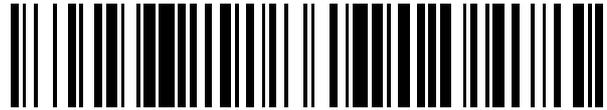


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 641**

51 Int. Cl.:

A23G 4/08 (2006.01)
C08F 279/02 (2006.01)
C08F 265/02 (2006.01)
C08F 267/04 (2006.01)
C08F 291/00 (2006.01)
C08L 51/00 (2006.01)
C08L 51/04 (2006.01)
C08F 255/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008 E 08853690 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2214504**

54 Título: **Material polimérico anfífilico**

30 Prioridad:

26.11.2007 EP 07121564
26.02.2008 WO PCT/EP2008/052325
26.02.2008 WO PCT/EP2008/052326
05.06.2008 EP 08157684
05.06.2008 EP 08157683
15.10.2008 WO PCT/EP2008/063879

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2014

73 Titular/es:

REVOLYMER (U.K.) LIMITED (100.0%)
1 Newtech Square Zone 2, Deeside Industrial
Park
Deeside, Flintshire CH5 2NT, GB

72 Inventor/es:

PEARS, DAVID ALAN;
SIVANAND, PENNADAM SHANMUGAM y
CASTLE, THOMAS CHARLES

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 469 641 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

Material polimérico anfífilico

5 La presente invención se refiere a un material polimérico de injerto y a métodos para producirlo.

10 El chicle es un artículo de consumo del que disfrutan habitualmente millones de personas en todo el mundo. Los autores de la invención, en su solicitud de patente previa publicada como WO 2006/016179, describen que la adición de un copolímero de injerto anfífilico a formulaciones de chicle puede dar como resultado que tengan menos pegajosidad, combatiendo los problemas asociados con la polución, que resultan de desechar sin cuidado los restos de goma. En esa solicitud de patente, el copolímero de injerto se forma haciendo reaccionar poliisopreno injertado con anhídrido maleico (la cadena principal) con precursores de la cadena lateral de alcohol poli(alquilenoxi) en un disolvente orgánico tal como tolueno y típicamente en presencia de un activador, por ejemplo, trietilamina a temperatura elevada.

15 El documento WO 2008104546 describe composiciones de chicle similares a las del documento WO 2006016179 en las que las cadenas laterales pueden estar basadas en derivados polipéptidos. El documento US 20080233233 describe composiciones de chicle que comprenden terpolímeros que incluyen éter metílico vinílico, anhídrido maleico, ácido maleico; y un elastómero.

20 Puesto que el chicle es un artículo de consumo, es conveniente asegurar que la síntesis de todos los ingredientes es tan eficaz como sea posible para asegurar que el coste del material resultante es competitivo. El documento WO 2006/016179 describe específicamente solo precursores de cadenas laterales terminadas con hidroxilo, y ahora los autores de la invención han encontrado que el uso de precursores de la cadena lateral terminados con grupos amina da una producción más eficaz del material polimérico.

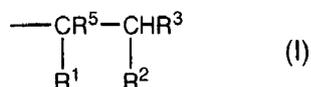
25 Los materiales poliméricos de injerto formados por cadenas principales con injertos de polímeros terminados con amina son conocidos. El documento US2005/0054796, por ejemplo, describe la reacción de copolímeros de olefina-anhídrido maleico con metoxi-polietilenglicol-aminas. Los materiales poliméricos resultantes se usan como aditivos de asfalto.

El documento US 2005/0084466 describe la reacción de JEFFAMINE® M-1000 con poliisobutileno-anhídrido succínico. Se dice que el material polimérico resultante es útil en emulsiones de aceite en agua.

35 Jiang-Jen Lin et al. en *Polymer* 41 (2000) 2405-2417 describe la preparación y las propiedades de disipación electrostática de copolímeros de polipropileno injertados con poli(oxialquilen)imida. Jiang-Jen describe además en *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000, 39, 65-71, la síntesis, caracterización y comportamiento interfacial de poliestireno-b-poli(etileno/butileno)-b-poliestireno injertado con diferentes poli(oxialquilen)aminas.

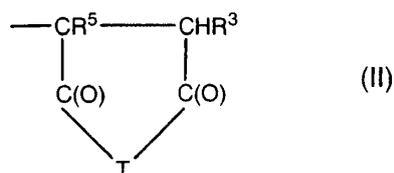
40 Sin embargo, ninguna de estas referencias describe el uso de materiales poliméricos de injerto en bases de chicle y composiciones de chicle.

45 Por consiguiente, se proporciona en un primer aspecto de la invención una base de chicle que comprende un material polimérico anfífilico que comprende una cadena principal de carbono-carbono, de cadena lineal o ramificada, y una multiplicidad de cadenas laterales unidas a la cadena principal, en la que las cadenas laterales tienen la fórmula (I)



50 en la que R¹ y R² son cada uno independientemente, H, -C(O)WR⁴ o -C(O)Q; con la condición de que al menos uno de R¹ y R² es el grupo -C(O)Q;

o R¹ y R² juntos forman una estructura cíclica junto con los átomos de carbono a los que están unidos, de fórmula (II)



55 R³-R⁵ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆;

W es O o NR⁴;

Q es un grupo de fórmula $-NR^4-Y-X^1P$;

T es un grupo de fórmula $-N-Y-X^1P$;

5 X^1 es O, S, $(CH_2)_n$, NR^4 o está ausente; en el que n es 1-6;

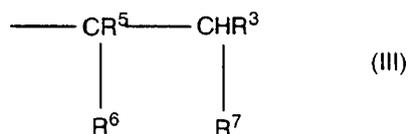
P es H; e

10 Y es un grupo polimérico hidrófilo que es poli(óxido de alquileo), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), poli(sulfonato de estireno) o poli(ácido acrílico).

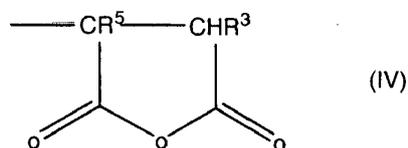
15 En un segundo aspecto de la invención se proporciona una composición de chicle que comprende el material polimérico anfifílico como se ha definido en el primer aspecto de la invención, y uno o más agentes edulcorantes o de sabor.

20 En un tercer aspecto de la invención de la invención, se proporciona un material polimérico anfifílico como se ha definido antes en el primer aspecto de la invención, en el que la cadena principal de carbono-carbono deriva de un homopolímero de poliisopreno, y en la fórmula (I) o (II) X^1 es $(CH_2)_n$ o está ausente; y P es H.

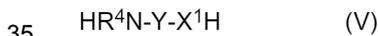
25 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un método para hacer el material polimérico anfifílico del tercer aspecto de la invención, en el que los precursores de la cadena principal que comprenden unidades colgantes de fórmula general (III)



30 en la que R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^5 es H o alquilo C_{1-6} y R^6 y R^7 son H o un grupo acilante, con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 sea un grupo acilante, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo de fórmula (IV):



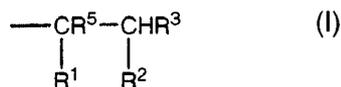
se hacen reaccionar con precursores de la cadena lateral de fórmula general (V) en una mezcla de reacción



en la que X^1 se selecciona de $(CH_2)_n$ o está ausente; en donde n es 1-6; y R^4 es H o alquilo C_{1-6} ; e

40 Y es un grupo polimérico hidrófilo particular como se ha definido previamente;

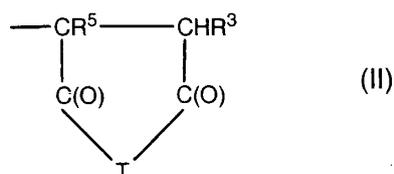
en el que en el método, el grupo amina HR^4N en el compuesto de fórmula (V) reacciona con las unidades de fórmula general (III) o (IV) para dar el material polimérico anfifílico con las cadenas laterales de fórmula general (I)



45 en donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, $-C(O)WR^4$ o $-C(O)Q$;

con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 es el grupo $-C(O)Q$;

50 o R^1 y R^2 juntos forman una estructura cíclica junto con los átomos de carbono a los que están unidos, de fórmula (II)



en la que

5 W is O o NR⁴;

Q es un grupo de fórmula -NR⁴-Y-X¹P;

T es un grupo de fórmula -N-Y-X¹P; y

10

P es H.

15 La invención indicada en el presente documento implica la estrategia de minimizar el uso de los materiales que se requerían previamente para crear el material polimérico. Más específicamente, esto se logra usando precursores de la cadena lateral terminados con grupos amina, que reaccionan de forma más completa con grupos acilantes que sus equivalentes hidroxilo. El material polimérico anfífilico resultante retiene todas las cualidades asociadas con el material hecho usando precursores de la cadena lateral terminados con grupos hidroxilo, es decir, el material es poco pegajoso y se puede incorporar en las composiciones de chicle para reducir su naturaleza adhesiva.

20 El material polimérico anfífilico que tiene una cadena principal derivada de poliisopreno y cadenas laterales formadas a partir de precursores de cadenas laterales de monoaminas, es un material particularmente preferido para usar en las bases y composiciones de chicle de la invención. El uso de precursores de la cadena lateral monofuncionales asegura que no se produce reticulación, lo cual reduce la complejidad del producto. Por consiguiente, este material polimérico anfífilico forma el tercer aspecto de la invención.

25

Se conocen métodos para hacer composiciones que contienen copolímeros de injerto basados en anhídrido. El documento EP 0945473, por ejemplo, describe un método sin disolvente, que implica mezclar un monómero etilénicamente insaturado, un monómero anhídrido y un poliglicol monofuncional que tiene un grupo terminal hidroxilo o amina o un poliglicol polifuncional, y un iniciador de radicales libres para formar una mezcla. La mezcla se calienta para formar una mezcla de materiales copoliméricos de injerto del poliglicol y el monómero etilénicamente insaturado incluyendo el producto copolímero de injerto, que puede ser útil como un agente de desprendimiento de la suciedad en formulaciones de detergente.

30

35 El método usado para hacer los compuestos de la presente invención difiere del de la descripción en el documento EP 0945473, en cuanto que el método en este último da como resultado una multitud de productos diferentes, la mayoría de los cuales comprenden unidades derivadas del anhídrido maleico de hecho en la cadena principal del copolímero, más que estar presentes como un injerto en la cadena principal. El método usado en esta invención evita el problema de dicha complejidad del producto haciendo reaccionar una cadena principal polimérica previamente formada con precursores de la cadena lateral. Además, el presente método no se desarrolla por un mecanismo de radicales libres.

40

45 La cadena principal del material polimérico en esta invención preferiblemente deriva de un homopolímero de un monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado, o de un copolímero de dos o más monómeros de hidrocarburo etilénicamente insaturados. El precursor de la cadena principal típicamente es un material elastómero. El material polimérico anfífilico también puede ser un material elastómero.

50

La cadena principal típicamente comprende un homopolímero de un monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado polimerizable o un copolímero de dos o más monómeros de hidrocarburo etilénicamente insaturados polimerizables. Por la expresión "monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado polimerizable" se da a entender un hidrocarburo polimerizable que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que es capaz de dar polimerización por adición (conocida también como crecimiento de cadena o reacción de cadena) para formar un polímero de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene cadena principal de polímero de carbono-carbono. De acuerdo con una realización preferida, la cadena principal comprende un homopolímero de un monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado polimerizable que contiene 4 ó 5 átomos de carbono, por ejemplo, isobutileno (2-metilpropeno). La cadena principal de polímero de carbono-carbono, de acuerdo con otra realización, también puede derivar de un homopolímero de un monómero de hidrocarburo de dieno conjugado, en especial uno que contiene 4 ó 5 átomos de carbono, tal como 1,3-butadieno o isopreno.

