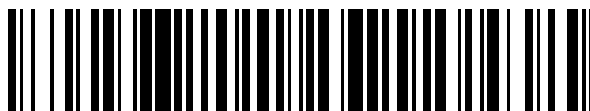


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 426**

51 Int. Cl.:

C08F 216/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 06754224 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1910433**

54 Título: **Polímero hidrófilo reticulado**

30 Prioridad:

02.06.2006 WO PCT/EP2006/005296
03.08.2005 EP 05016846

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2015

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE

72 Inventor/es:

JOHNCK, MATTHIAS y
SABROWSKI, ECKHARD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 528 426 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

Polímero hidrófilo reticulado

5 La presente invención hace referencia a un polímero hidrófilo reticulado, preferentemente en forma de partículas porosas, así como a su producción y utilización. El polímero acorde a la invención se genera a partir de vinil éteres hidrófilos formadores de cadenas y de compuestos reticulantes de N,N'-divinilo, preferentemente de compuestos heterocíclicos de N,N'-divinilo.

Los materiales soporte hidrófilos, de polímeros reticulados, se utilizan con frecuencia en áreas como la cromatografía, la síntesis en fase sólida o la catálisis. En especial para la utilización como material soporte en la cromatografía, los polímeros de este tipo deben presentar las siguientes propiedades:

10 - Los materiales deben ser lo suficientemente hidrófilos para que en particular sea posible emplearlos en la biocromatografía

- En caso necesario, los materiales deben poder ser modificados con efectores de separación para que sus propiedades de separación puedan ser adaptadas al respectivo problema de separación

- El polímero debe ser hidrolíticamente estable en forma suficiente

15 - En particular para aplicaciones en el área de la cromatografía líquida de alta resolución, el material debe presentar una estabilidad de presión-flujo suficiente

- Los materiales deben poseer un tamaño de los poros suficiente

Además, los polímeros de esta clase deben poder ser producidos y reproducidos del modo más sencillo posible.

20 En la solicitud WO 03/104294 se revela un éter de polivinilo, en particular para ser utilizado en la síntesis en fase sólida. Los polímeros descritos muestran mayormente una resistencia al inflado muy elevada.

En las solicitudes DE 37 14 276 y DE 3344912 se revelan polímeros reticulados a base de acetatos de vinilo. Para generar un polímero hidrófilo, los grupos acetato deben ser saponificados posteriormente.

25 En la solicitud WO 9513861 se revelan éteres de polivinilo para fines de separación, los cuales se producen a través de polimerización catiónica. La polimerización catiónica descrita debe realizarse en combinación con una costosa química de grupos de protección.

En la solicitud EP 0 266 503 se revelan polimerizados reticulados que se producen mediante polimerización de suspensión a partir de monómeros que contienen grupos epóxido. Los polímeros que se originan, los cuales contienen grupos epóxido, pueden ser usados para inmovilizar sustancias biológicamente activas.

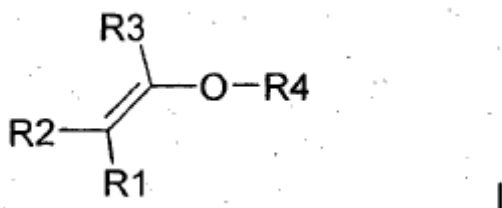
30 En la solicitud EP 0 482 339 se revela un copolímero a base de monómeros de alilo. En particular el copolímero que se basa en EP 0 482 339, a partir de 1,2,-dihidroxi-3-alliloxi-propano y N, N'-metilenobisacrilamida, el cual se adquiere en el comercio bajo el nombre FractoPrep® (de la empresa Merck KGaA, Alemania), muestra buenas propiedades para la biocromatografía en cuanto a la hidrofilia, la estabilidad hidrolítica y la estabilidad de presión - flujo. Sin embargo, la desventaja de este material reside en el costoso procedimiento de fabricación mediante polimerización de suspensión inversa.

35 Por tanto, el objeto de la presente invención consistió en proporcionar un material soporte hidrófilo de polímeros que cumpliera con las exigencias mencionadas con respecto a porosidad, hidrofilia, estabilidad hidrolítica y estabilidad de presión-flujo, y que además pudiera ser producido de forma sencilla.

40 Se descubrió que a través de la copolimerización de alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila con compuestos de N,N'-divinilo, preferentemente heterocíclicos, pueden producirse polímeros hidrófilos con buenas propiedades, en especial para la biocromatografía. De manera preferente los polímeros se producen mediante polimerización de suspensión.

Por tanto, es objeto de la presente invención un polímero hidrófilo reticulado en base a un copolímero a partir de

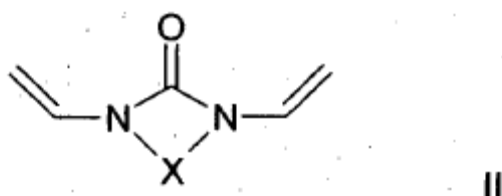
a) al menos un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila



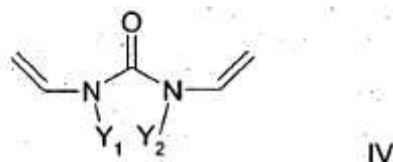
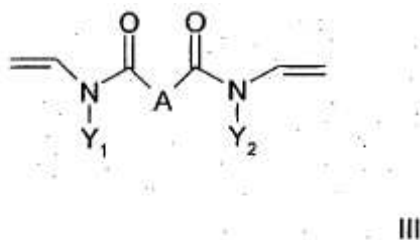
donde R1, R2, R3, independientemente el uno del otro, pueden ser H o alquilo C1 a C6, preferentemente H o -CH₃ y R4 es un radical que porta al menos un grupo hidroxilo y

b)

5 al menos un agente de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV,



10 donde X es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, preferentemente con 2 ó 3 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes y que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH-(C1-C8)-alquilo, N-(C1-C8)-alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-aquilo-OH y



donde Y1 e Y2, en las fórmulas III y IV, independientemente el uno del otro, son

15 alquilo C1 a C10 o cicloalquilo, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH,

20 o arilo C6 a C18, donde uno o varios H en el sistema arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo, C1-C6-alcoxi o C1-C6- alquilo-OH y

donde A es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, preferentemente con 2 ó 3 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH.

Por lo general, en la fórmula I R4 es un radical alquilo, un radical cicloalifático o un radical arilo que porta al menos un grupo hidroxilo.

En una forma de ejecución preferente, en la fórmula I R4 es

un radical alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificado, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH y donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical alquilo C1 a C10 o en un sustituyente,

o un radical cicloalifático, por lo general con 5 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H del radical cicloalifático, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el anillo cicloalifático o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

un radical arilo C6 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical arilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

un radical heteroarilo C5 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical heteroarilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical heteroarilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente.

En una forma de ejecución especialmente preferente, en la fórmula I R4 es un radical alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificado, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, S, SO₂ o NH, y/o donde uno o varios átomos de H, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, y donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical alquilo C1 a C10 o en un sustituyente,

o un radical cicloalifático, por lo general con 5 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H del radical cicloalifático, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el anillo cicloalifático o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

un radical arilo C6 a C14, donde uno o varios átomos de H en el radical arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical arilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o un radical heteroarilo, en donde como heteroátomo se encuentra presente al menos un átomo de N y donde uno o varios átomos de H en el radical heteroarilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, alcoxi C1-C6 o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical heteroarilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente.

En una forma de ejecución preferente, como alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se utiliza un compuesto de la fórmula, en donde R4 es un radical que porta un grupo hidroxilo.

En una forma de ejecución especialmente preferente, como alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se utiliza éter monovinílico de 1,2-etandiol, éter monovinílico de 1,3-propandiol, éter monovinílico de 1,4-butanodiol, éter monovinílico de 1,5-pentandiol, éter monovinílico de 1,6-hexandiol o éter monovinílico de dietilenglicol y como éter vinílico cicloalifático se utiliza éter monovinílico de ciclohexano dimetanol.

En otra forma de ejecución preferente, como agente de reticulación se utiliza divinil etileno urea (1,3-divinilimidazolin-2-ona) o divinil propileno urea (1,3-divinil-tetrahidropirimidin-2-ona).

En otra forma de ejecución preferente el polímero es poroso, con un tamaño de los poros de entre 2 y 200 nm.

En otra forma de ejecución el polímero se presenta en forma de partículas con un diámetro de entre 3 y 300 µm.

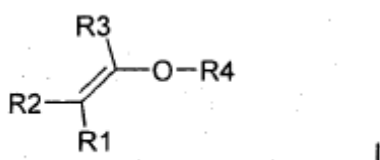
En otra forma de ejecución el polímero ha sido derivatizado con efectores de separación.

5 En una forma de ejecución preferente el polímero ha sido derivatizado con estructuras que fueron fijadas en el polímero a través de polimerización por injerto.

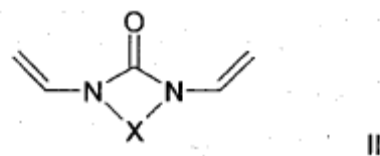
En una forma de ejecución preferente el polímero ha sido derivatizado con estructuras que fueron fijadas en el polímero a través de polimerización por injerto con catálisis de cerio(IV).

En una forma de ejecución especialmente preferente las estructuras son copolímeros que fueron producidos a partir de dos o más monómeros diferentes.

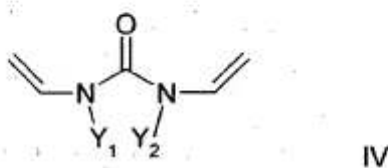
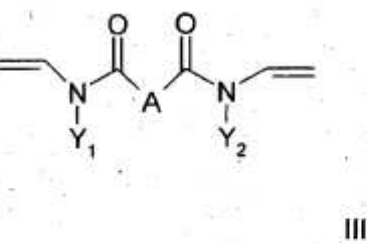
10 Es objeto de la presente invención también un procedimiento para producir polímeros, caracterizado porque se copolimerizan al menos un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila y al menos un agente de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV,



15 donde R1, R2, R3, independientemente unos de otros, pueden ser H o alquilo C1 a C6, preferentemente H o -CH₃, y R4 es un radical que porta al menos un grupo hidroxilo, y



20 donde X es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, preferentemente con 2 ó 3 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes y que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH-C1-C8-alquilo, N-C1-C8-alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-aquilo-OH y



donde Y1 e Y2, en las fórmulas III y IV, independientemente el uno del otro, son

alquilo C1 a C10 o cicloalquilo, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH,

5 o arilo C6 a C18, donde uno o varios H en el sistema arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, y

10 donde A es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, preferentemente con 2 ó 3 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH.

