmente que la mayoría si no todos los residuos monoméricos polimerizados que componen el segmento de anclaje den lugar a una interacción de unión con las partículas.

El segmento de anclaje puede describirse por tanto como que tiene múltiples sitios que fijan colectivamente el estabilizador al material particulado.

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

Cuando el segmento polimérico de anclaje comprende el uno o más grupos funcionales reactivos, el segmento puede comprender uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan un grupo funcional reactivo tal como se describió anteriormente en el presente documento con respecto al segmento polimérico de estabilización estérica. Alternativamente, el segmento polimérico de anclaje puede sustituirse con un grupo funcional reactivo después de haberse preparado. En ese caso, el segmento se preparará por supuesto de manera que pueda sustituirse fácilmente.

Para proporcionar el efecto de anclaje deseado, el segmento polimérico de anclaje tendrá una afinidad de unión hacia las nanopartículas magnéticas. El modo específico mediante el que los segmentos de anclaje se unen a las partículas no es particularmente importante, por ejemplo podría ser a modo de fuerzas electrostáticas, enlaces de hidrógeno, carga iónica, fuerzas de Van der Waals, o cualquier combinación de los mismos. Una ventaja particular proporcionada por el segmento polimérico de anclaje es que puede proporcionar múltiples sitios para las interacciones de unión con las partículas. Por tanto, incluso cuando un sitio de unión dado sólo proporciona una interacción relativamente débil con las partículas, la presencia de múltiples de tales sitios dentro del segmento le permite como un todo unirse fijamente con las partículas.

El segmento polimérico de anclaje específico requerido vendrá dictado generalmente por la naturaleza de las nanopartículas magnéticas a las que se une. Cuando se describe 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 tienen carácter hidrófilo o hidrófobo similar. Por ejemplo, cuando las partículas tienen una superficie relativamente hidrófila (por ejemplo, su superficie puede humectarse con una disolución acuosa), entonces debe obtenerse una buena unión usando un segmento polimérico de anclaje que tiene carácter hidrófilo (por ejemplo, en su forma aislada el segmento sería soluble en un medio acuoso). Podría realizarse un ejemplo de este tipo en el que las partículas son de un tipo que puede formar una carga en su superficie. En ese caso, puede desearse que el segmento comprenda residuos polimerizados de monómeros que también pueden formar una carga (por ejemplo, residuos de un monómero ionizable) de modo que se promueva la unión iónica entre el segmento y las partículas. Promover la formación de tales especies cargadas podría facilitarse mediante el ajuste del pH de la fase acuosa en la que residen el estabilizador y las partículas.

Las nanopartículas magnéticas usadas según la invención tendrán generalmente una superficie relativamente hidrófila, y pueden formar una carga en su superficie. En ese caso, el segmento polimérico de anclaje comprenderá preferiblemente residuos polimerizados de un monómero ionizable.

Por el término "monómero ionizable" quiere decirse que el monómero comprende un grupo funcional que puede ionizarse en disolución para formar un grupo catiónico o aniónico. Tales grupos funcionales podrán ionizarse generalmente en condiciones ácidas o básicas a través de la pérdida o aceptación de un protón. Generalmente, los grupos funcionales son grupos ácidos o grupos básicos. Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico puede formar un anión carboxilato en condiciones básicas, y un grupo funcional de amina puede formar un catión de amonio cuaternario en condiciones ácidas. Los grupos funcionales también pueden ionizarse a través de un proceso de intercambio iónico.

Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos ácidos incluyen, pero no se limitan a, 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 y ácido maleico. Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos básicos incluyen, pero no se limitan a, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo, y los acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo correspondientes.

5 Los expertos en la técnica podrán seleccionar un segmento polimérico de anclaje apropiado para unirse con la superficie de las nanopartículas magnéticas seleccionadas.

10 Al poder seleccionar un segmento polimérico de anclaje específico independiente del segmento polimérico de estabilización estérica, los estabilizadores estéricos usados según la invención puede adaptarse ventajosamente para adecuarse a nanopartículas magnéticas particulares y maximizar de ese modo las propiedades de anclaje del estabilizador estérico.

15 Los expertos en la técnica apreciarán la variedad de materiales poliméricos que pueden emplearse como el segmento polimérico de anclaje, en cuanto a los monómeros que pueden polimerizarse para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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), 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 pueden usarse para formar el segmento polimérico de anclaje incluyen, pero no se limitan a, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metilacrililo)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, 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.

20 25 30 Cuando el segmento polimérico de anclaje va a comprender el uno o más grupos funcionales reactivos, el segmento puede prepararse de manera que comprenda uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan un grupo funcional reactivo tal como se describió anteriormente en el presente documento con respecto al segmento polimérico de estabilización estérica. Sin embargo, es preferible que el uno o más grupos funcionales reactivos residan en el segmento de estabilización estérica.

35 40 No existe ninguna limitación particular sobre la técnica de polimerización que puede usarse para preparar el segmento polimérico de anclaje. Se ha encontrado que las técnicas de polimerización viva tales como las descritas en el presente documento son particularmente útiles en la preparación del segmento polimérico de anclaje. Cuando al menos uno de los segmentos poliméricos de estabilización estérica y anclaje se deriva de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva; será preferiblemente el segmento de anclaje.

45 En una realización, los dos segmentos poliméricos de estabilización estérica y de anclaje se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva.

50 El segmento polimérico de anclaje puede formarse mediante la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros diferentes. Por consiguiente, el segmento polimérico de anclaje puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

55 60 Dado que el segmento polimérico de anclaje sólo forma parte del estabilizador estérico, más que definir el segmento polimérico de anclaje en cuanto a su peso molecular promedio en número, en su lugar puede ser útil hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman colectivamente el segmento. Por tanto, aunque no existe ninguna limitación particular sobre el número de tales unidades que forman colectivamente el segmento polimérico de anclaje, en algunas realizaciones de la invención puede desearse que el estabilizador estérico tenga un peso molecular promedio en número relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de anclaje tenga menos de aproximadamente 50, más preferiblemente menos de aproximadamente 40, todavía más preferiblemente menos de aproximadamente 30, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 unidades de repetición de residuo monomérico polimerizado que componen el segmento global.

65 En una realización, al menos uno, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos 3 de las unidades de repetición de residuo monomérico polimerizado que componen el segmento polimérico de anclaje es un residuo polimerizado de un monómero que presenta un grupo funcional reactivo tal como se describió anteriormente en el presente documento con respecto al segmento polimérico de estabilización estérica.

Siempre que el estabilizador funcione tal como se describe en el presente documento, no existe ninguna limitación particular sobre cómo van a disponerse espacialmente el segmento polimérico de estabilización y el segmento polimérico de anclaje.

5 Aunque el segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje pueden acoplarse entre sí mediante cualquier medio adecuado para formar el estabilizador estérico, generalmente se acoplarán directamente entre sí mediante un enlace covalente y por tanto el estabilizador puede describirse de manera simplista 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. Se apreciará a partir de la descripción anterior que cada uno de A y B puede ser independientemente un homopolímero o un copolímero (por ejemplo, al azar, de bloque, cónico, etc.).

15 El estabilizador puede comprender más de un segmento polimérico de estabilización estérica (A) y más de un segmento polimérico de anclaje (B). Por ejemplo, el estabilizador puede describirse 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. El estabilizador también podría describirse como o que comprende un copolímero de bloque B-A-B, en el que cada B representa el segmento polimérico de anclaje, que pueden ser iguales o diferentes, y A representa el segmento polimérico de estabilización estérica que es de longitud de cadena suficiente de manera que forma un "bucle" que se extiende en la fase acuosa y realiza su papel de estabilización.

25 El estabilizador también puede tener estructuras más complejas tales como estructuras de polímero en estrella o de tipo peine. En ese caso, el segmento polimérico de anclaje B podría representar la estructura principal de polímero de tales estructuras, con múltiples segmentos poliméricos de estabilización estérica A que se unen a la misma.

30 La interacción de un estabilizador estérico usado según la invención (en forma de una estructura de copolímero de bloque A-B) con una nanopartícula magnética en la fase acuosa podría ilustrarse en el esquema simplificado no trazado a escala mostrado en la figura 1.