55

60 Como se ha mencionado antes, la cadena principal de polímero de carbono-carbono puede comprender un copolímero de dos o más monómeros de hidrocarburo etilénicamente insaturados polimerizable. Preferiblemente, comprende un copolímero de dos de dichos monómeros. Por ejemplo, puede comprender un copolímero de

5 hidrocaburo de un monómero de hidrocaburo que tiene un doble enlace carbono-carbono y un monómero de hidrocaburo que tiene dos dobles enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, la cadena principal de polímero de carbono-carbono puede comprender un copolímero de isobutileno e isopreno. De acuerdo con una realización diferente, la cadena principal de polímero de carbono-carbono deriva de un copolímero de bloques de butadieno-estireno. La cadena principal puede comprender un copolímero aleatorio, alternante o de bloques, p. ej., copolímero de bloques A-B o AB-A.

10 Los precursores de la cadena principal usados para formar la cadena principal en los materiales poliméricos tienen unidades colgantes que tienen grupos acilantes. Los grupos acilantes pueden ser, por ejemplo, unidades derivadas de anhídrido maleico. El precursor de la cadena principal típicamente tiene unidades derivadas del anhídrido maleico injertado en el mismo. Un precursor de la cadena principal adecuado es poliisopreno injertado con anhídrido maleico, PIP-g-MA. Dichos copolímeros de injerto están disponibles en el comercio como se detalla a continuación, o se pueden sintetizar (véase ejemplos).

15 El precursor de la cadena principal usado para formar la cadena principal en el material polimérico típicamente tiene un peso molecular en el intervalo de 10.000 a 200.000, preferiblemente de 20.000 a 40.000, más preferiblemente de 25.000 a 45.000. Salvo que se especifique otra cosa, la unidad de peso molecular usada en esta memoria descriptiva es g/mol.

20 La cadena principal típicamente es de naturaleza hidrófoba. En contraste, las cadenas laterales son hidrófilas en virtud del grupo Y, que confiere algunas ventajas. El equilibrio de hidrofobicidad/hidrofilicidad del material polimérico anfifílico resultante tiene una estructura de copolímero de tipo peine que da al material sus propiedades de baja pegajosidad. Las cadenas laterales hidrófilas confieren propiedades tensioactivas al material polimérico.

25 El grupo Y en esta invención es un poli(óxido de alquileo) tal como poli(óxido de etileno), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), poli(sulfonato de estireno) o poli(ácido acrílico), lo más preferiblemente poli(óxido de etileno). Los precursores de la cadena lateral usados en el método de esta invención son preferiblemente poliéter-aminas.

30 En una realización preferida de la invención, el grupo Y es un poli(óxido de alquileo) de fórmula general $(ZO)_b$ en la que Z es un grupo alquileo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y b es un número entero en el intervalo de 1 a 125.

35 En una realización diferente, el poli(óxido de alquileo) es un copolímero aleatorio, estadístico, alternante o de bloques (o una mezcla de dos de estos) de dos o más unidades de monómero ZO, en el que cada Z es, independientemente, un grupo alquileo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El número total de unidades de monómero en general está en el intervalo de 1 a 125.

40 En las cadenas laterales de fórmula (I), típicamente W es O. Preferiblemente, X^1 es O o NR^4 . R^4 es preferiblemente H o CH_3 . n está preferiblemente en el intervalo de 1-4. R^2 es preferiblemente $-C(O)WR^4$ o $-C(O)Q$.

Cada cadena principal en el material polimérico anfifílico puede tener una pluralidad de cadenas laterales, que puede incluir una mezcla de las cadenas laterales listadas antes, y/o tener diferentes longitudes de cadena/pesos moleculares. Sin embargo, preferiblemente, cada cadena lateral tiene la misma longitud de cadena/peso molecular.

45 En esta invención, los precursores de la cadena lateral están terminados con al menos un grupo amina, y las cadenas laterales en el material polimérico anfifílico están unidas a la cadena principal por enlaces amida.

50 En las cadenas laterales de fórmula (I) o (II), preferiblemente, R^5 es H. En una realización adicional preferida, R^3 es H o CH_3 .

De acuerdo con una realización de la presente invención, las cadenas laterales en el material polimérico tienen la fórmula

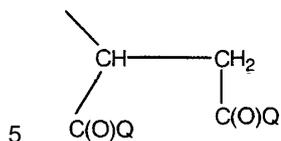


55 en la que R^3 , R^4 y Q son como se han definido antes. Estos grupos derivan de unidades de anhídrido maleico o derivados del mismo, injertadas en la cadena principal.

Preferiblemente, el material polimérico tiene grupos ácido carboxílico colgantes. Por lo tanto, en la fórmula anterior,

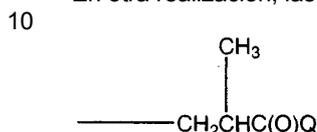
preferiblemente R⁴ es H.

De acuerdo con otra realización, las cadenas laterales pueden tener la fórmula



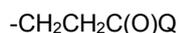
en la que Q es como se ha definido antes.

En otra realización, las cadenas laterales tienen la siguiente fórmula



en la que Q es como se ha definido antes. Estos derivan de materiales injertados con metacrílico.

15 De acuerdo con otra realización, las cadenas laterales pueden tener la fórmula

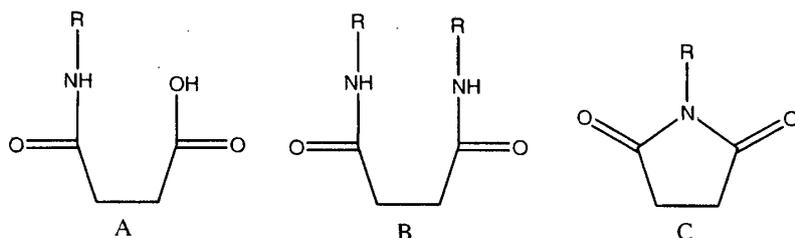


Estas derivan de materiales injertados con acrílico.

20 A partir de lo anterior, se puede ver que los grupos acilantes en los precursores de la cadena principal finalmente forman parte de las cadenas laterales en el material polimérico anfifílico. Los grupos acilantes adecuados incluyen ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carboxílico, amidas de ácido, cloruros de acilo y anhídridos de ácido.

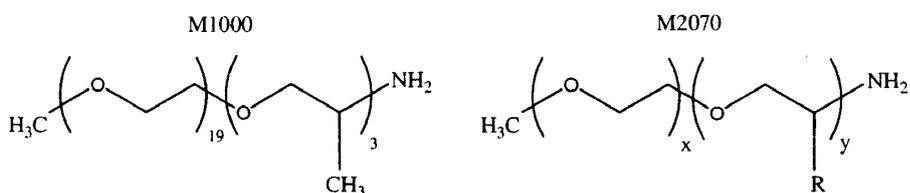
25 En el método de acuerdo con esta invención, se pueden hacer reaccionar hasta 2 equivalentes de precursores de la cadena lateral con respecto a cada grupo acilante. Preferiblemente, el grupo acilante deriva de una unidad de anhídrido maleico. Los precursores de la cadena lateral adecuados que son poliéter-aminas están disponibles en el comercio; se venden una variedad de polímeros de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO) mono o difuncionalizados con amina con el nombre comercial de Jeffamine de Huntsman. La reacción entre los polímeros funcionalizados con amina con unidades derivadas de anhídrido maleico, por ejemplo, pueden generar cualquier de las tres estructuras diferentes:

30



35 La estructura marcada C se puede formar por una reacción intramolecular de A, acompañada por la eliminación de H₂O, y es más probable que se produzca con la ayuda de catálisis (p. ej., por la adición de un ácido). En la invención se usan polímeros de amina tanto mono como difuncionales. Dependiendo de las condiciones de reacción, el uso de precursores de la cadena lateral de amina difuncionales hidrófilos, puede conducir a un material polimérico anfifílico reticulado o de cadena extendida. Alternativamente, se pueden combinar precursores de la cadena lateral mono y difuncionales para modificar las propiedades del material polimérico resultante a las requeridas. Son particularmente preferidas la estructura y propiedades de los polímeros vendidos con los nombres comerciales Jeffamine M-1000 y M-2070.

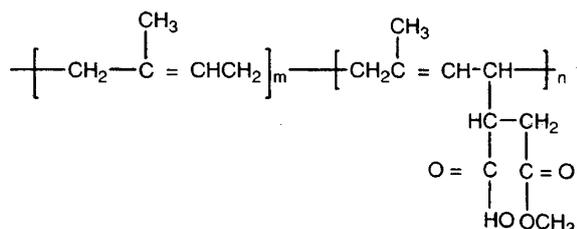
40



45 [x = 6; y ≈ 35 donde R es una mezcla de H para unidades de (EO), o CH₃ para unidades de (PO)]

5 Jeffamine M-1000 es un poliéter-monoamina con una relación de EO:PO de 19:3 y un peso molecular de aproximadamente 1000, M-2070 es un poliéter-monoamina con una relación de EO:PO de 31:10 y un peso molecular de aproximadamente 2000. Debido a las relaciones relativamente altas de unidades óxido de etileno en estos polímeros, se consideran materiales hidrófilos. Se ha encontrado que tanto M-1000 como M-2070 reaccionan eficazmente con PIP-gMA.

10 Se puede sintetizar material polimérico anfífilico por la reacción de los precursores de la cadena principal con un monoéster del anhídrido maleico, por ejemplo, los autores de la invención han obtenido buenos resultados con un PIP-g-MaMme (poliisopreno con injerto de monoácido-éster monometílico suministrado por Kuraray Co. Ltd, vendido como LIR-410) con la fórmula general



15 y tiene una funcionalidad (es decir, n) de aproximadamente 10, un peso molecular medio de aproximadamente 25.000, y una temperatura de transición vítrea de -59 °C. Cada éster monometílico puede reaccionar con un solo grupo funcional amina.

20 Como se ha expuesto antes, las propiedades del material polimérico no dependen solo del carácter de las cadenas laterales injertadas en la cadena principal de polímero de carbono-carbono sino también del número de cadenas laterales injertadas. En la invención, reacciona una multiplicidad de precursores de la cadena lateral con cada precursor de cadena principal. El término "multiplicidad" se define en el presente documento como que significa una o más cadenas laterales injertadas. Al menos un precursor de la cadena lateral reacciona con cada precursor de la cadena principal. Con el fin de lograr un grado deseado de hidrofiliicidad en el material polimérico, se prefiere que la relación de unidades de cadenas laterales a cadenas principales en el material poliméricos resultante esté en el intervalo de 1:400 a 1:5, pero más preferiblemente de 1:200 a 1:10. Las cadenas laterales típicamente están estadísticamente distribuidas a lo largo de la cadena principal de polímero de carbono-carbono ya que el sitio de unión de la cadena lateral en la cadena principal dependerá de las posiciones de los sitios de unión adecuados en la cadena principal del polímero de hidrocarburo usado la fabricación.

30 Cuando las cadenas laterales están unidas a la cadena principal del polímero a través de unidades de anhídrido maleico injertadas, cada unidad de anhídrido maleico en la cadena principal de polímero se puede derivatizar con 0, 1 ó 2 cadenas laterales.

