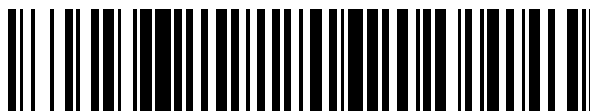


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 172**

51 Int. Cl.:

C08G 73/02 (2006.01)

C08L 79/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2015 PCT/EP2015/065829**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008817**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2015 E 15736496 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3204442**

54 Título: **Método para preparar polímeros de iminoéter cíclico uniformes de masa molar alta**

30 Prioridad:

18.07.2014 EP 14177587

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

21.02.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITEIT GENT (100.0%)
Sint-Pietersnieuwstraat 25,
9000 Ghent, BE**

72 Inventor/es:

**HOOGENBOOM, RICHARD y
MONNERY, BRYN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 172 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

Método para preparar polímeros de iminoéter cíclico uniformes de masa molar alta

Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a un método para preparar polímeros de iminoéter cíclico que tienen una masa molar alta y una baja (poli)dispersidad y a polímeros de polioxazolina que tienen propiedades de este tipo. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas y dispositivos médicos que contienen polímeros de este tipo.

Antecedentes de la invención

10 Las industrias farmacéutica y biotecnológica se enfrentan a un importante desafío para mejorar la eficacia terapéutica de fármacos y candidatos a fármacos. Para administrar ciertos tipos de medicamentos, las formas farmacéuticas convencionales no siempre han sido adecuadas. Por ejemplo, muchos de los fármacos y candidatos a fármacos más potentes tienen una baja solubilidad en agua y, por eso, son absorbidos inadecuadamente por el organismo; los pequeños fármacos sufren de un aclaramiento renal rápido y los biomedicamentos experimentan una degradación enzimática rápida.

15 Se han utilizado varios planteamientos para mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de fármacos de este tipo, uno de ellos es conjugar el fármaco con polímeros naturales o sintéticos y otro es la formación de dispersión sólida y disoluciones sólidas utilizando un excipiente polimérico.

20 El polietilenglicol (PEG) se utiliza con mayor frecuencia como vehículo para la conjugación de fármacos. Al aumentar el peso molecular de un medicamento a través de PEGilación, surgen varias ventajas farmacológicas significativas sobre la forma no modificada, tales como una solubilidad del fármaco mejorada, vida media circulante prolongada, inmunogenicidad reducida, estabilidad del fármaco mejorada y una protección mejorada contra degradación proteolítica. El PEG mejora la eficacia terapéutica de un fármaco al aumentar el radio hidrodinámico del fármaco, de este modo, lo protege (parcialmente) de interacciones con el organismo, incluidos el sistema inmunológico y enzimas proteolíticas. Especialmente, esta última propiedad protectora es la fuerza impulsora principal del éxito del PEG, en comparación con otros muchos polímeros solubles en agua, que se cree que es el resultado de la buena hidratación del PEG.

25 A pesar del uso común de la PEGilación, existen varias desventajas asociadas a su uso. Algunas veces, se han observado hipersensibilidad y la formación de anticuerpos contra el PEG. También se ha observado que, cuando se utilizan PEG con pesos moleculares altos, se acumulan en el hígado, lo que provoca el llamado síndrome macromolecular. La longitud de la cadena de las moléculas de PEG se puede reducir por la influencia de enzimas, tales como P450 o alcohol deshidrogenasa, lo que da lugar a subproductos tóxicos.

30 Con respecto a las moléculas terapéuticas pequeñas, se observa con frecuencia que con el PEG solo se puede conseguir una carga farmacológica relativamente baja debido a la presencia de simplemente uno o dos grupos hidroxilos terminales que se pueden activar. Además, la funcionalización ortogonal de PEG o dendrones de PEG con una fracción terapéutica, fracción de detección o fracción diana no es posible fácilmente.

35 Además, es relativamente difícil y peligroso preparar PEG tal como los monómeros de óxido de etileno condensados altamente tóxicos y explosivos que se necesitan. Además, el PEG tiene una capacidad de almacenamiento limitada, es decir, se necesita un antioxidante para almacenamiento para evitar formación de peróxido.

Por lo tanto, existe una necesidad de vehículos poliméricos no tóxicos y no inmunogénicos bien definidos para entregar fármacos.

40 Para cumplir este fin, las polioxazolinas (POX) parecen ser candidatos prometedores. Típicamente, ofrecen las ventajas de una preparación sencilla, una buena estabilidad, una toxicidad e inmunogenicidad bajas, grandes capacidades de carga, buenas propiedades hidrofílicas y buenos efectos repelentes de proteínas.

45 Sin embargo, un importante inconveniente de los materiales poliméricos sintéticos disponibles comercialmente como PEG y POX es el hecho de que no son muy uniformes ya que comprenden una mezcla amplia de polímeros de varias longitudes de cadena. Esta heterogeneidad del peso molecular ("polidispersidad") —o "dispersidad" tal como recomienda la IUPAC hoy en día— es un resultado inherente al proceso de producción de polímeros. Pequeñas impurezas en la mezcla de reacción causan reacciones colaterales durante la polimerización que provocan terminación anticipada de cadena.

50 Se entenderá fácilmente que, para aplicaciones biomédicas, es altamente deseable emplear materiales químicamente homogéneos bien definidos. En lo que respecta a polímeros de masa molar alta, generalmente, es deseable minimizar el nivel de fragmentos poliméricos de masa molecular baja. En otras palabras, es importante reducir la dispersidad de los polímeros para aplicaciones biomédicas tanto como sea posible. Es un objetivo particularmente difícil de conseguir, ya que las aplicaciones biomédicas necesitan normalmente polímeros de peso molecular alto y la dispersidad aumenta con el aumento de la masa molar, especialmente para polímeros de

iminoéter cíclico, ya que durante la preparación de estos polímeros ocurre transferencia de cadena intrínseca por la llamada beta-eliminación.

5 El documento WO 2008/106186 describe un compuesto de polioxazolina (POX) activado terminalmente que tiene un único grupo funcional activo en un extremo terminal de este, dicho grupo funcional es capaz de reaccionar con un grupo en una molécula diana para crear un conjugado molécula diana-POX. En la solicitud de patente internacional, se observa que, con frecuencia, es necesario para desarrollo comercial de los fármacos modificados con polímeros utilizar polímeros con pesos moleculares (PM) tan altos como 40.000 Da o más altos y con distribuciones del peso molecular o polidispersidades (PD) de menos de 1,1, pero ha habido muchísimo trabajo que muestra que los PM y la PD en el intervalo anterior no se pueden conseguir para POX con técnicas convencionales. El documento WO 10 2008/106186 describe métodos para obtener derivados de POX con valores de PD bajos que implican purificación de la mezcla de reacción por cromatografía de intercambio aniónico. El ejemplo 36 describe un polímero de polietiloxazolina con un PM de 15,200 Da y un PD de 1,09.