35 Con referencia a la figura 1, el estabilizador estérico representado por un copolímero de bloque A-B presenta una afinidad hacia la superficie de la nanopartícula magnética (P) a través del segmento polimérico de anclaje (B). El segmento polimérico de anclaje (B) por tanto fija el estabilizador estérico a la partícula. El segmento polimérico de anclaje (B) proporciona múltiples sitios para las 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 (i) funciona para mantener la partícula dispersa por la totalidad de la fase acuosa, y (ii) presenta un grupo funcional reactivo (F). Se apreciará que en la práctica la superficie de la partícula tendrá muchos estabilizadores estéricos fijados a la misma, y que éstos se han omitido de la ilustración en la figura 1 para mayor claridad.

40 Se muestra una ilustración similar a la de la figura 1 en la figura 2 en la que el estabilizador estérico usado según la invención está en forma de un copolímero de bloque A-B-A.

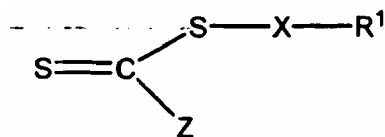
45 Como copolímero de bloque, el estabilizador estérico usado según la invención puede prepararse mediante cualquier técnica de polimerización adecuada. Teniendo en cuenta los requisitos de los segmentos poliméricos A y B, los expertos en la técnica podrán preparar copolímeros de bloque adecuados usando técnicas bien conocidas en la técnica.

50 En una realización, el segmento polimérico de estabilización estérica y/o el segmento polimérico de anclaje del estabilizador estérico usado según la invención se prepara usando una técnica de polimerización viva tal como se describe en el presente documento. En una realización adicional, al menos el segmento polimérico de anclaje del estabilizador estérico usado según la invención se prepara usando una técnica de polimerización viva tal como se describe en el presente documento. De las técnicas de polimerización viva descritas en el presente documento, se prefiere la polimerización AFTR.

55 La polimerización AFTR es una técnica de polimerización por radicales bien descrita que permite que se preparen polímeros que tienen una arquitectura molecular bien definida y una baja polidispersidad. La polimerización AFTR se lleva a cabo usando un agente de AFTR, y los polímeros formados bajo el control del agente de AFTR (es decir, polimerizados a través de un mecanismo de AFTR para formar polímero) pueden denominarse convenientemente "polímero de AFTR" o "polímero derivado de AFTR".

60 En una realización de la invención, el estabilizador estérico es un polímero derivado de AFTR.

65 Los expertos en la técnica apreciarán que los agentes de AFTR se representan comúnmente como que tienen la estructura general Z-C(S)-S-R, y que la formación de un polímero derivado de AFTR comprenderá el residuo de reacción del agente de AFTR. Un estabilizador estérico usado según la invención podría tener por tanto una estructura representada por la fórmula general (I):



(I)

- 5 en la que X representa la estructura polimérica del estabilizador estérico (por ejemplo, que tiene una estructura de copolímero de bloque A-B o B-A tal como se describió anteriormente en el presente documento), R¹ y Z son grupos derivados del agente de AFTR usado en la preparación del estabilizador estérico y se seleccionan independientemente de manera que pueda funcionar como agente de AFTR en la polimerización de los monómeros que dan lugar a X.
- 10 Para funcionar como agente de AFTR en la polimerización del uno o más monómeros etilénicamente insaturados, los expertos en la técnica apreciarán que R¹ será normalmente un grupo orgánico que funciona como grupo saliente de radicales libres en las condiciones de polimerización empleadas y aún, como grupo saliente de radicales libres, retiene la capacidad para reiniciar la polimerización. De manera similar, los expertos en la técnica apreciarán que Z
- 15 será normalmente un grupo orgánico que funciona para proporcionar una alta reactividad de manera adecuada del resto C=S en el agente de AFTR hacia la adición por radicales libres sin ralentizar la velocidad de fragmentación del radical de aducto de AFTR hasta el grado de que se retrase indebidamente la polimerización.

Los ejemplos de grupos R¹ adecuados incluyen alquilo, alquilarilo, alcoxiarilo y alcoxiheteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

20 Ejemplos más específicos de grupos R¹ adecuados pueden incluir alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-arilo; y alcoxi C₁-C₆-arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos seleccionados de -CO₂H, -CO₂RN, -SO₃H, -OSO₃H, -SORN, -SO₂RN, -OP(OH)₂, -P(OH)₂, -PO(OH)₂, -OH, -ORN, -(OCH₂-CHR)_w-OH, -CONH₂, CONHR', CONR'R'', -NR'R'', -N'R'R''R'''', en los que R se selecciona de alquilo C₁-C₆, w es de 1 a 10, R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de alquilo y arilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes hidrófilos seleccionados de -CO₂H, -SO₃H, -OSO₃H, -OH, -(COCH₂CHR)_w-OH, -CONH₂, -SOR y SO₂R, y sales de los mismos, R y w son tal como se definieron anteriormente. Los grupos R¹ preferidos incluyen, pero no se limitan a, -CH(CH₃)CO₂H, -CH(CO₂H)CH₂CO₂H, -C(CH₃)₂CO₂H.

30 Pueden seleccionarse grupos Z adecuados de alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, dialcoxi- o diariloxi-fosfinilo [-P(=O)OR²]₂, dialquil- o diarilfosfinilo [-P(=O)R²]₂, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, R¹-(X)-S- y una cadena de polímero formada mediante cualquier mecanismo, por ejemplo polímeros de poli(óxido de alquileo) tales como polietilenglicol o polipropilenglicol solubles en agua, y derivados con extremos ocupados con alquilo de los mismos, en los que R¹ y X son tal como se definieron anteriormente y R² se selecciona de alquilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y alcarilo opcionalmente sustituido. Los grupos Z preferidos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂(C₆H₅), alquilo C₁-C₂₀,



45 en el que e es de 2 a 4, y -SR³, en el que R³ se selecciona de alquilo C₁ a C₂₀.

Sustituyentes opcionales preferidos para los grupos R² y Z incluyen epoxi, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxilo, carboxilo (y sales), ácido sulfónico (y sales), alcoxi- o ariloxi-carbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo y dialquilamino.

50 En la selección de ambos grupos R¹ y Z de fórmula (I), se prefieren también todas las combinaciones de grupos R¹ y Z preferidos.

Cuando el grupo hidrófilo es -n⁺R'R''R''' también habrá un contraión asociado.

55 R¹ también puede ser un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófobos. En ese caso, Z es preferiblemente un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "arilo" y "heteroarilo" se refieren a cualquier sustituyente que incluye o consiste en uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos respectivamente, y que se une a través

de un átomo de anillo. Los anillos pueden ser sistemas de anillos mono o policíclicos, aunque se prefieren los anillos de 5 ó 6 miembros mono o bicíclicos. Los ejemplos de anillos adecuados incluyen pero no se limitan a benceno, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno, 1-bencilnaftaleno, antraceno, 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, indolizina, 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.

En esta memoria descriptiva “opcionalmente sustituido” significa que un grupo puede estar o no sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados de, pero sin limitarse a, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloarilo, hidroxilo, alcoxilo, alqueniloxilo, ariloxilo, benciloxilo, haloalcoxilo, haloalqueniloxilo, acetileno, carboximidilo, haloariloxilo, isociano, ciano, formilo, carboxilo, nitro, nitroalquilo, nitroalquenilo, nitroalquinilo, nitroarilo, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, diarilamino, bencilamino, imino, alquilimina, alquenilimina, alquinilimina, arilimino, bencilimino, dibencilamino, acilo, alquenilacilo, alquinilacilo, arilacilo, acilamino, diacilamino, aciloxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfeniloxilo, heterociclico, heterocicloxi, heterocicloamino, haloheterociclico, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, carboalcoxilo, alquiltio, benciltio, aciltio, sulfonamido, sulfanilo, sulfo y grupos que contienen fósforo, alcoxisililo, sililo, alquilsililo, alquilalcoxisililo, fenoxisililo, alquilfenoxisililo, alcoxifenoxisililo, arilfenoxisililo, alofanilo, guanidino, hidantoilo, ureido y ureileno.

A menos que se establezca de otro modo, los términos “halógeno” y “halo” usados en el presente documento se refieren a I, Br, Cl y F.