35 En el método de esta invención, los precursores de la cadena general de fórmula general (II) comprenden al menos un grupo nucleófilo que es una amina. En la reacción para formar el material polimérico anfífilico, los grupos nucleófilos reaccionan con unidades colgantes en la cadena principal de polímero que con grupo acilantes, para formar un material polimérico como se define en el primer aspecto de la invención. Preferiblemente, las unidades colgantes derivan de anhídrido maleico.

40 En una realización de la invención, cada precursor de la cadena lateral tiene 2 grupos nucleófilos (por ejemplo, X¹ es O o NR⁴) que pueden reaccionar con dos grupos acilantes en dos moléculas precursoras de la cadena principal diferentes, formando así una estructura reticulada. En este caso, P en los grupos de fórmulas -NR⁴-Y-X¹P y -N-Y-X¹-P es "otra cadena principal".

45 Cuando el grupo acilante deriva del anhídrido maleico, en algunas realizaciones de la invención, solo reacciona un precursor de la cadena lateral por monómero de anhídrido maleico. Esto deja la unidad derivada del anhídrido maleico con un grupo ácido carboxílico libre, que se puede derivatizar en una etapa posterior en el método. Este grupo también se puede desprotonar para dar un grupo colgante iónico en el material polímero.

50 La reacción entre los precursores de la cadena principal (por ejemplo, PIP-g-MA) y los precursores de la cadena lateral se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico (tal como tolueno, xileno o tetrahidrofurano) y típicamente en presencia de un activador, por ejemplo, trietilamina a temperatura elevada. El rendimiento se puede aumentar eliminando el agua de la mezcla de reacción por destilación azeotrópica puesto que el tolueno y el agua forman mezclas azeótropas que hierven a una temperatura inferior a la de cualquiera de los componentes. El precursor de la cadena lateral también se puede hacer reaccionar con un derivado de monoéster de PIP-g-MA por ejemplo el PIP-g-MaMme detallado antes. La reacción de este éster monometílico con el precursor de la cadena lateral se lleva a cabo típicamente en un disolvente orgánico tal como tolueno, a una temperatura elevada. El rendimiento del éster se puede aumentar eliminando el agua de la mezcla de reacción por destilación azeotrópica.

La síntesis del material polimérico anfífilico se puede lograr mezclando los precursores de la cadena lateral previstos con los precursores de la cadena principal, en ausencia de disolvente. Este método "sin disolvente" elimina los costes asociados con la adquisición y la manipulación de disolventes orgánicos, y la separación del polímero de materiales de lo contrario dañinos. Se apreciará que este método también es conveniente en la eliminación de los compuestos orgánicos volátiles que pueden ser dañinos para el entorno.

Los precursores de la cadena lateral y la cadena principal pueden ser un sólido, una forma fluida o un gel, con la condición de que se puedan mezclar de forma bastante eficaz. Más preferiblemente, serán un líquido o sólido finamente molido. Alternativamente, los precursores de la principal están en forma líquida y los precursores de la cadena lateral están en forma sólida. En una realización de la invención, los precursores de la cadena lateral están en forma líquida y los precursores de la cadena principal son un sólido finalmente molido. Lo más preferiblemente, tanto los precursores de la cadena lateral como de la cadena principal serán un líquido a la temperatura a la que se produce la reacción de acilación.

En una realización preferida de la invención, los precursores de la cadena principal se mezclan con los precursores de la cadena lateral disolviéndolos o dispersando los precursores de la cadena principal en precursores de la cadena lateral fundidos.

El experto en la materia apreciará que el método de la reacción se puede llevar a cabo usando cualquier unidad de equipamiento que sea capaz de proporcionar suficiente mezclamiento. Estos pueden incluir reactores o cualquier otro recipiente donde se proporcione agitación mediante un agitador superior, un agitador magnético, lo más preferiblemente, la mezcla se logra usando según sea adecuado una extrusora, un mezcladora con palas de tipo Z, mezcladora discontinua, mezcladora de artesa en U, mezcladora RT, mezcladora, mezcladora interna, mezcladora de tipo Banbury, molino de dos rodillos, mezcladora de tipo Brabender, una mezcladora de palas anchas (o mezcladora de palas hidrodinámicas), mezcladora de palas horizontales (delta o helicoidales), reactor-amasador, o una variación relacionada de una de estas mezcladoras tales como una mezcladora doble de palas de tipo Z o extrusora por doble tornillo.

El aumento de la temperatura de la mezcla de reacción en general produce la fusión de los precursores de la cadena lateral, lo cual permite una mezcla eficaz, y a su vez contribuye a un aumento de la velocidad de reacción. Por lo tanto, la temperatura de la reacción preferiblemente estará entre 50°C y 300°C, más preferiblemente entre 100 y 250°C, incluso más preferiblemente entre 120°C y 200°C, y lo más preferiblemente entre 140°C y 180°C. Preferiblemente el aparato de mezcla se suministra con un gas inerte para prevenir la degradación de los materiales poliméricos. Alternativamente, el reactor se puede poner con vacío con el fin de asegurar que el aire es excluido. La reacción también se puede catalizar por adición de ácido o base. Opcionalmente, se puede añadir agua al reactor y al final de la reacción hidrolizar cualquier grupo acilante sin reaccionar. La hidrólisis de los grupos acilantes sin reaccionar también puede aumentar ventajosamente la hidrofiliidad y por lo tanto la compatibilidad con el agua o solubilidad de los materiales.

Cualesquiera grupos acilantes que queden se pueden convertir preferiblemente en grupos ácido por la adición de agua al material, o por un método de envejecimiento. Un método de envejecimiento típicamente implica dejar el material en el aire atmosférico para asegurar la hidrólisis de cualquier anhídrido maleico residual por la humedad atmosférica. Alternativamente, los grupos acilantes que quedan se pueden hidrolizar con ayuda de un catalizador básico, o por la adición de un alcohol (hidroxilo) o amina, con o sin base. A modo de ejemplo, cualesquiera grupos anhídrido maleico que queden típicamente se convierten en grupos diácido por adición de agua al material.

La mezcla de reacción, al final de la reacción, normalmente comprende materiales de partida sin reaccionar que pueden incluir precursor de la cadena lateral y precursor de la cadena principal libres. Puede haber algo de catalizador residual, si se ha usado en la reacción. La reacción en general no produce subproductos. No es necesario purificar el material polimérico anfífilico de la mezcla de reacción, puesto que puede ser ventajoso tener precursores de la cadena lateral libres en la composición final. El precursor de la cadena lateral libre puede interaccionar con el material polimérico anfífilico y de esta forma mejorar sus propiedades.

El material polimérico anfífilico se puede usar en una variedad de aplicaciones, tales como en recubrimientos, formulaciones para el cuidado personal y para el hogar. Una aplicación particularmente conveniente es la fabricación de una base de chicle y/o composición de chicle. Dichas composiciones forman aspectos de la presente invención. Una base de chicle típica comprende 2-90% en peso del material polimérico anfífilico, preferiblemente, 2-50%, más preferiblemente 2-25%, lo más preferiblemente 3-20% en peso. El material polimérico anfífilico puede actuar como un sustituto para parte o todos los ingredientes en la base de chicle que contribuyen a la adhesividad.

Alternativamente, la base de chicle no comprende material polimérico anfífilico. En su lugar, el material polimérico anfífilico se añade a la composición de chicle independientemente de la base de chicle. Lo más típicamente, el material polimérico anfífilico se añade tanto a la base del chicle como a la composición del chicle.

La base de chicle comprende, además del material polimérico, ingredientes convencionales conocidos en la materia.

La base de chicle puede comprender 0-6% en peso de cera. Los ejemplos de ceras que pueden estar presentes en el chicle incluyen cera microcristalina, cera natural, cera de petróleo, cera de parafina y mezclas de los mismos. Las ceras normalmente ayudan a la solidificación de las bases de chicle y a la mejora de la vida en anaquel y la textura.

5 También se ha encontrado que las ceras ablandan la mezcla base, mejoran la elasticidad durante el masticado y afecta a la retención del sabor. Preferiblemente, la base de chicle no comprende sustancialmente cera, y estas propiedades las proporciona el material polimérico. Sin embargo, en algunas realizaciones la cera está presente y esta trabaja con el material polimérico anfílico (y opcionalmente el precursor de la cadena lateral sin reaccionar con el mismo) para controlar la liberación del compuesto activo.

10 La base de chicle puede comprender un material elastómero que proporciona las propiedades de elasticidad y textura deseables así como de masa. Los materiales elastómeros adecuados incluyen caucho sintético y natural. Más específicamente, el material elastómero se selecciona de copolímeros de butadieno-estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno. Se ha encontrado que si la cantidad total del material elastómero es demasiado baja, la base de chicle carece de elasticidad, textura en la masticación y cohesión, mientras que si el contenido es demasiado alto, la base de chicle es dura y gomosa. Las bases de chicle típicas contienen 10-70% en peso de material elastómero, más típicamente 10-15% en peso. Típicamente, el material polimérico formará al menos 1% en peso, preferiblemente al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 50% en peso del material elastómero en la base de chicle. En algunas realizaciones, el material polimérico sustituye completamente el material elastómero en la base de chicle.

25 Los plastificantes de elastómeros (también conocidos como disolventes de elastómeros) ayudan al ablandamiento del material elastómero e incluyen ésteres de metilglicerol o pentaeritritol de colofonias o colofonias modificadas, tales como colofonias hidrogenadas, dimerizadas o polimerizadas o mezclas de las mismas. Los ejemplos de plastificantes de elastómeros adecuados para usar en la base de chicle incluyen el éster de pentaeritritol y colofonia de madera parcialmente hidrogenada, éster de pentaeritritol y colofonia de madera, éster de glicerol y colofonia parcialmente dimerizada, éster de glicerol y colofonia polimerizada, éster de glicerol y colofonia de aceite de resina, éster de glicerol y colofonia de madera y colofonia de madera parcialmente hidrogenada y éster de metilo de colofonia parcialmente hidrogenada; resinas de terpeno incluyendo politerpeno tal como polímero de d-limoneno y polímeros de α -pineno o β -pineno y mezclas de los mismos. Los plastificantes elastómeros se pueden usar hasta 30% en peso de la base del chicle. Sin embargo, el intervalo preferido del disolvente de elastómero es de 12-18% en peso. Preferiblemente, es menor de 15% en peso. Alternativamente, no se usa disolvente de elastómero.

35 La relación en peso de elastómero más material polimérico a plastificante de elastómero preferiblemente está en el intervalo de (1 a 50):1, preferiblemente (de 2 a 10):1.

40 La base de chicle preferiblemente comprende un polímero vinílico no tóxico. Dichos polímeros pueden tener alguna afinidad con el agua e incluyen poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno/acetato de vinilo y laurato de vinilo/acetato de vinilo. Preferiblemente, el polímero vinílico no tóxico es poli(acetato de vinilo). Preferiblemente, el polímero vinílico no tóxico está presente al 15-45% en peso de la base de chicle. El polímero vinílico no tóxico debe tener un peso molecular de al menos 2000.

En realizaciones alternativas, la base del chicle no comprende polímero vinílico.

45 La base de chicle preferiblemente también comprende una carga, preferiblemente una carga en partículas. Las cargas se usan para modificar la textura de la base del chicle y ayudan en su procesamiento. Los ejemplos de cargas típicas incluyen carbonato cálcico, talco, sílice amorfa y fosfato tricálcico. Preferiblemente, la carga es sílice o carbonato cálcico. El tamaño de la partícula de carga tiene un efecto en la cohesión, densidad y características de procesamiento de la base de chicle en la composición. Se ha mostrado que partículas de carga menores reducen la adhesividad de la base del chicle.