En una forma de ejecución preferente, en la fórmula I R4 es

15 un radical alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificado, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH y donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical alquilo C1 a C10 o en un sustituyente,

20 o un radical cicloalifático, por lo general con 5 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H del radical cicloalifático, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el anillo cicloalifático o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

25 un radical arilo C6 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical arilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

30 un radical heteroarilo C5 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical heteroarilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical heteroarilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente.

En una forma de ejecución preferente se realiza una polimerización por suspensión de radical libre.

35 En una forma de ejecución especialmente preferente se realiza una polimerización por suspensión de radical libre en agua como medio de suspensión en presencia de al menos un estabilizador de suspensión y de forma opcional de otros aditivos, preferentemente sales inorgánicas y compuestos tensoactivos.

En una forma de ejecución la temperatura durante la polimerización se ubica entre 40 y 100° C.

En una forma de ejecución preferente los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila y los agentes de reticulación se utilizan en una relación de masa de entre 10:90 y 80:20.

40 En una forma de ejecución preferente la polimerización se efectúa mediante la adición de uno o más agentes porógenos.

También es objeto de la presente invención una columna de cromatografía, un tubo capilar, un cartucho, un depósito de agitación o un reactor que contiene un polímero acorde a la invención como sorbente o material soporte.

45 Es objeto de la presente invención además la utilización de un polímero hidrófilo reticulado acorde a la invención como sorbente en la cromatografía, como material soporte para inmovilizar biológicamente o catalíticamente sustancias activas o como material soporte para una síntesis en fase sólida.

También son objeto de la presente invención los polímeros que pueden obtenerse a través del procedimiento acorde a la invención.

En las reivindicaciones se revelan otras combinaciones y formas de ejecución preferentes.

La ilustración 1 muestra el comportamiento de retención del polímero acorde a la invención al suministrar proteínas. En el ejemplo 2 se encuentra información más detallada.

5 La ilustración 2 muestra los coeficientes de distribución K_d , determinados de forma experimental, de dextranos con pesos moleculares diferentes. En el ejemplo 3 se encuentra información más detallada.

La ilustración 3 muestra la estabilidad de almacenamiento de un polímero acorde a la invención en sosa cáustica diluida. En el ejemplo 4 se encuentra información más detallada.

La ilustración 4 muestra la separación de una mezcla de proteínas en un polímero acorde a la invención provisto de efectores de separación catiónicos. En el ejemplo 5 se encuentra información más detallada.

10 La ilustración 5 muestra el comportamiento de presión-flujo del polímero acorde a la invención en una columna de cromatografía.

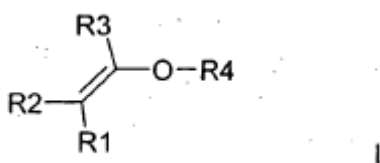
De acuerdo con la invención, el término "radical cicloalifático" significa un radical saturado de hidrocarburo, en donde todas o al menos una parte de las unidades de hidrocarburo forman parte de una estructura cíclica.

15 De acuerdo con la invención, $N(C1-C8)alquilo_2$ significa nitrógeno sustituido al menos por dos radicales alquilo. Los dos radicales alquilo, de forma independiente el uno del otro, presentan de 1 a 8 átomos de C en forma de una cadena recta o ramificada.

20 De acuerdo con la invención, un radical heteroarilo es un radical al menos parcialmente aromático que se diferencia de un radical arilo en que uno o más átomos de C no adyacentes están reemplazados por N, S u O. Para el experto es claro que debido a las valencias los heteroátomos pueden ser sustituidos eventualmente por ejemplo con H, alquilo C1-C6 o C1-C6- alquilo-OH.

El polímero acorde a la invención consiste en un polímero hidrófilo reticulado basado en un copolímero al menos a partir de

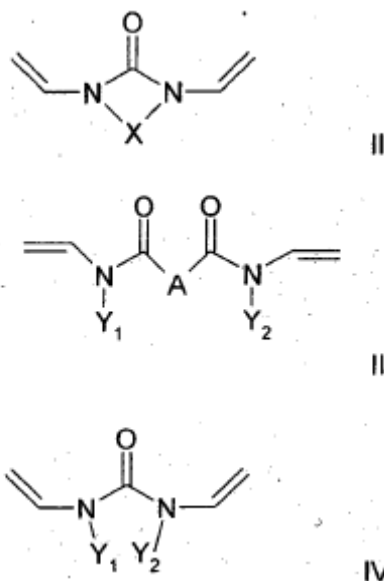
a) al menos un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila



25 donde los radicales R1, R2, R3 y R4 poseen los significados antes mencionados, y

b)

al menos un agente de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV,



donde los sustituyentes X, A, Y1 y Y2 poseen los significados antes mencionados.

5 Esto significa que el polímero se origina a través de la copolimerización de al menos un compuesto del grupo de los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila según la fórmula I y de al menos un compuesto del grupo de los agentes de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV. De manera preferente se utiliza sólo un compuesto del grupo de los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila según la fórmula I y un compuesto del grupo de los agentes de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV. Sin embargo pueden utilizarse también uno o varios compuestos del grupo de los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila según la fórmula I y/o uno o varios compuestos del grupo de los agentes de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV. A la mezcla de polimerización pueden agregarse además otros compuestos polimerizables que se incorporan a la estructura del polímero. Por lo general éstos son compuestos con al menos un enlace doble polimerizable.

De manera preferente se utiliza sólo un compuesto del grupo de los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila según la fórmula I y un compuesto del grupo de los agentes de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV.

15 En una forma de ejecución preferente, como alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se utiliza un compuesto según la fórmula I, en donde R4 es un radical que porta un grupo hidroxilo.

20 En una forma de ejecución especialmente preferente, como alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se utiliza éter monovinílico de 1,2-etandiol, éter monovinílico de 1,3-propandiol, éter monovinílico de 1,4-butanodiol, éter monovinílico de 1,5-pentandiol, éter monovinílico de 1,8-hexandiol o éter monovinílico de dietilenglicol y como éter vinílico cicloalifático se utiliza éter monovinílico de ciclohexano dimetanol, de forma especialmente preferente éter monovinílico de 1,4-butanodiol, éter monovinílico de 1,5-pentandiol, éter monovinílico de dietilenglicol o éter monovinílico de ciclohexano dimetanol.

Como agentes de reticulación se utilizan preferentemente compuestos de la fórmula II. Preferentemente se utiliza divinil propileno urea (1,3-divinil-tetrahidropirimidin-2-ona) o de forma especialmente preferente divinil etileno urea (1,3-divinilimidazolin-2-ona).

25 La parte del alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila en el peso del polímero se ubica por lo general entre 1 % (del peso) y 90 % (del peso) o asciende a una parte en peso máxima del alquil vinil éter que corresponde a una relación molar de 2:1, referido a un agente de reticulación bifuncional, en el caso de que el alquil vinil éter no homopolimerice. De manera preferente, la parte del alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se ubica entre 10 y 80 % (% en peso), de forma especialmente preferente entre 35 y 60 %. De acuerdo con esto, la parte del agente de reticulación se ubica entre 10 y 99 (% en peso), preferentemente entre 20 y 90%, de forma especialmente preferente entre 40 y 65%.

35 En cuanto a la técnica del procedimiento, la ejecución de la copolimerización de compuestos insaturados es conocida por el experto. Para ello se realiza una polimerización de radicales. De manera preferente se realiza una polimerización de suspensión iniciada por radicales, conocida también como polimerización en perla. Las descripciones de cómo se realiza una polimerización de este tipo se encuentran por ejemplo en las solicitudes EP 1179732 A2 (descripción general, página 4, líneas 18 a 26, y página 5, línea 3 hasta la página 6, línea 9, así como

en especial el ejemplo 1) o EP 0006199 B1 (descripción general, página 3, línea 19 hasta página 4, línea 13, así como en especial el ejemplo 1). Dependiendo del comportamiento de solución de los monómeros, en el caso de monómeros insolubles en agua o poco solubles, denominados también como aceites, en una ejecución particularmente sencilla se realiza una polimerización de suspensión de aceite en agua (polimerización de fases normal). Por el contrario, en el caso de monómeros solubles en agua éstos se disuelven en agua, se suspenden en un disolvente orgánico que no pueda mezclarse con agua o sólo pueda mezclarse de forma mínima, y se polimerizan (polimerización inversa).

Se ha comprobado que en particular al utilizar divinil etileno urea o divinil propileno urea en combinación con los alquil vinil éteres preferentes sustituidos de forma hidrófila, como por ejemplo éter monovinílico de 1,4-butanodiol, éter monovinílico de 1,5-pentandiol, éter monovinílico de dietilenglicol o éter monovinílico de ciclohexano dimetanol, puede realizarse una polimerización de suspensión (de fases normal). Esto brinda la ventaja de un procedimiento de producción muy sencillo para los polímeros acordes a la invención, ya que el polímero hidrófilo se obtiene en un único paso de reacción, sin tener que realizar la costosa polimerización de suspensión inversa. Otra gran ventaja del alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila, acorde a la invención, reside en el hecho de que para generar un polímero hidrófilo no debe realizarse ningún paso de hidrólisis posterior. Más bien, a través de la utilización de los éteres de vinilo que contienen grupos hidroxilo como educto se origina directamente un polímero que contiene grupos hidroxilo.

La polimerización de suspensión se realiza de modo conocido. En la polimerización de suspensión de fases normal se utiliza por lo general agua como medio de suspensión.

De manera conocida, al medio de suspensión se pueden agregar uno o varios estabilizadores y/o uno o varios compuestos tensioactivos.

Como estabilizadores pueden utilizarse una pluralidad de compuestos macromoleculares solubles en agua o también compuestos inorgánicos finamente dispersados.

Son ejemplos de estabilizadores macromoleculares la polivinil pirrolidona, los poliácridatos, policarboxilatos, la poliácridamida, el polivinil alcohol, la hidroxil alquil celulosa, la metil celulosa o los polietilenglicoles. De manera preferente se utilizan polivinil alcoholes.

