

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 266**

51 Int. Cl.:

C08G 77/26 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2012 E 12736974 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2665763**

54 Título: **Co-condensación sol-gel a temperatura controlada**

30 Prioridad:

20.01.2011 US 201161434478 P

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

17.11.2015

73 Titular/es:

NOVAN, INC. (100.0%)

P.O. Box 110023

Research Triangle Park, North Carolina 27713, US

72 Inventor/es:

BAO, JIAN;

STASKO, NATHAN y

KOUGOULOS, ELEFThERIOS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 551 266 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

Co-condensación sol-gel a temperatura controlada

Antecedentes de la invención

5 Esta solicitud describe un procedimiento de fabricar macromoléculas de sílice co-condensadas que liberan NO. La co-condensación de sílice es útil en la ciencia de los materiales para hacer macromoléculas de polisiloxano con propiedades físicas y químicas específicas. Puede ser deseable para el control de composiciones físicas y químicas de macromoléculas de sílice, particularmente de las macromoléculas de sílice utilizadas en productos sanitarios tales como dispositivos médicos y composiciones farmacéuticas.

10 En la co-condensación en sílice, los diferentes monómeros de silano se pueden mezclar antes de la adición de catalizador y / o reactivos adicionales que pueden iniciar la condensación. La mezcla de silano puede añadirse después a una velocidad controlada en un reactor que contiene el catalizador y / o los otros reactivos. Una vez que la mezcla de monómeros de silano se combina con el catalizador y / u otros reactivos, comienza la reacción de co-condensación. Sin embargo, puede ser difícil obtener una solución homogénea a través del control de la velocidad de adición y / o la agitación de la mezcla, particularmente si la mezcla de silano incluye monómeros básicos tales como aminosilanos, que pueden autocatalizarse durante la reacción de co-condensación. La falta de homogeneidad de la solución puede afectar a la composición y a las propiedades de las macromoléculas co-condensadas resultantes.

15 El documento US 2010/297200 de Schoenfisch y col., describe composiciones que comprenden donante de óxido nítrico y al menos un agente y al menos un segundo agente terapéuticamente activo con capacidad de curación de heridas antimicrobiana.

20 Shin y col., J. Am. Chem. Soc. Vol. 129, 22, p. 4612–4619 (2007) describen la síntesis y caracterización de un armazón que libera óxido nítrico preparado a partir de nanopartículas de sílice funcionalizada con amina.

Serán deseables procedimientos que disminuyen o eliminan el problema de la falta de homogeneidad en la mezcla de reacción de co-condensación.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención se proporcionan procedimientos de fabricar macromoléculas co-condensadas de liberación de NO que incluyen la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de al menos un reactante y al menos un reactivo a una primera temperatura a la que el al menos un reactante es sustancialmente no reactivo en presencia del al menos un reactivo; elevar la temperatura de la mezcla de reacción a una segunda temperatura a la que el al menos un reactante es reactivo en presencia de al menos un reactivo, en el que la reacción del al menos un reactante en presencia de al menos un reactivo produce co macromoléculas de sílice -condensadas, tales como macromoléculas sílice co-condensadas.

30 En algunas realizaciones, el al menos un reactante incluye al menos un monómero de silano. En algunas realizaciones, el al menos un reactante incluye al menos dos monómeros de silano. En algunas realizaciones, un primero de los al menos dos monómeros de silano incluye un monómero de silano inorgánico y un segundo de los al menos dos monómeros de silano incluye un monómero de silano orgánico. En algunas realizaciones, el al menos un monómero de silano incluye un aminosilano diacenioliado.

En algunas realizaciones, el al menos un reactivo incluye una base, y en algunas realizaciones, el al menos un reactivo incluye un disolvente.

35 40 En algunas realizaciones, la primera temperatura es inferior a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y en algunas realizaciones, menos de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas realizaciones, la segunda temperatura es mayor que $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y en algunas realizaciones, mayor que $5\text{ }^{\circ}\text{C}$

45 En algunas realizaciones de la invención, los procedimientos incluyen además (a) el mantenimiento de la temperatura de reacción de la mezcla de reacción a la segunda temperatura; y / o (b) elevar la temperatura de la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura que no es inferior a la segunda temperatura. En algunas realizaciones, la tercera temperatura es mayor que la segunda temperatura y el aumento de la temperatura de reacción de la mezcla de reacción incluye el aumento de la segunda temperatura a la tercera temperatura a una velocidad de entre $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto y $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto

50 En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen además el aumento de la uniformidad u homogeneidad de la mezcla de reacción antes de elevar la temperatura de la mezcla de reacción. En algunas realizaciones, los procedimientos de aumentar la uniformidad de la mezcla de reacción incluyen al menos uno de agitación, mezcla, agitación mecánica, homogeneización a alta cizalladura, y / o ultrasonidos.

En algunas realizaciones de la invención, las macromoléculas de sílice co-condensadas incluyen nanopartículas y / o micropartículas. En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona más de un gramo de sílice co-condensada por cada 0,5 litros de mezcla de reacción. Además, en algunas realizaciones, los procedimientos proporcionan un

rendimiento de macromoléculas de sílice co-condensada superior al 10 %.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Los anteriores y otros aspectos de la presente invención se describirán ahora con más detalle con respecto a la descripción y las metodologías proporcionadas en el presente documento. Se debe apreciar que la invención puede ser realizada en diferentes formas y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento. En su lugar, estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación sea minuciosa y completa, y transmita completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica.