En esta memoria descriptiva el término “alquilo”, usado o bien solo o bien en términos compuestos tales como “alqueniloxialquilo”, “alquiltio”, “alquilamino” y “dialquilamino” indica alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente alquilo o cicloalquilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de alquilo de cadena lineal y ramificado 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, 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-metil-octilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-etilheptilo, 1-, 2- o 3-propilhexilo, decilo, 1-, 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, ciclohexilo, cicloheptilo, 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 de AFTR, sales adecuadas son aquéllas que no interfieren con la química de AFTR.

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⁻, I⁻, Br⁻, F⁻, NO₃⁻, CN⁻ y PO₃⁻.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” indica alcoxilo de cadena lineal o ramificado, preferiblemente alcoxilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y los diferentes isómeros de butoxilo.

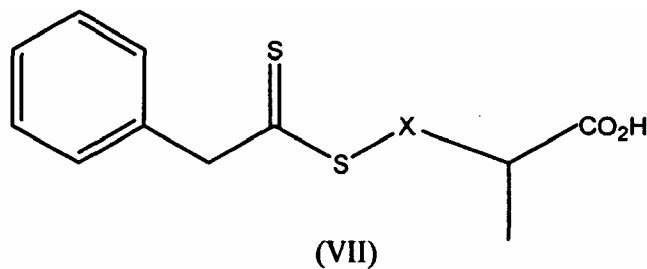
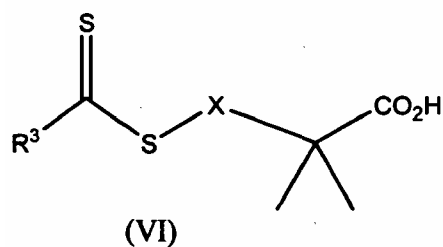
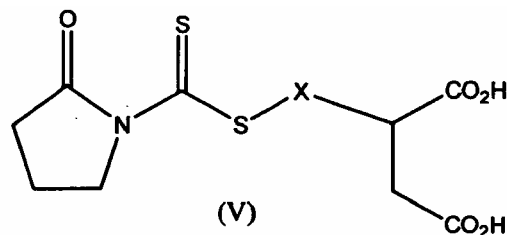
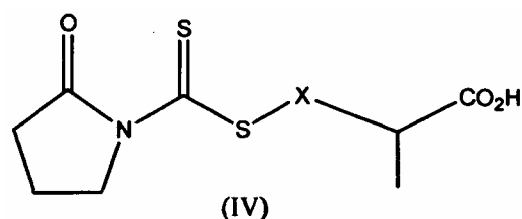
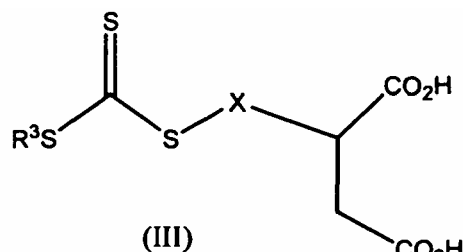
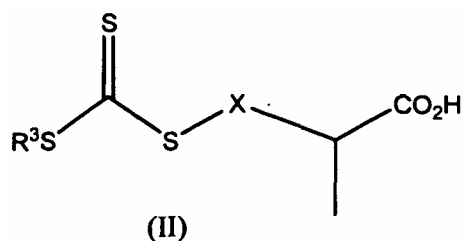
Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” indica grupos formados a partir de alquenos de cadena lineal, ramificados o cíclicos que incluyen grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono, di o poliinsaturados tal como se definieron previamente, alquenilo C₂₋₂₀ preferiblemente. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclohexenilo, 1-metil-ciclohexenilo, 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, ramificado o cíclico que incluyen aquéllos estructuralmente equivalentes a los grupos alquilo y cicloalquilo tal como se definieron previamente, alquinilo C₂₋₂₀ preferiblemente. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, 2-propinilo y 2- o 3-butinilo.

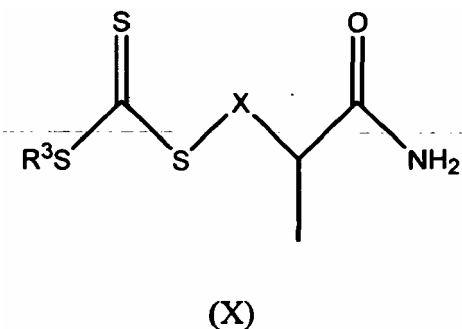
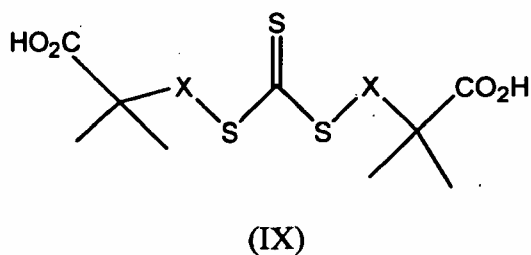
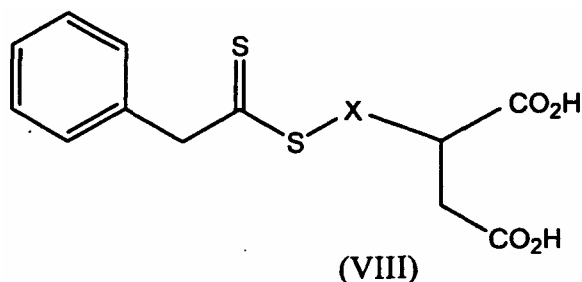
Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo" o bien solo o bien en términos compuestos tales como "aciloxilo", "aciltio", "acilamino" o "diacilamino" indica carbamoilo, grupo acilo alifático y grupo acilo que contiene un anillo aromático, que se denomina acilo aromático o un anillo heterocíclico que se denomina acilo heterocíclico, preferiblemente acilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de acilo incluyen carbamoilo; alcanilo de cadena lineal o ramificado 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; alcóxicarbonilo tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentilóxicarbonilo y heptilóxicarbonilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; alquilsulfonilo tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo; alcóxisulfonilo tal como metóxisulfonilo y etóxisulfonilo; aroilo tal como benzoilo, toluoilo y naftoilo; aralcanilo tal como fenilalcanilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutilo, fenilpentanoilo y fenilhexanoilo) y naftalcanilo (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, bencilcoxicarbonilo); arilóxicarbonilo 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; alcanilo heterocíclico tal como tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo 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 usa en el presente documento, los términos "heterocíclico", "heterociclilo" y "heterociclo" usados por sí mismos o como parte de un término tal como "alquenoilo heterocíclico", "heterocicloxilo" o "haloheterociclilo" se refieren a anillos o sistemas de anillos aromáticos, pseudoaromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, los anillos o sistemas de anillos tienen de 3 a 20 átomos de carbono. Los anillos o sistemas de anillos pueden seleccionarse de los descritos anteriormente en relación con la definición de "heteroarilo".

Los estabilizadores estéricos preferidos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fórmulas generales (II) a (X):



35

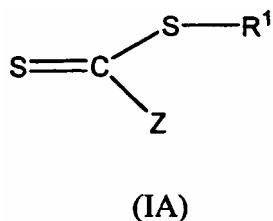


5 en las que R³ y X son tal como se definieron previamente.

Preparar un estabilizador estérico mediante polimerización AFTR puede implicar polimerizar bajo el control de un agente de AFTR (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, en los que A y B forman colectivamente X en la estructura (I)). Pueden usarse convenientemente técnicas, condiciones y reactivos conocidos por los expertos en la técnica de la polimerización AFTR para preparar tales precursores de estabilizadores.

15 Cuando los restos Z-C(S)-S- o R¹ de fórmula general (I) no son particularmente importantes con respecto a proporcionar el estabilizador estérico usado según la invención con sus propiedades ventajosas, uno o ambos de estos restos (o parte de los mismos) pueden eliminarse o modificarse usando técnicas conocidas en la técnica. Existen numerosas técnicas conocidas para eliminar o modificar al menos el resto Z-C(S)-S- o parte del mismo de polímeros derivados de AFTR (por ejemplo, la eliminación de los grupos que contienen azufre). Por ejemplo, el polímero derivado de AFTR puede hacerse reaccionar con peróxido de benzoílo.