Como compuestos inorgánicos pueden utilizarse por ejemplo fosfato de calcio o hidróxido de magnesio como estabilizadores.

Asimismo, a la fase acuosa se pueden agregar sales, líquidos iónicos o sustancias tampón, como por ejemplo Na_2HPO_4 y NaH_2PO_4 .

Se consideran como compuestos tensioactivos adecuados en particular los agentes surfactantes aniónicos y no iónicos, como los etoxilatos de alcoholes de cadena larga, los mono-, di- y tri- alquifenoles etoxilados, las sales alcalinas y de amonio de ácidos alquilsulfónicos o ácidos arilsulfónicos C_{12} - C_{18} .

Para realizar la polimerización acorde a la invención, la fase orgánica, denominada también fase oleosa, se suspende en la fase acuosa. Después del inicio y de la ejecución de la polimerización por lo general el polímero puede ser separado por filtración o puede ser separado de otro modo de la mezcla de reacción. Los residuos de los disolventes o de otros aditivos pueden separarse a través del lavado con disolventes adecuados o por ejemplo a través de una destilación con vapor de agua.

En una forma de ejecución, junto con los monómeros la fase oleosa contiene disolvente inerte (porógenos) para regular el tamaño deseado de los poros

Se consideran como disolventes orgánicos (porógenos) adecuados por ejemplo los hidrocarburos alifáticos (C_6 - C_{18}), como por ejemplo hexano, dodecano o mezclas de gasolina, compuestos cicloalifáticos como ciclohexano, hidrocarburos aromáticos como tolueno, etil bencenos o xilenos, o alcoholes como alcoholes alifáticos C_4 - C_{12} , por ejemplo heptanol, dodecanol, ciclohexanol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles con diferente masa molar o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, como acetato de butilo o propionato de propilo, o ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, como benzoato de propilo, o ésteres como acetato de butilglicol o triacetato de glicerina, o éteres como di-n-butil éter, di-n-amil éter, difenil éter, etilenglicol monofenil éter y etilenglicol dietil éter.

Estos disolventes pueden utilizarse de forma individual o como la mezcla de dos o más disolventes. Pueden actuar como agentes soplantes o como agentes de precipitación para los polímeros, influenciando de este modo la porosidad.

En los polímeros acordes a la invención son ejemplos de agentes soplantes los alcoholes bajos, los ésteres alifáticos o los hidrocarburos aromáticos como el tolueno.

5 Son ejemplos de agentes de precipitación los hidrocarburos alifáticos, como el dodecano o las mezclas de gasolina. La porosidad de los polímeros puede determinarse a través de la clase y la cantidad de disolvente en combinación con el grado de reticulación del polímero.

Por lo general, a la fase orgánica se agregan además uno o varios iniciadores que actúan de forma radical.

10 Son ejemplos de iniciadores radicales los peróxidos orgánicos, como el di-terc-butilperóxido, dibenzoilperóxido, bis(ometilbenzoil) peróxido, terc.-butil hidroperóxido, hidroperóxido de cumeno, di-iso-propil peróxido dicarbonato, peróxido de ciclohexanona, o azocompuestos alifáticos como α , α' -azo-ácido diiso butanoico nitrilo, azobis-ciano ácido valérico, 1,1'-azo ciclohexano-1,1'-ácido dicarboxílico nitrilo o azodicarbonamida. Se considera preferente el α , α' -azo-ácido diiso butanoico nitrilo.

También los iniciadores que pueden ser activados mediante radiación, por ejemplo radiación UV, pueden ser utilizados de acuerdo con la invención como iniciadores radicales.

15 Las proporciones de las fases en la polimerización de suspensión por lo general pueden variar en la proporción de volumen entre 1:20 (fase oleosa con respecto a la fase acuosa) y 2:1, donde se consideran como preferentes las proporciones entre 1:5 y 1:1, y especialmente preferentes entre 1:3 y 1:1.

La proporción de disolvente orgánico con respecto al monómero se ubica por lo general entre 1:20 y 4:1, de forma preferente entre 1:5 y 3:1, de forma especialmente preferente entre 1:1 y 2,5:1.

20 La concentración del iniciador, referido a la cantidad en el monómero, se ubica por lo general entre 0,01 (del peso)% y 10 (del peso)%, preferentemente entre 0,1 y 7 (del peso) % y de forma especialmente preferente entre 0,2 y 7 (del peso)%.

La concentración de estabilizadores, referido a la cantidad de medio de suspensión, usualmente agua, se ubica entre 0,01 y 7 (del peso)%, por lo general entre 0,02 y 5 (del peso)%, de forma especialmente preferente entre 0,05 y 2,5 (del peso)%.

25 La polimerización de suspensión se realiza agitando ambas fases de forma enérgica. De manera adicional generalmente se temple durante un período de 1 a 20 horas de 20 a 100° C, de manera preferente de 40 a 100° C. Por lo general se calienta durante un período de 0,5 a 5 horas, de 40 a 100° C, y a continuación se polimeriza nuevamente varias horas a una temperatura de 70 hasta 100° C. Debe agitarse de manera permanente. Estos datos de temperatura se refieren a un sistema en donde se utiliza agua como medio de suspensión. En el caso de utilizar otros disolventes polares en lugar de agua pueden ser posibles o convenientes otros rangos de temperatura, dependiendo del punto de ebullición del disolvente.

Por lo general es ventajoso realizar la polimerización acorde a la invención en una atmósfera controlada.

35 A continuación por lo general se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se separan los disolventes orgánicos en caso de que se hayan agregado durante la polimerización, y el producto se almacena en agua, en una solución tampón o en una mezcla de agua con un disolvente orgánico como etanol.

En caso de que sea necesario el polímero puede ser regulado en cuanto a la distribución deseada del tamaño de las partículas mediante tamizado u otra forma de clasificación.

40 Si en lugar de la polimerización de suspensión de fases normal debe realizarse una polimerización de suspensión inversa o una polimerización de emulsión, entonces el experto conoce en qué forma debe ser modificada la composición de las soluciones de la reacción.

45 Igualmente, la polimerización acorde a la invención puede efectuarse de forma continua. De manera especialmente preferente, para generar las partículas se utilizan mezcladores estáticos, en particular micromezcladores o mezcladores sobre cadenas. En estos mezcladores, utilizando la energía del flujo, la distribución espacial de dos componentes a ser mezclados es influenciada por la dirección del flujo, por ejemplo a través de separación y reunificación, rotación, deformación y expansión, de manera que entre los componentes se originan grandes áreas de interfase para el intercambio de difusión, donde a través de las elevadas fuerzas de corte puede lograrse una distribución particularmente homogénea del tamaño de las partículas. Se conocen diferentes mezcladores y sus estructuras. Los sistemas de este tipo se describen por ejemplo en la solicitud EP 1177243.

- Para ejecutar las reacciones, el micromezclador es atravesado por ejemplo de forma continua con la fase acuosa con un caudal definido. A continuación, la fase oleosa es suministrada por la segunda entrada de alimentación, igualmente con un caudal definido, regulado de forma precisa. La relación de los dos caudales puede ubicarse dentro de un rango amplio y se orienta según el tamaño deseado de las partículas, la forma y la distribución del tamaño de las partículas, la viscosidad de la fase acuosa y de la fase oleosa en función de la temperatura de reacción, así como de la cinética de la reacción y de las proporciones necesarias de los porógenos en la mezcla final para lograr una estructura adecuada de los poros. De manera preferente, la relación del caudal entre la fase acuosa y la fase oleosa se ubica entre 1:10 y 100:1, en especial entre 2:1 y 20:1. De manera preferente la suspensión que se extrae del mezclador estático se polimeriza en un reactor que funciona de manera continua.
- 5 También es posible invertir el procedimiento antes descrito. A modo de ejemplo, para la polimerización de monómeros particularmente hidrófilos éstos se suministran mediante la fase acuosa. En la solicitud EP 1177243 se indican las particularidades de la síntesis de polimerizados en perlas con la ayuda de micromezcladores.
- 10 El experto sabe además cómo influenciar el tamaño de las partículas del polímero que se produce, entre otras cosas a través de la cantidad agregada de estabilizadores de la suspensión y de compuestos tensioactivos, así como de la intensidad del agitado. Por lo general, mediante la polimerización de suspensión, dependiendo del agitador y de la velocidad de rotación, pueden generarse diámetros de las partículas de entre 3 µm y 500 µm, de forma especialmente de entre 3 µm y 300 µm. Las partículas pueden conformarse de forma irregular o preferentemente de forma esférica.
- 15 Si los polímeros acordes a la invención se producen mediante polimerización de emulsión, entonces pueden generarse por ejemplo diámetros de las partículas de entre 20 nm y 3000 nm, de manera preferente de entre 100 y 500 nm.
- 20 Los polímeros acordes a la invención pueden producirse o presentarse además en forma de membranas, fibras, fibras ahuecadas, como revestimiento o como cuerpos moldeados monolíticos. Los cuerpos moldeados monolíticos son cuerpos tridimensionales, por ejemplo en forma cilíndrica.
- 25 De la misma manera, los polímeros acordes a la invención pueden utilizarse como materiales compuestos, es decir por ejemplo como revestimiento de partículas inorgánicas o cuerpos moldeados, o en la mezcla por ejemplo con componentes inorgánicos. Un ejemplo de ello son las partículas del polímero acorde a la invención, las cuales pueden magnetizarse por sí mismas a través de la polimerización de partículas magnéticas o de un núcleo magnetizable.
- 30 De manera preferente, los polímeros acordes a la invención se presentan como partículas no porosas, o de forma especialmente preferente como partículas porosas. Dependiendo de la clase y la cantidad de disolvente porógeno utilizado, los tamaños de los poros se ubican por lo general entre 2 y 300 nm. De acuerdo con la invención el tamaño de los poros hace referencia al radio de los poros. Se consideran preferentes los tamaños o radios de los poros de entre 2 y 200 nm. En particular, cuando los polímeros acordes a la invención se presentan como cuerpos moldeados monolíticos, éstos pueden presentar también tamaños de los poros de hasta 1000 nm.
- 35 La distribución de los poros en los materiales acordes a la invención puede ser mono-, bi- u oligomodal, preferentemente mono- o bimodal.
- De manera preferente, la medición de los tamaños de los poros se efectúa mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). En el ejemplo 3, así como en la ilustración 2, se muestra un ejemplo de medición.
- 40 Los polímeros hidrófilos reticulados acordes a la invención son adecuados en particular como sorbentes en la cromatografía, como materiales soporte para inmovilizar sustancias biológicamente y/o catalíticamente activas, o como materiales soporte para síntesis en fase sólida de por ejemplo biopolímeros, como ácidos nucleicos o péptidos, o para la química combinatoria.
- 45 Los materiales acordes a la invención se caracterizan por una buena estabilidad hidrolítica, en particular en un medio básico, así como por una buena estabilidad de presión - flujo. Debido a su gran hidrofilia son además adecuados en especial para procedimientos biocromatográficos.
- En los ejemplos se indican de forma adicional datos experimentales sobre esas propiedades.
- 50 Los polímeros acordes a la invención son particularmente adecuados como sorbentes. Con este fin son llenados en columnas de cromatografía o tubos capilares de forma conocida. Del mismo modo, el polímero acorde a la invención puede ser embalado en cartuchos para ser utilizado en la cromatografía o con otros fines. Por tanto, son también objeto de la presente invención columnas de cromatografía, tubos capilares o cartuchos que contienen un polímero acorde a la invención como sorbente o material soporte.