15 El documento US 2009/156782 describe un método para preparar copolímeros homo y aleatorios monodispersos de 2-etil-2-oxazolina y 2-iso-propil-2-oxazolina. El método descrito por el documento US 2009/156782 implica purificación por diálisis de la mezcla de reacción contra agua. El ejemplo de referencia 1 describe la preparación de un polímero de poli(2-isopropil-2-oxazolina) con un peso molecular (M_n) de 9700 (GP = 86) y un grado de dispersión (M_w/M_n) 1,02.

20 El documento US 3,326,929 describe el tratamiento de monómeros de oxazolina con cloruros de ácido o anhídridos de ácido para purificar de manera satisfactoria dichos monómeros de oxazolina de manera que la polimerización se pueda efectuar por catalizadores catiónicos activos sin rotura de cadena. No se registraron el M_n y la dispersidad exactos de los polímeros resultantes.

25 El documento US 4,281,137 describe la eliminación de cantidades residuales de agua e impurezas que causan color de compuestos de 2-oxazolina para atenuar el efecto indeseable de estas impurezas en el color de un polímero de oxazolina. Esto se consigue al reaccionar los monómeros con clorosilanos o fosfitos. La patente estadounidense no contiene información sobre el M_n y la dispersidad de los polímeros resultantes.

T.X. Viegas *et al.* (2011) Bioconjugate Chem. 22, 976-986 describe un procedimiento específico para la síntesis de 5 kDa y 10 kDa del polímero de polietiloxazolina con una dispersidad de menos de 1,1.

Compendio de la invención

30 Los autores de la invención han desarrollado un método para producir un polímero uniforme de masa molar alta por polimerización por apertura de anillo catatónica de un monómero de iminoéter cíclico. Este método tiene la ventaja de que las impurezas se eliminan esencialmente por completo de la mezcla de reacción, de manera que no tienen lugar reacciones colaterales durante la polimerización. Las reacciones colaterales se suprimen además al realizar la polimerización a bajas temperaturas. Por lo tanto, el presente método se puede utilizar de manera ventajosa para producir un polímero de iminoéter cíclico de grado biomédico, que tiene una masa molar alta y una distribución estrecha de pesos moleculares (dispersidad baja).

35 El método según la presente invención comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar una primera mezcla de reacción líquida que comprende monómero de iminoéter cíclico y opcionalmente disolvente;
- 40 b) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la primera mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir una primera mezcla de reacción polimerizada que contiene i) material polimerizado y ii) disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado;
- c) separar el disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada;
- 45 d) proporcionar una segunda mezcla de reacción líquida que contiene monómero de iminoéter cíclico y disolvente al combinar el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado y/o el disolvente separado con otros componentes (disolvente, monómero y/o iniciador), y
- e) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la segunda mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir un polímero uniforme que tiene un grado de polimerización (GP) de al menos 100.

50 Aunque los autores de la invención no desean estar limitados por la teoría, se cree que los contaminantes que causan la terminación anticipada de la reacción de polimerización se han eliminado eficazmente durante las etapas a) a c) del presente método, proporcionando así una segunda mezcla de reacción líquida que está esencialmente

libre de contaminantes de este tipo. Por consiguiente, la segunda mezcla de reacción líquida se puede polimerizar para producir un polímero de masa molecular alta de dispersidad muy baja.

- 5 La presente invención se refiere además a polímeros de poli(2-oxazolona) que tienen un alto peso molecular y baja dispersidad. Más específicamente, la presente invención se refiere a un polímero que comprende al menos un 50% en peso de unidades repetitivas derivadas de un monómero de 2-oxazolona 2-sustituida seleccionado de entre 2-metil-oxazolona, 2-etil-2-oxazolona, 2-n-propil-2-oxazolona, 2-i-propil-2-oxazolona y combinaciones de estas, dicho polímero tiene un GP de al menos 250 y una dispersidad de menos de $\theta_{\text{máx}}$, donde $\theta_{\text{máx}}$ se calcula por medio de la siguiente ecuación:

$$\theta_{\text{máx}} = 1,2 + (\text{GP}-250)/8000 \text{ cuando } 250 \leq \text{GP} < 900;$$

10 $\theta_{\text{máx}} = 1,28125 + (\text{GP}-900)/500 \text{ cuando } 900 \leq \text{GP} < 1000;$

$$\theta_{\text{máx}} = 1,48125 + (\text{GP}-1000)/9770 \text{ cuando } 1000 \leq \text{GP}.$$

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas o dispositivos médicos que contienen polímeros de este tipo.

Descripción detallada de la invención

- 15 Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un método para producir un polímero uniforme de masa molar alta por polimerización por apertura de anillo catiónica de un monómero de iminoéter cíclico con 5 o 6 miembros anulares, dicho método comprende las siguientes etapas:

a) proporcionar una primera mezcla de reacción líquida que comprende monómero de iminoéter cíclico y opcionalmente disolvente;

- 20 b) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la primera mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir una primera mezcla de reacción polimerizada que contiene i) material polimerizado y ii) disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado;

c) separar el disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada;

- 25 d) proporcionar una segunda mezcla de reacción líquida que contiene monómero de iminoéter cíclico y disolvente al combinar el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado y/o el disolvente separado con otros componentes; y

e) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la segunda mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir un polímero uniforme que tiene un grado de polimerización (GP) de al menos 100.

- 30 El término "iminoéter", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un compuesto orgánico heterocíclico sustituido o no sustituido cuyos miembros anulares incluyen un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, separados por un átomo de carbono. Los ejemplos de iminoéteres cíclicos son oxazolininas (que contienen un anillo de 5 miembros) y oxazinas (que contienen un anillo de 6 miembros).

- 35 La expresión "grado de polimerización", tal como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al grado promedio en número de la polimerización.

El término "dispersidad", tal como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al índice de dispersidad θ . Este se puede calcular utilizando la ecuación $\theta_{\text{GP}} = M_w/M_n$, donde M_w es el peso molecular promedio en peso del polímero y M_n el peso molecular promedio en número.

- 40 La expresión "impurezas separadoras de cadena", tal como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a sustancias que son capaces de causar terminación anticipada o reacciones de transferencia de cadena de la polimerización por apertura de anillo catiónica del monómero del iminoéter cíclico que se ha empleado en la segunda mezcla de reacción.

- 45 La expresión "destilación criogénica", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un proceso de destilación en cual se utiliza vacío para ayudar a la evaporación de las sustancias volátiles y en el que estas sustancias volátiles se condensan por refrigeración criogénica.

El método según la presente invención se puede utilizar adecuadamente para preparar polímeros de masa molar alta de oxazolininas, oxazinas y otros iminoéteres cíclicos. Según una realización preferida, el monómero de iminoéter cíclico empleado en el presente método es una oxazolona opcionalmente sustituida, preferiblemente una 2-oxazolona

2-sustituida.

Los ejemplos de 2-oxazolinas 2-sustituidas que se pueden utilizar adecuadamente como monómeros en el presente método incluyen 2-metil-2-oxazolona, 2-etil-2-oxazolona, 2-n-propil-2-oxazolona, 2-i-propil-2-oxazolona, 2-butil-2-oxazolona, 2-(3-butenil)-2-oxazolona, 2-(metoxicarboxietil)-2-oxazolona y combinaciones de estas.