La terminología usada en la descripción de la invención en el presente documento es para el propósito de describir solo realizaciones particulares y no se desea que sea limitante de la invención. Tal como se utiliza en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones adjuntas, se pretenda que las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyan las formas en plural también, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También, como se usa en el presente documento "y / o" se refiere a y abarca cualquiera y todas las posibles combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Además, el término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura, y similares, pretende abarcar variaciones del 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, o incluso el 0,1 % de la cantidad especificada. Se entenderá además que los términos "comprende" y / o "que comprende", cuando se utilizan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, números enteros, etapas, operaciones, elementos y / o componentes indicados, pero no excluye la presencia o adición de uno o más de otras características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y / o grupos de los mismos. A menos que se defina otra cosa, todos los términos, incluidos los términos técnicos y científicos, usados en la descripción tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que esta invención pertenece entiende habitualmente.

Las realizaciones descritas en un aspecto de la presente invención no se limitan al aspecto descrito. Las formas de realización también se pueden aplicar a un aspecto diferente de la invención, siempre que las formas de realización no impidan que estos aspectos de la invención funcionen para su finalidad prevista.

Definiciones químicas

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo C₁₋₂₀, lineales (es decir, "de cadena lineal"), ramificados o cíclicos, saturados o al menos parcialmente, y en algunos casos totalmente, insaturados (es decir, alqueno y alquinilo), incluyendo, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, octilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, octenilo, butadienilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, y alenilo. "Ramificado" se refiere a un grupo alquilo en el que un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, está unido a una cadena de alquilo lineal. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, un alquilo C₁₋₈), por ejemplo, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono. "Alquilo superior" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a alquilos C₁₋₅ de cadena lineal. En ciertas realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular, a alquilos C₁₋₅ de cadena ramificada.

Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes del grupo alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. El término "sustituyente de grupo alquilo" incluye, pero no se limita a, alquilo, alquilo sustituido, halo, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxi, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcocarbonilo, oxo, y cicloalquilo. Se pueden insertar opcionalmente a lo largo de la cadena de alquilo uno o más de oxígeno, azufre o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo inferior (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo"), o arilo.

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "alquilo sustituido" incluye grupos alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo alquilo se reemplazan con otro átomo o grupo funcional, incluyendo, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcóxido, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, y mercapto.

El término "arilo" se utiliza en el presente documento para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados juntos, unidos covalentemente, o enlazados a un grupo común, tal como, pero no limitado a, un resto de metileno o etileno. El grupo de unión común puede ser también un carbonilo, como en la benzofenona, u oxígeno, como en difenil éter, o nitrógeno, como en la difenilamina. El término "arilo" abarca específicamente los compuestos aromáticos heterocíclicos. El o los anillos aromáticos pueden comprender fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina y benzofenona, entre otros. En realizaciones particulares, el término "arilo" significa un aromático cíclico que comprende de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono, e incluyendo hidrocarburos de 5 y 6 miembros y anillos aromáticos heterocíclicos.

El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes del grupo arilo, que pueden ser iguales o diferentes, en el que "sustituyente del grupo arilo" incluye alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralquioxilo, carboxilo, acilo, halo, nitro, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, aciloxilo, acilamino, aroilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, ariltio, alquiltio, alquileo, y $-NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y aralquilo.

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "arilo sustituido" incluye grupos arilo, como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo arilo se reemplazan con otro átomo o grupo funcional, incluyendo, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, y mercapto. Los ejemplos específicos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentadienilo, fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirano, piridina, imidazol, bencimidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, pirazina, triazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indol, carbazol, y similares.

"Cíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un sistema no aromático mono o multicíclico de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente parcialmente insaturado. El grupo cicloalquilo también puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente del grupo alquilo como se define en el presente documento, oxo, y / o alquileo. Se pueden insertar opcionalmente a lo largo de la cadena de alquilo cíclico uno o más de oxígeno, azufre o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, de modo que proporciona un grupo heterocíclico. Los anillos cicloalquilo monocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los anillos cicloalquilo multicíclicos incluyen adamantilo, octahidronaftilo, decalina, alcanfor, canfano, y noradamantilo.

"Alcoxilo" se refiere a un grupo alquil-O- en el que alquilo es como se ha descrito previamente. El término "alcoxilo" como se utiliza en el presente documento puede hacer referencia a, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, f-butoxilo, y pentoxilo. El término "oxalquilo" puede utilizarse indistintamente con "alcoxilo". En algunas realizaciones, el alcoxilo tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono.

"Aralquilo" se refiere a un grupo alquil-arilo en el que arilo y el alquilo son como se ha descrito anteriormente e incluyen arilo sustituido y alquilo sustituido. Grupos de aralquilo de ejemplo incluyen bencilo, feniletilo, naftilmetilo.

"Alquileo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono. El grupo alquileo puede ser lineal, ramificado o cíclico. El grupo alquileo también puede estar opcionalmente insaturado y / o sustituido con uno o más "sustituyentes del grupo alquilo". Se pueden insertar opcionalmente a lo largo de la cadena de alquileo uno o más de oxígeno, azufre o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, en los que el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, alquilo inferior (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo"), en el que el sustituyente de nitrógeno es alquilo como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de grupos alquileo incluyen metileno ($-CH_2-$); etileno ($-CH_2-CH_2-$); propileno ($-(CH_2)_3-$); ciclohexileno ($-C_6H_{10}-$); $-CH=CH-CH=CH-$; $-CH=CH-CH_2-$; en los que cada uno de q y r es independientemente un número entero de 0 a aproximadamente 20, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20, y R es hidrógeno o alquilo inferior; metilendioxilo ($-O-CH_2-O-$); y etilendioxilo ($-O-(CH_2)_2-O-$). Un grupo alquileo puede tener de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y también puede tener de 6-20 carbonos.