La cantidad de carga presente en la base de chicle típicamente es 0-40% en peso de la base de chicle, más típicamente 5-15% en peso.

55 Preferiblemente, la base de chicle comprende un ablandador. Los ablandadores se usan para regular la cohesión, modificar la textura e introducir transiciones de fusión agudas durante el masticado de un producto. Los ablandadores aseguran el mezclamiento completo de la base de chicle. Los ejemplos típicos de ablandadores son aceites vegetales hidrogenados, lanolina, ácido esteárico, estearato sódico, estearato potásico y glicerina. Los ablandadores se usan típicamente en cantidades de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% en peso de la base de chicle, y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de la base de chicle.

65 Una base de chicle preferida comprende un emulsionante. Los emulsionantes ayudan a dispersar los componentes inmiscibles de la composición de chicle en un solo sistema estable. Los ejemplos adecuados son lecitina, glicerol, monooleato de glicerol, ésteres lactílicos de ácidos grasos, ésteres lactilados de ácidos grasos y glicerol y propilenglicol, acetatos de mono, di y triestearilo, citrato de monoglicérido, ácido esteárico, citrato de estearilo

monogliceridilo, ácido estearil-2-lactílico, triaciletil-glicerina, citrato de trietilo y polietilenglicol. El emulsionante típicamente comprende de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% y preferiblemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% de la base de chicle.

5 La base de chicle detallada antes se puede usar para formar una composición de chicle. La composición de chicle puede comprender una base de chicle y uno o más agentes edulcorantes o de sabor. Típicamente, la composición de chicle comprende tanto un agente edulcorante como de sabor. La composición de chicle puede comprender además otros agentes, incluyendo compuestos activos nutracéuticos, extractos de hierbas, estimulantes, perfumes, sensibilizadores para proporcionar frío, calor o sensaciones de hormigueo, microencapsulados, abrasivos, agentes blanqueadores y agentes colorantes.

10 La cantidad de base de chicle en la composición de chicle final típicamente está en el intervalo de 5-95% en peso de la composición final, estando las cantidades preferidas en el intervalo de 10-50% en peso, más preferiblemente 15-25% en peso.

15 La composición de chicle puede comprender una variedad de otros ingredientes, por ejemplo un principio biológicamente activo tal como un medicamento.

20 El principio biológicamente activo es cualquier sustancia que modifica un método químico o físico en el cuerpo humano o animal. Preferiblemente, es un principio farmacéuticamente activo y se selecciona, por ejemplo, de fármacos antiagregación de plaquetas, fármacos para la disfunción eréctil, descongestionantes, anestésicos, anticonceptivos orales, productos quimioterapéuticos para el cáncer, agentes psicoterapéuticos, agentes cardiovasculares, AINE, donadores de NO para la angina, analgésicos no opiáceos, fármacos antibacterianos, antiácidos, diuréticos, antieméticos, antihistaminas, antiinflamatorios, antitúxicos, agentes antidiabéticos (por ejemplo, insulina), opiáceos, hormonas y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el principio activo es un estimulante tal como cafeína o nicotina. Alternativamente, el principio activo es un analgésico. Un ejemplo adicional de un principio activo es la insulina.

30 En una realización de la invención, el principio biológicamente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno o aspirina. Alternativamente, el principio activo es paracetamol (que en general no se clasifica como un AINE).

35 En una realización diferente de la invención, el principio biológicamente activo es una vitamina, mineral u otro complemento nutricional.

El principio biológicamente activo puede ser un antiemético, por ejemplo dolasetrón. Alternativamente, el principio biológicamente activo es un fármaco para la disfunción eréctil, tal como citrato de sildenafil.

40 En general, la composición de chicle comprende 0,01-20% en peso de principio activo, más típicamente 0,1-5% en peso. La composición de chicle puede ser una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral. La forma de dosificación unitaria preferiblemente tiene una masa en el intervalo de 0,5-4,5 g, por ejemplo aproximadamente 1 g. En general, la composición de chicle comprende 1-400 mg de principio biológicamente activo, más típicamente 1-10 mg, dependiendo del principio activo. Cuando el principio activo es nicotina, por ejemplo, la composición de chicle típicamente comprende 1-5 mg de nicotina. Cuando el principio activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tal como ibuprofeno, la composición típicamente comprende 10-100 mg de principio activo.

50 En el laboratorio, se puede usar una micromezcladora HAAKE MiniLab (Thermo Fisher Corporation) para formar tanto la base de chicle como la composición de chicle.

En el caso de la base de chicle, los ingredientes típicamente se mezclan entre sí añadiéndolos en etapas a una temperatura en el intervalo de 80-120 °C, típicamente a aproximadamente 100 °C. Después de formarse la base de chicle, el material se extruye fuera del MiniLab.

55 Se observará que la mezcladora MiniLab no se usaría para mezclar lotes a gran escala de base de chicle. En ese caso se usaría una máquina a escala industrial, tal como una mezcladora de palas de tipo Z.

60 El método de formar la composición de chicle típicamente comprende mezclar la base de chicle con los agentes edulcorantes y de sabor. Se describen métodos estándar de producción de composiciones de chicle en *Formulation and Production of Chewing and Bubble Gum*. ISBN: 0-904725-10-3, que incluye la fabricación de chicles con recubrimientos y con centros líquidos.

65 Típicamente, las composiciones de chicle se hacen mezclando la base de chicle con agentes edulcorantes y de sabor en forma fundida, seguido de enfriamiento de la mezcla. Dicho método se puede usar en la presente invención.

La composición de chicle puede requerir calentamiento hasta una temperatura de aproximadamente 100 °C (por ejemplo, en el intervalo de 80-120 °C) con el fin de mezclar uniformemente los componentes. El material polimérico anfífilico preparado según el primer aspecto de la invención se añade en la etapa de formación de la base de chicle, o cuando se forma la composición de chicle. El material polimérico anfífilico de esta invención, o alternativamente cualquier material polimérico anfífilico, se puede añadir durante ambas etapas.

Preferiblemente, la mezcla se calienta a una temperatura en el intervalo de 80-120 °C, típicamente aproximadamente 100 °C. La mezcla en general se enfría a una temperatura en el intervalo de 40-80 °C, preferiblemente 50-70 °C. Si se va a incluir principio biológicamente activo en la composición, en general se añade en esta etapa.

El principio biológicamente activo se puede añadir en forma sólida, fundida o líquida. La nicotina en general se añade como un aceite, por ejemplo, aunque se prefiere el uso de una forma sólida (p. ej., nicotina en una resina de intercambio iónico tal como Polacrilex™). Antes de añadir el principio activo en la etapa (ii), el principio activo se premezcla con material polimérico y/o agente edulcorante. Preferiblemente, el agente edulcorante es sorbitol.

Tras completarse la mezcla, la composición de chicle se puede extraer.

Durante cualquiera de las etapas del método, la mezcla se puede agitar para mejorar la homogeneidad.

La etapa final puede comprender el uso de compresión para formar la composición de chicle.

Una forma de dosificación unitaria de la composición de chicle se puede formar extruyendo el chicle y conformando el extruido en la forma deseada. La forma de dosificación unitaria típicamente tiene una masa en el intervalo de 0,5-2,5 g, típicamente aproximadamente 1 g. La unidad de dosificación puede tener forma de un cuerpo cilíndrico o esférico, o un comprimido.

Típicamente, la composición de chicle comprende 5-95% en peso, preferiblemente 10-50% en peso, más preferiblemente 15-45% de base de chicle. También se puede añadir material polimérico anfífilico adicional para formar la composición de chicle, en una cantidad tal que comprende 1-15%, más preferiblemente 3-15% de la composición de chicle.

Las etapas para formar la composición de chicle se pueden llevar a cabo de forma secuencial en el mismo aparato, o se pueden llevar a cabo en diferentes sitios, en cuyo caso puede haber etapas intermitentes de enfriamiento y calentamiento.

La invención ahora se ilustrará en los siguientes ejemplos, y con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

la figura 1 compara la distribución de pesos moleculares de una serie de lotes de P1 determinado por GPC;

la figura 2 compara la distribución de pesos moleculares de muestras de los copolímeros de injerto P2, P3 y P4 con el material de partida de la cadena principal LIR-403 determinado por GPC;

la figura 3 compara la distribución de pesos moleculares de muestras de los copolímeros de injerto P6, P7 y P8 con el material de partida de la cadena principal LIR-403 determinado por GPC;

la figura 4 compara la distribución de pesos moleculares de muestras de los copolímeros de injerto P9 y P10 con el material de partida de la cadena principal LIR-410 determinado por GPC;

la figura 5 compara la distribución de pesos moleculares de muestras de los copolímeros de injerto P11 y P12 con los materiales de partida de la cadena principal Isolene 40-S y poliisopreno MAPGI determinado por GPC; y

la figura 6 compara la liberación acumulada de cinamaldehído en saliva artificial de chicle que contiene P1, P7 y un chicle de control, determinada usando HPLC.

MATERIALES

Se han usado dos formas diferentes de PIP-g-MA; el primero suministrado con el nombre LIR-403 por Kuraray y el otro es un PIP-g-MA sintetizado por reacción de anhídrido maleico con poliisopreno (Isolene 40-S) en 1,2-diclorobenceno (véase el ejemplo 17). Este último material se denominará en lo sucesivo poliisopreno injertado con anhídrido maleico (MAGPI) para evitar confusión con el nombre genérico PIP-g-MA. El poliisopreno usado en la síntesis de MAGPI, Isolene 40-S fabricado por Royal Elastomers, es un poliisopreno sintético con una temperatura de transición vítrea de -65 °C, un peso molecular típico de 32.000, y una distribución de pesos moleculares relativamente ancha comparada con la de LIR-403. Posteriormente, el MAGPI resultante sintetizado a partir de Isolene 40-S tiene una distribución de pesos moleculares más ancha de forma similar a LIR-403.

EJEMPLO DE REFERENCIA A: Determinación de pesos moleculares de materiales poliméricos y MPEG libre

5 Las muestras de polímero se analizaron usando un sistema de GPC PL-GPC50plus fabricado por Polymer Labs. Se usaron las siguientes condiciones:

Eluyente: THF estabilizado con 250 ppm de BHT

10 Eluyente RI: 1.408.

Caudal (ml/min): 1

Temperatura: 40°C

15 Nombre del conjunto de columnas: 2 Columnas 30 mm PL gel 5 um MIXED-D

Nombre de detector: DRI

20 Curva de calibración del detector: patrones de poliestireno (538 Da - 265000 Da)

Este aparato se usó para determinar los pesos moleculares de todos los copolímeros de injerto. Con el fin de determinar la cantidad de MPEG presente en las muestras, se prepararon con precisión 10 disoluciones diferentes de concentración conocida de MPEG 2000 en THF (0,05-2 mg/ml) y se analizaron en el aparato. Después se usó la intensidad relevante de las muestras para generar una curva de calibración que se usó para generar la concentración de MPEG libre en las muestras.

EJEMPLO DE REFERENCIA B: Determinación de grados de injerto con PEG usando FT-IR

30 El análisis descrito a continuación se usa para calcular el grado de injerto del precursor de la cadena lateral en el precursor de la cadena principal. El análisis determina la cantidad de unidades cíclicas derivadas del anhídrido maleico en el material de partida del precursor de la cadena principal y el material polimérico producto. El cálculo del grado de injerto se basa en suponer que todas las unidades de anhídrido maleico reaccionan con precursores de la cadena lateral.