- 5 La polimerización de la primera de reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C, preferiblemente 10 a 60°C y más preferiblemente 30 a 50°C. La reacción se puede llevar a cabo al vacío o en una atmósfera inerte.

10 La primera mezcla de reacción puede contener una cantidad de polímero vivo que provoca que cadenas oligoméricas o poliméricas de polímeros vivos en una cantidad suficiente reaccionen con todas las impurezas separadoras de cadena que están presentes. En el método según la presente invención, la primera mezcla de reacción contiene típicamente un 10-100% en peso del monómero de éter cíclico. Incluso más preferiblemente, la primera mezcla de reacción contiene un 15-80% en peso, más preferiblemente un 20-50% en peso del monómero de iminoéter cíclico.

15 El presente método se puede emplear adecuadamente en una primera mezcla de reacción que está libre de disolvente. Preferiblemente, la primera mezcla de reacción contiene un 5-90% en peso de disolvente. Más preferiblemente, el contenido de disolvente de la primera mezcla de reacción se sitúa en el intervalo de un 20-80% en peso, más preferiblemente de un 50-80% en peso.

20 Los autores de la invención han descubierto que disolventes no reactivos que no interfieren (tanto polares como apolares) son los medios más adecuados para llevar a cabo la polimerización de la primera mezcla de reacción. En el método según la invención, el disolvente en la primera mezcla de reacción preferiblemente se selecciona de entre hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos, sulfolano, dimetilacetamida y mezclas de estos. Más preferiblemente, dicho disolvente es, el disolvente es un hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, más preferiblemente clorobenceno.

25 Para garantizar que la etapa de polimerización real llevada a cabo en la segunda mezcla de reacción no se vea obstaculizada por reacciones colaterales que aumentan la dispersidad, es importante que, durante la polimerización de sacrificio en la primera mezcla de reacción, todas las impurezas separadoras de cadena reaccionen con las cadenas de poli(iminoéter cíclico) vivo. Para conseguirlo, es útil incluir un iniciador de polimerización en la primera mezcla de reacción. Típicamente, la primera mezcla de reacción contiene un iniciador en una concentración de un 0,1-10% en peso, más preferiblemente de un 0,5-5% en peso y de manera más preferida de un 1-2% en peso.

30 La polimerización de sacrificio en la primera mezcla de reacción produce material polimerizado. El disolvente restante y/o el monómero de iminoéter cíclico no reactado esencialmente están libres por completo de impurezas separadoras de cadena y necesitan que se separen del material de polimerización antes de que se utilicen en una segunda etapa de polimerización.

35 En una realización preferida de la presente invención, el disolvente y/o el monómero de iminoéter cíclico no reactado se separan del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada por medio de destilación, preferiblemente por medio de destilación criogénica.

40 El disolvente separado y el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado que se obtuvieron en la etapa c) del presente método están ambos esencialmente libres por completo de impurezas separadoras de cadena. Los beneficios de la presente invención se pueden realizar al incluir tanto el disolvente separado como el monómero separado en la segunda mezcla de reacción líquida. Naturalmente, estos mismos beneficios se pueden realizar si ambos, el disolvente separado y el monómero separado, se emplean en la segunda mezcla de reacción.

Según una realización del método de la presente invención, el disolvente separado del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada se combina subsecuentemente con monómero de iminoéter cíclico para producir la segunda mezcla de reacción líquida.

45 Para minimizar la concentración de impurezas separadoras de cadena en el disolvente separado, es importante que el disolvente se separe del material polimerizado de tal manera que contenga virtualmente material no polimerizado. Preferiblemente, el disolvente separado comprende menos de 10 ppm, más preferiblemente menos de 5 ppm, e incluso más preferiblemente menos de 1 ppm de material polimerizado. De manera más preferida, el disolvente separado contiene material no polimerizado.

50 En otra realización preferida del presente método, antes de la separación del disolvente del material polimerizado en la etapa c), se añade disolvente adicional a la primera mezcla de reacción líquida después de que al menos un 95% en peso del monómero de iminoéter cíclico se haya polimerizado, seguido de la continuación de la polimerización por apertura de anillo catiónica, el disolvente adicional representa más de un 80% en peso del disolvente empleado en la primera mezcla de reacción líquida. Esta realización ofrece la ventaja de que la eficacia de la etapa de polimerización de sacrificio aumenta significativamente, debido al hecho de que las tasas de polimerización iniciales son sustancialmente más altas que en el caso en el que todo el disolvente se introduce en la primera mezcla de

reacción antes de comenzar la polimerización.

Según otra realización del presente método, el monómero de iminoéter cíclico no reactado se separa del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada y, subsecuentemente, el monómero de iminoéter cíclico no alcanzado separado se combina con disolvente para producir la segunda mezcla de reacción líquida.

Para minimizar la concentración de impurezas separadoras de cadena en el monómero separado, el monómero de iminoéter cíclico no reactado se debe separar del material polimerizado de tal manera que contenga virtualmente material no polimerizado. Preferiblemente, el iminoéter cíclico no reactado separado comprende menos de 10 ppm, más preferiblemente menos de 5 ppm, e incluso más preferiblemente menos de 1 ppm de material polimerizado. Más preferiblemente, el iminoéter cíclico no reactado separado comprende material no polimerizado.

Según una realización particularmente preferida del método de la presente invención, ambos, el disolvente separado y el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado, se combinan con otros componentes para producir la segunda mezcla de reacción líquida.

En todavía otra realización del presente método, disolvente y monómero de iminoéter cíclico no reactado se separan del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada y se combinan con otros componentes para producir la segunda mezcla de reacción líquida. Para minimizar la concentración de impurezas separadoras de cadena en el monómero separado, el disolvente y el monómero de iminoéter cíclico no reactado se deben separar del material polimerizado de tal manera que contenga virtualmente material no polimerizado. Preferiblemente, la combinación separada de disolvente y el iminoéter cíclico no reactado separado comprende menos de 10 ppm, más preferiblemente menos de 5 ppm, e incluso más preferiblemente menos de 1 ppm de material polimerizado. Más preferiblemente, el disolvente separado y el iminoéter cíclico no reactado comprenden material no polimerizado.

En el presente método, el monómero de iminoéter cíclico empleado en la primera y la segunda mezcla de reacción puede ser el mismo o puede ser diferente. Especialmente, en el caso de que se utilice el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado en la segunda mezcla de reacción, se prefiere emplear el mismo monómero de iminoéter cíclico en la primera mezcla de reacción y en la segunda mezcla de reacción.

En el método según la presente invención, la polimerización de la segunda mezcla de reacción preferiblemente se lleva a cabo a temperaturas relativamente bajas. La razón de esto es que, a temperaturas relativamente bajas, la tautomerización del iminoéter cíclico a su forma enamina es menos favorable. Es importante mantener la concentración de la enamina en la segunda mezcla de reacción tan baja como sea posible porque puede causar reacciones de transferencia de cadena durante la polimerización que aumentan la heterogeneidad de la masa molar de las cadenas poliméricas resultantes, de tal modo que cada evento de transferencia de cadena provoca una cadena polimérica terminada y una cadena polimérica recién iniciada.