"Arileno" se refiere a un grupo arilo bivalente. Un arileno de ejemplo es fenileno, que puede tener átomos de carbono del anillo disponible para la unión en las posiciones orto, meta, o para con respecto a la otra, es decir, respectivamente. El grupo arileno también puede ser también naftileno. El grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido (un "arileno sustituido") con uno o más "sustituyentes del grupo arilo" tal como se definen en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes.

"Aralquileo" se refiere a un grupo bivalente que contiene ambos grupos alquilo y arilo. Por ejemplo, los grupos aralquileo pueden tener dos grupos alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-aril-alquil-), un grupo alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-arilo) o dos grupos arilo y un grupo alquilo (es decir, alquilo-arilo-arilo).

El término "amino" se refiere a grupos que contienen nitrógeno $-NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 puede ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, y aralquilo, alquileo, arileno, aralquileo. Por lo tanto, "amina" como se usa en el presente documento se puede referir a una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria. En algunas realizaciones, un R de un grupo amino puede ser un catión estabilizado diazeniodiolato (es decir, $NONO^+X^-$). Las expresiones "amina catiónica" y "amina cuaternaria" se refieren a un grupo amino que tiene un grupo R adicional ($-N^+R^1R^2R^3X^-$), tal como hidrógeno o un grupo alquilo unido al nitrógeno. Por lo tanto, las aminas catiónicas y cuaternarias llevan una carga positiva y, por lo tanto, pueden estar asociados con un contraión (X^-), tal como un haluro u otro contraion conocido para las aminas cuaternarias.

El término "alquilamina" se refiere al grupo alquil-NH₂.

El término "alquilamina" se refiere al grupo alquil-NH₂.

El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH y el término "carboxilato" se refiere a un anión formado a partir de un grupo carboxilo, es decir, -COO⁻.

Los términos "halo", "haluro" o "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a los grupos flúor, cloro, bromo y / o yodo.

5 El término "hidroxilo" e "hidroxi" se refieren al grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo -OH.

El término "mercapto" o "tio" se refiere al grupo -SH. El término "sililo" se refiere a grupos que comprenden átomos de silicio (Si).

10 El término "silano" se refiere a cualquier compuesto que incluye cuatro grupos orgánicos, tales como incluyendo cualquiera de los grupos orgánicos descritos en el presente documento (por ejemplo, alquilo, arilo y alcoxi), unido a un átomo de silicio.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxisilano" se refiere a un silano que incluye uno, dos, tres, o cuatro grupos alcoxi unidos a un átomo de silicio. Por ejemplo, tetraalcoxisilano se refiere a Si(OR)₄, en el que R es alquilo. Cada grupo alquilo puede ser igual o diferente. Un "alquilalcoxilsilano" se refiere a un alcoxisilano en el que uno o más de los grupos alcoxi se ha sustituido con un grupo alquilo. Por lo tanto, un alquilalcoxisilano comprende al menos un enlace alquilo-Si.

El término "silano fluorado" se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo está sustituido con uno o más átomos de flúor.

20 El término "silano catiónico o aniónico" se refiere a un alquilsilano en el que uno de los grupos alquilo está sustituido adicionalmente con un sustituyente alquilo que tiene una carga positiva (es decir, catiónica) o negativa (es decir, aniónica) o se puede cargar (es decir, es ionizable) en un ambiente concreto (es decir, *in vivo*).

El término "silanol" se refiere a un grupo Si-OH.

25 En el presente documento de acuerdo con algunas realizaciones de la invención se proporcionan procedimientos de fabricación de macromoléculas co-condensadas, tales como macromoléculas de sílice co-condensadas. En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan procedimientos de fabricación de macromoléculas de sílice co-condensadas que incluyen la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de al menos un reactante y al menos un reactivo a una primera temperatura a la que el al menos un reactante es sustancialmente no reactivo en presencia de al menos un reactivo (también denominada en el presente documento "la primera temperatura"); y elevando la temperatura de la mezcla de reacción a una segunda temperatura a la que el al menos un reactante es reactivo en presencia del al menos un reactivo (también denominada en el presente documento "la segunda temperatura"). Como tal, la reacción del al menos un reactante en la presencia del al menos un reactivo produce macromoléculas co-condensadas tales como macromoléculas de sílice co-condensadas. Las macromoléculas sílice co-condensadas pueden ser totalmente de sílice u otros elementos que forman la red pueden incluirse en la misma.

35 **Reactantes y Reactivos**

Como se ha descrito anteriormente, la mezcla de reacción incluye al menos un reactante y al menos un reactivo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "reactante" se refiere a un compuesto que se consume durante la reacción, mientras que el término "reactivo" se refiere a un compuesto o sustancia que se añade a la mezcla de reacción para facilitar la reacción, pero no se consume.