35 El análisis se llevó a cabo en un espectrómetro de infrarrojo PerkinElmer Paragon 2000. Las muestras para el análisis se disolvieron en cloroformo de calidad espectrométrica y se pusieron en una celda de líquidos (placas de fluoruro de bario separadas por espaciador de PTFE) en un soporte/transportador de montaje en un haz de IR con un camino óptico de la celda conocido.

40 Una muestra del lote de PIP-g-MA usada para sintetizar el copolímero de injerto se pesó con precisión, ~ 0,1 g (+/- 0,05 g) en un matraz de Erlenmeyer tapado y se disolvió en 10 g de cloroformo pesado con precisión. El FT-IR de la muestra se recogió y se registraron los valores de porcentaje de transmisión medidos a 1830 cm⁻¹ y a 1790 cm⁻¹. La muestra del polímero se pesó con precisión, ~ 1,5 g (+/- 0,5 g) en el matraz de Erlenmeyer tapado, se disolvió en 10 g de cloroformo pesado con precisión y se estudió por FT-IR de una forma similar. La concentración del anhídrido maleico en cada muestra después se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\mu\text{mole} / \text{g (en la muestra)} = \frac{33600}{C} \times \frac{\text{Log}_{10} \%T (\text{at } 1830.0 \text{ cm}^{-1})}{\%T (\text{at } 1790.0 \text{ cm}^{-1})}$$

50 donde C es la concentración en la disolución de ensayo (indicado en mg.g⁻¹). El porcentaje de conversión del anhídrido maleico se puede determinar entonces comparando los valores de la cadena principal y el copolímero de injerto.

55 Este método también se puede usar para determinar los grados de injerto en otros materiales poliméricos (P2-P8). El método no funciona para P9 y P10, ya que estos se sintetizan a partir de LIR-410 que no comprende unidades cíclicas derivadas de anhídrido maleico.

EJEMPLO DE REFERENCIA C: Ensayos de liberación de cinamaldehído en los chicles. Método experimental

60 Cada pieza de chicle previamente conformada se pesó antes de masticar, y se registró el peso para permitir la evaluación de la cantidad total de fármaco en cada pieza.

Se usó un aparato de masticación “ERWEKA DRT-1” de AB FIA, que funciona por compresión y torsión alternativamente del chicle entre dos rejillas de malla. Se usó una camisa de agua con la temperatura del agua ajustada a 37°C para regular la temperatura en la celda de masticación a la esperada cuando se mastica in vivo, y la velocidad de masticación se ajustó a 40 “masticaciones” por minuto. El hueco de mandíbula se ajustó a 1,6 mm.

Se añadieron 40 ml de saliva artificial (compuesta de una disolución acuosa de diferentes sales, a aproximadamente pH 6, véase a continuación la tabla 1) a la celda de masticación, y después se puso una malla de plástico en su parte inferior. Se puso un trozo de chicle de peso conocido en el centro de la malla y se puso encima otro trozo de malla.

Saliva artificial:

Tabla 1: Formulación de la saliva artificial

Componentes	Cantidad (mmol/l)
KH ₂ PO ₄	2,5
Na ₂ HPO ₄	2,4
KHCO ₃	15
NaCl	10
MgCl ₂	1,5
CaCl ₂	1,5
Ácido cítrico	0,15
PH ajustado a 6,7 con HCl	

PROCEDIMIENTO PARA ANALIZAR LOS PERFILES DE LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DEL CHICLE

Salvo que se indique otra cosa se usaron siempre los parámetros de la tabla 2 en la masticación.

Tabla 2: Parámetros de masticación

Parámetro	Valor
Temperatura	37 °C
Hueco entre mandíbulas	1,6 mm
Ángulo de torsión	20°
Frecuencia de masticación	40 golpes/min

Al inicio de cada experimento, la celda que contenía la saliva artificial y el chicle se dejaron durante 5 min de modo que el sistema pudiera equilibrarse a 37 °C. Después se masticó el chicle. Después se extrajo un volumen de muestra de 0,5 ml de la celda de ensayo periódicamente durante un experimento de liberación (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 min).

Después se analizaron todas las muestras por HPLC usando un sistema de HPLC de Perkin Elmer Series 200, equipado con un muestreador automático, bomba y detector de matriz de diodos. El manejo de los datos y el control del instrumento se proporcionó mediante el software Totalchrom v 6.2. Las columnas y la fase móvil se ajustaron al principio activo como sigue:

Detalles para el cinamaldehído: Columna - Varian Polaris 5u C18-A 250 x 4,6 m. Fase móvil - Acetonitrilo/ácido ortofosfórico al 0,05% (60/40). Caudal - 1 ml/min. Detección - UV 250 nm. Volumen de inyección - 5 µl.

Se usaron dos inyecciones en la columna de HPLC para cada muestra, para asegurar la reproducibilidad.

EJEMPLO 1: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con éter metílico de polietilenglicol (Preparación de P1₂) en un matraz de reacción (Comparativo)

Se pesaron PIP-g-MA (300 g, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y éter metílico del polietilenglicol (PEGME) (212 g, adquirido en Clariant), con un peso molecular medio de 2000 y se añadieron al matraz de reacción de 1 litro de capacidad, equipado con un

agitador superior. El PIP-g-MA estaba presente como líquido, y el PEGME como un sólido. Se pasó un flujo de nitrógeno por el recipiente que después se calentó a 120 °C usando un baño de aceite. Después empezó la agitación de la mezcla fundida y después el recipiente se calentó a 160 °C.

- 5 La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante un total de aproximadamente 24 h. Después de esto, se dejó enfriar por debajo de 100 °C y después se añadió agua (400 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el agua se retiró por filtración, después de lo cual el producto se secó a vacío a 40-50 °C.

10 El producto se estudió usando GPC y FTIR. En la figura 1 se puede encontrar una comparación del cromatograma de GPC de esta y otras muestras de P1.

EJEMPLO 2: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con éter metílico de polietilenglicol (Preparación de P1_b) en una mezcladora discontinua de reja (Comparativo)

15 Se pesaron PIP-g-MA (738 g, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y éter metílico del polietilenglicol (PEGME) (526 g, adquirido en Clariant), con un peso molecular medio de 2000 y se añadieron a una mezcladora discontinua de reja de 3 litros Lodige, equipada con un agitador superior. Se pasó a través del recipiente un flujo de nitrógeno, que después se calentó a 120 °C usando un baño de aceite. Después empezó la agitación de la mezcla fundida y después el recipiente se calentó a 160 °C. Se formó una mezcla esencialmente homogénea con los precursores de la cadena principal disueltos en los precursores de la cadena lateral.

25 La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante un total de aproximadamente 24 h. Después de esto, se dejó enfriar por debajo de 100 °C y después se añadió agua (1 litro). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el agua se retiró por filtración, después de lo cual el producto se secó a vacío a 40-50 °C.

30 El producto se estudió usando GPC y FTIR. En la figura 1 se puede encontrar una comparación del cromatograma de GPC de esta y otras muestras de P1.

EJEMPLO 3: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con éter metílico de polietilenglicol (Preparación de P1_c) en una mezcladora de palas tipo Z (Comparativo)

35 Se pesaron PIP-g-MA (385 g, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y éter metílico del polietilenglicol (PEGME) (293 g, adquirido en Clariant), con un peso molecular medio de 2000 y se añadieron a una mezcladora de palas de tipo Z Winkworth, equipada con un agitador superior. Se pasó a través del recipiente un flujo de nitrógeno, que después se calentó a 120 °C usando un baño de aceite. Después empezó la agitación de la mezcla fundida y después el recipiente se calentó a 160 °C.

40 La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante un total de aproximadamente 24 h. Después de esto, se dejó enfriar por debajo de 100 °C y después se añadió agua (0,5 litros). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el agua se retiró por filtración, después de lo cual el producto se secó a vacío a 40-50 °C.

45 El producto se estudió usando GPC y FTIR. En la figura 1 se puede encontrar una comparación del cromatograma de GPC de esta y otras muestras de P1.

EJEMPLO 4: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con éter metílico de polietilenglicol en disolvente tolueno (Preparación de P1_d) (Comparativo)

50 Se pesaron PIP-g-MA (5,25 kg, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y éter metílico del polietilenglicol (PEGME) (4,0 kg, adquirido en Aldrich), con un peso molecular medio de 2000 y se añadieron a un reactor estanco con camisa, de 20 litros de capacidad, equipado con un agitador superior. Se añadió tolueno (10,0 kg) al reactor para disolver los materiales de partida y se pasó a través del recipiente un flujo de nitrógeno.

60 El recipiente después se calentó a reflujo del tolueno (115-116 °C) usando un baño de aceite ajustado a 140 °C conectado a la camisa del reactor. Se usaron una trampa Dean-Stark y un refrigerante de reflujo entre el recipiente y la salida de nitrógeno, con el fin de separar el agua del éter metílico del polietilenglicol y el tolueno por destilación azeotrópica. Así, el agua se recogió en la trampa Dean-Stark a lo largo del curso de la reacción.

65 La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante un total de aproximadamente 24 h. La reacción también se puede catalizar por adición de ácido o base. El producto se purificó en lotes de 2 litros añadiendo el material todavía caliente (50 °C) a depósitos de 3 litros de agua desionizada. En este caso, el agua de cada lote se separó por filtración y el método de lavado del copolímero de injerto con agua desionizada y eliminación del agua de lavado con

ayuda de filtración se repitió otras 5 veces. El producto se secó a vacío a 50°C durante la noche.

El producto se estudió usando GPC y FTIR. En la figura 1 se puede encontrar una comparación del cromatograma de GPC de esta y otras muestras de P1, y sirve como comparación con los datos para las muestras de material polimérico anfífilico funcionalizado con poliéter-amina (figuras 2-5).

EJEMPLO 5: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P2_a) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 1:1

El PIP-*g*-MA (150,0 g, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 21,8 g, obtenido de Huntsman), con un peso molecular medio de 1000, se añadieron a un matraz de reacción de 250 ml de capacidad, equipado con un agitador superior. Se pasó un flujo de nitrógeno por el recipiente que después se calentó a 120 °C usando un baño de aceite. Después empezó la agitación de la mezcla fundida y después el recipiente se calentó a 160 °C.

La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante un total de aproximadamente 24 h. Después de esto, se dejó enfriar por debajo de 80 °C y después se añadió agua (200 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el agua se separó por decantación, después de lo cual el producto se secó a vacío a 40-50 °C.

La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

EJEMPLO 6: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P2_b) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 1:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 5 usando LIR-403 (500 g) un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 72,7 g), y un matraz de reacción de 1 litro. No era necesario añadir agua al producto debido a la eficacia de la reacción entre las cadenas principales poliméricas y este injerto, determinado en un experimento previo. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

EJEMPLO 7: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P3_a) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 5 usando 43,6 g de un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000).

La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

EJEMPLO 8: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P3_b) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1 usando un disolvente orgánico

Este material se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 7, peso se usó tolueno como disolvente.