Por lo tanto, en el método según la presente invención, típicamente, la polimerización de la segunda mezcla de reacción se lleva a cabo a una temperatura no superior a 60°C, preferiblemente no superior a 50°C. La polimerización de la segunda mezcla de reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de al menos 0°C, más preferiblemente de al menos 20°C, y de manera más preferida de al menos 30°C.

Típicamente, la segunda mezcla de reacción contiene un 10-95% en peso, más preferiblemente un 20-80% en peso del monómero y de manera más preferida un 20-50% en peso del monómero de iminoéter cíclico.

El contenido de disolvente de la segunda mezcla de reacción preferiblemente se sitúa en el intervalo de un 5-90% en peso, más preferiblemente de un 20-80% en peso, de manera más preferida de un 50-80% en peso.

Se ha descubierto que disolventes no reactivos polares son los medios más adecuados para llevar a cabo la polimerización de la segunda mezcla de reacción. Preferiblemente, el disolvente en la segunda mezcla de reacción se selecciona de entre hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos, sulfolano, dimetilacetamida y mezclas de estos. Más preferiblemente, dicho disolvente es un hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido. De manera más preferida, el disolvente es clorobenceno.

La segunda mezcla de reacción preferiblemente contiene un iniciador. Más preferiblemente, la segunda mezcla de reacción contiene un iniciador en una concentración de un 0,00001-0,05% en moles, incluso más preferiblemente de un 0,0005-0,01% en moles calculada sobre la cantidad total de monómero de iminoéter cíclico presente en esta antes de la polimerización.

Según una realización particular preferida, el iniciador utilizado en las primeras y las segundas mezclas de reacción tiene un punto de ebullición a presión atmosférica superior a 150°C, más preferiblemente superior a 200°C, de manera más preferida superior a 250°C. El uso de un iniciador con un punto de ebullición alto ofrece la ventaja de que permanece en el segundo matraz cuando se destila criogénicamente el monómero y/o disolvente del primer reactor al segundo reactor.

El presente método puede emplear también iniciadores volátiles que tienen un punto de ebullición inferior a 250°C. En el caso de que se utilicen iniciadores volátiles de este tipo, se prefiere inyectar estos iniciadores volátiles en la primera y/o segunda mezcla de reacción junto con un componente líquido (por ejemplo, un disolvente).

5 Según una realización preferida del método de la presente invención, el iniciador es una sal. Incluso más preferiblemente, el iniciador contenido en la primera y la segunda mezclas de reacción antes de la polimerización es una sal de oxazolinio. De manera más preferida, la sal de oxazolinio es cristalina y es típicamente el aducto de una 2-oxazolona 2-sustituida, tal como 2-fenil-2-oxazolona, y un ácido fuerte (tal como triflico, tetrafluorobórico o hexafluorofórico) o un agente alquilante.

10 El iniciador empleado en el método de la presente invención en la primera y/o segunda mezclas de reacción puede incluir también uno o más iniciadores funcionales. Un iniciador funcional es un iniciador que contiene una fracción funcional que es capaz de introducir dicha fracción funcional en el/los extremo(s) de la cadena del polímero. Los ejemplos de iniciadores funcionales que se pueden emplear incluyen especies de oxazolinio preparadas a partir de un agente alquilante funcional, tal como triflato de propargilo, especies de oxazolinio con una funcionalidad en el 2-sustituyente del oxazolinio, por ejemplo, basado en 2-metoxicarboxietil-2-oxazolona o 2-(3-butenil)-2-oxazolona, o un agente alquilante funcional, tal como triflato de propargilo.

En una realización preferida del método de la presente invención, parte de la cantidad total de monómero de iminoéter cíclico reacciona con impurezas separadoras de cadena en la primera mezcla de reacción por polimerización de sacrificio y la cantidad restante de monómero de iminoéter cíclico se utiliza en la segunda mezcla de reacción para producir el polímero uniforme de masa molar alta.

20 Por lo tanto, en el método de la presente invención, se prefiere emplear la mayoría del monómero de iminoéter cíclico en la segunda mezcla de reacción. Típicamente, la cantidad de monómero de iminoéter cíclico que se combina con el disolvente separado representa al menos un 80% en moles, más preferiblemente al menos un 90% en moles de la cantidad total de monómero de iminoéter cíclico que se emplea en el método.

25 En el método según la presente invención, las reacciones de polimerización en la primera y/o segunda mezcla de reacción se pueden terminar por una reacción *end-capping* del polímero vivo con un reactivo de terminación nucleofílico apropiado. En una realización preferida, la polimerización en la segunda mezcla de reacción se somete a *end-capping* con un agente de terminación apropiado cuando se alcanza el peso molecular deseado. La reacción de *end-capping* posibilita así la producción de un polímero bien definido en términos de peso molecular y dispersidad.

30 Los ejemplos de reactivos que se pueden utilizar adecuadamente para someter a *end-capping* al polímero incluyen: hidróxido de amoníaco, sodio o potasio en metanol, aminas primarias, secundarias o terciarias (incluidos derivados de piperidina y piperizina), tioles y fosfinas.

35 El presente método ofrece la ventaja de que posibilita la fabricación de polímeros uniformes de masa molecular alta. Preferiblemente, el polímero uniforme obtenido por el presente método tiene un grado de polimerización de al menos 200, más preferiblemente de al menos 250, incluso más preferiblemente de al menos 300 y de manera más preferida al menos 400. Típicamente, el grado de polimerización del polímero uniforme no excede de 10.000, más particularmente no excede de 4000, incluso más particularmente no excede de 2000.

También en el caso del presente método, la dispersidad del polímero uniforme tiende a aumentar con el aumento de la masa molecular. Típicamente, el polímero uniforme obtenido por el presente método tiene un grado de polimerización de 250 y una dispersidad inferior a $\theta_{m\acute{a}x}$, donde $\theta_{m\acute{a}x}$ se calcula por la siguiente ecuación (ecuación 1):

40 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,2 + (GP-250)/8000$ cuando $250 \leq GP < 900$;
 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,28125 + (GP-900)/500$ cuando $900 \leq GP < 1000$;
 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,48125 + (GP-1000)/9770$ cuando $1000 \leq GP$.

Más preferiblemente, el polímero uniforme obtenido por el presente método tiene una dispersidad inferior a $\theta_{m\acute{a}x}$, donde $\theta_{m\acute{a}x}$ se calcula por la siguiente ecuación (ecuación 2):

45 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,15 + (GP-250)/8000$ cuando $250 \leq GP < 900$;
 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,23125 + (GP-900)/500$ cuando $900 \leq GP < 1000$;
 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,43125 + (GP-1000)/9770$ cuando $1000 \leq GP$.