40 Se puede usar cualquier reactivo adecuado empleado en los procedimientos de sol-gel. El procedimiento de sol-gel incluye dos etapas químicas, la hidrólisis y la condensación, que normalmente se producen de forma simultánea, una vez que se inicia la hidrólisis. Los productos de derivados de procedimientos de sol-gel pueden incluir vidrios bioactivos y otros materiales especiales orgánicos-inorgánicos. En algunas realizaciones de la invención, el al menos un reactante es un precursor de alcóxido monomérico, metálico o semimetálico M(OR)_n, en el que M es elemento formador de red, tal como Si, Ge, Ti, Zr, Al, B, y similares, R es un grupo orgánico tal como un alquilo y n es típicamente 1, 2, 3 o 4.

50 En algunas realizaciones de la invención, el al menos un reactante incluye un monómero de silano. Se puede usar cualquier monómero de silano adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el silano puede ser un silano inorgánico y en algunas realizaciones, el silano, es un silano orgánico. Además, en algunas realizaciones, pueden usarse mezclas de silanos inorgánicos y / u orgánicos. Sin embargo, en algunas realizaciones, el monómero de silano puede incluir alcoxisilano, tal como un tetraalcoxisilano que tiene la fórmula Si(OR)₄, en la que R es un grupo alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes. En algunas formas de realización, el tetraalcoxisilano se selecciona como ortosilicato de tetrametilo (TMOS) u ortosilicato de tetratetilo (TEOS). En algunas realizaciones, el monómero de silano puede incluir aminoalcoxisilano. En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula:

$R''-(NH-R')_n-Si(OR)_3$, en el que R es alquilo, R' es alquileo, alquileo ramificado, o aralquileo, n es 1 o 2, y R'' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, y alquilamina.

En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano se puede seleccionar de N- (6-aminohehil) aminopropiltrimetoxisilano (AHAP3); N- (2-aminoetil) -3-aminopropiltrimetoxisilano (AEAP3); (3-trimetoxisililpropil) etilentriamina di- (DET3); (aminoetilaminometil)fenetiltrimetoxisilano (AEMP3); [3- (metilamino) propil]trimetoxisilano (MAP3); N-butilamino-propiltrimetoxisilano (n-BAP3); terc-propiltrimetoxisilano (t-BAP3); N -metilaminoisobutiltrimetoxisilano (EAiB 3); N-fenilamino-propiltrimetoxisilano (PAP3); y N-clclohexilaminopropiltrimetoxisilano (cHAP3).

En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula: $NH [R'-Si(OR)_3]_2$, en la que R es alquilo y R' es alquileo. En algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano se puede seleccionar a partir de bis (3-trietoxisililpropil) amina, bis- [3- (trimetoxisilil)propil] amina y bis-[(3-trimetoxisilil)propil]etilendiamina.

En algunas realizaciones de la invención, el donante de óxido nítrico puede formarse a partir de un aminoalcoxisilano por un procedimiento de pre-carga, y la red de siloxano co-condensado puede sintetizarse a partir de la condensación de una mezcla de silano que incluye un alcoxisilano y el aminoalcoxisilano para formar una red de siloxano co-condensado modificado con el donante de óxido nítrico. Tal como se usa en el presente documento, el "procedimiento de pre-carga" significa que el aminoalcoxisilano se "pretrata" o "precarga" con el óxido nítrico antes de la co-condensación con alcoxisilano. En algunas realizaciones, la precarga de óxido nítrico puede llevarse a cabo por procedimientos químicos. En otra realización, el procedimiento de "pre-carga" se puede utilizar para crear redes de siloxano co-condensado y materiales más densamente funcionalizados con donantes de NO.

En algunas realizaciones, como se ha descrito en el presente documento anteriormente, el aminoalcoxisilano se precarga para liberar NO y el grupo amino está sustituido con un diacenioldiolato. Por tanto, en algunas realizaciones, el aminoalcoxisilano tiene la fórmula: $R''-N(NONO^-X^+)-R'-Si(OR)_3$, en el que R es alquilo, R' es alquileo o aralquileo, R'' es alquilo o alquilamina, y X^+ es un catión seleccionado entre el grupo que consiste en Na^+ , K^+ y Li^+ .

En algunas realizaciones de la invención, la red de siloxano co-condensado incluye además al menos un resto funcional reticulable de fórmula $(R^1)_x(R^2)_y SiR^3$, en la que R^1 y R^2 es cada uno independientemente alquilo C_{1-5} o alcoxilo C_{1-5} , X e Y es cada uno independientemente 0, 1,2, o 3, y $X + Y$ igual a 3, y R^3 es un grupo funcional reticulable. En una realización adicional, R^1 es alcoxilo C_{1-3} y R^2 es metilo. En otra realización, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en acrilo, alcoxi, epoxi, hidroxil, mercapto, amino, isociano, carboxi, vinilo y urea. R^3 imparte una funcionalidad adicional a la sílice que se traduce en un dispositivo multifuncional. Sin embargo, en otra realización, el resto funcional reticulable se selecciona del grupo que consiste en metacriloximetiltrimetoxisilano, metacriloxipropiltrimetoxisilano, metacriloxipropiltriethoxisilano, 3-acriloxipropil]trimetoxisilano, N-(3-metiacriloxi-2-hidroxipropil)-3-aminopropiltriethoxisilano, 5,6-epoxihexiltriethoxisilano, 2-(3,4-epoxiciclohexil)etil trimetoxisilano, 3-glicidoxipropil]trimetoxisilano, 3-aminopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-isocianatopropiltriethoxisilano, 3-mercaptopropiltrimetoxisilano, mercaptopropiltriethoxisilano, 11-mercaptoundeciltrimetoxisilano, 2-cianoetiltriethoxisilano, ureidopropiltriethoxisilano, ureidopropiltrimetoxisilano, vinilmetildietoxisilano, vinilmetildimetoxisilano, viniltriethoxisilano, viniltrimetoxisilano, viniltriisopropoxisilano y viniltris(2-metoxietoxi)silano. En algunas realizaciones, R^3 puede usarse para reticular la sílice modificada con el donante de NO con o dentro de matrices poliméricas.