5 Los polímeros acordes a la invención pueden ser utilizados en su forma natural, es decir sin etapas de derivatización adicionales, por ejemplo en función de la porosidad regulada para la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) o para reducir el contenido de sal de soluciones, cuando esas soluciones contienen moléculas-objetivo cuyo peso molecular se diferencia en forma significativa del peso molecular de la sal, o pueden ser provistos de una o de varias funcionalidades a través de una o más etapas de derivatización. En particular pueden ser derivatizados con efectores de separación. Esos efectores de separación pueden ser tanto iónicos o neutrales o pueden presentar una afinidad o selectividad preferentes para una o varias moléculas-objetivo.

10 El enlace covalente de los efectores de separación por lo general tiene lugar mediante los grupos funcionales que se encuentran presentes en el polímero, por ejemplo grupos hidroxilo, por ejemplo mediante la formación de una función éster o preferentemente de una función éter, de forma directa o a través de una sustancia de enlace o espaciador. En una forma de ejecución preferente la unión con el material de base tiene lugar mediante polimerización por injerto, como por ejemplo mediante una polimerización por injerto con catálisis de cerio(IV), formando un enlace C-C con el material de base.

15 Los efectores de separación son conocidos por el experto en el campo de la cromatografía. Los efectores de separación son sustituyentes que pueden ser introducidos en el material soporte ya durante la síntesis del material de base o de forma posterior, los cuales influyen en las propiedades superficiales del material soporte. En particular a través de la derivatización dirigida de materiales soporte con efectores de separación son generados materiales soporte con propiedades cromatográficas determinadas. En particular, los efectores de separación pueden presentar los siguientes grupos terminales:

20 a) un grupo iónico o ionizable, por ejemplo



en donde

R^7 y R^8 , independientemente el uno del otro, pueden ser

H, alquilo con 1-5 átomos de C,

25 y

R^9 representa alquilo con 1-5 átomos de C,

con la condición de que cuando $X = -N+R^7R^8R^9$, R^7 y R^8 no pueden ser H,

- guanidinio

- SO_3^-

30 - ácidos carboxílicos

b) un agrupamiento hidrofóbico, por ejemplo $-OR^{10}$ o $-NHR^{10}$, donde R^{10} representa alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{25} , alquil arilo C_7-C_{25} o arilalquilo C_7-C_{25} , y donde esos radicales pueden ser derivatizados también con nitrilo o con alcoxi C_1-C_5 , y donde también uno o más grupos CH_2 no adyacentes pueden ser reemplazados por NH o por O, o también uno o más grupos CH pueden ser reemplazados por N;

35 c) un agrupamiento metal-quelato;

d) un radical tiofílico;

e) un radical quiral;

f) biomoléculas, como proteínas (por ejemplo anticuerpos, proteína A), péptidos, aminoácidos, ácidos nucleicos, sacáridos, biotina, etc.;

40 g) radicales orgánicos que presentan una afinidad o selectividad elevadas con respecto a determinadas moléculas-objetivo (por ejemplo efectores de separación basados en mono- o bis-triazina según las solicitudes WO 9710887 y WO 04/052870).

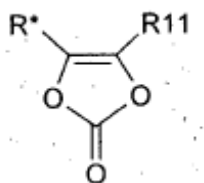
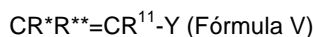
Los radicales tiofílicos se revelan por ejemplo en la solicitud EP 0 165 912.

Si el polímero primero debe ser provisto de una sustancia de enlace universal, para introducir por ejemplo grupos epoxi se puede hacer reaccionar con compuestos de glicidilo, como éter diglicidilo de butanodiol.

Además, el polímero acorde a la invención como material de base puede ser provisto de estructuras a modo de tentáculos a través de la polimerización por injerto, donde dichas estructuras portan a su vez los efectores de separación correspondientes o pueden ser funcionalizadas con éstos. De manera preferente el injerto se realiza según la solicitud EP 0 337 144. La cadena generada se encuentra unida al material de base mediante una unidad monomérica. Para ello, el material de base acorde a la invención se suspende en una solución de monómeros, preferentemente en una solución acuosa. El injerto del material de polímeros se logra durante el desarrollo de una polimerización redox habitual mediante la exclusión del oxígeno. Como catalizador de polimerización se utilizan iones de cerio(IV), ya que ese catalizador forma áreas de radicales en la superficie del material de base, desde las cuales se inicia la polimerización por injerto de los monómeros.

La polimerización finaliza a través de reacciones de interrupción, con el suministro de las sales de cerio. Debido a ello, la longitud (media) de la cadena puede ser influenciada por las proporciones de concentración del material de base, del iniciador y de los monómeros. Pueden utilizarse además monómeros uniformes o también mezclas de diferentes monómeros; en este último caso se originan copolimerizados injertados.

Son monómeros adecuados para producir los polymerizados por injerto los monómeros correspondientes a la fórmula V o a la fórmula VI.



20

(Fórmula VI)

Esos monómeros representan ácido (met)acrílico (Y = -COOH), derivados del ácido (met)acrílico, donde Y =



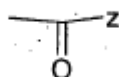
alil amina (Y = -CH₂ NH₂, -CH₂NR¹²R¹³), (me)acril nitrilo (Y = -CN), acroleína (Y = -CHO), carboxilatos de vinilo (Y = -OCOCHR¹⁵R¹⁶) o carbonatos de vinilo de la fórmula VI.

25 Todos esos monómeros representan sustancias radicalmente polimerizables en solución acuosa con grupos de enlace reversibles, los cuales pueden ser neutrales, ácidos o básicos.

Si como monómeros se utilizan carbonatos de vinilo de la fórmula VI o carboxilatos de vinilo CR^{*}R^{**} = CR¹¹-OCOCHR¹⁵R¹⁶ de la fórmula V, entonces preferentemente el producto obtenido se transforma a continuación en un material de separación con grupos hidroxilo. Esta transformación en una fase de hidroxilo se alcanza a través de una saponificación conocida levemente alcalina o ácida. A modo de ejemplo, la reacción puede realizarse con una solución metanólica de K₂CO₃ a temperatura ambiente, descrita por ejemplo por Y. Tezuka y otros, en Macromol. Chem. 186, 685-694 (1985).

En las fórmulas V y VI, R¹¹ representa preferentemente H, es decir que se consideran preferentes los derivados del ácido acrílico.

35 En la fórmula V, Y representa preferentemente



$-\text{COCHR}^{15}\text{R}^{16}$ o $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, en segundo lugar preferentemente $-\text{CN}$ o $-\text{CHO}$.

R^{15} y R^{16} , independientemente el uno del otro, representan H o un grupo alquilo con hasta 5 átomos de C. De manera preferente, al menos uno de los radicales R^{15} y R^{16} representa H. Los siguientes radicales se consideran especialmente preferentes: radicales acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi y hexanoiloxi.

5 En la fórmula V, Z representa $\text{V}-\text{OR}^{14}$, $-\text{OH}$ o $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, preferentemente $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

Se consideran preferentes los compuestos en donde Z representa $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y uno de los radicales R^{12} y R^{13} es H.

De manera preferente, los radicales R^{12} y/o R^{13} representan un grupo alquilo, fenilo, fenilalquilo o alquilfenilo, donde el grupo alquilo y/o el grupo fenilo puede ser mono- o poli-sustituido, preferentemente mono- o di-sustituido, de forma especialmente preferente mono-sustituido por un radical alcoxi, ciano, amino, mono- o dialquilamino, trialquilamonio, carboxilo, de ácido sulfónico, acetoxi o acetamino.

Los radicales R^{12} y/o R^{13} , de forma preferente, representan alquilo, alcoxilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, trialquilamonio alquilo, carboxialquilo o ácido sulfónico alquilo con hasta 10 átomos de C, preferentemente hasta 6 átomos de C, de forma especialmente preferente hasta 4 átomos de C en el grupo alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado. Conforme a ello, R^{12} y/o R^{13} , de manera preferente, representan metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-, 3- ó 4-oxapentilo, 2-, 3-, 4- ó 5-oxahexilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-oxaheptilo, isopropilo, 2- butilo, isobutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-oxa-3-metilbutilo, 3-oxa-4-metilbutilo, 2-metilo- 3-oxapentilo, 2-metilo- 3-oxahexilo, además también heptilo, octilo, nonilo o decilo.

Se consideran también preferentes los grupos alquilo que se presentan sustituidos por un grupo ciano, carboxi o del ácido sulfónico. Conforme a ello, R^{12} y/o R^{13} , de manera preferente, representan cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo, cianopentilo, cianohexilo, 2-cianopropilo, 2- cianobutilo, carboxilmetilo, carboxiletilo, carboxilpropilo, carboxilisopropilo, carboxilbutilo, carboxilpentilo, carboxilhexilo, carboxil- 2-metilpropilo, carboxil-2-metilbutilo, ácido sulfónico metilo, ácido sulfónico etilo, ácido sulfónico propilo, ácido sulfónico butilo, ácido sulfónico pentilo, ácido sulfónico hexilo, ácido sulfónico-2-metilpropilo, ácido sulfónico-2-metilbutilo, ácido sulfónico-3-metilbutilo, ácido sulfónico-2-metilpentilo, ácido sulfónico -3-metilhexilo o ácido sulfónico-2-etilpentilo.