Más preferiblemente, el polímero uniforme obtenido por el presente método tiene una dispersidad inferior a $\theta_{m\acute{a}x}$, donde $\theta_{m\acute{a}x}$ se calcula por la siguiente ecuación (ecuación):

50 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,1 + (GP-250)/8000$ cuando $250 \leq GP < 900$;
 $\theta_{m\acute{a}x} = 1,18125 + (GP-900)/500$ cuando $900 \leq GP < 1000$;

$$\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}} = 1,38125 + (\text{GP}-1000)/9770 \text{ cuando } 1000 \leq \text{GP}.$$

En la siguiente tabla, los valores de $\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ se calculan por diferentes valores de $\text{GP}_{\text{pol}\acute{\text{i}}\text{m}\acute{\text{e}}\text{r}\text{o}}$ por las ecuaciones 1, 2 y 3 que se enumeran.

GP _{polímero}	$\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$		
	Ecuación 1	Ecuación 2	Ecuación 3
250	1,2	1,15	1,1
500	1,23125	1,18125	1,13125
900	1,28125	1,23125	1,18125
1.000	1,48125	1,43125	1,38125
4.000	1,78831	1,73831	1,68831

- 5 El polímero uniforme obtenido por el presente método tiene típicamente una dispersidad inferior a 1,25, más preferiblemente inferior a 1,2 e incluso más preferiblemente inferior a 1,15, todavía más preferiblemente inferior a 1,1 y de manera más preferida inferior a 1,08.

La dispersidad de los polímeros de la presente invención se puede determinar por cromatografía por exclusión de tamaño utilizando hexafluoroisopropanol con trifluoroacetato de potasio (3g/l) como eluyente.

- 10 El método según la presente invención se puede aplicar para producir homopolímeros, copolímeros en bloque y polímeros estadísticos.

Preferiblemente, el polímero uniforme producido por el presente método es un homopolímero o un copolímero donde al menos un 50%, más preferiblemente al menos un 70% y de manera más preferida un 90% de las unidades repetitivas derivan del monómero de iminoéter cíclico. De manera más preferida, el polímero uniforme es un homopolímero o copolímero que consiste únicamente en monómeros de 2-oxazolina.

- 15

El método según la presente invención puede comprender opcionalmente etapas adicionales para funcionalizar el polímero uniforme que se ha obtenido por la polimerización de la segunda mezcla de reacción. Por ejemplo, las fracciones funcionales se pueden introducir en la estructura del polímero para posibilitar que forme conjugados con una fracción activa, tal como una fracción terapéutica, fracción diana y/o una fracción diagnóstica. Estos conjugados se pueden utilizar adecuadamente en el tratamiento terapéutico o tratamiento profiláctico o diagnóstico de una enfermedad o trastorno.

- 20

El polímero uniforme se puede funcionalizar también al introducir fracciones electrofílicas y/o nucleofílicas en grupos laterales y/o lo(s) extremo(s) terminal(es) del polímero. La introducción de estas fracciones electrofílicas y/o nucleofílicas posibilitan que el polímero participe en reacciones de reticulación con otros polímeros funcionalizados y/o reticulantes. Los materiales reticulados obtenidos así se pueden aplicar adecuadamente como materiales para varias aplicaciones y dispositivos médicos, tales como conjugados poliméricos y dispersiones/disoluciones sólidas.

- 25

El método según la presente invención, preferiblemente produce un polímero de polioxazolina uniforme tal como se define a continuación.

- 30 Otro aspecto de la presente invención está relacionado con un polímero que se obtiene por el método de polimerización descrito en este documento.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere a un polímero de polioxazolina que comprende al menos un 50% en peso, más preferiblemente al menos un 60% en peso y de manera más preferida al menos un 80% en peso de unidades repetitivas derivadas de un monómero de 2-oxazolina 2-sustituida seleccionado de entre 2-metil-2-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina, 2-n-propil-2-oxazolina, 2-i-propil-2-oxazolina y combinaciones de estas, dicho polímero tiene un GP de al menos 250 y una dispersidad inferior a $\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$, donde $\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$ se calcula por medio de la siguiente ecuación:

- 35

$$\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}} = 1,2 + (\text{GP}-250)/8000 \text{ cuando } 250 \leq \text{GP} < 900;$$

$$\theta_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}} = 1,28125 + (\text{GP}-900)/500 \text{ cuando } 900 \leq \text{GP} < 1000;$$

$$\theta_{\text{máx}} = 1,48125 + (\text{GP}-1000)/9770 \text{ cuando } 1000 \leq \text{GP}.$$

Más preferiblemente, el polímero de polioxazolina tiene una dispersidad inferior a $\theta_{\text{máx}}$, donde $\theta_{\text{máx}}$ se calcula por la siguiente ecuación:

$$\theta_{\text{máx}} = 1,15 + (\text{GP}-250)/8000 \text{ cuando } 250 \leq \text{GP} < 900;$$

5 $\theta_{\text{máx}} = 1,23125 + (\text{GP}-900)/500 \text{ cuando } 900 \leq \text{GP} < 1000;$

$$\theta_{\text{máx}} = 1,43125 + (\text{GP}-1000)/9770 \text{ cuando } 1000 \leq \text{GP}.$$

De manera más preferida, el polímero de polioxazolina tiene una dispersidad inferior a $\theta_{\text{máx}}$, donde $\theta_{\text{máx}}$ se calcula por la siguiente ecuación:

$$\theta_{\text{máx}} = 1,1 + (\text{GP}-250)/8000 \text{ cuando } 250 \leq \text{GP} < 900;$$

10 $\theta_{\text{máx}} = 1,18125 + (\text{GP}-900)/500 \text{ cuando } 900 \leq \text{GP} < 1000;$

$$\theta_{\text{máx}} = 1,38125 + (\text{GP}-1000)/9770 \text{ cuando } 1000 \leq \text{GP}.$$

El polímero de polioxazolina de la presente invención preferiblemente se obtiene por el método de polimerización descrito en este documento.

15 El polímero de polioxazolina tiene típicamente una dispersidad inferior a 1,25, más preferiblemente inferior a 1,2 e incluso más preferiblemente inferior a 1,15, todavía más preferiblemente inferior a 1,1 y de manera más preferida inferior a 1,08.

Según una realización particular preferida, el polímero de polioxazolina según la presente invención comprende al menos un 50% en peso, de manera más preferida al menos un 60% en peso y de manera más preferida al menos un 80% en peso de unidades repetitivas derivadas de la 2-etil-2-oxazolina.

20 Según una realización de la invención, el polímero de polioxazolina es un homopolímero, de manera más preferida un homopolímero de 2-etil-2-oxazolina.

Según otra realización de la invención, el polímero según la presente invención es un copolímero donde al menos un 50%, preferiblemente al menos un 60% y de manera más preferida al menos un 80% de las unidades repetitivas derivan de 2-C₁₋₃-alquil-2-oxazolininas.

25 El polímero de polioxazolina según la presente invención es único ya que combina un alto grado de polimerización con una baja (poli)dispersidad.

Según una realización preferida, el polímero según la presente invención tiene un GP de al menos 350, más preferiblemente de al menos 400.

30 El polímero de polioxazolina de la presente invención puede contener fracciones funcionales en su estructura que posibilitan que forme conjugados con una fracción activa, tales como una fracción terapéutica, una fracción diana y/o una fracción diagnóstica. Estos conjugados según la presente invención se pueden utilizar consecuentemente en el tratamiento terapéutico o tratamiento profiláctico o diagnóstico de una enfermedad o trastorno.