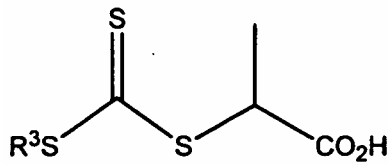
20 Los agentes de AFTR adecuados para preparar estabilizadores estéricos que pueden usarse según la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos de fórmula general (IA):



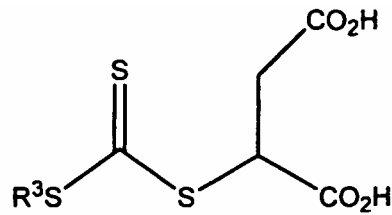
25 en la que R¹ y Z son tal como se definieron previamente.

Al seleccionar ambos grupos R¹ y Z para los agentes de AFTR de la fórmula (IA), también se prefieren aquellos agentes resultantes de la combinación de grupos R¹ y Z preferidos.

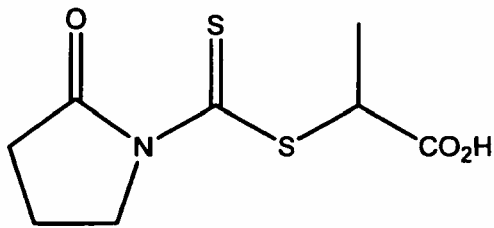
30 Los agentes de AFTR preferidos para preparar los estabilizadores estéricos incluyen, pero no se limitan a, aquellos representados por las siguientes fórmulas generales (XI) a (IXX):



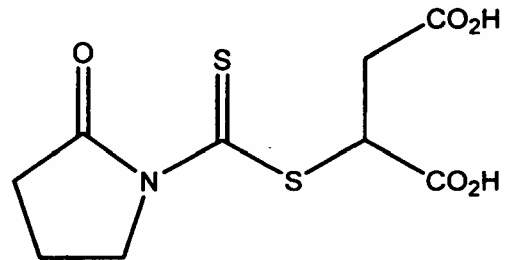
(XI)



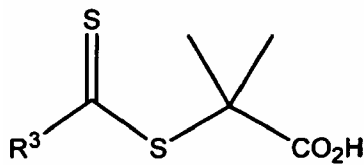
(XII)



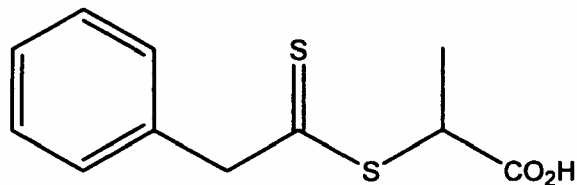
(XIII)



(XIV)

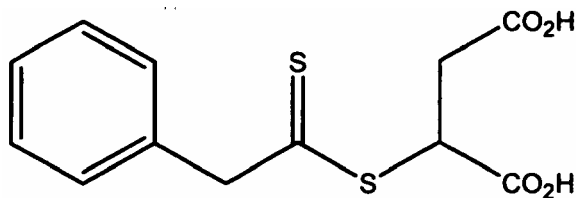


(XV)

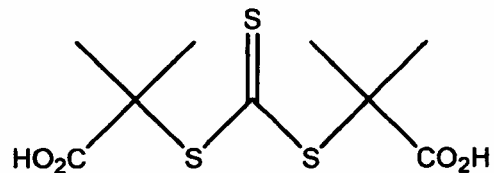


(XVI)

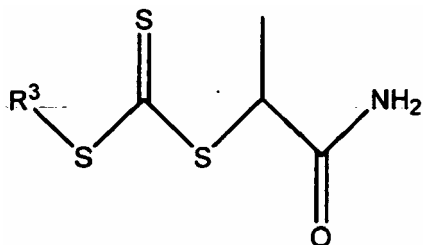
5



(XVII)



(XVIII)



(IXX)

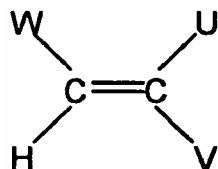
10

en las que R³ es tal como se definió previamente.

15 Cuando se prepara una estructura de copolímero de bloque del estabilizador estérico mediante cualquier técnica de polimerización, incluyendo la polimerización AFTR, los expertos en la técnica también apreciarán que cada segmento puede formarse secuencialmente mediante la polimerización de monómeros apropiados. Alternativamente, puede emplearse un polímero formado previamente como uno de los segmentos y el otro segmento puede injertarse al mismo mediante la polimerización de monómeros apropiados.

Teniendo en cuenta el análisis anterior referente a los atributos requeridos de monómeros que pueden usarse para preparar los segmentos poliméricos de estabilización estérica y de anclaje, monómeros adecuados que pueden usarse en general son aquéllos que pueden polimerizarse mediante un procedimiento por radicales libres. Los monómeros adecuados también deben poder polimerizarse con otros monómeros. Los factores que determinan la capacidad de copolimerización de diversos monómeros están bien documentados en la técnica. Por ejemplo, véase: Greenlee, R.Z., en *Polymer Handbook* 3ª edición (Brandup, J., e Immergut, E.H. Eds) Wiley: Nueva York, 1989 pág. II/53.

Tales monómeros, incluyendo los mencionados anteriormente, pueden seleccionarse de aquéllos con fórmula general (XX):



(XX)

en la que 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 juntos un anillo de lactona, anhídrido o imida que puede estar en sí mismo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{COR}^1$, $-\text{CSR}^1$, $-\text{CSOR}^1$, $-\text{COSR}^1$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONR}^1_2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{O}_2\text{CR}^1$, $-\text{SCOR}^1$ y $-\text{OCSR}^1$; y

V se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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 $-\text{OCSR}^2$;

en la que 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, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alcarilo opcionalmente sustituido, alquilheteroarilo opcionalmente sustituido y cadenas de polímero en las que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilenoxidilo (epoxi), hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxilo, formilo, alquilcarbonilo, carboxilo, ácido sulfónico, alcoxi- o ariloxi-carbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo, amino, incluyendo sales y derivados de los mismos. Las cadenas de polímero preferidas incluyen, pero no se limitan a, poli(óxido de alquilen), poli(éter de arileno) y poli(éter de alquilen).

Los ejemplos de monómeros de fórmula general (XX) incluyen, pero no se limitan a, anhídrido maleico, N-alquilmaleimida, N-arilmaleimida, fumarato de dialquilo y monómeros ciclopimerizables, 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.

Ejemplos adicionales 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, acrilatos y estirenos funcionales seleccionados de metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxi-etilo, 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-hidroxi-etilo, acrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de trietilenglicol, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butilmetacrilamida, N-n-butilmetacrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, N-terc-butilacrilamida, N-n-butilacrilamida, 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 de sodio del ácido 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 vinilo, bromuro de vinilo, anhídrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida, N-vinilpirrolidona, N-vinilcarbazol, butadieno, etileno y cloropreno. Esta lista no es exhaustiva.

5 Cuando se prepara un estabilizador estérico para su uso según la invención mediante la polimerización de monómeros etilénicamente insaturados, la polimerización puede requerir la iniciación a partir de una fuente de radicales libres. La fuente de radicales de iniciación puede proporcionarse mediante cualquier método adecuado de generación de radicales libres, tal como la escisión homolítica inducida térmicamente de compuesto(s) adecuado(s) (iniciadores térmicos tales como peróxidos, peroxiésteres o azocompuestos), la generación espontánea a partir de monómeros (por ejemplo, estireno), sistemas de iniciación redox, sistemas de iniciación fotoquímicos o radiación de alta energía tal como haz de electrones, radiación gamma o de rayos X. El sistema de iniciación se elige de manera que en las condiciones de reacción no exista ninguna interacción adversa sustancial entre el iniciador o los radicales de iniciación y otros reactivos presentes.