Se consideran preferentes además los grupos alquilo mono-sustituidos por un grupo amino, mono- o dialquilamino o trialquilamonio. Los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes y poseen hasta 10, preferentemente hasta 6 átomos de C, de forma especialmente preferente hasta 4 átomos de C y preferentemente representan dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminopropilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, propilaminopropilo, dipropilaminoetilo, dipropilaminobutilo, dietilaminoetilo, trimetilamoniometilo, trimetilamoniopropilo, trimetilamoniobutilo, trietilamoniometilo, trietilamoniopropilo, trietilamoniometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminopentilo. Todos estos grupos alquilo y grupos alquilo sustituidos se consideran igualmente preferentes como sustituyentes en el grupo fenilo.

Se considera preferente también para R^{12} y/o R^{13} un sulfuro sulfónico de la estructura $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 , preferentemente $2, 3$ ó 4 .

De manera preferente, R^{12} y/o R^{13} poseen también la representación de un grupo fenilo que, preferentemente, se encuentra mono-sustituido por ciano, cianoalquilo, amino, aminoalquilo, mono- o dialquilamino, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, mono o dialquilaminoalquilo, trialquilamonio o trialquilamonioalquilo, carboxi, carboxialquilo, ácido sulfónico o ácido sulfónico alquilo. Las representaciones preferentes de estos sustituyentes corresponden a los grupos alquilo y grupos alquilo sustituidos preferentes antes indicados. De manera preferente, el sustituyente en el grupo fenilo se encuentra en la posición p.

Se consideran igualmente como representaciones preferentes para R^{12} y/o R^{13} p-acetoxifenilo, p-aminofenilo o p-acetaminofenilo.

Se consideran además preferentes para R^{12} y/o R^{13} un grupo alquilfenilo o fenilalquilo, donde igualmente deben considerarse como válidas las representaciones preferente indicadas para los grupos alquilo, los grupos alquilo sustituidos o los grupos fenilo sustituidos.

Conforme a ello, a modo de ejemplo, los siguientes grupos fenilo se consideran como especialmente preferentes: 4-cianofenilo, 4- alquilfenilo, 4-(N,N-dimetilamino)-fenil, 4-(N,N-dialquilaminoetilo)- fenilo, 4-etoxifenilo, 4-etoxietilfenilo, 4- trialquilamoniofenilo, 4- carboxilfenilo, 4-ácido sulfónico fenilo, feniletil, 4-(N-etilamino) fenilpropilo o 4-cianofeniletilo.

Se consideran preferentes además los monómeros de la fórmula V, en donde R^{12} y/o R^{13} representan un radical cíclico o bi-cíclico, el cual puede ser aromático o saturado, con 5-10 átomos de C, en donde uno o varios grupos CH o CH_2 se encuentran reemplazados por N o NH, N o NH y S, o N o NH y O.

5 Conforme a ello, R^{12} y/o R^{13} representan preferentemente también un radical de piridina, un radical de imidazolilo, un radical de indolilo, de forma aún más preferente un radical de pirrol, pirimidina, pirazina, quinolina o isoquinolina.

R^{12} y/o R^{13} pueden representar por ejemplo también un radical de tiazol, tiadiazol, morfolina, triazina, piperazina, benzotiazol, purina, pirazol, triazol, pirrolidina o isoxazol.

Se consideran especialmente preferentes los radicales aromáticos, heterocíclicos.

10 Para poder lograr intercambiarse de forma adecuada, los radicales R^{12} y R^{13} deben estar balanceados uno con respecto al otro, de manera que los dos radicales contengan un grupo ácido o un grupo básico, o de manera que uno de los radicales sea neutro. Para el experto es sencillo asignar los grupos de forma correspondiente, combinando de este modo los radicales R^{12} y R^{13} adecuados, dependiendo de la función y la tarea del intercambiador de iones deseado.

Preferentemente uno de los dos radicales R^{12} y R^{13} es un radical neutro.

15 De manera preferente R^{14} representa alquilo, alcoxilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o ácido sulfónico alquilo con hasta 10 átomos de C, preferentemente con hasta 6 átomos de C, de forma especialmente preferente con hasta 4 átomos de C en el grupo alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado. Conforme a ello, de manera preferente, R^{14} representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-, 3- ó 4- oxapentilo, isopropilo, 2-butilo, isobutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 2- metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-oxa-3-metilbutilo, 3-oxa-4-
20 metilbutilo, 2- metil-3- oxapentilo o 2-metil-3- oxahehexilo.

25 Se consideran también preferentes los grupos alquilo que se presentan sustituidos por un grupo ciano, carboxi o del ácido sulfónico. Conforme a ello, R^{14} , de manera preferente, representa cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo, cianopentilo, cianohexilo, 2-cianopropilo, 2- cianobutilo, carboxilmetilo, carboxiletilo, carboxilpropilo, carboxilisopropilo, carboxilbutilo, carboxilpentilo, carboxilhexilo, carboxil- 2-metilpropilo, carboxil-2-metilbutilo, ácido sulfónico metilo, ácido sulfónico etilo, ácido sulfónico propilo, ácido sulfónico butilo, ácido sulfónico pentilo, ácido sulfónico hexilo, ácido sulfónico-2-metilpropilo, ácido sulfónico-2-metilbutilo, ácido sulfónico-3-metilbutilo, ácido sulfónico-2-metilpentilo, ácido sulfónico -3-metilhexilo o ácido sulfónico-2-metilpentilo.

Todos estos grupos alquilo y grupos alquilo sustituidos se consideran igualmente preferentes como sustituyentes en el grupo fenilo.

30 De manera preferente, R^{14} posee también la representación de un grupo fenilo que preferentemente se encuentra mono-sustituido por ciano, cianoalquilo, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, carboxi, carboxialquilo, ácido sulfónico o ácido sulfónico alquilo. Las representaciones preferentes de estos sustituyentes corresponden a los grupos alquilo y grupos alquilo sustituidos preferentes antes indicados. De manera preferente, el sustituyente en el grupo fenilo se encuentra en la posición p.

35 De manera preferente, R^* y R^{**} en los monómeros de la fórmula V representan H.

R^* y R^{11} en la fórmula VI representan preferentemente H.

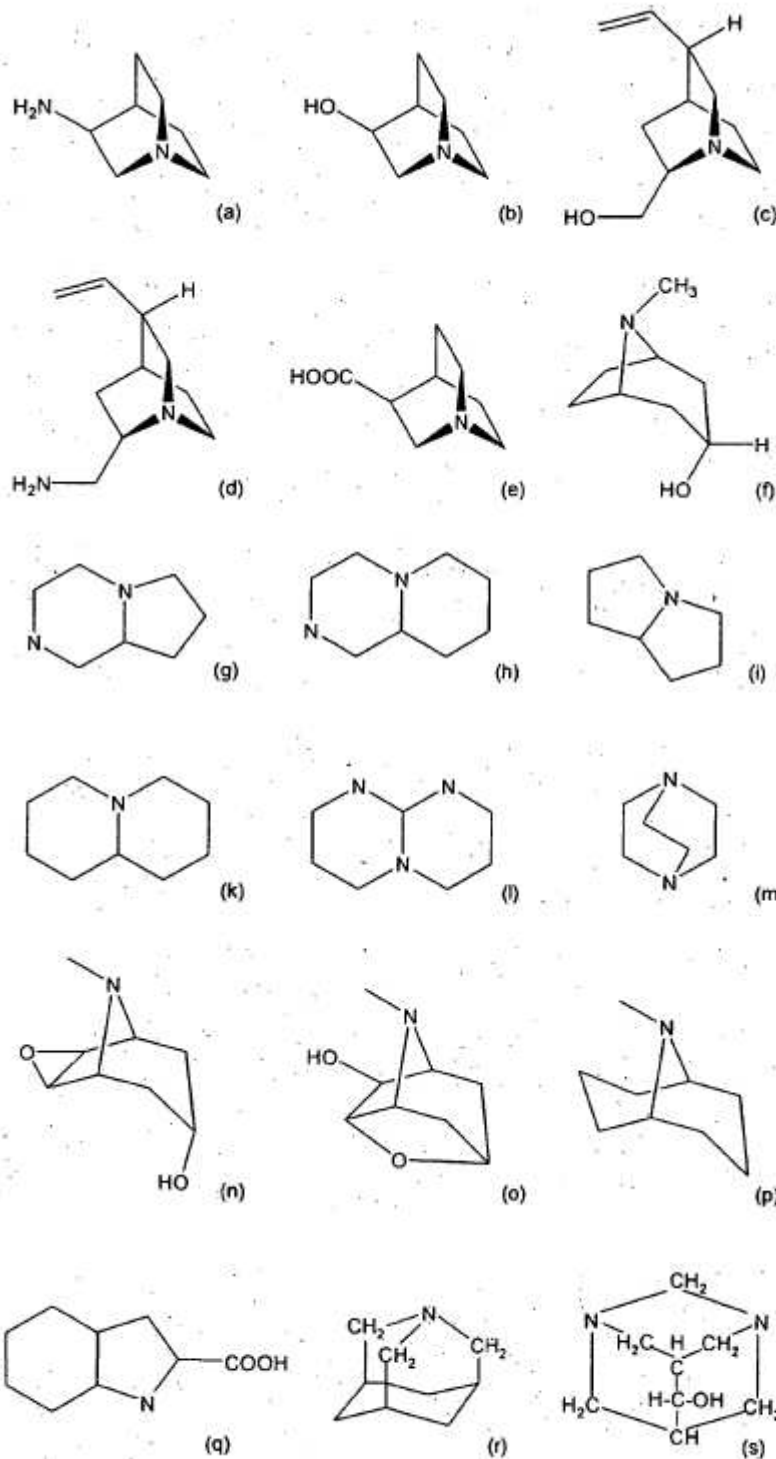
Por lo general, en el material de base se injertan cadenas que presentan entre 2 y 100 unidades de monómeros, preferentemente entre 5 y 60 unidades de monómeros, de forma especialmente preferente entre 10 y 30 unidades de monómeros.