35 El polímero de polioxazolina de la presente invención puede contener también fracciones electrofílicas y/o nucleofílicas que posibilitan que se reticule con otros polímeros y/o con otros reticulantes. Las estructuras reticuladas obtenidas así se pueden aplicar adecuadamente como materiales para varias aplicaciones y dispositivos médicos.

El polímero de polioxazolina de la presente invención preferiblemente se obtiene por un método para producir un polímero uniforme tal como se definió en este documento anteriormente.

40 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas o dispositivos médicos que contienen un polímero de polioxazolina tal como se definió en este documento anteriormente. Los ejemplos de composiciones farmacéuticas según la presente invención incluyen conjugados poliméricos con fármacos, péptidos o proteínas, dispersiones sólidas y disoluciones sólidas al igual que otras formulaciones con fármacos, péptidos o proteínas.

Los ejemplos de dispositivos médicos que abarca la presente invención incluyen materiales adhesivos tisulares y materiales de hidrogel.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitativos.

45

Ejemplos

Materiales y métodos

5 Se destiló fraccionalmente 2-etil-2-oxazolina (EtOx) recogiendo un corte central de ebullición de 128°C. Entonces, se agitó sobre sodio durante varios días, se desgaseó y se destiló en un depósito limpio. Se purificó 2-metil-2-oxazolina (MeOx) de manera similar.

Se sintetizaron 2-Isopropil-2-oxazolina y 2-n-propil-2-oxazolina por medio de ciclocondensación de Witte-Seeliger y se purificaron tal como se describe para EtOx.

Se sintetizó 2-metoxycarboniletil-2-oxazolina (MestOx) por medio de una reacción en un solo recipiente de dos etapas del cloruro ácido y cloruro de etanolamina, y se purificó por destilación sobre óxido de bario.

10 Se lavó clorobenceno tres veces con ácido sulfúrico concentrado (se lavó el 10% del volumen), tres veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10% del volumen) y tres veces con agua. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y, entonces, se destiló fraccionalmente y, entonces, además se secó agitando tanto con pentóxido de fósforo o hidruro de calcio al menos durante la noche antes de la destilación.

15 Se purificó sulfolano por la adición de permanganato de potasio seguido de metanol, filtración de dióxido de manganeso seguido de destilación fraccionada. El sulfolano fraccionado se destiló sobre hidruro de calcio, después, tetrafluoroborato de feniloxazolinio y se trató dentro de una caja seca.

Las sales de iniciadores se prepararon al reaccionar 2-fenil-2-oxazolina recién destilada con un exceso del ácido apropiado (trifluoroacético, tetrafluorobórico o hexafluorofosfórico) y se cristalizó el producto al menos una vez.

Procedimiento de polimerización

20 Un puente de destilación limpio y seco se fijó a una línea de vacío por medio de una junta cónica, con un matraz schlenk a un lado y un matraz de fondo redondo equipado con una llave de tres vías en el otro. Se colocaron barras agitadoras recubiertas con vidrio o teflón en cada lado. El sistema se evacuó y se rellenoó con argón. Contra un contraflujo de argón, se añadieron 2-5ml de cloruro de trimetilsililo (TMSCl) por medio de la llave del matraz schlenk y el sistema se aisló. El TMSCl se congeló al sumergir el matraz en nitrógeno líquido y el sistema se evacuó. Al descongelarse, el TMSCl se convirtió en el componente atmosférico primario y reaccionó con los grupos hidroxilo en el vidrio, volviendo al sistema hidrofóbico. Después de al menos 30 minutos, el sistema se purgó con argón, el TMSCl se eliminó y los matraces se enjuagaron con agua, acetona y éter de petróleo antes de secarlos en una corriente de aire.

30 El iniciador (alrededor de 100 mg) se añadió al matraz schlenk para reaccionar con todas las impurezas separadoras de cadena (a juzgar por la falta de coloración de la mezcla de reacción final). Otra cantidad del iniciador se añadió al matraz receptor en el cual se iba a llevar a cabo la polimerización principal, la cantidad de este dependió de la masa molecular del polímero deseado. El sistema se evacuó entonces durante 16 horas.

35 Para iniciar la polimerización, el sistema se purgó con argón seco, y se inyectaron disolvente y monómero al matraz schlenk y se dejó agitar durante una hora. La disolución se desgaseó entonces tres veces por medio de congelación-bombeo-descongelación utilizando nitrógeno líquido para la técnica de congelación y se destiló en el matraz de polimerización. Después de la polimerización, el matraz se descongeló y se purgó con argón seco, el matraz se aisló al cerrar la llave de tres vías, se desconectó de la línea de vacío y se colocó en un baño de aceite precalentado a 42-60°C.

40 Para terminar la polimerización, el matraz se conectó (por medio de un tubo de goma de butilo) a un suministro de argón seco, y (después de retirar una pequeña muestra) se añadió un gran exceso de tanto hidróxido de potasio (si se deseaba un grupo hidroxilo terminal) como de amoníaco (si se deseaba un grupo amino terminal) disueltos en metanol. El polímero se recuperó por precipitación en dietiléter seguido de filtración por succión (para polímeros de PM más alto, esto se repitió 2-3 veces para eliminar el monómero y el disolvente que quedó atrapado cinéticamente) y se secó durante la noche en un horno de vacío o desecador. Los polímeros solubles en agua se disolvieron entonces en agua y se liofilizaron para obtener el producto polimérico final como un polvo blanco.

Análisis de polímeros

Se utilizaron varios sistemas de columna diferentes para determinar la dispersidad. A mayor resolución más estrecho el polímero. En todos los casos, los polímeros fueron tan estrechos como los estándares de PMMA.

1. 2x PL HFIPGel y vigilancia - baja resolución, intervalo medio (por defecto a menos que se señale lo contrario)
- 50 2. 2x PSS PFG 100 Å y vigilancia - alta resolución, intervalo limitado (especificaciones 100-100,000 Da)

3. 2x PSS PFG lineal XL y vigilancia - resolución media e intervalo alto (especificaciones 100-3.000.000 Da)

El PM absoluto se determinó por viscosimetría para una serie de polímeros sintetizados, y se representó gráficamente contra el M_p medido para derivar un factor de corrección entre PEtOx y los estándares de calibración (PMMA) de 0,777 en el conjunto de columnas de HFIP 1.

- 5 La dispersidad se determinó por cromatografía por exclusión de tamaño (SEC) utilizando hexafluoroisopropanol con trifluoroacetato de potasio (3g/l) como eluyente. Debido al ensanchamiento instrumental causado por una curva de calibración muy pronunciada (gradiente = -1,03167 min/log M), se utilizó un método comparativo para corregir los valores de dispersidad, utilizando el calibrador más parecido como comparador utilizando la siguiente ecuación:

$$\frac{\sigma^1}{\log D^1} = \frac{\sigma^2}{\log D^2}$$

- 10 Donde σ = varianza de la incógnita (1) y el calibrador (2) y D^2 es la dispersidad registrada del calibrador.