15 Los iniciadores térmicos se eligen para tener una semivida apropiada a la temperatura de polimerización. Estos iniciadores pueden incluir uno o más de los siguientes compuestos:

20 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2-cianobutano), 2,2'-azobis(isobutirato) de dimetilo, 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2-(t-butilazo)-2-cianopropano, 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxietil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)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(hidroximetil)-2-hidroxietil]propionamida}, 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-etil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], 2,2'-azobis(isobutiramida) dihidratada, 2,2'-azobis(2,2,4-trimetilpentano), 2,2'-azobis(2-metilpropano), peroxiacetato de t-butilo, peroxibenzoato de t-butilo, peroxineodecanoato de t-butilo, isobutirato de t-butilperoxilo, peroxipivalato de t-amilo, peroxipivalato de t-butilo, peroxidicarbonato de diisopropilo, peroxidicarbonato de dicitlohexilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dibenzoílo, peróxido de dilauroílo, peroxidisulfato de potasio, peroxidisulfato de amonio, hiponitrito de di-t-butilo, hiponitrito de dicumilo. Esta lista no es exhaustiva.

30 Los sistemas de iniciadores fotoquímicos se eligen para tener la solubilidad requerida en el medio de reacción y tener un rendimiento cuántico apropiado para la producción de radicales en las condiciones de la polimerización. Los ejemplos incluyen derivados de benzoína, benzofenona, óxidos de acilfosfina y sistemas fotorredox.

35 Los sistemas de iniciadores redox se eligen para tener la solubilidad requerida en el medio de reacción y tener una velocidad de producción de radicales apropiada en las condiciones de la polimerización; estos sistemas de iniciación pueden incluir, pero no se limitan a, combinaciones de los siguientes oxidantes y reductores:

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

reductores: hierro (II), titanio (III), tiosulfito de potasio, bisulfito de potasio.

45 Otros sistemas de iniciación adecuados se describen en textos recientes. Véase, por ejemplo, Moad y Solomon "the Chemistry of Free Radical Polymerization", 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 no se limitan a, 4,4'-azobis(ácido cianoaléxico), 2,2'-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxietil]propionamida], 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)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(hidroximetil)-2-etil]propionamida], 2,2'-azobis(2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], 2,2'-azobis(isobutiramida) dihidratada y derivados de los mismos.

55 Los iniciadores adecuados que tienen una solubilidad apreciable en un medio de reacción hidrófobo pueden variar dependiendo de la polaridad del medio de reacción, pero normalmente incluirían iniciadores solubles en aceite tales como los azocompuestos ejemplificados por el material bien conocido 2,2'-azobisisobutironitrilo. Otros iniciadores fácilmente disponibles son peróxidos de acilo tales como peróxido de acetilo y benzoílo así como peróxidos de alquilo tales como peróxidos de cumilo y t-butilo. También pueden usarse hidroperóxidos tales como hidroperóxidos de t-butilo y cumilo.

60 Tras proporcionar la dispersión tal como se describe en el presente documento, se retira líquido hidrófilo de la fase acuosa. Por tanto, se retiran agua y cualquier otro disolvente o líquido hidrófilo (si están presentes) de la fase acuosa. La función de este procedimiento es forzar las nanopartículas magnéticas dispersas en la fase acuosa para que estén más próximas entre sí de modo que se sitúen los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores anclados a una partícula dada en proximidad para la reacción con grupos funcionales reactivos de los estabilizadores anclados a partículas vecinas. Por tanto, sólo será necesario retirar suficiente líquido hidrófilo para lograr esto. Generalmente, se retirará la mayoría del líquido hidrófilo que forma la fase acuosa, por ejemplo al menos

el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso, o al menos el 95% en peso, o al menos el 99% en peso.

5 Tras la retirada de líquido hidrófilo, se apreciará que la composición de la fase acuosa se volverá en efecto concentrada. La "fase acuosa" concentrada, que puede contener ahora sólo una pequeña cantidad o ninguna de no líquido hidrófilo, puede permanecer ventajosamente dispersa por la totalidad de la fase orgánica continua. La "fase acuosa" concentrada también podría describirse por tanto como una fase dispersa que comprende un agregado de nanopartículas magnéticas que tienen el estabilizador estérico anclado a las mismas. A pesar de estar en una forma "agregada", se apreciará que cada nanopartícula magnética dentro del agregado estará separada de las partículas vecinas por al menos las cadenas poliméricas de los estabilizadores estéricos.

15 Siempre que se mantenga la integridad de la fase acuosa dispersa, no existe ninguna limitación particular sobre los medios mediante los que puede retirarse líquido hidrófilo. Por ejemplo, puede retirarse líquido hidrófilo mediante destilación azeotrópica.

20 Después de retirar suficiente líquido hidrófilo de la fase acuosa, puede promoverse la reacción entre los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores de modo que se forme la matriz polimérica de las perlas. Los expertos en la técnica apreciarán que la manera en que se promueve la reacción variará dependiendo del tipo de grupos funcionales reactivos presentados por los estabilizadores. Por ejemplo, la reacción entre los grupos funcionales puede activarse térmicamente. En ese caso, la fase orgánica continua puede calentarse de modo que se transfiera calor a la fase dispersa que comprende las nanopartículas magnéticas agregadas y promover de ese modo la reacción de los grupos funcionales de los estabilizadores estéricos. Alternativamente, siempre que se haya retirado suficiente líquido hidrófilo, la fase dispersa puede separarse de la fase continua, por ejemplo mediante filtración, de modo que se proporcionen partículas precursoras a las perlas de microgel de polímero. Las partículas precursoras aisladas resultantes pueden calentarse entonces, por ejemplo colocándolas en un horno, para promover la reacción de los grupos funcionales reactivos y formar las perlas de microgel de polímero.

30 La mera retirada de líquido hidrófilo de la fase acuosa *per se* también puede ser suficiente para promover la reacción.

Por tanto, el estabilizador estérico puede en efecto acoplarse covalentemente para formar la matriz polimérica de las perlas:

35 El contenido en polímero de las perlas de microgel de polímero puede variarse convenientemente aumentando o disminuyendo el peso molecular de los estabilizadores estéricos. Por tanto, un aumento en el peso molecular de los estabilizadores aumentará el contenido en polímero de las perlas, mientras que una disminución en el peso molecular de los estabilizadores disminuirá el contenido en polímero de las perlas, con relación a un contenido fijado en nanopartículas magnéticas.

40 El contenido en polímero de las perlas de microgel de polímero también puede variarse mediante la incorporación en la fase acuosa de un polímero (denominado a continuación en el presente documento modificador polimérico) que tiene uno o más grupos funcionales que pueden reaccionar con los grupos funcionales del estabilizador estérico. Por tanto, tras retirar líquido hidrófilo de la fase acuosa, el modificador polimérico permanecerá y sus grupos funcionales pueden reaccionar de modo que forman colectivamente con los estabilizadores estéricos la matriz polimérica de las perlas.

Por tanto, el estabilizador estérico puede en efecto acoplarse covalentemente con uno o más polímeros distintos del estabilizador estérico para formar la matriz polimérica de las perlas.

50 Los modificadores poliméricos adecuados para este fin serán solubles en la fase acuosa e incluyen, pero no se limitan a, poli(acrilamida), poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli-N-isopropilacrilamida, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona y copolímeros de los mismos. Monómeros que pueden usarse para preparar tales polímeros son por tanto acrilamida, óxido de etileno, acrilato de hidroxietilo, N-isopropilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, vinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

55 El modificador polimérico también presentará por supuesto uno o más grupos funcionales reactivos que pueden reaccionar con los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores estéricos. El modificador polimérico puede comprender por tanto uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan el grupo funcional reactivo, o el modificador polimérico puede sustituirse con un grupo funcional reactivo tras la fabricación. En este último caso, el modificador polimérico se preparará por supuesto de manera que pueda sustituirse fácilmente.

65 Generalmente, el modificador polimérico se preparará de manera que comprenda uno o más residuos monoméricos polimerizados que presentan el grupo funcional reactivo. El modificador polimérico comprenderá preferiblemente al menos 2, al menos 3, o al menos 4 de tales residuos monoméricos polimerizados. Los monómeros que pueden usarse para presentar el grupo funcional reactivo a este respecto incluyen los descritos anteriormente para el estabilizador estérico.

La densidad de reticulaciones de la matriz polimérica de las perlas también puede variarse aumentando o disminuyendo el número de grupos funcionales reactivos proporcionados por el estabilizador estérico y/o el modificador polimérico (si están presentes).