40 Del modo antes mencionado, existen sorbentes en los cuales en la matriz base se presenta exclusivamente un tipo de efector de separación (sorbentes "single mode", de modo simple), y co-polimerizados o sorbentes "mixed-mode" (de modo mixto) en donde se encuentran presentes al menos dos tipos distintos de efectores de separación en el sorbente. Los sorbentes "single mode" separan las sustancias disueltas (solutos) en base a una clase de interacción entre el efector de separación y el soluto. Al utilizar sorbentes mixed mode, la separación de las sustancias disueltas
45 (solutos) se basa en diferentes clases de interacciones entre el efector de separación y el soluto. Los procedimientos cromatográficos de este tipo se conocen como cromatografía mixed mode (de modo mixto).

50 En el caso más sencillo, se utiliza por ejemplo la parte hidrofóbica de la matriz base para proporcionar un sorbente adecuado para la cromatografía mixed mode a través de la introducción de un efector de separación iónico. Se pueden lograr sorbentes mixed mode también a través de la reacción de una matriz base con dos reactivos diferentes, de los cuales por ejemplo uno introduce en la matriz base un grupo hidrofóbico y el otro un grupo iónico.

La desventaja de los dos procedimientos reside en el hecho de que la relación estérica entre los diferentes tipos de efectores de separación no se encuentra definida. Esta desventaja se evita en el caso de los sorbentes mixed mode, en los cuales los diferentes efectores de separación se encuentran combinados en un ligando. Este ligando se encuentra unido a la matriz base.

- 5 Los dos tipos de sorbentes mixed mode antes mencionados se encuentran descritos por L.W. McLaughlin (1989) en Chem.Rev. 89, 309 - 319, en un artículo general. Un sorbente mixed-mode, cuyos diferentes efectores de separación se encuentran presentes de forma unida en un ligando uniforme, puede prepararse por ejemplo en base a un material de base sustituido por grupos cloropropilo, a través de la transformación de los derivados del cloro en derivados del bromo, y de la subsiguiente reacción con bencil dimetil amina: El ligando se encuentra unido a la
- 10 matriz base mediante una cadena C3. A ésta se une un agrupamiento de amonio dimetil-sustituido, al cual se encuentra unido un radical bencil lipófilo. Es posible obtener una disposición inversa de efectores hidrofóbicos e iónicos en un ligando a través de la reacción con material soporte sustituido por grupos aminopropilo, con ácido p-dietil amino benzoico: En estos ligandos el grupo amino terciario se orienta de manera distal de la matriz base, mientras que en el caso de la primera variante el grupo bencilo hidrofóbico se encuentra dispuesto de forma distal.
- 15 Otras formas de ejecución de ligandos de ese tipo con dos efectores de separación se revelan en los siguientes documentos: Solicitudes WO 96/09116, WO 97/29825, WO 00/69872 y WO01/38228. En la solicitud de patente EP 04028798.9 se revelan ligandos más complejos con más de un efector de separación, así como grupos de intercambio de aniones, cuyo nitrógeno se presenta como aza-derivado de estructuras de anillos múltiples, por ejemplo del sistema de quinuclidina. Ejemplos de esto son:



Las posibles aplicaciones de polímeros acordes a la invención, naturales o provistos de efectores de separación, a modo de ejemplo pueden comprender

- 5 - la unión selectiva, selectiva de forma condicionada o no selectiva, o la adsorción de uno o más componentes-objetivo con el fin de separarlos hacia el exterior de una matriz
- la unión selectiva, selectiva de forma condicionada o no selectiva, o la adsorción de uno o más componentes secundarios con el fin de separar los componentes secundarios hacia el exterior de una matriz
- 10 - la separación de una mezcla de sustancias sin la unión o adsorción de uno o de varios componentes, sólo debido al tamaño molecular según cromatografía de exclusión por tamaño

- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de biopolímeros desde fuentes naturales
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de biopolímeros desde fuentes recombinantes
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de biopolímeros desde líneas celulares inmortalizadas, así como su líquido sobrenadante del cultivo o desde plantas, en particular plantas transgénicas
- 5 - el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de biopolímeros desde líneas celulares B y sus derivados, células linfáticas y líneas celulares de hibridoma, y su líquido sobrenadante del cultivo
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de proteínas y péptidos
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de enzimas
- 10 - el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de anticuerpos monoclonales y policlonales, así como de fragmentos de anticuerpos que se producen de forma natural y fragmentos de anticuerpos recombinantes
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de péptidos/proteínas fosforilados y de ácidos nucleicos
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de aditivos de alimentos
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de mono- y polisacáridos
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de aditivos de proteínas glicosiladas
- 15 - el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de ADN monocatenario o bicatenario
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de ADN plasmídico
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de ARN
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de virus
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de proteínas de células huésped
- 20 - el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de oligonucleótidos y polinucleótidos
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de liposomas
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de productos de la sangre y de la leche
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de componentes activos de moléculas pequeñas (APIs: active pharmaceutical ingredient)
- 25 - la separación de un APIs desde un vehículo de un medicamento API (por ejemplo aducto de liposoma API o un aducto de nanopartícula API)
- el aislamiento, enriquecimiento y/o empobrecimiento de enantiómeros

30 Dependiendo del tipo de efectores de separación, la utilización de los polímeros acordes a la invención corresponde por ejemplo a la cromatografía de afinidad, a la cromatografía de intercambio de iones, a la cromatografía hidrofóbica de interacción, a la cromatografía de exclusión por tamaño, a la cromatografía quiral, a la cromatografía mixed mode o a la cromatografía de distribución líquido-líquido.

35 Los polímeros acordes a la invención, en su forma natural o provistos de efectores de separación en correspondencia con su aplicación, pueden utilizarse en procedimientos conceptualizados de forma cromatográfica en los cuales se emplea un sorbente. En principio, estos procedimientos pueden clasificarse en procedimientos discontinuos y continuos. Ejemplos de procedimientos discontinuos se mencionan en "Preparative Chromatography" (Ed. H. Schmidt- Traub, Editorial Wiley-VCH Verlag Weinheim, 2005, ISBN 3-527-30643-9, páginas 183-189). Otros ejemplos son la cromatografía flash, la cromatografía de lecho expandido, entre otras. Los polímeros acordes a la invención, en su forma natural o provistos de efectores de separación en correspondencia con su aplicación, pueden además utilizarse en procedimientos continuos, como por ejemplo la cromatografía en lecho móvil simulado. Otros

ejemplos de procedimientos continuos se mencionan en "Preparative Chromatography" (Ed. H. Schmidt- Traub, Editorial Wiley-VCH Verlag Weinheim, 2005, ISBN 3-527-30643-9, páginas 190-204).

5 Tanto los procedimientos continuos como también los procedimientos discontinuos, dependiendo del objetivo al que se apunta, pueden realizarse tanto de forma isocrática como también utilizando la técnica de gradientes. El experto sabe cómo el sorbente acorde a la invención, natural o provisto de efectores de separación, debe ser utilizado en uno de los procedimientos mencionados para alcanzar el objetivo deseado.

Los polímeros acordes a la invención pueden utilizarse también en la cromatografía de capa fina.

10 Sin entrar en detalles, se parte del supuesto de que un experto puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por esta razón, las formas de ejecución preferentes y los ejemplos deben considerarse solamente a los fines de una descripción, pero de ningún modo de forma restrictiva o limitante.

La descripción completa de todas las solicitudes, patentes y publicaciones que figuran anteriormente y a continuación, en particular de la solicitud EP 05 016 846.7 correspondiente, presentada el 03/08/2005, se encuentra incluida en esta solicitud mediante referencias.

Ejemplos

15 1. Producción de un copolimerizado a partir de éter monovinílico de butanodiol y divinil etileno urea

En un reactor de doble pared se colocan 1050 ml de agua desionizada (agua VE) y se disuelven allí 0,32 g de fosfato de tributilo, 4,2 g de sulfato de sodio, 0,01 g de laurilsulfato de sodio y 2,1 g de alcohol polivinílico como estabilizador. La fase orgánica, compuesta por 96,25 g de éter monovinílico de butanodiol, 78,45 g de divinil etileno urea, 175 g de dodecanol y 4,2 g de α,α' azo-ácido diiso butanoico nitrilo, después de mezclar y disolver los componentes, se agrega mediante agitación a la fase acuosa, a temperatura ambiente. La suspensión se agita de forma enérgica y a continuación se calienta con un lavado de nitrógeno hasta alcanzar 70° C. Después de aproximadamente 2 horas se vuelve a polimerizar durante 4 horas a 80° C. Después de enfriarse a temperatura ambiente el polímero se filtra mediante succión, el porógeno se separa mediante destilación con agua y el producto se almacena en 20% de solución etanólica.

25 Se obtienen 130 g de polímero, referido a la masa seca. El tamaño promedio de los poros asciende a 80 nm.

Caracterización de la estructura porosa:

Superficie específica (BET): 322 m²/g

El volumen de hinchamiento del producto de la reacción asciende a 4,3 ml/g.

2. Determinación del comportamiento de retención de proteínas (unión no específica)

30 La determinación del comportamiento de retención de proteínas como función de la concentración de sal se utiliza para investigar el comportamiento de fijación de proteínas del material de soporte no modificado. Puesto que las proteínas sólo se fijan de forma no específica en el material de soporte no modificado, se considera ventajoso que se presente la fijación de fondo más reducida posible.

35 El comportamiento de fijación del material acorde a la invención (producido según el ejemplo 1) se representa en comparación con el copolímero no modificado a partir de 1,2,-dihidroxi-3-allilaxi-propano y bisacrilamida de metileno, el cual se obtiene en el comercio bajo el nombre FractoPrep® (de la empresa Merck KGaA, Alemania). La ilustración 1 muestra el comportamiento de fijación de las proteínas lisozima y albúmina de suero bovino, así como de NaNO₃. La abreviatura FP corresponde a FractoPrep®, B/D corresponde al copolímero acorde a la invención a base de éter monovinílico de butanodiol y divinil etileno urea.

40 La recuperación de las proteínas medidas, indicada como cociente de la cantidad determinada fotométricamente de proteína eluida por la columna bajo las condiciones de funcionamiento, es mayor al 90% bajo todas las condiciones experimentales con respecto a la proteína suministrada en la columna.

3. Cromatografía de exclusión por tamaño en el polímero acorde a la invención

45 En la ilustración 2 se muestra a modo de ejemplo una estructura de los poros del polímero acorde a la invención, a través del coeficiente de distribución K_d determinado de forma experimental con pesos moleculares diferentes, expresado a través del radio de viscosidad del dextrano.