Ejemplo 1

Poli(2-etil-2-oxazolona) con un peso nominal de 40 kDa que lleva un grupo amino terminal se preparó por polimerización a una conversión casi cuantitativa.

- 15 Un sistema de reacción se cargó con 121,9 mg de H.PhOx.BF₄ en el recipiente de limpieza y 57,9 mg (246 μ mol) de H.PhOx.BF₄ en el recipiente de polimerización. Clorobenceno (20 ml) y 2-etil-2-oxazolona (10 ml, 99 mmol, relación M:I = 403) se jeringaron en el recipiente de limpieza contra un contraflujo de argón seco. La mezcla de reacción se volvió amarilla inmediatamente después de la disolución del iniciador cristalino. Tras una hora de agitación, los líquidos se desgasearon y se destilaron estáticamente en el recipiente de polimerización y se selló, no se desarrolló color en el recipiente de polimerización. El recipiente de polimerización se calentó a 42°C durante 21 días, y entonces (después de muestreo) se terminó con amoníaco 7 N en metanol (1 ml) antes de precipitación en dietiléter produciendo 8,75 g (rendimiento del 89%) de un polímero blanco, siendo (2-etil-2-oxazolona) que lleva un grupo amino terminal.

El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 1.

- 25 SEC (eluyente HFIP con KTFA): M_p = 44.400 g/mol, M_n = 46.100 g/mol, D = 1,02

Ejemplo 2

Se preparó una poli(2-etil-2-oxazolona) de peso molecular muy alto (alrededor de 100 kDa) con un amino terminal de la siguiente manera.

- 30 Tal como en el Ejemplo 1, se colocaron 95 mg de H.PhOx.BF₄ en el recipiente de limpieza y 10,41 mg (44,3 μ mol) en el recipiente de polimerización. Se añadieron clorobenceno (20 ml) y 2-etil-2-oxazolona (10 ml, M:I = 2.236) y los líquidos se trataron como en el Ejemplo 1. La polimerización se muestreó regularmente y se terminó a una conversión del 74% después de 28 días a 42°C. La precipitación (3 rondas) produjo 5,10 g (rendimiento del 70%) de un polímero blanco, siendo PEtOx que lleva un grupo amino terminal.

- 35 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 2.

SEC (eluyente HFIP con KTFA): M_p = 111.200 g/mol, M_n = 94.100 g/mol, D = 1,02

Ejemplo 3

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, una serie de PEtOx con masas moleculares diferentes se preparó y los resultados se resumen en la Tabla 1. Estos se analizaron por viscosimetría en línea y un factor de corrección de 0,777 se determinó para HFIP. Los picos de elución en HFIP se parecieron de verdad a Poisson con la anchura de los estándares de PMMA.

PM nominal	M_p (Calibración universal)	M_p (HFIP)	D (HFIP)
10 kDa	14.556	10.800	1,03
20 kDa	21.308	18.600	1,03

PM nominal	M _p (Calibración universal)	M _p (HFIP)	Đ (HFIP)
30 kDa	29.267	29.300	1,03
40 kDa	43.899	44.400	1,02
50 kDa	62.011	56.700	1,02
70 kDa	66289	83.615	1,03
110 kDa	106.286	143.042	1,02

Ejemplo 4

Se preparó un copoli(2-etil-2-oxazolina)(2-isopropil-2-oxazolina) en bloque con un grupo amino terminal de la siguiente manera.

5 Tal como en los ejemplos previos, se añadieron 64,5 mg de H.PhOx.BF₄ en el recipiente de limpieza y 10,19 mg (43,4 μmol) en el recipiente de polimerización. Se añadieron clorobenceno (5 ml) y 2-etil-2-oxazolina (5 ml, M:I = 1141) y los líquidos destilados en el recipiente de polimerización y se calentaron a 42°C. Después de 45 horas, la reacción se muestreó, y el recipiente de polimerización se conectó a un sistema de vacío, se desgaseó y los líquidos se destilaron, seguido por bombeo fuerte. Se destilaron clorobenceno (15 ml) y 2-isopropil-2-oxazolina (5 ml) en 105,1 mg de H.PhOx.BF₄, y la mezcla se polimerizó a 42°C durante 110,75 horas antes de terminación con amoníaco 7N en metanol (0,5 ml) y precipitación para producir 0,98 g de un copolímero en bloque blanco.

El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 3, tanto para el homopolímero como para el copolímero dibloque.

15 SEC (eluyente HFIP con KTFA): Monobloque: M_p = 10.100 g/mol, M_n = 10.100 g/mol, Đ = 1,02, dibloque M_p = 17.200 g/mol, M_n = 16.900 g/mol, Đ = 1,03

Ejemplo 5

Se preparó un copolímero de 2-etil-2-oxazolina y 2-metoxicarboxietil-2-oxazolina (MestOx) con un grupo amino terminal de la siguiente manera.

20 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 96,4 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 11,14 mg (47,4 μmol). Se añadieron clorobenceno (10 ml), 2-etil-2-oxazolina (9 ml) y 2-metoxicarboxietil-2-oxazolina (1 ml, 1,16 g, 7,4 mmol) (relación de alimentación = 1881:152:1) y se trataron como se describió en los ejemplos anteriores. Después de 12 días, la mezcla de reacción se terminó tal como se describe en los ejemplos anteriores y 2,783 g de un polvo blanco que ¹H-NMR reveló por un 13,1% de MestOx y un 82,9% de EtOx.

25 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 4.

SEC (eluyente HFIP con KTFA): M_p = 84.200 g/mol, M_n = 74.200 g/mol, Đ = 1.02

Ejemplo 6

Una poli(2-etil-2-oxazolina) de 100 kDa que lleva un grupo amino terminal se preparó a 60°C de la siguiente manera.

30 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 114,0 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 23,2 mg (98,7 μmol). Se añadieron clorobenceno (30 ml) y 2-etil-2-oxazolina (10,2 ml, M/I = 1024) y se trataron como se describe en los ejemplos anteriores. Después de 549 horas a 60°C, la reacción se terminó con un exceso de amoníaco metanólico. Después de la precipitación en éter, la disolución en agua y liofilización de 8,8 g (91%) de un polvo blanquecino se aisló.

35 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 5.

SEC (eluyente HFIP con KTFA, serie de columna 3): $M_p = 111.100$ g/mol no corregido, $\bar{D} = 1,10$.

Ejemplo 7

Se preparó un copolímero de poli(2-n-propil-2-oxazolina)(2-etil-2-oxazolina)(2-n-propil-2-oxazolina) tribloque de la siguiente manera.

- 5 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 92,4 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 39,4 mg, bistetrafluoroborato de 1,3 fenileno bisoxazolinio (100 μmol; un iniciador disfuncional). Se añadieron clorobenceno (20 ml) y 2-etil-2-oxazolina (10 ml, M/I = 1010) y se trataron como se describe en los ejemplos anteriores. Después de 114,5 horas a 60°C, la reacción se muestreó y el recipiente de polimerización fijado a la línea de vacío y las sustancias volátiles se eliminaron por destilación y bombeo. Se destilaron clorobenceno (20 ml) y 2-n-propil-2-oxazolina (10 ml; 88,5 mmol) en el recipiente de polimerización y la polimerización se continuó a 42°C durante 139,67 horas antes de terminación con amino metanólico. Después de la precipitación en éter, la disolución en agua y liofilización de 13,1 g de un polvo blanquecino se aisló. La ¹H-RMN reveló que la composición era poli(nPrOx)₈₀(EtOx)₅₀₀(nPrOx)₈₀.