Monómeros de silano adicionales se describen en la publicación de EE.UU. N° 2009/0214618, la solicitud de patente de EE.UU. n° 13/256.928, presentada el 15 de septiembre de 2011; y la solicitud provisional de EE.UU. °61/526.918, presentada el 24 de agosto de 2011.

Cualquier reactivo adecuado puede incluirse en la mezcla de reacción, incluyendo, por ejemplo, catalizadores, disolventes y otros aditivos. Se puede usar cualquier catalizador adecuado, incluidas las mezclas de catalizadores. Sin embargo, en algunas realizaciones, el catalizador incluye un catalizador básico tal como hidróxido de amonio, dimetilamina, dietilamina, u otras alquilaminas con la fórmula de $NR^1R^2R^3$, en la que R^1 , R^2 , R^3 R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o grupos alquilo C_{1-5} . Otros ejemplos de catalizadores básicos incluyen sales inorgánicas que tienen alta solubilidad en disolventes alcohólicos húmedos, tales como acetato de sodio, bicarbonato de sodio y etc. El catalizador puede estar presente en cualquier concentración adecuada en la mezcla de reacción. Sin embargo, en algunas realizaciones, el catalizador está presente a una concentración en un intervalo de 0,1 M a 5,0 M, en algunas realizaciones, en un intervalo de 0,8 M a 1,2 M, y en algunas realizaciones, en un intervalo de 1-1,1 M.

Cualquier disolvente adecuado, incluidas las mezclas de disolventes, se puede incluir en la mezcla de reacción. Ejemplos de disolventes incluyen acetona, alcohol metílico, etanol, isopropanol, alcohol butílico, acetato de etilo, dimetil isosorbida, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, dietilenglicol monoetil éter o mezclas de los mismos. En ejemplos particulares, el disolvente incluye etanol y / o isopropanol.

Se puede añadir cualquier aditivo/reactivo adicional adecuado y tales reactivos adicionales son conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos adicionales se pueden encontrar en la publicación de EE.UU. N° 2009/0214618.

Formación de la mezcla de reacción

La mezcla de reacción se forma mediante la combinación al menos un reactante y al menos un reactivo a una primera temperatura. Cualquier procedimiento adecuado de formación de una mezcla de reacción puede usarse, incluyendo la simple adición de los componentes o por medio de un dispositivo tal como una bomba de jeringa, con lo cual se puede producir la combinación a una velocidad especificada. Además, los diferentes componentes de la mezcla de reacción se pueden combinar en cualquier secuencia adecuada.

A la primera temperatura, el al menos un reactante es sustancialmente no reactivo en presencia del al menos un reactivo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente no reactivo" significa que no se produce ninguna reacción detectable visualmente. En realizaciones particulares, la primera temperatura es inferior a -5 °C, en algunas realizaciones, inferior a -10 °C, en algunas realizaciones, inferior a -10 °C, en algunas realizaciones, inferior a -20 °C, y, en algunas realizaciones, inferior a -25 °C.

Uno de los propósitos de la formación de la mezcla de reacción a la primera temperatura es permitir que el al menos un reactante y el al menos un reactivo formen una mezcla de reacción más homogénea antes de la iniciación de la reacción de co-condensación. Como tales, las combinaciones de monómeros de silano y / u otros reactantes pueden añadirse juntos a la primera temperatura, siempre que la reacción de co-condensación no se produzca cuando se combinan los monómeros. La primera temperatura puede variar dependiendo de la identidad y la concentración del al menos un reactante y el al menos un reactivo. En algunas realizaciones, todos los al menos un reactante y / o los al menos un reactivo se añaden a la primera temperatura. Sin embargo, en algunas realizaciones, algunos de los al menos un reactante y / o los al menos un reactivo se pueden añadir a la segunda, tercera y / u otra temperatura.

En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede homogeneizarse físicamente. La mezcla de reacción puede homogeneizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo a través de agitación mecánica, dispositivos de homogeneización y similares. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se homogeneiza para que sea sustancialmente homogénea antes de elevar la temperatura. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente homogéneo" se refiere a una mezcla de reacción en la que la relación de los componentes por unidad de volumen de las mezclas difiere en no más de 30 % en toda la mezcla, en algunas realizaciones en no más de 20 %, y en otras realizaciones en no más de 10 %, 5 % o 1 %. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene a la primera temperatura mientras se mezcla / homogeneiza. Como alternativa, en algunas realizaciones, la temperatura se puede cambiar a una temperatura diferente en la que los reactantes permanecen sustancialmente no reactivas, mientras que la mezcla de reacción se homogeneiza.