El PIP-*g*-MA (150,0 g, poliisopreno con injerto de anhídrido maleico obtenido de Kuraray, calidad LIR-403) que tiene el n° CAS 139948-75-7, un M_w medio de aproximadamente 25.000 y un nivel de injerto típico de MA de aproximadamente 1,0 % en moles, y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 21,8 g, obtenido de Huntsman), con un peso molecular medio de 1000, se añadieron a un matraz de reacción de 250 ml de capacidad, equipado con un agitador superior. Se pasó un flujo de nitrógeno por el recipiente que después se calentó a 120 °C usando un baño de aceite. Se añadió tolueno (195,0 g) al reactor para disolver los materiales de partida y se pasó un flujo de nitrógeno por el recipiente.

Después el recipiente se calentó a reflujo del tolueno en un baño de aceite ajustado a 170 °C conectado a la camisa del reactor. Se usaron una trampa Dean-Stark y un refrigerante de reflujo entre el recipiente y la salida de nitrógeno, con el fin de separar el agua del éter metílico del polietilenglicol y el tolueno por destilación azeotrópica. Este agua se recogió en la trampa Dean-Stark a lo largo del curso de la reacción.

La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante un total de aproximadamente 24 h. Después de esto, se dejó enfriar por debajo de 80 °C y precipitó en agua (2 litros). La mezcla agitada se dejó enfriar durante 30 min, después de lo cual el agua se separó por decantación, y el producto se secó a vacío a 40-50 °C.

La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

EJEMPLO 9: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P3_c) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (500 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 43,6 g), y un matraz de reacción de 1 litro. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

5 EJEMPLO 10: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P4) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2,8:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (62,3 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 25,3 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

10 EJEMPLO 11: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P5) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 0,5:1

15 Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (500 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 72,7 g), y un matraz de reacción de 1 litro. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

20 EJEMPLO 12: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P6) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 1:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (500 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 145,0 g), y un matraz de reacción de 1 litro. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

25 EJEMPLO 13: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P7) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (500 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 290,0 g), y un matraz de reacción de 1 litro. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

30 EJEMPLO 14: Reacción de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P8) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2,8:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-403 (61,8 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 50,18 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

40 EJEMPLO 15: Reacción de poliisopreno con injerto de éster monometílico de ácido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P9) con una relación de injerto a cada grupo monoéster de ácido maleico 1:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-410 (60 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 24,5 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

45 EJEMPLO 16: Reacción de poliisopreno con injerto de éster monometílico de ácido maleico con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P10) con una relación de injerto a cada grupo monoéster de ácido maleico 1:1

Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando LIR-410 (60 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 50,0 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

50 EJEMPLO 17: Síntesis de poliisopreno injertado con anhídrido maleico (MAGPI)

Se pesaron poliisopreno (Isolene 40S, suministrado por Royal Elastomers, 72 g), anhídrido maleico (1,0 g), y 1,2-diclorobenceno en un matraz de fondo redondo de 3 bocas. El matraz de reacción se equipó con un agitador superior y refrigerante de reflujo y se purgó completamente con nitrógeno gaseoso. Después se empezó la agitación de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó rápidamente todavía bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h (180 °C). Después de este periodo, el disolvente de la mezcla de reacción se separó por destilación (a vacío), y el material que quedaba se dejó enfriar a temperatura ambiente. Este después se lavó con acetona (3 x 100 ml) con el fin de separar cualquier MA sin reaccionar. El producto se secó a vacío a 100°C.

65

Para evitar la confusión con el término genérico de poliisopreno con injerto de anhídrido maleico (PIP-g-MA), los productos de estas reacciones se denominarán MAGPI.

5 EJEMPLO 18: Reacción de MAGPI con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000) (Preparación de P11) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1

10 Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando MAGPI (60 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-1000, 27,9 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

EJEMPLO 19: Reacción de MAGPI con un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070) (Preparación de P12) con una relación de injerto a cada grupo anhídrido maleico 2:1

15 Este producto se preparó usando la misma metodología que en el ejemplo 6 usando MAGPI (60 g) y un poliéter funcionalizado con amina (Jeffamine M-2070, 55,8 g), y un matraz de reacción de 250 ml. La estructura se confirmó usando GPC y FTIR.

20 EJEMPLO 20: Preparación de la base de chicle y el chicle

Productos químicos

25 El carbonato cálcico (CaCO₃), goma de éster, aceite vegetal hidrogenado (HVO), poliisobutileno (PIB), poli(acetato de vinilo) (PVAc), monostearato de glicerol (GMS), microcera, sorbitol líquido, sorbitol sólido, y aceite de menta, eran todos materiales de calidad alimentaria obtenidos de Gum Base Company. El cinamaldehído (98+%) se obtuvo de Fisher-Scientific, Reino Unido.

Mezclamiento del chicle y la base de chicle

30 La base de chicle tiene la composición que se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3: Receta para la fabricación de bases de chicle

Etapa	Componente	% Composición	Masa/g
1	PIB	13	1,04
	PVAc	6	0,48
	CaCO ₃	6	0,48
	Goma de éster	3,6	0,288
2	Goma de éster	5,4	0,432
	CaCO ₃	9	0,72
3	PVAc	9	0,72
	Goma de éster	9	0,72
	CaCO ₃	15	1,2
4	HVO	12	0,96
	GMS	6	0,48
	X	6	0,48
	Total	100	8

35 X es la cera microcristalina en el caso del control S3, P1 o P7. HVO = aceite vegetal hidrogenado, PVAc = poli(acetato de vinilo).

Los materiales de la base de chicle se mezclan en una micromezcladora Minilab Haake fabricada por Thermo Electron Corporation, que es una mezcladora/extrusora de laboratorio a pequeña escala. Los tornillos se ajustaron para corrotar a 80 vueltas/min.

40 Los ingredientes se mezclaron entre sí en 4 etapas, extrayéndose el chicle solo después de la etapa final. La base de chicle se mezcló a 100 °C.

El chicle se mezcló de acuerdo con la siguiente tabla

Etapa	Tiempo	Componente	Cantidad
1	15 min	37,5% de base de chicle que contiene X	3 g
		10% de sorbitol líquido	0,8 g
		17% de sorbitol en polvo	1,36 g
2	15 min	25,5% de sorbitol en polvo	2,04 g
		6% de X	0,48 g

Tabla 4: Ingredientes para el chicle

	3% de sorbitol líquido	0,24 g
	1% de aroma de cinamaldehído	0,08 ml
30 min	TOTAL	8 g

5

X es P1 o P7, cera microcristalina en el caso del control S3.

El chicle se mezcló usando el mismo equipamiento que para la base y se extruyó después de la etapa final. El chicle se mezcló a 60 °C. En la etapa 1 se premezclaron el sorbitol líquido y en polvo antes de añadirlos al chicle.

10

Los chicles se ensayaron usando el método descrito en el ejemplo de referencia C. El perfil de liberación más rápido y más alto se observó para la formulación que contenía P1. La velocidad de liberación de las formulaciones de chicle P7 era comparativamente lenta comparado con las de P1 durante el periodo entre los minutos 5 y 20. Posteriormente aumentó a un nivel por encima de P1, de modo que la cantidad de porcentaje de cinamaldehído liberado de los chicles P7 y P1 es casi idéntica al final del experimento. El control con microcera a diferencia de las formulaciones que contienen los dos polímeros, tiene una velocidad de liberación sistemáticamente menor después de 5 min; la cantidad total de cinamaldehído liberado al final del experimento es aproximadamente la mitad del de las otras dos formulaciones.

15

20

Se hizo una serie de formulaciones de chicle en una mezcladora de laboratorio usando P1, P7 o en el caso del control, microcera. La P1 era P1_d, es decir, preparada de acuerdo con el ejemplo 4, pero también sería adecuada cualquiera de P1_a-P1_c. Las muestras de chicle acabadas se masticaron en saliva artificial y la liberación de cinamaldehído, añadido como aroma, se siguió por HPLC (figura 1). La liberación más lenta se observó con el control de microcera. La liberación más alta se observó del chicle que contenía P1, observándose que la formulación que contenía P7 tenía un perfil de liberación solo ligeramente más lento.

25

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

En estos resultados, los términos “injerto” y “precursor de la cadena lateral” se usan de forma intercambiable. Las cadenas principales de cada uno de los polímeros sintetizados derivan de poliisopreno al que se ha injertado anhídrido maleico. El nivel de injerto de MA típicamente es aproximadamente 1,0% en moles en el PIP-g-MA LIR-403 usado para demostrar el concepto. En PIP-g-MaMme el mismo nivel era 2,7% en moles del éster monometílico monoácido del MA. El nivel de injerto depende del grado de funcionalización del poliisopreno. Por ejemplo, en P1 el número de injertos por cadena en general es entre 1 y 7, mientras que en P2 es entre 1 y 10.

35

La tabla 5 lista una serie de polímeros sintetizados a partir de PIP-g-MA o PIP-g-MaMme y Jeffamine M-1000 y M-2070.

40

Tabla 5: Propiedades de los copolímeros de injerto sintetizados a partir de Jeffamines. M_n = peso molecular medio numérico, PDI = índice de polidispersidad; ambos determinados por GPC.

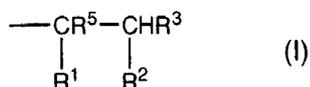
Polímero	Cadena principal	Injerto	Relación de injerto a grupo funcional	M_n (g.mol ⁻¹)	PDI
P2 _a	LIR-403	M1000	1 a 1	24600	1,18
P3 _c	LIR-403	M1000	2 a 1	23200	1,16
P4	LIR-403	M1000	2,8 a 1	22400	1,16
P5	LIR-403	M2070	0,5 a 1	21710	1,19
P6	LIR-403	M2070	1 a 1	23850	1,16
P7	LIR-403	M2070	2 a 1	25120	1,15

P8	LIR-403	M2070	2,8 a 1	31340	1,19
P9	LIR-410	M1000	1 a 1	22750	1,20
P10	LIR-410	M2070	1 a 1	25930	1,16
P11	MAGPI	M1000	2 a 1	13630	1,77
P12	MAGPI	M2070	2 a 1	19530	1,67

La relación de injerto a anhídrido maleico se puede variar fácilmente para lograr diferentes cargas del injerto en la cadena principal y por lo tanto diferentes propiedades en el material polimérico resultante. Los materiales poliméricos con un grado más alto de injerto tendrán tendencia a ser más hidrófilos y es probable que sean más fáciles de dispersar o disolver en agua. El grado de injerto en todos los casos se confirmó por FT-IR, aquí se siguió la desaparición de los picos a 1790 a 1830 cm^{-1} del anhídrido maleico. Se usó la GPC para determinar la distribución de pesos moleculares de los productos resultantes y la cantidad de injerto de poliéter-amina libre. Para la comparación, en la figura 1 se representan los cromatogramas de GPC de muestras sintetizadas usando el poliéter funcionalizado con hidroxilo, en particular el metoxi-polietilenglicol. Se observan dos picos, uno del material copolimérico de injerto, y el otro del injerto de poliéter libre a tiempos de retención más altos (que corresponden a un peso molecular menor). Las figuras 2-5 representan el barrido de GPC de las muestras de polímeros sintetizados usando los poliéteres funcionalizados con amina. Como será evidente a partir de los datos, a diferencia del caso con los polímeros funcionalizados con hidroxilo, las aminas han reaccionado de forma eficaz con los grupos anhídrido maleico, dejando muy poco injerto libre. Esto significa que es necesario añadir una menor cantidad de injerto a la reacción para lograr el mismo grado de injerto, y el método es por consiguiente más eficaz que cuando se usa MPEG. Alternativamente, se puede aumentar el grado de injerto con poliéter funcionalizado con amina más allá de los que es posible usando MPEG. Si se desea también se puede usar un exceso de Jeffamine (por ejemplo P4 y P8) para aumentar la probabilidad de que se consuman todos los grupos anhídrido y/o ácido maleico. Salvo que se elimine por purificación, esto conducirá inevitablemente a un material con un porcentaje mayor de injerto libre en su composición. Por lo tanto, se prefiere usar solo un pequeño exceso de injerto, y se prefiere en mayor medida usar una cantidad estequiométrica. Se observó ligeramente menos injerto libre en los casos en los que se usó el poliéter-amina de peso molecular menor. Esto se debe a la tendencia de los polímeros de menor peso molecular a reaccionar más rápido que las especies de peso molecular mayor, y esta tendencia se observó también con los PEGS funcionalizados con hidroxilo.