5 Las perlas de microgel de polímero según la invención pueden usarse en diversas aplicaciones. Se cree que las perlas son particularmente idóneas para su uso en aplicaciones biomédicas tales como inducción de hipertermia en tejido. Se ha propuesto la hipertermia como tratamiento de tejido afectado. Existen evidencias para sugerir que la hipertermia es eficaz en el tratamiento de enfermedades, incluyendo crecimientos cancerosos. Se cree que el beneficio terapéutico de la terapia de hipertermia está mediado a través de dos mecanismos principales. En primer lugar, la terapia de hipertermia tiene un efecto tumoricida directo sobre el tejido al elevar las temperaturas hasta más de aproximadamente 41 ó 42°C que dan como resultado el daño irreversible en las células cancerígenas. En segundo lugar, se sabe que la hipertermia sensibiliza las células cancerígenas frente a los efectos de la radioterapia y frente a determinados fármacos quimioterápicos.

15 A diferencia de la radioterapia o quimioterapia, la terapia de hipertermia no tiene tendencia a producir ningún efecto de toxicidad acumulada.

20 Por tanto, la presente invención también proporciona una composición adecuada para la administración a un sujeto, comprendiendo la composición perlas de microgel de polímero según la invención y un portador farmacológicamente aceptable.

25 Las composiciones según la invención son adecuadas para la administración a un sujeto. Por el término "sujeto" quiere decirse o bien un animal o bien un sujeto humano. Por "animal" quiere decirse primates, animales de ganado (incluyendo vacas, caballos, ovejas, cerdos y cabras), animales de compañía (incluyendo perros, gatos, conejos y cobayas), y animales salvajes en cautividad (incluyendo los que se encuentran comúnmente en el entorno de un zoo). También se contemplan animales de laboratorio tales como conejos, ratones, ratas, cobayas y hámsteres ya que pueden proporcionar un sistema de prueba conveniente. Preferiblemente, el sujeto es un sujeto humano.

30 Por la composición es "adecuada" para la administración a un sujeto quiere decirse que la administración de la composición a un sujeto no dará como resultado toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados patológicos.

35 Por "administración" de la composición a un sujeto quiere decirse que la composición se transfiere al sujeto. No existe ninguna limitación particular sobre el modo de administración, y la aplicación pretendida dictará generalmente el modo de administración. Generalmente, las composiciones se administran de tal manera que se haga que las perlas de microgel de polímero se concentren en un sitio diana. Por ejemplo, la composición puede administrarse mediante inyección intratumoral, peritumoral, o intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intratecal o aplicaciones superficiales. Las composiciones según la invención se administran preferiblemente a través del riego sanguíneo arterial o venoso.

45 Las composiciones según la invención comprenden un portador farmacológicamente aceptable. Por "farmacológicamente aceptable" quiere decirse que el portador es adecuado para la administración a un sujeto por sí mismo. En otras palabras, la administración del portador a un sujeto no dará como resultado toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados patológicos. El término "portador" se refiere al vehículo con el que van a administrarse las perlas de microgel de polímero.

50 Sólo como guía, un experto en la técnica puede considerar "farmacológicamente aceptable" como una entidad aprobada por una agencia normativa de un gobierno federal o estatal o enumerada en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente seres humanos.

55 Se describen portadores farmacológicamente aceptables adecuados en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990), e incluyen, pero no se limitan a, líquidos que pueden esterilizarse tales como agua y aceites, incluyendo los de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente agua o disoluciones de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores, particularmente para disoluciones inyectables.

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

65 Las composiciones según la invención pueden usarse para proporcionar tratamiento hipertérmico de un sitio diana en un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, un "sitio diana en un sujeto" pretende significar una región del sujeto

que se considera que justifica tratamiento hipertérmico. No existe ninguna limitación particular referente a la ubicación del sitio diana siempre que la composición según la invención pueda administrarse al mismo y que el sitio diana pueda exponerse al campo magnético apropiado. El sitio diana será generalmente tejido afectado, tal como tejido canceroso.

5 Un uso preferido de las composiciones según la invención es para proporcionar tratamiento hipertérmico de cánceres de localización profunda tales como cáncer de hígado.

10 Cuando se usan para calentar tejido del sujeto, las composiciones según la invención comprenden preferiblemente 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 pasar a través del tejido al riego venoso. Para efectuar este atrapamiento, las perlas tendrán preferiblemente un tamaño que oscila entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros.

15 Para promover el tratamiento hipertérmico, el sitio diana se expone a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables que hace que las perlas irradien calor en el sitio diana. Por un campo magnético de "frecuencia e intensidad clínicamente aceptables" quiere decirse un campo magnético que no dará como resultado una respuesta fisiológica inaceptable o indeseable en el sujeto que está tratándose, ya sea debido al campo magnético *per se* o a su efecto sobre las perlas para irradiar calor.

20 Generalmente, el campo magnético empleado será un campo magnético alterno o de CA.

25 Tras exponerse al campo magnético, las perlas de microgel de polímero en el sitio diana presentarán generalmente una TAV de al menos aproximadamente 1 vatio/cm³, más preferiblemente de al menos aproximadamente 10 vatios/cm³, lo más preferiblemente de al menos aproximadamente 20 vatios/cm³.

30 Generalmente, las perlas en el sitio diana se expondrán a un campo magnético de CA con una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 50-300 kHz y una intensidad de aproximadamente 50-120 Oe, por ejemplo a una frecuencia de aproximadamente 100 kHz y una intensidad de aproximadamente 90 Oe.

La exposición del sitio diana al campo magnético apropiado hace que las perlas de microgel de polímero en el sitio se calienten, y este calor se conduce al sitio inmediatamente circundante (por ejemplo, tejido afectado). Este método de tratamiento con calor se conoce generalmente como hipertermia dirigida selectivamente (HDS).

35 Se apreciará que se requerirá el calentamiento adecuado del sitio diana para que el tratamiento hipertérmico sea eficaz. Por tanto, el método para calentar un sitio diana según la invención proporciona un medio para aumentar la temperatura en el sitio diana hasta más de 41°C. Para su uso en el tratamiento de tejido afectado, el resultado deseado es disminuir la viabilidad de las células malignas. Una disminución en la viabilidad de las células malignas puede dar como resultado o bien muerte celular o bien un aumento de la sensibilidad de las células a los efectos de radiación ionizante o fármacos quimioterápicos.

40 Es preferible que el método de calentamiento de un sitio diana según la invención promueva el calentamiento de 42°C en el sitio diana durante al menos 30 minutos. El nivel de calentamiento inducido por las perlas de microgel de polímero implantadas dependerá de varios factores, incluyendo la TAV de las perlas, la cantidad de material que puede ubicarse en y alrededor de la diana, la TAV de las perlas, la cantidad de material que puede ubicarse en y alrededor del sitio diana y los factores de enfriamiento en el entorno de las perlas de polímero, tales como perfusión sanguínea.

45 Las perlas de microgel pueden administrarse en, según sea apropiado, una cantidad eficaz para el tratamiento o diagnóstico. Una cantidad eficaz para el tratamiento o diagnóstico pretende incluir una cantidad que, cuando se administra según el régimen de dosificación deseado, logra un efecto terapéutico o de diagnóstico deseado, incluyendo uno o más de: aliviar los síntomas de, prevenir o retrasar la aparición de, inhibir o ralentizar la progresión de, diagnosticar, o detener o revertir totalmente la aparición o progresión de un estado particular que está tratándose y/o evaluándose.

50 Pueden determinarse las cantidades de dosificación y los regímenes de dosificación adecuados para lograr esto por el médico encargado y pueden depender del estado particular que esté tratándose o diagnosticándose, la gravedad del estado así como la edad, la salud y el peso generales del sujeto.

60 Las composiciones que comprenden las perlas de microgel pueden administrarse en una única dosis o una serie de dosis.

65 Cuando las composiciones que comprenden las perlas de microgel son adecuadas para la administración parenteral, estarán generalmente en forma de una disolución para inyección estéril isotónica, acuosa o no acuosa que puede contener uno o más de un antioxidante, tampón, bactericida o soluto que vuelve la composición isotónica con la sangre del sujeto pretendido. Tales composiciones pueden presentarse en envases sellados de dosis unitaria o de

múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales.