Elevación de la temperatura

En algún momento, por ejemplo, cuando la mezcla de reacción parece ser homogénea, la temperatura de la mezcla de reacción se puede elevar para comenzar la reacción de co-condensación. La temperatura de reacción puede elevarse a cualquier temperatura adecuada, incluyendo temperaturas a las que la reacción se produce lentamente y / o temperaturas a las que la reacción de co-condensación se produce rápidamente. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se eleva a una temperatura a la que la reacción de co-condensación se completa suficientemente en menos de 5 horas, en algunas realizaciones, en menos de 3 horas, y en algunas realizaciones, en menos de 1 hora. La expresión "suficientemente completa" significa que aunque puede haber monómero residual, sustancialmente todo el al menos un reactante ha reaccionado. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura superior a 0 °C, en algunas realizaciones, superior a 5 °C, y en algunas realizaciones, superior a 20 °C.

En algunas realizaciones de la invención, los procedimientos incluyen además (a) el mantenimiento de la temperatura de reacción de la mezcla de reacción a la segunda temperatura; y / o (b) elevar la temperatura de la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura, tal como una temperatura que no es inferior a la segunda temperatura. En algunas realizaciones, la tercera temperatura es inferior a 50 °C, y en algunas realizaciones, inferior a 40 °C. En algunas realizaciones, elevar la temperatura de reacción de la mezcla de reacción desde la segunda temperatura a la tercera de temperatura incluye el aumento de la segunda temperatura a la tercera temperatura a una velocidad de entre aproximadamente 0,1 °C por minuto y 10 °C por minuto.

Macromoléculas co-condensadas

También de acuerdo con algunas realizaciones de la invención se proporcionan macromoléculas co-condensadas, incluyendo macromoléculas de sílice co-condensadas tales como macromoléculas de sílice co-condensadas que liberan MO, formadas por un procedimiento descrito en el presente documento. En algunos casos, los procedimientos descritos en el presente documento pueden producir macromoléculas de sílice co-condensadas que tienen propiedades químicas y físicas mejoradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las macromoléculas de sílice co-condensadas pueden tener un tamaño y uniformidad de composición y homogeneidad mejorados.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, las macromoléculas de sílice co-condensadas pueden tener una distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha. Además, se ha descubierto que cuando una entidad farmacéutica activa lábil (por ejemplo, un grupo funcional de liberación de NO, tal como un diacenioliolato) se carga en un monómero de sílice, las partículas de sílice resultantes pueden retener una mayor potencia y un mayor rendimiento

con el presente procedimiento en comparación con un procedimiento tradicional. Las ventajas adicionales de procedimientos de acuerdo con realizaciones de la invención pueden incluir uno o más de los siguientes: los equipos de procedimiento pueden simplificarse; los procedimientos pueden ser más fáciles de escalar con menos control durante el procedimiento; los costes de producción pueden disminuir; los residuos de disolvente puede disminuir; y las partículas de sílice pueden producirse con rendimientos más altos de sílice precipitada y / o una mayor recuperación de los reactantes de silano como producto.

En algunas realizaciones, el rendimiento de la reacción de co-condensación, tal como se mide por la relación de la masa de producto de sílice co-condensado y la masa de materiales de entrada de silano, es superior al 10 %. En algunas realizaciones, la proporción es de 40 % o mayor, 50 % o mayor, 60 % o mayor, 70 % o mayor o superior a 80 %.

Además de los rendimientos, el volumen de reacción por unidad de producto producido puede reducirse de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, antes del uso del procedimiento de la invención actual, una procedimiento de co-condensación de silano catalizado por base que aumentó en un reactor de 20 litros produciría generalmente 20 - 40 gramos por lote. El volumen de reacción fue en general entre 0,50 - 1,0 litros por gramo de producto producido, con una recuperación de peso sólido resultante a menos de 4 %. En contraste, las co-condensaciones a temperatura controlada de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención pueden aumentarse a 4,5 litros y producir más de 200 gramos de producto por lote.

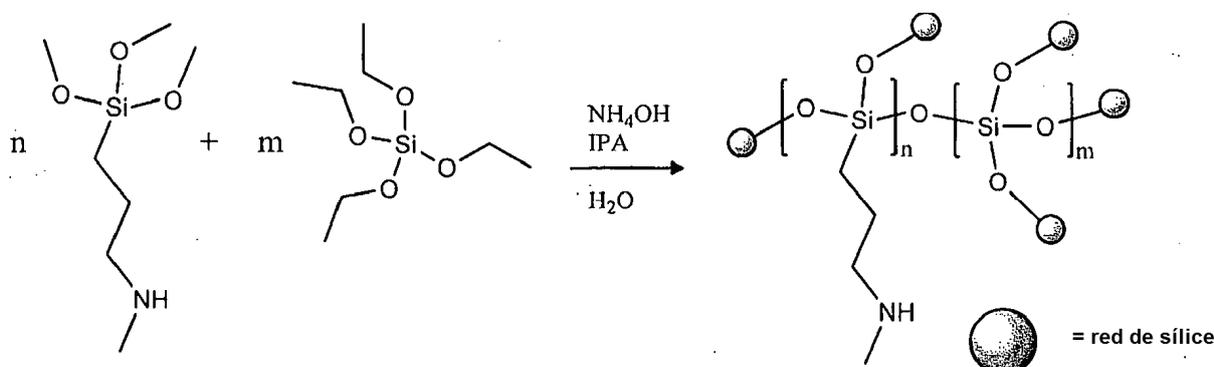
Los procedimientos de acuerdo con realizaciones de la invención no sólo pueden proporcionar un mejor control y programación en el procedimiento de escalado, sino también pueden reducir significativamente el volumen de reacción por unidad de producto a 0,017 - 0,021 litros por gramo de producto producido. Como tal, la capacidad de procedimiento de una planta de fabricación conjunta se puede aumentar, mientras que los costes de producción, generación de residuos y el impacto ambiental pueden disminuir de manera significativa. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un volumen de reacción por unidad de sílice precipitada de menos de 0,5 litros por gramo, en otras realizaciones, menos de 0,25 litros por gramo, en algunas realizaciones, menos de 0,1 litros por gramo, en algunas realizaciones, a menos de 0,05 litros por gramo y, en algunas realizaciones, menos de 0,025 litros por gramo.