REIVINDICACIONES

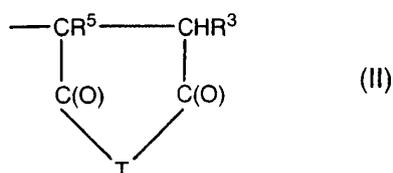
1. Una base de chicle que comprende un material polimérico anfifílico que comprende una cadena principal de carbono-carbono, de cadena lineal o ramificada, y una multiplicidad de cadenas laterales unidas a la cadena principal, en la que las cadenas laterales tienen la fórmula (I)



- en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente, H, $-\text{C}(\text{O})\text{WR}^4$ o $-\text{C}(\text{O})\text{Q}$; con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 es el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{Q}$;

en los que W es O o NR^4 ; y Q es un grupo de fórmula $-\text{NR}^4-\text{Y}-\text{X}^1\text{P}$;

- o R^1 y R^2 juntos forman una estructura cíclica junto con los átomos de carbono a los que están unidos, de fórmula (II)



R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

- T es un grupo de fórmula $-\text{N}-\text{Y}-\text{X}^1\text{P}$;

en el que X^1 es O, S, $(\text{CH}_2)_n$, NR^4 o está ausente; en el que n es 1-6;

P es H; e

Y es un grupo polimérico hidrófilo que es poli(óxido de alquileno), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), poli(sulfonato de estireno) o poli(ácido acrílico).

2. Una base de chicle de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el grupo polimérico hidrófilo Y es un poli(óxido de alquileno).

3. Una base de chicle de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el poli(óxido de alquileno) tiene la fórmula general $(\text{ZO})_b$, en la que Z es un grupo alquileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y b es un número entero en el intervalo de 1 a 125.

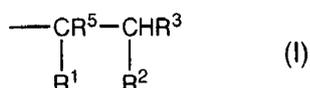
4. Una base de chicle de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el poli(óxido de alquileno) es un copolímero de bloques aleatorio, estadístico, alternante o de bloques, o una combinación de dos de estos, de dos o más unidades de monómero ZO, en el que cada Z es, independientemente un grupo alquileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

5. Una base de chicle de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la cadena principal de dicho material polimérico deriva de un homopolímero de un monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado, o de un copolímero de dos o más monómeros de hidrocarburo etilénicamente insaturado polimerizable, y las cadenas laterales son hidrófilas.

6. Una base de chicle de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cadena principal de polímero de carbono-carbono deriva de un homopolímero de un monómero de hidrocarburo etilénicamente insaturado polimerizable, que contiene 4 ó 5 átomos de carbono.

7. Una base de chicle de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cadena principal de polímero de carbono-carbono deriva de un homopolímero de isobutileno, butadieno o isopreno.

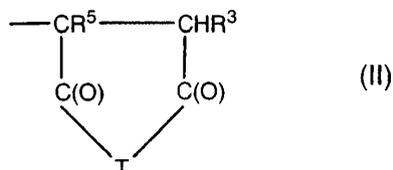
8. Una composición de chicle que comprende un material polimérico anfifílico que comprende una cadena principal de carbono-carbono de cadena lineal o ramificada y una multiplicidad de cadenas laterales unidas a la cadena principal, en la que las cadenas laterales tienen la fórmula (I)



en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente, H, $-C(O)WR^4$ o $-C(O)Q$; con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 es el grupo $-C(O)Q$;

5 W es O o NR^4 ; y Q es un grupo de fórmula $-NR^4-Y-X^1P$;

o R^1 y R^2 juntos forman una estructura cíclica junto con los átomos de carbono a los que están unidos, de fórmula (II)



10 R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

T es un grupo de fórmula $-N-Y-X^1P$;

15 en el que X^1 es O, S, $(CH_2)_n$, NR^4 o está ausente; en el que n es 1-6;

P es H; e

20 Y es un grupo polimérico hidrófilo que es un poli(óxido de alquileo), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), poli(sulfonato de estireno) o poli(ácido acrílico);

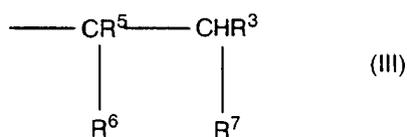
y uno o más agentes edulcorantes o de sabor.

25 9. Una composición de chicle de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende la base de chicle como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

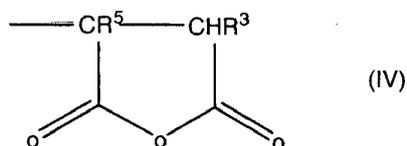
10. Una composición de chicle de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, que además comprende un medicamento.

30 11. Un material polimérico anfífilo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la cadena principal de carbono-carbono deriva de un homopolímero de isopreno, y en la fórmula (I) o (II) X^1 es $(CH_2)_n$ o está ausente; y P es H.

35 12. Un método para hacer el material polimérico anfífilo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los precursores de la cadena principal comprenden unidades colgantes de fórmula general (III)



40 en la que R^3 es H o alquilo C_{1-6} , R^5 es H o alquilo C_{1-6} y R^6 y R^7 son H o un grupo acilante, con la condición de que al menos uno de R^6 y R^7 sea un grupo acilante, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo de fórmula (IV):



45 se hacen reaccionar con precursores de la cadena lateral de fórmula general (V) en una mezcla de reacción

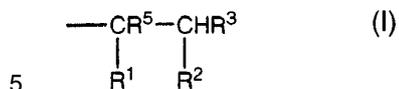


en la que X^1 se selecciona de $(CH_2)_n$ o está ausente; en el que n es 1-6;

50 y R^4 es H o alquilo C_{1-6} ; e

Y es un grupo polimérico hidrófilo que es un poli(óxido de alquileo), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), poli(sulfonato de estireno) o poli(ácido acrílico);

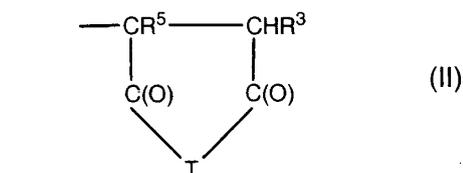
en el que en el método, el grupo amina HR^4N en el compuesto de fórmula (V) reacciona con las unidades de fórmula general (III) o (IV) para dar el material polimérico anfifílico con las cadenas laterales de fórmula general (1)



en la que R^1 es H, $-C(O)WR^4$ o $-C(O)Q$; y R^2 es H, $-C(O)WR^4$ o $-C(O)Q$; con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 es el grupo $-C(O)Q$;

10 en los que W es O o NR^4 ; y Q es un grupo de fórmula $-NR^4-Y-X^1P$;

o R^1 y R^2 juntos forman una estructura cíclica junto con los átomos de carbono a los que están unidos, de fórmula (II)



en la que T es un grupo de fórmula $-N-Y-X^1P$; y P es H.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que no se usa disolvente.

20 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los precursores de la cadena principal y cadena lateral se disuelven en un disolvente orgánico durante la reacción.

15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que se añade un catalizador ácido o base a la mezcla de reacción.

25 16. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en el que cualesquiera grupos acilantes que no han reaccionado con los precursores de la cadena lateral se hacen reaccionar con una sal de sodio o potasio.