4. Ensayos de estabilidad de las bases

El material acorde a la invención producido de forma correspondiente al ejemplo 1 se almacena a temperatura ambiente en 0,5 M de NaOH (relación de volumen NaOH: gel del polímero = 4:1).

5 Después de períodos determinados se evalúa el comportamiento de separación del polímero mediante el comportamiento de retención durante la separación de diferentes pululanos (de la empresa PSS, Mainz, Alemania) como compuestos marcadores.

Eluyente: 100 mM de NaCl, 20 mM de NaH₂PO₄, pH 7,2

Columna: 300x10 mm, Flujo: 0,8 ml/min, detector del índice de refracción.

10 La ilustración 3 muestra los resultados. Puede reconocerse claramente que el almacenamiento en sosa cáustica diluida no produce ningún efecto sobre el coeficiente de distribución.

5.) Separación de una mezcla de proteínas

15 El polímero acorde a la invención, compuesto en este ejemplo por un copolímero de 65 % en peso de éter monovinílico de butanodiol y 35 % en peso de divinil etileno urea en forma de partículas porosas esféricas con un diámetro medio de las partículas de 107 µm, mediante polimerización por injerto iniciada con cerio(IV) de 2-acrilamido-2-metil-1-ácido propano sulfónico, es provisto de efectores de separación catiónicos de forma correspondiente al procedimiento descrito en la solicitud WO 03/031062 en la página 10, en el ejemplo de producción A2. La densidad de grupos SO₃ funcionales en este polímero se determina en 1195 µmol, referido a 1 g de materia seca. El material de intercambio de iones producido (LOT: BDM SO3 DZ38) es llenado en una columna de vidrio Superformance™, de la empresa Goetec Labortechnik, (40 mm altura del lecho del sorbente, 10 mm de diámetro) y es equilibrado con una solución tampón compuesta por 20 mM de NaH₂PO₄, pH 6.0. Se agregan en la columna 500 µl de una solución de 5 mg/ml de quimotripsinógeno A, 5 mg/ml de lisozima y 5 mg/ml de citocromo C en 20 mM de NaH₂PO₄. Después del suministro, mediante un gradiente lineal dentro de 12 volúmenes de la columna se eluye en una solución al 100 % de 20 mM NaH₂PO₄, 1 M NaCl, pH 6.0 El comportamiento de elución del polímero acorde a la invención conduce a una separación de las proteínas individuales de la mezcla. La ilustración 4 muestra el cromatograma correspondiente.

6.) Comportamiento de presión-flujo

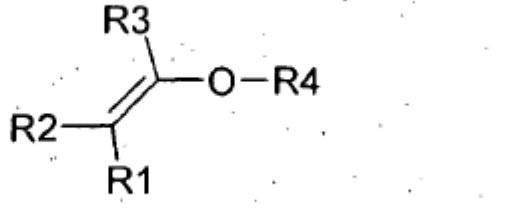
30 El polímero acorde a la invención, en su forma natural, compuesto por 65 % en peso de éter monovinílico de butanodiol y 35 % en peso de divinil etileno urea (LOT: BDM PS02/E) es llenado en una columna de vidrio Superformance™, de la empresa Goetec Labortechnik, con un diámetro de 50 mm. La altura del lecho del sorbente asciende a 20 cm. El diámetro medio de las partículas del polímero poroso esférico asciende a 107 µm. El descenso de la presión mediante en esa columna es medido como la función de la tasa de flujo de una solución de 100 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, pH 6.0. También en el caso de una tasa de flujo muy elevada de 1400 cm/h el descenso de la presión es menor a 3 bares. La ilustración 5 muestra la respectiva representación gráfica de la medición de presión-flujo.

35

REIVINDICACIONES

1. Polímero basado en un copolímero que comprende al menos

a) al menos un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila



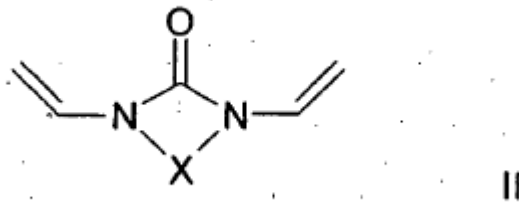
5 donde R1, R2, R3, independientemente el uno del otro, pueden ser H o alquilo C1 a C6

y R4 es un radical que porta al menos un grupo hidroxilo

y

b)

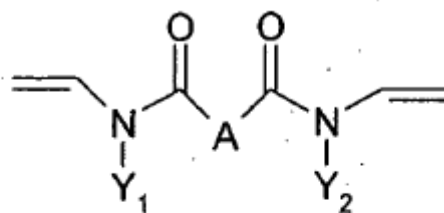
al menos un agente de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV,



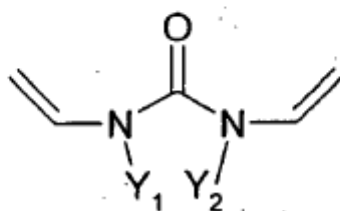
10

donde X es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes y que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH-(C1-C8)-alquilo,

15 N-(C1-C8)-alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-aquilo-OH y



III



IV

donde Y1 e Y2, en las fórmulas III y IV, independientemente el uno del otro, son

alquilo C1 a C10 o cicloalquilo, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH,

o arilo C6 a C18, donde uno o varios átomos de H en el sistema arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6- alquilo-OH y

donde A es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH.

2. Polímero según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula I R4 es

un radical alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificado, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1- C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH y donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical alquilo C1 a C10 o en un sustituyente,

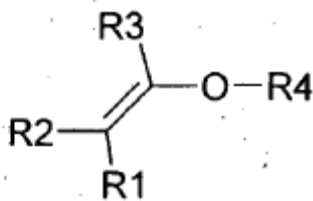
o un radical cicloalifático, por lo general con 5 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H del radical cicloalifático, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el anillo cicloalifático o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

un radical arilo C6 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6- alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical arilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

un radical heteroarilo C5 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical heteroarilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo,

N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical heteroarilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente.

3. Polímero según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque como alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila se utiliza un compuesto de la fórmula I, en donde R4 es un radical que porta un grupo hidroxilo.
- 5 4. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como alquil vinil éter sustituido de forma hidrófila se utiliza éter monovinílico de 1,2-etandiol, éter monovinílico de 1,3-propandiol, éter monovinílico de 1,4-butanodiol, éter monovinílico de 1,5-pentandiol, éter monovinílico de 1,6-hexandiol, éter monovinílico de dietilenglicol o éter monovinílico de ciclohexano dimetanol.
- 10 5. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como agente de reticulación se utiliza divinil etileno urea (1,3-divinilimidazolin-2-ona) o divinil propileno urea (1,3-divinil-tetrahidropirimidin-2-ona).
6. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el polímero es poroso, con un tamaño de los poros de entre 2 y 200 nm.
7. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el polímero se presenta en forma de partículas con un diámetro de entre 3 y 300 µm.
- 15 8. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el polímero ha sido derivatizado con efectores de separación.
9. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el polímero ha sido derivatizado con estructuras que fueron fijadas en el polímero a través de polimerización por injerto.
- 20 10. Polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el polímero ha sido derivatizado con estructuras que fueron fijadas en el polímero a través de polimerización por injerto con catálisis de cerio(IV).
11. Polímero según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque las estructuras son copolímeros que fueron producidos desde dos o más monómeros diferentes.
12. Procedimiento para producir polímeros, caracterizado porque se copolimerizan al menos un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila y al menos un agente de reticulación según las fórmulas II y/o III y/o IV,

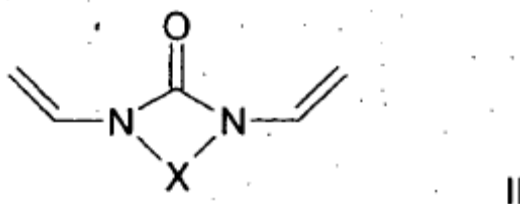


25

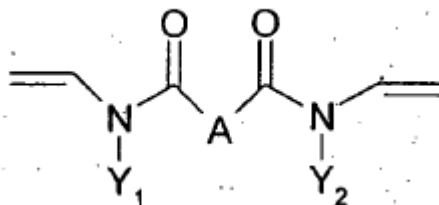
donde R1, R2, R3, independientemente el uno del otro, pueden ser H o alquilo C1 a C6, preferentemente H o -CH₃

y R4 es un radical que porta al menos un grupo hidroxilo

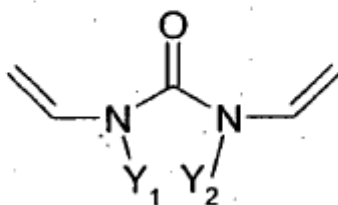
y



donde X es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes y que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno,



- 5 independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, C5-C10-arilo, NH-(C1-C8)-alquilo, N-(C1-C8)-alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-aquilo-OH y



III

IV

donde Y1 e Y2, en las fórmulas III y IV, independientemente el uno del otro, son

- 10 alquilo C1 a C10 o cicloalquilo, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH,

- 15 o arilo C6 a C18, donde uno o varios H en el sistema arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6- alquilo-OH y

- 20 donde A es un radical alquilo bivalente con 2 a 5 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno que no son adyacentes o que no se encuentran situados directamente de forma próxima a N, pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH o N, y uno o varios átomos de H de los grupos metileno, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, halógeno, NH₂, arilo C5-C10, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se utiliza un alquil vinil éter de la fórmula I sustituido de forma hidrófila, en donde R4 es

- 25 un radical alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificado, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1- C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH y donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical alquilo C1 a C10 o en un sustituyente,

- 30 o un radical cicloalifático, por lo general con 5 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos metileno no adyacentes pueden ser reemplazados por O, C=O, S, S=O, SO₂, NH, NOH, N y/o donde uno o varios átomos de H del radical cicloalifático, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno,

NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el anillo cicloalifático o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

5 un radical arilo C6 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical arilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical arilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente, o

10 un radical heteroarilo C5 a C18, donde uno o varios átomos de H en el radical heteroarilo, independientemente unos de otros, pueden ser sustituidos por grupos hidroxilo, alquilo C1-C6, arilo C5-C10, halógeno, NH₂, NH(C1-C8)alquilo, N(C1-C8)alquilo₂, C1-C6-alcoxi o C1-C6-alquilo-OH, donde al menos un grupo OH se encuentra presente en el radical heteroarilo o en una cadena lateral, así como en un sustituyente.