La expresión "macromoléculas de sílice co-condensadas de liberación de NO" se refiere a una estructura sintetizada a partir de constituyentes de silano monoméricos que resulta en una estructura molecular más grande con una masa molar de al menos 500 Da y un diámetro nominal que varía de 0,1 nm - 100 µm y puede comprender la agregación de dos o más macromoléculas, por lo que la estructura macromolecular se modifica adicionalmente con un grupo donante de NO. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo donante de NO puede incluir grupos funcionales de óxido nítrico diacenioldiolato. En algunas realizaciones, el grupo donante de NO puede incluir grupos funcionales S-nitrosotiol.

En algunas realizaciones de la invención, las macromoléculas de polisiloxano liberadoras de NO pueden estar en forma de partículas que liberan NO, tales como las descritas en la publicación de EE.UU. N° 2009/0214618, la solicitud de patente de EE.UU. N° 13/256.928, presentada el 15 de septiembre de 2011; y la solicitud provisional de EE.UU. °61/526.918, presentada el 24 de agosto de 2011.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de sílice co-condensada de N-metilaminopropiltrimetoxisilano (MAP3) y tetraetoxisilano (TEOS)

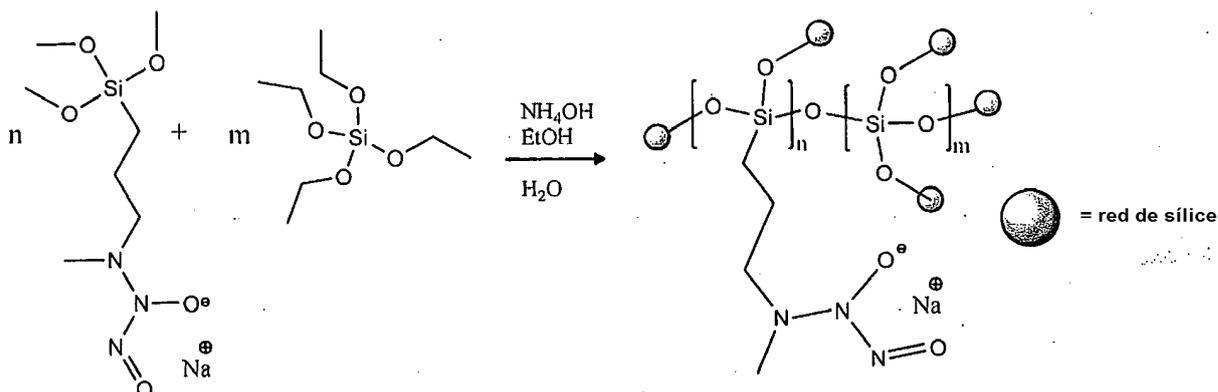


En un matraz de 250 ml de fondo redondo, MAP3 (1,74 g, 9,0 mmol) se mezcló con 20 ml de isopropanol. El matraz se lavó con nitrógeno y después se colocó en un baño de hielo / sal para enfriar hasta - 5 °C mientras se agita magnéticamente. A la mezcla fría se añadió TEOS (1,88 g, 9,0 mmol). Después que la temperatura se estabilizó, se

añadió una solución de hidróxido de amonio (0,3 ml, 28%). La mezcla homogénea se calentó lentamente a temperatura ambiente. El sólido comenzó a precipitar después de 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 2 horas, antes de que la mezcla se separara con centrifuga. El sólido se lavó con 20 ml de etanol seco dos veces. El sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente al vacío. La reacción produjo 2,0 g de partículas de sílice blanca.

5

Ejemplo 2: Síntesis de sílice co-condensada de N-metilaminopropiltrimetoxisilano-diaceniiodiolato (MAP3-NO) y TEOS a escala de laboratorio



10 Ambos reactores en esta reacción se lavaron nitrógeno. En un matraz de fondo redondo de 2 litros, 500 ml de solución de MeOH NONOato de metilaminopropiltrimetoxisilano sódico (0,31 mol de silano total) se enfrió a -15°C en un baño de hielo seco. A la mezcla se añadió etanol (1000 ml). Se esperó a que la temperatura se estabilizara a -15°C , se añadió tetraetoxisilano (65,1 g, 0,31 mol). Después que la temperatura se estabilizó, se añadió agua desionizada (25 g, 1,39 mol). La solución acuosa de hidróxido de amonio (120 ml, 28 %) se pre-enfrió a -15°C y se añadió a la mezcla. La mezcla era una solución transparente homogénea en este punto. El contenido se transfirió a un reactor encamisado de 2 litros con agitación mecánica. La temperatura de la camisa se fijó en 14°C . La temperatura de la mezcla se incrementó a la temperatura de equilibrio de 14°C en aproximadamente 15 minutos. La velocidad de agitación se controló para que subiera de 800 rpm. El sólido comenzó a precipitar después de 10-20 minutos a temperatura estable. La reacción se mantuvo durante 3 horas, antes de que la mezcla se aislara con un conjunto de filtración protegido de nitrógeno, utilizando fibra de vidrio el papel de filtro fino. La torta húmeda se lavó con 300 ml de etanol seco dos veces. El sólido se secó al aire con nitrógeno durante una hora antes de transferirse a un secador de bandeja. La torta húmeda pesó 122,40 g, y se secó durante la noche a temperatura ambiente bajo vacío. La reacción produjo 73,3 g de macromolécula de sílice co-condensada funcionalizada con diaceniiodiolato.