Figura 1

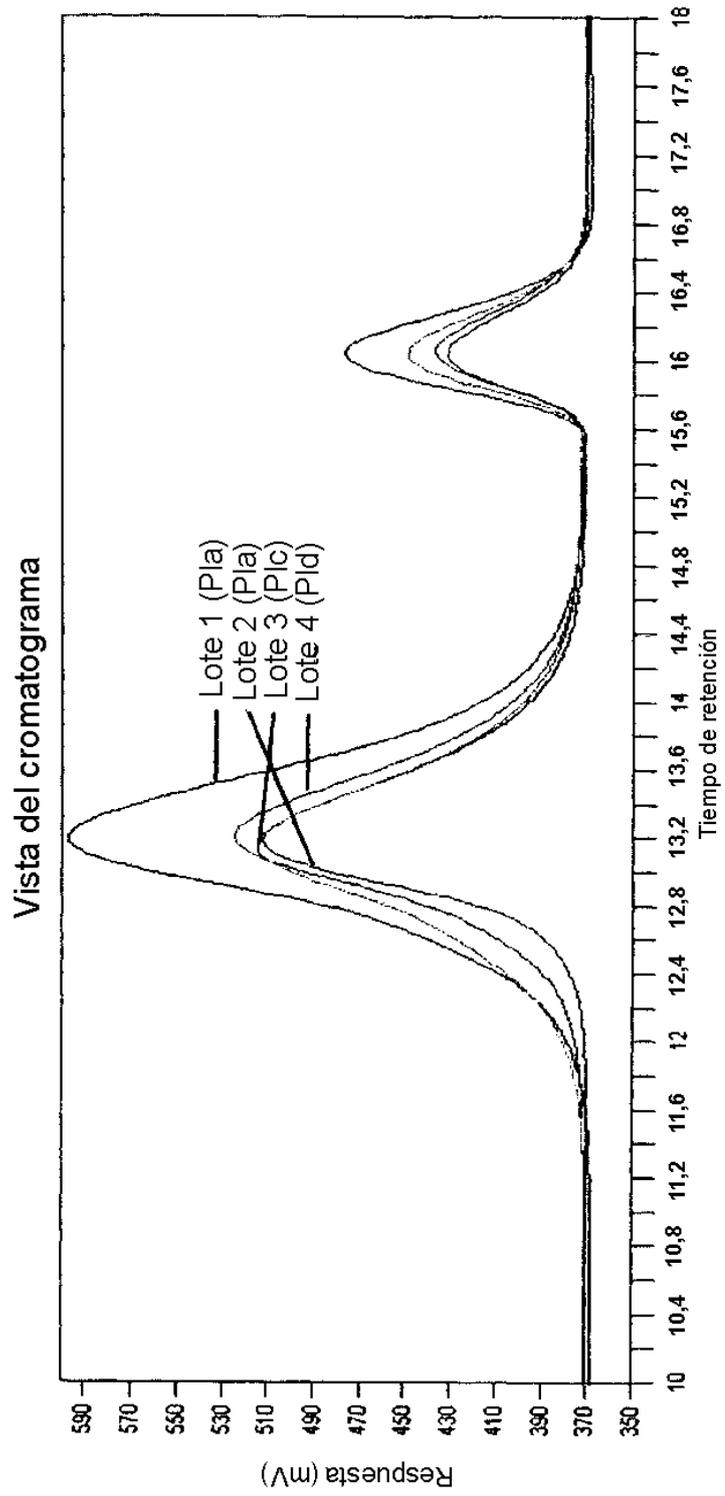


Figura 2

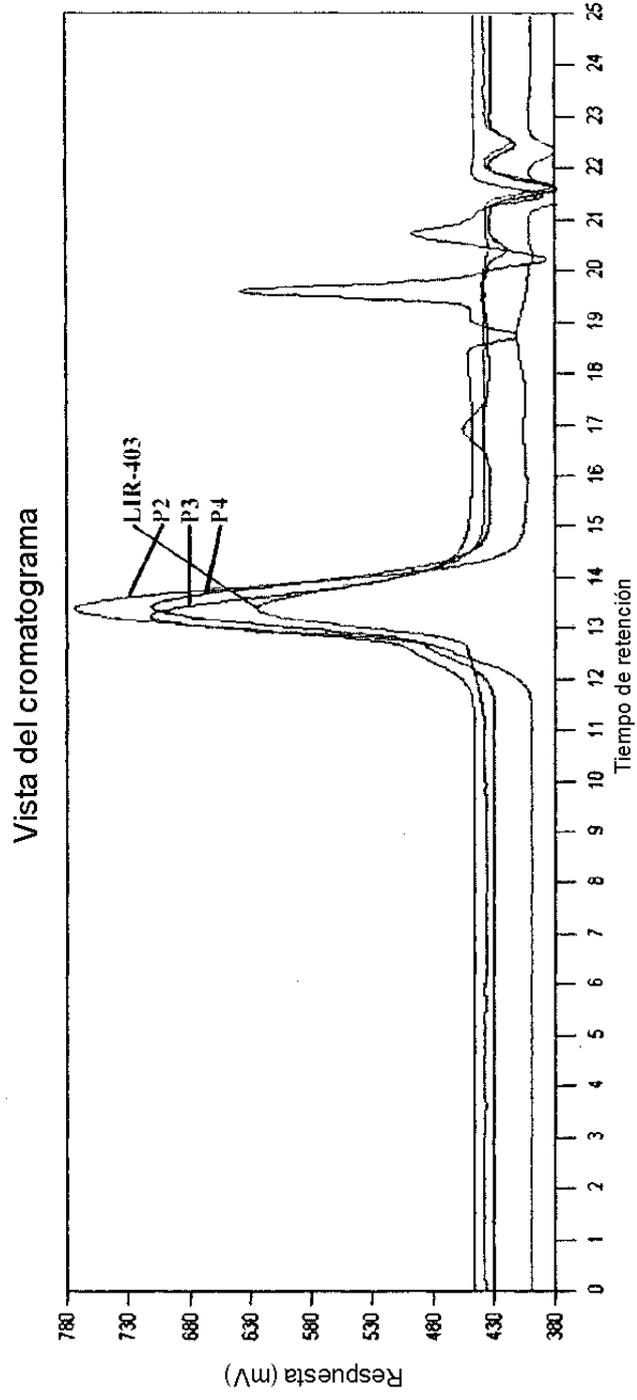


Figura 3

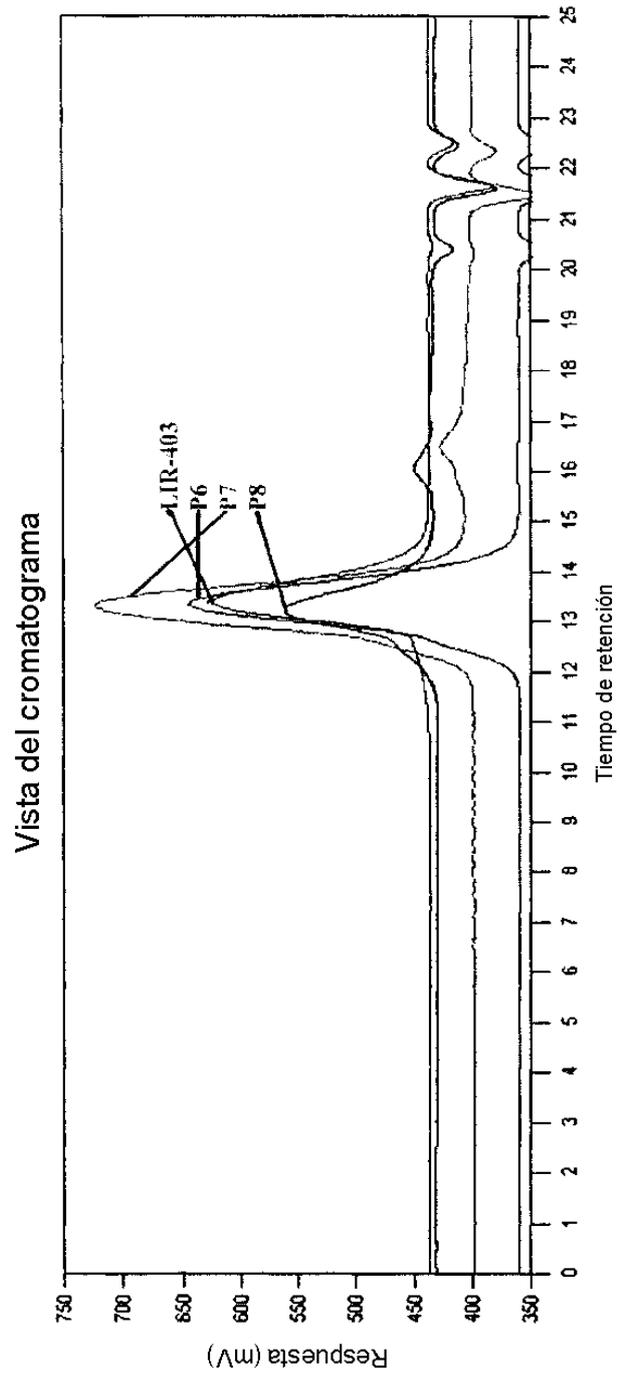


Figura 4

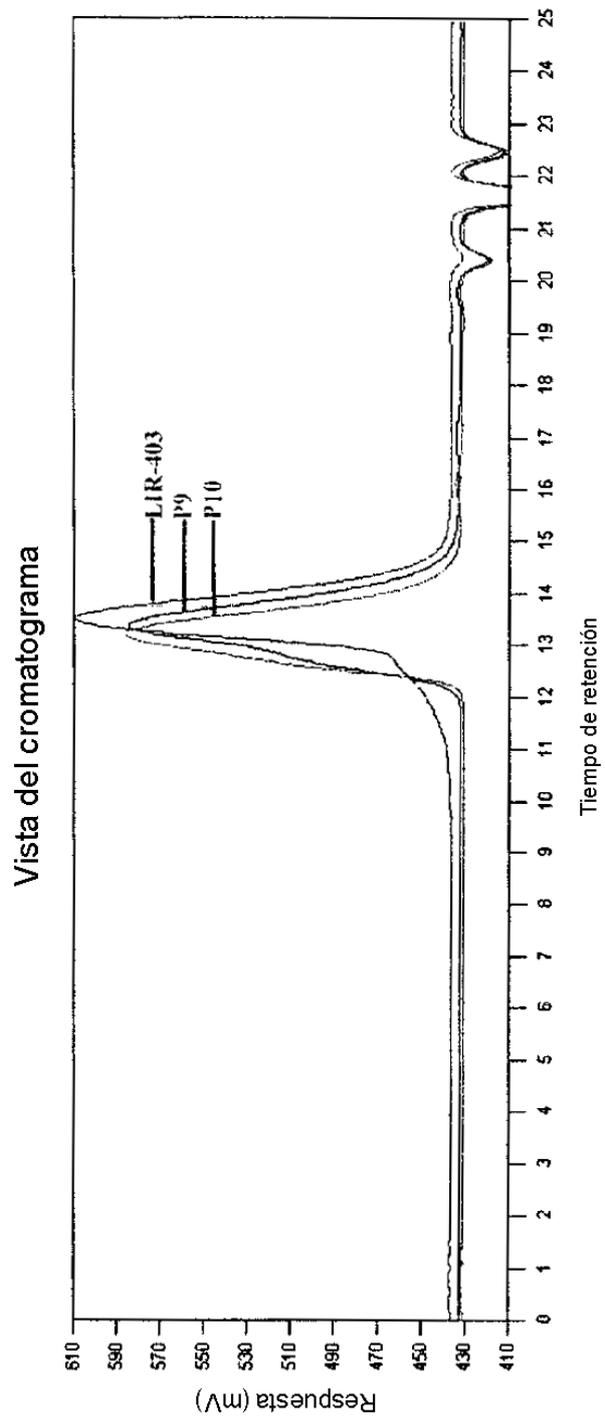


Figura 5

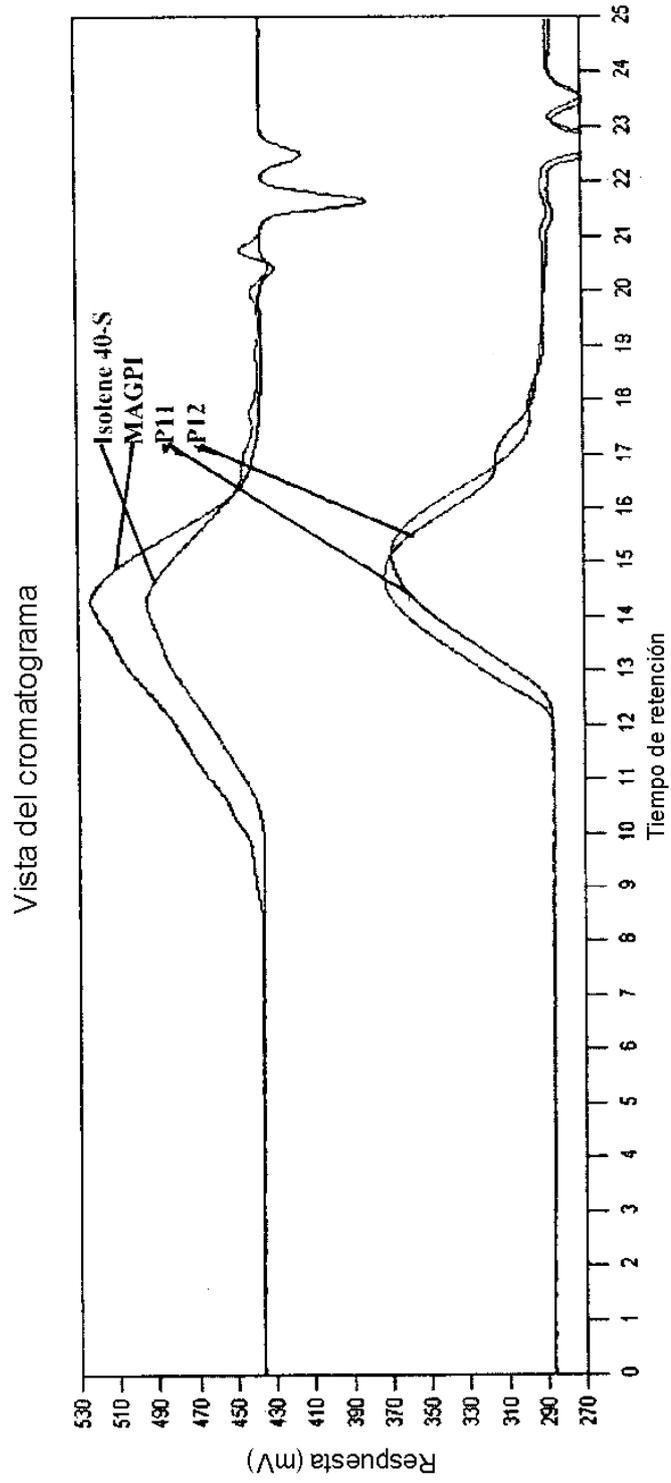


Figura 6