En algunas aplicaciones, puede desearse obtener imágenes de las perlas de microgel de polímero una vez que se han administrado a un sujeto. Las perlas pueden comprender por tanto un isótopo radiactivo para fines de obtención de imágenes. Los ejemplos de isótopos radiactivos adecuados incluyen ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{18}F . Las perlas pueden marcarse de manera radiactiva mediante cualquier medio adecuado. Por ejemplo, el/los isótopo(s) puede(n) combinarse convenientemente con las nanopartículas magnéticas usadas según la invención.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que ilustran algunas realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, ha de entenderse que la particularidad de la siguiente descripción no pretende reemplazar la generalidad de la descripción en curso de la invención

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.

Se produjeron nanopartículas de maghemita 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). Se añadió una mezcla acuosa de cloruros férrico y ferroso a disolución de amoníaco. Se aisló el precipitado resultante mediante centrifugación, luego se oxidó a maghemita mediante mezclado con disolución de nitrato de hierro y calentamiento. Entonces se lavó el precipitado en ácido nítrico 2 molar, luego se peptizó finalmente mediante agua para formar un ferrofluido acuoso diluido de aproximadamente el 5% en peso de sólidos.

Parte (b): Preparación de un macroagente de AFTR de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(acrilamida)₃₅-N-(isobutoximetil)acrilamida₃ usando ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico.

Se preparó una disolución de ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico (0,46 g, 1,9 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,03 g, 0,12 mmol), acrilamida (4,79 g, 67,4 mmol), N-(isobutoximetil)acrilamida (0,91 g, 5,8 mM) en dioxano (15 g) y agua (7,6 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Esto se agitó magnéticamente y se inyectó nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 70°C durante 2 h. Al final de este periodo, se añadieron ácido acrílico (1,39 g, 19,4 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,03 g, 0,12 mmol), al matraz. Se desoxigenó la mezcla y se continuó con el calentamiento a 70°C durante unas 3 horas adicionales. La disolución de copolímero tenía el 32,8% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 0,6% en peso. Se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 con NaOH 0,1 M.

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

Se diluyeron 40 g de la dispersión de nanopartículas (al 5% en peso) preparada en la parte (a) con agua MQ hasta 200 g para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas. Entonces se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas preparada hasta 5. Entonces se añadieron unos 100 g de disolución al 0,6% en peso del macroagente de AFTR de copolímero también a pH 5 de la parte (b) a una dispersión al 1% en peso de óxido de hierro mantenida al mismo pH. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH, el copolímero está parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas están lo suficientemente por encima de su punto de carga cero para ser también estables. Los iones carboxilato del bloque de ácido acrílico del copolímero se adsorbieron químicamente sobre la superficie de las partículas produciendo una dispersión de nanopartículas estabilizada estéricamente estable en agua. Entonces se dializó la dispersión para retirar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se sonicó la dispersión dializada durante diez minutos a una amplitud del 30% usando una sonda sónica de alta energía. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificada y sonicada para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 55% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en una disolución de nitrato de amonio al 60%.

Parte (d): Preparación de Fe₂O₃ encapsulado en matriz de poli(acrilamida) a partir del ferrofluido de base acuosa de la parte (c).

Se llevó 1 g del ferrofluido de base acuosa preparado en la parte (c) a un vial de centelleo de 10 ml. Se prepararon por separado 100 g, disolución al 2% en peso de tensioactivo soluble en aceite, PIBSADEA, en tolueno, en un vaso de precipitados de 100 ml. Entonces se añadieron 2 g de esta disolución de tensioactivo al vial de centelleo que contenía ferrofluido. Se emulsionó la mezcla en el vial de centelleo en la mezcladora de vórtex durante aproximadamente 1 minuto. Entonces se añadió la emulsión a la disolución de tensioactivo en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se agitó mecánicamente la disolución en el matraz de fondo redondo. Entonces se calentó el matraz lentamente hasta la temperatura de reflujo (110°C) del tolueno. Se eliminó agua de gotas de emulsión junto con tolueno en forma de un azeótropo que dejó microesferas secas en la fase continua. Se decantó el tolueno de la mezcla como microesferas precipitadas bajo gravedad. Entonces se lavaron las microesferas un par de veces con

acetona para eliminar cualquier cantidad de tolueno que quedase y también de tensioactivo PIBSADEA. Las microesferas al final de esta etapa están en forma de polvo seco. Entonces se curaron las microesferas secas a 180°C en horno de calentamiento durante aproximadamente 2 horas. Esto dio como resultado la reticulación de moléculas de polímero que estabiliza las nanopartículas de óxido de hierro dentro de las microesferas. Las perlas tenían un tamaño de partícula promedio de 35 micrómetros tal como se determinó mediante microscopía óptica. Cuando se colocaron las perlas de microgel resultantes en un campo magnético oscilante de 100 kHz y 90 Oe, generaron calor a una tasa de 2,9 W/g.

Ejemplo 2: 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.

Se produjeron nanopartículas de maghemita 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). Se mezcló una mezcla acuosa de cloruros férrico y ferroso con una disolución de amoniaco. Se aisló el precipitado resultante mediante sedimentación magnética, luego se oxidó a maghemita mediante mezclado con disolución de nitrato de hierro y calentamiento. Entonces se lavó el precipitado en ácido nítrico 2 molar y acetona. Se peptizó el precipitado mediante agua para formar un ferrofluido acuoso diluido de aproximadamente el 13% en peso de sólidos y se determinó un tamaño de partícula de aproximadamente 3-20 nm de diámetro mediante microscopio electrónico de transmisión (TEM).

Parte (b): Preparación de un macroagente de AFTR de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(acrilamida)₂₀-N-(isobutoximetil)acrilamida₃ usando ácido 2-[[dodecilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico.

Se preparó una disolución de ácido 2-[[dodecilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico (2,11 g, 6,0 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico) (0,09 g, 0,31 mmol), acrilamida (8,55 g, 120,3 mmol), N-(isobutoximetil)acrilamida (2,75 g, 17,5 mM) en dioxano (30 g) y agua (15 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Esto se agitó magnéticamente y se inyectó nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 70°C durante 3 horas. Al final de este periodo, se añadieron ácido acrílico (4,58 g, 63,5 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico) (0,09 g, 0,31 mmol), al matraz. Se desoxigenó la mezcla y se continuó con el calentamiento a 70°C durante unas 3 horas adicionales. La disolución de copolímero tenía el 31,6% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 0,6% en peso. Se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 con NaOH 0,1 M.

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

Se diluyeron 42 g de la dispersión de nanopartículas (13% en peso) preparada en la parte (a) con agua MQ hasta 550 g para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas. Entonces se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas preparada hasta 5. Entonces se mezclaron unos 500 g de disolución al 0,6% en peso del macroagente de AFTR también a pH 5 del ejemplo 2, parte (b) con una dispersión al 1% en peso de óxido de hierro mantenida al mismo pH. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH el copolímero está parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas están lo suficientemente por encima de su punto de carga cero para ser también estables. Los iones carboxilato del bloque de ácido acrílico del copolímero se adsorbieron químicamente sobre la superficie de las partículas produciendo una dispersión de nanopartículas estabilizada estéricamente estable en agua. Entonces se dializó la dispersión para retirar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se sonicó la dispersión dializada durante treinta minutos a una amplitud del 50% usando una sonda sónica de alta energía. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificada y sonicada para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuosa hasta aproximadamente el 40% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en disolución concentrada de cloruro de sodio y solución salina tamponada con fosfato convencional.

Parte (d): Preparación de Fe₂O₃ encapsulado en matriz de poli(acrilamida) a partir del ferrofluido de base acuosa de la parte (c).