15

20

25

Ejemplo 3: Síntesis de sílice co-condensada de N-metilaminopropiltrimetoxisilano-diaceniiodiolato (MAP3-NO) y TEOS a escala de fabricación

El reactor con camisa de 20 litros se equipó con un motor de aire, una entrada de nitrógeno y un circulador. En el reactor se dispensó etanol (6.240 g). La presión de aire del agitador se puso en marcha a al menos 0,41 MPa (60 psig). El reactor se enfrió a -13°C durante al menos 60 minutos. Una vez que la temperatura interna alcanzó el objetivo, se cargó 3.645 g de solución de MeOH de NONOato de metilaminopropiltrimetoxisilano de sodio (2,62 mol de silano total). La temperatura de la camisa se mantuvo a -13°C - $(-15)^{\circ}\text{C}$. Se cargó agua (desionizada, 202 g, 11,2 mol) seguida de tetraetoxisilano (545 g, 2,62 mol). Después que se estabilizó la temperatura a -13°C , se añadió a la mezcla solución acuosa de hidróxido de amonio pre-enfriada (920 g, 28%). La mezcla era una solución transparente homogénea en este punto. Se esperó hasta que la nucleación comenzó a mostrarse, durante otros 5 - 20 minutos, se fijó la temperatura de la camisa de 10°C a una velocidad de 2°C de un minuto. La reacción se mantuvo durante al menos 2, pero no más de 3 horas. Después, la suspensión se descargó y se filtró con un conjunto de filtración protegido de nitrógeno, utilizando el papel de filtro de fibra de vidrio fina. La torta húmeda se lavó con 300 ml de etanol seco dos veces. El sólido se secó al aire con nitrógeno durante una hora antes de transferirse a un secador de bandeja. La torta húmeda pesó 1.100 g, y se secó durante la noche a temperatura ambiente bajo vacío. La reacción produjo 650 g de macromolécula de sílice co-condensada funcionalizada con diaceniiodiolato.

30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de macromoléculas de sílice co-condensadas liberadoras de NO, que comprende:
- 5 formar una mezcla de reacción mediante la combinación de al menos un reactante y al menos un reactivo a una primera temperatura a la cual el al menos un reactante es sustancialmente no reactivo en presencia del al menos un reactivo; y
 elevar la temperatura de la mezcla de reacción a una segunda temperatura a la que el al menos un reactante es reactivo en presencia del al menos un reactivo;
 10 elevar la temperatura de la mezcla de reacción a una tercera temperatura que es no inferior a la segunda temperatura y es menor que 40 °C, en el que el aumento de la temperatura de reacción de la mezcla de reacción a la tercera temperatura comprende incrementar la segunda temperatura a la tercera temperatura a una tasa de menos de 10 °C por minuto,
 en el que la reacción del al menos un reactante en la presencia del al menos un reactivo no produce macromoléculas de sílice-co-condensadas liberadoras de NO.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un reactante comprende al menos un monómero de silano,
 opcionalmente el al menos un reactante comprende al menos dos monómeros de silano.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un reactivo comprende una base, opcionalmente la base comprende hidróxido de amonio.
- 20 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un reactivo comprende un disolvente, opcionalmente el disolvente comprende un alcohol.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un reactante comprende al menos dos monómeros de silano y el al menos un reactivo comprende un disolvente y una base,
 25 opcionalmente, un primero de los al menos dos monómeros de silano comprende un monómero de silano inorgánico y un segundo de los al menos dos monómeros de silano comprende un monómero de silano orgánico,
 además opcionalmente en el que el monómero de silano inorgánico comprende tetraetoxisilano y el monómero de silano orgánico comprende -N-metil (aminopropil) trimetoxisilano diacenioliado.
6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el al menos un monómero de silano comprende un aminosilano diacenioliado.
- 30 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la primera temperatura es inferior a -5 °C, opcionalmente la primera temperatura es inferior a -10 °C.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la segunda temperatura es superior a 0 °C, opcionalmente la segunda temperatura es inferior a 5 °C.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además aumentar la homogeneidad de la mezcla de
 35 reacción antes de elevar la temperatura de la mezcla de reacción.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el aumento de la uniformidad de la mezcla de reacción comprende al menos uno de agitación, mezcla, agitación mecánica, homogeneización a alta cizalladura, y / o ultrasonidos.
- 40 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las macromoléculas de sílice co-condensadas comprenden nanopartículas y / o micropartículas.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento proporciona más de un gramo de sílice co-condensada por cada 0,5 litros de mezcla de reacción.
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento proporciona un rendimiento de macromoléculas de sílice co-condensadas superior al 10 %.