14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque se realiza una polimerización por suspensión de radical libre.

15 15. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque se realiza una polimerización por suspensión de radical libre en agua como medio de suspensión en presencia de al menos un estabilizador de suspensión y de forma opcional de otros aditivos, preferentemente sales inorgánicas y compuestos tensioactivos.

16. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque la temperatura durante la polimerización se ubica entre 40 y 100° C.

20 17. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizado porque los alquil vinil éteres sustituidos de forma hidrófila y los agentes de reticulación se utilizan en una relación de masa de entre 10:90 y 80:20.

18. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizado porque la polimerización se efectúa mediante la adición de uno o más agentes porógenos.

25 19. Columna de cromatografía, tubo capilar o cartucho que contiene un polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, como sorbente o material soporte.

20. Utilización de un polímero según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11 como sorbente en la cromatografía, como material soporte para inmovilizar biológicamente o catalíticamente sustancias activas o como material soporte para una síntesis en fase sólida.

Fig. 1

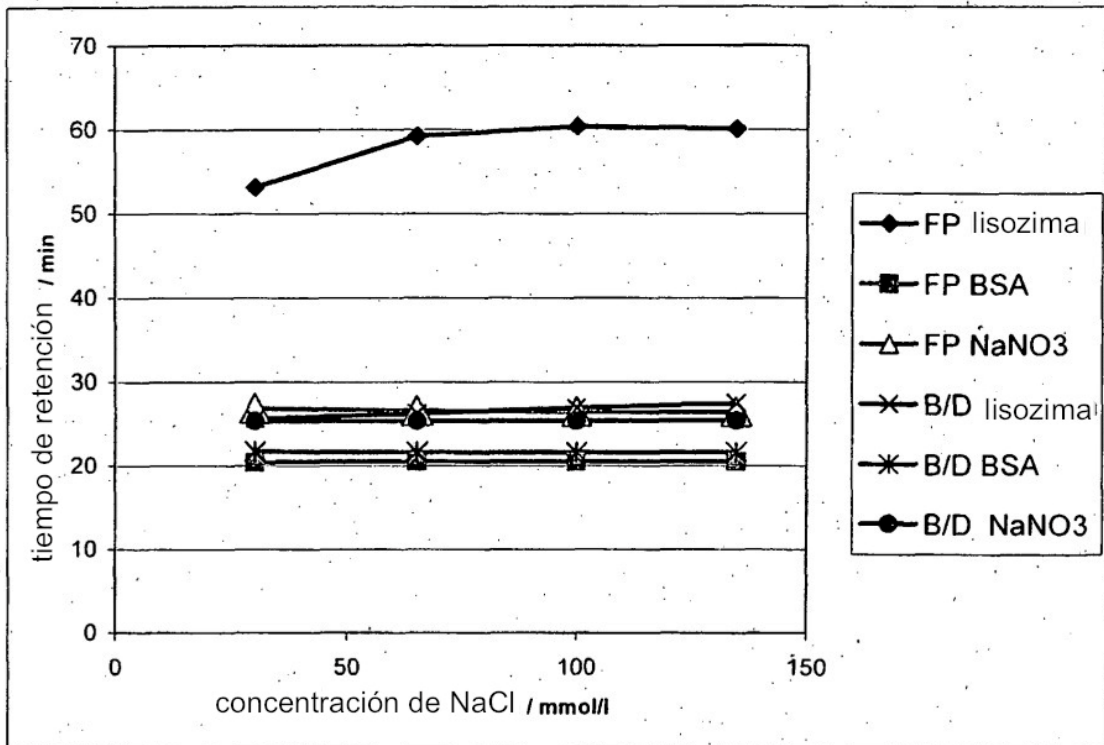


Fig. 2

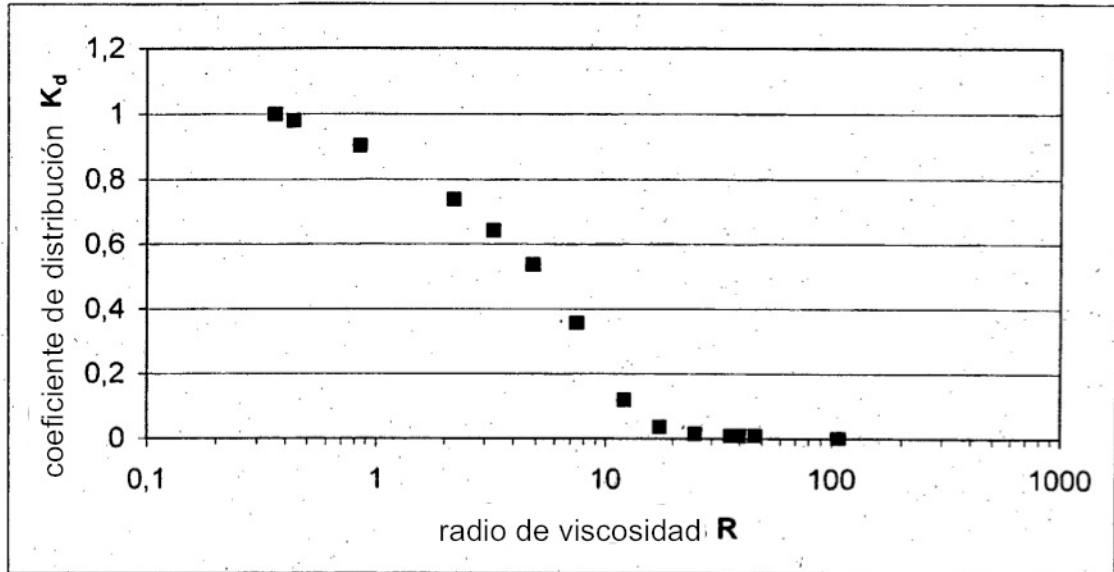


Fig. 3

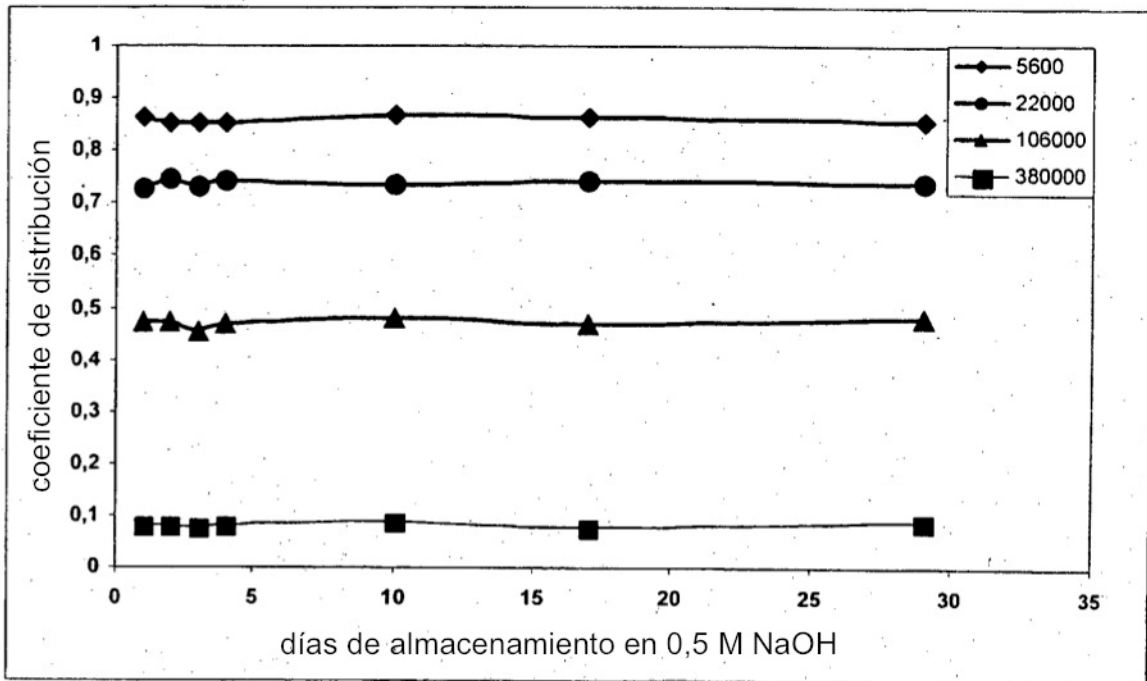


Fig. 4

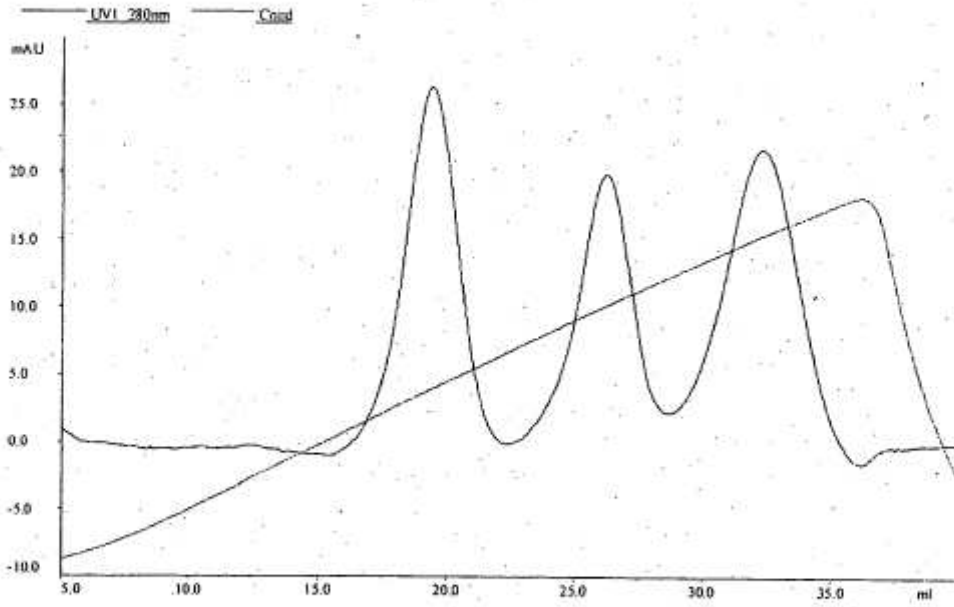


Fig. 5