Se llevaron 14 g del ferrofluido de base acuosa preparado en la parte (c) a un recipiente de vidrio de 500 ml. Se prepararon por separado 710 g, disolución al 4,8% en peso de tensioactivo soluble en aceite, PIBSADEA, en tolueno, en un matraz de fondo redondo de 1 l. Entonces se añadieron 160 g de esta disolución de tensioactivo al recipiente que contenía el ferrofluido. Se emulsionó la mezcla en el recipiente de vidrio durante diez minutos en un baño de sonicación y se sonicó durante cinco minutos a una amplitud del 30% hasta que fue casi translúcida. Entonces se añadió la emulsión a la disolución de tensioactivo en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se agitó mecánicamente la disolución en el matraz de fondo redondo. Entonces se calentó el matraz lentamente hasta la temperatura de reflujo (110°C) de tolueno. Se eliminó agua de gotas de emulsión junto con tolueno en forma de un azeótropo que dejó microesferas secas en la fase continua. Se decantó el tolueno de la mezcla como microesferas

5 precipitadas sobre un imán. Entonces se lavaron las microesferas un par de veces con tolueno para eliminar cualquier cantidad que quedase de tensioactivo PIBSADEA. Se secan las microesferas aproximadamente durante 2 horas a 60°C y al final de esta etapa están en forma de polvo seco. Entonces se curaron las microesferas secas a 180°C en horno de calentamiento durante aproximadamente 5 horas. Esto dio como resultado la reticulación de moléculas de polímero, estabilizando las nanopartículas de óxido de hierro dentro de las microesferas. Se determinó el tamaño de partícula de las perlas mediante TEM y se encontró que estaba en el intervalo de 400-700 nm de diámetro.

REIVINDICACIONES

1. Perlas de microgel de polímero que: (a) tienen una matriz polimérica que puede absorber e hincharse mediante un líquido acuoso; y (b) incorporan nanopartículas magnéticas; en las que un estabilizador estérico está asociado con las nanopartículas que se distribuyen de manera sustancialmente uniforme por la totalidad de la matriz polimérica, siendo el estabilizador estérico un material polimérico que: (i) forma al menos 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 hacia la superficie de las nanopartículas magnéticas y une el estabilizador a las partículas.
2. Perlas de microgel de polímero según la reivindicación 1, en las que las perlas tienen un tamaño que oscila entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros.
3. Perlas de microgel de polímero según la reivindicación 1 ó 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. Perlas de microgel de polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que las nanopartículas magnéticas se seleccionan de hierro, níquel, cromo, cobalto, óxidos de los mismos y combinaciones de los mismos, tal como seleccionarse de magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) y combinaciones de las mismas.
5. Perlas de microgel de polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que el estabilizador estérico se acopla covalentemente y forma la matriz polimérica de las perlas, o en las que el estabilizador estérico se acopla covalentemente con uno o más polímeros distintos del estabilizador estérico y forma la matriz polimérica de las perlas.
6. Perlas de microgel de polímero según la reivindicación 5, en las que el estabilizador estérico se acopla covalentemente a un residuo de reacción de uno o más grupos funcionales seleccionados de metacrilato de acetoacetoxietilo, metacrilato de glicidilo, N-metilolacrilamida, (isobutoximetil)acrilamida, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de t-butil-carbodiimidoetilo, ácido acrílico, γ -metacrilo xipropiltriisopropoxisilano, metacrilato de 2-isocianoetilo y diacetona-acrilamida.
7. Perlas de microgel de polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que:
- (A) el estabilizador estérico tiene un peso molecular promedio en número que oscila entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 3.000; y/o
- (B) al menos uno del segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje se deriva de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante 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-(metilacrililoxi)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), poli(acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) o un copolímero de los mismos; y/o
- (E) el segmento polimérico de anclaje comprende al menos 5 residuos monoméricos polimerizados que proporcionan cada uno un sitio que funciona para unir el estabilizador a las partículas.
8. Perlas de microgel de polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además uno o más isótopos radiactivos.
9. Método de preparación de perlas de microgel de polímero que tienen una matriz de polímero que puede absorber e hincharse mediante un líquido acuoso, incorporando las perlas de microgel de polímero nanopartículas magnéticas, comprendiendo el método:
- (i) proporcionar una dispersión que comprende una fase orgánica continua y una fase acuosa dispersa, comprendiendo la fase acuosa dispersa líquido hidrófilo y nanopartículas magnéticas dispersas por la totalidad de la fase acuosa, manteniéndose las nanopartículas magnéticas en su estado disperso por un estabilizador estérico, en

el que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende:

- 5 (a) 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 hacia las nanopartículas magnéticas y une el estabilizador estérico a las partículas, y
- (b) uno o más grupos funcionales reactivos;
- 10 (ii) retirar el líquido hidrófilo de la fase acuosa; y
- (iii) promover una reacción entre los grupos funcionales reactivos de los estabilizadores estéricos para formar de ese modo las perlas de microgel de polímero que incorporan las nanopartículas magnéticas.
- 15 10. Composición adecuada para la administración a un sujeto, comprendiendo la composición un portador farmacológicamente aceptable y perlas de microgel de polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 20 11. Composición según la reivindicación 10, en forma de una disolución inyectable estéril acuosa o no acuosa que contiene opcionalmente uno o más de un antioxidante, tampón, bactericida o soluto que vuelve la composición isotónica con la sangre del sujeto pretendido.
12. Composición según la reivindicación 10 u 11, para su uso en un método para calentar un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método:
- 25 (i) administrar dicha composición al sujeto; y
- (ii) exponer al menos el sitio diana de interés a un campo magnético de una frecuencia e intensidad clínicamente aceptables de manera que las perlas de microgel de la composición irradian calor en el sitio diana.
- 30 13. Composición según la reivindicación 10 u 11, para su uso en un método de realización de terapia de hipertermia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos el sitio diana a un campo magnético de frecuencia e intensidad clínicamente aceptables para promover la terapia de hipertermia.
- 35 14. Composición para su uso según la reivindicación 13, en la que el sitio diana de interés es tejido canceroso.
15. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que después de administrar la composición al sujeto y exponer al menos el sitio diana al campo magnético, las perlas de microgel de polímero en el sitio diana presentan una tasa de absorción volumétrica (TAV) de al menos 1 watio/cm^3 .

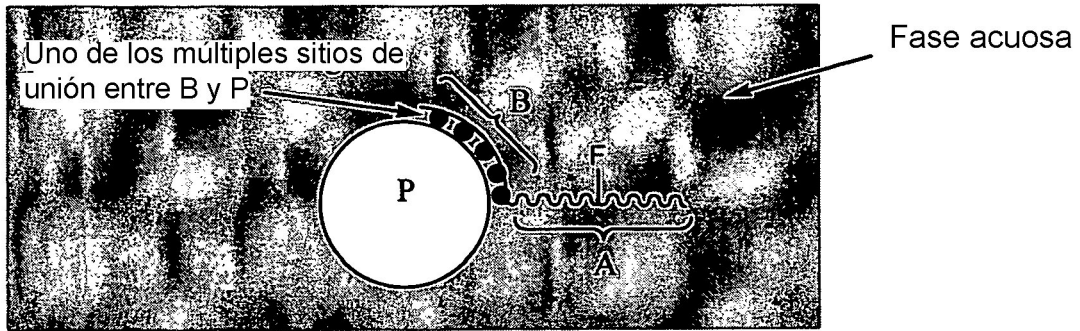


Figura 1

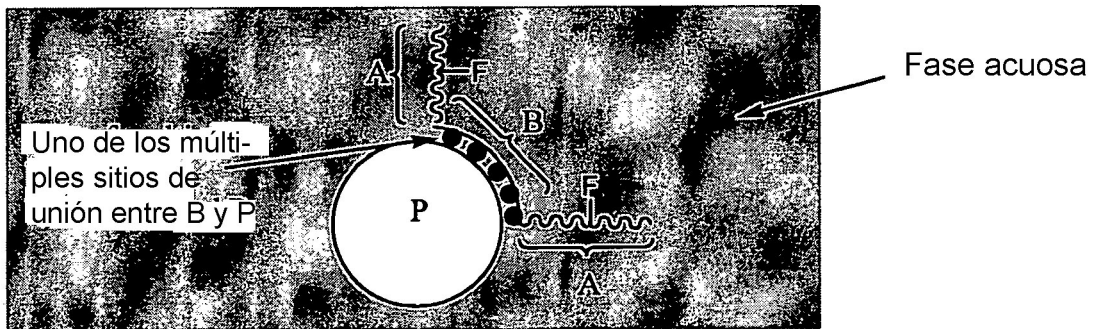


Figura 2