- 15 El análisis SEC con HFIP reveló que tanto el homopolímero como el tribloque tienen un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 6.

SEC (HFIP con KTFA, serie de columna 3) muestra que el primer bloque es $M_p = 106.200$ g/mol (no corregido), $\bar{D} = 1,02$ y el tribloque es $M_p = 143.600$ g/mol (no corregido), $\bar{D} = 1,03$.

Ejemplo 8

Una poli(2-etil-2-oxazolina) de 218 kDa que lleva un grupo amino terminal se preparó a 60°C de la siguiente manera.

- 20 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 75,6 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 5,10 mg (21,7 μmol). Se añadieron clorobenceno (30 ml) y 2-etil-2-oxazolina (10,2 ml, M/I = 4750) y se inyectaron como en los ejemplos anteriores. Después de 672 horas a 60°C (conversión del 54%), la reacción se terminó con un exceso de amoníaco metanólico. Después de la precipitación en éter, la disolución en agua y liofilización de 4,63 g de un polvo blanquecino se aisló.

- 25 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 7.

SEC (HFIP con KTFA): $M_p = 218.000$ g/mol corregido, $\bar{D} = 1,02$.

Ejemplo 9

Se preparó una poli(2-n-propil-2-oxazolina) de 10 kDa de la siguiente manera.

- 30 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 185,0 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 197,2 mg (0,84 mmol). Se añadieron clorobenceno (30 ml) y 2-etil-2-oxazolina (10,2 ml, M/I = 107) y se inyectaron como en los ejemplos anteriores. Después de 192 horas a 42°C, la reacción se terminó con un exceso de amoníaco metanólico. Después de la precipitación en éter, la disolución en agua y liofilización de 9,5 g de un polvo blanquecino se aisló.

- 35 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 8.

SEC (HFIP con KTFA): $M_p = 13.200$ g/mol corregido frente a P(EtOx), $\bar{D} = 1,02$.

Ejemplo 10

Una poli(2-etil-2-oxazolina) de 50 kDa que lleva un grupo amino terminal se preparó de la siguiente manera.

- 40 Tal como en los ejemplos previos, el recipiente de limpieza se cargó con 12,0 mg de H.PhOx.BF₄ y el recipiente de polimerización con 106,7 mg (0,45 mmol). Se inyectó 2-metil-2-oxazolina (25 ml; M/I = 653) tal como en los ejemplos anteriores y se destiló en el recipiente de polimerización. Después de esto, el recipiente de polimerización se importó en una caja seca y se añadió sulfolano (83,7 ml). Después de 216 horas a 60°C, la reacción se terminó con un exceso de amoníaco metanólico. Después de la precipitación en éter, la disolución en agua y liofilización de 15 g de un polvo blanquecino se aisló.

- 45 El análisis SEC con HFIP reveló un pico monomodal tan estrecho como los estándares de PMMA utilizados para calibrar la columna tal como se muestra en la Figura 9.

SEC (HFIP con KTFA): $M_p = 104.800$ g/mol no corregido, $\bar{D} = 1,11$ sin corregir.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un polímero uniforme de masa molar alta por polimerización por apertura de anillo catiónica de un monómero de iminoéter cíclico con 5 o 6 miembros anulares, dicho método comprende las siguientes etapas:
- 5 a) proporcionar una primera mezcla de reacción líquida que comprende monómero de iminoéter cíclico y opcionalmente disolvente;
- b) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la primera mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir una primera mezcla de reacción polimerizada que contiene i) material polimerizado y ii) disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado;
- 10 c) separar el disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada;
- d) proporcionar una segunda mezcla de reacción líquida que contiene monómero de iminoéter cíclico y disolvente al combinar el monómero de iminoéter cíclico no reactado separado y/o el disolvente separado con otros componentes; y
- 15 e) polimerizar el monómero de iminoéter cíclico en la segunda mezcla de reacción por polimerización por apertura de anillo catiónica para producir un polímero uniforme que tiene un grado de polimerización (GP) de al menos 100.
2. Método según la reivindicación 1, donde el monómero de iminoéter cíclico es una oxazolina opcionalmente sustituida, preferiblemente una 2-oxazolina, opcionalmente 2-sustituida.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde disolvente y/o monómero de iminoéter cíclico no reactado se separan del material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada por medio de destilación, preferiblemente por medio de destilación criogénica.
- 20 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde disolvente separado de material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada y el disolvente separado se combinan con monómero de iminoéter cíclico para producir la segunda mezcla de reacción líquida.
- 25 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde monómero de iminoéter cíclico no reactado se separa de material polimerizado contenido en la primera mezcla de reacción polimerizada y el monómero de iminoéter cíclico no reactado se combinan con disolvente para producir la segunda mezcla de reacción líquida.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde disolvente y monómero de iminoéter cíclico no reactado se separan del material polimerizado contenido en la primera mezcla reactiva polimerizada y se combinan con otros componentes para producir la segunda mezcla reactiva líquida.
- 30 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde el disolvente y/o el monómero de iminoéter cíclico no reactado se separan del material polimerizado que contiene menos de 10 ppm de material polimerizado.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero uniforme tiene un grado de polimerización superior a 200, preferiblemente superior a 250 y de manera más preferida superior a 400.
- 35 9. Un polímero de polioxazolina que comprende al menos un 50% en peso de unidades repetitivas derivadas de un monómero de 2-oxazolina 2-sustituida seleccionado de entre 2-metil-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina, 2-n-propil-2-oxazolina, 2-i-propil-2-oxazolina y combinaciones de estas, dicho polímero tiene un GP de al menos 250 y una dispersidad inferior a $\theta_{\text{máx}}$, donde $\theta_{\text{máx}}$ se calcula por medio de la siguiente ecuación:
- $\theta_{\text{máx}} = 1,2 + (\text{GP}-250)/8000$ cuando $250 \leq \text{GP} < 900$;
- 40 $\theta_{\text{máx}} = 1,28125 + (\text{GP}-900)/500$ cuando $900 \leq \text{GP} < 1000$;
- $\theta_{\text{máx}} = 1,48125 + (\text{GP}-1000)/9770$ cuando $1000 \leq \text{GP}$.
10. Polímero según la reivindicación 9, donde la 2-oxazolina 2-sustituida es 2-etil-2-oxazolina.
11. Polímero según la reivindicación 9 o 10, donde el polímero tiene un GP de al menos 350, preferiblemente de al menos 400.
- 45 12. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, donde el polímero tiene una dispersidad inferior a $\theta_{\text{máx}}$, donde $\theta_{\text{máx}}$ se calcula por medio de la siguiente ecuación:
- $\theta_{\text{máx}} = 1,15 + (\text{GP}-250)/8000$ cuando $250 \leq \text{GP} < 900$;

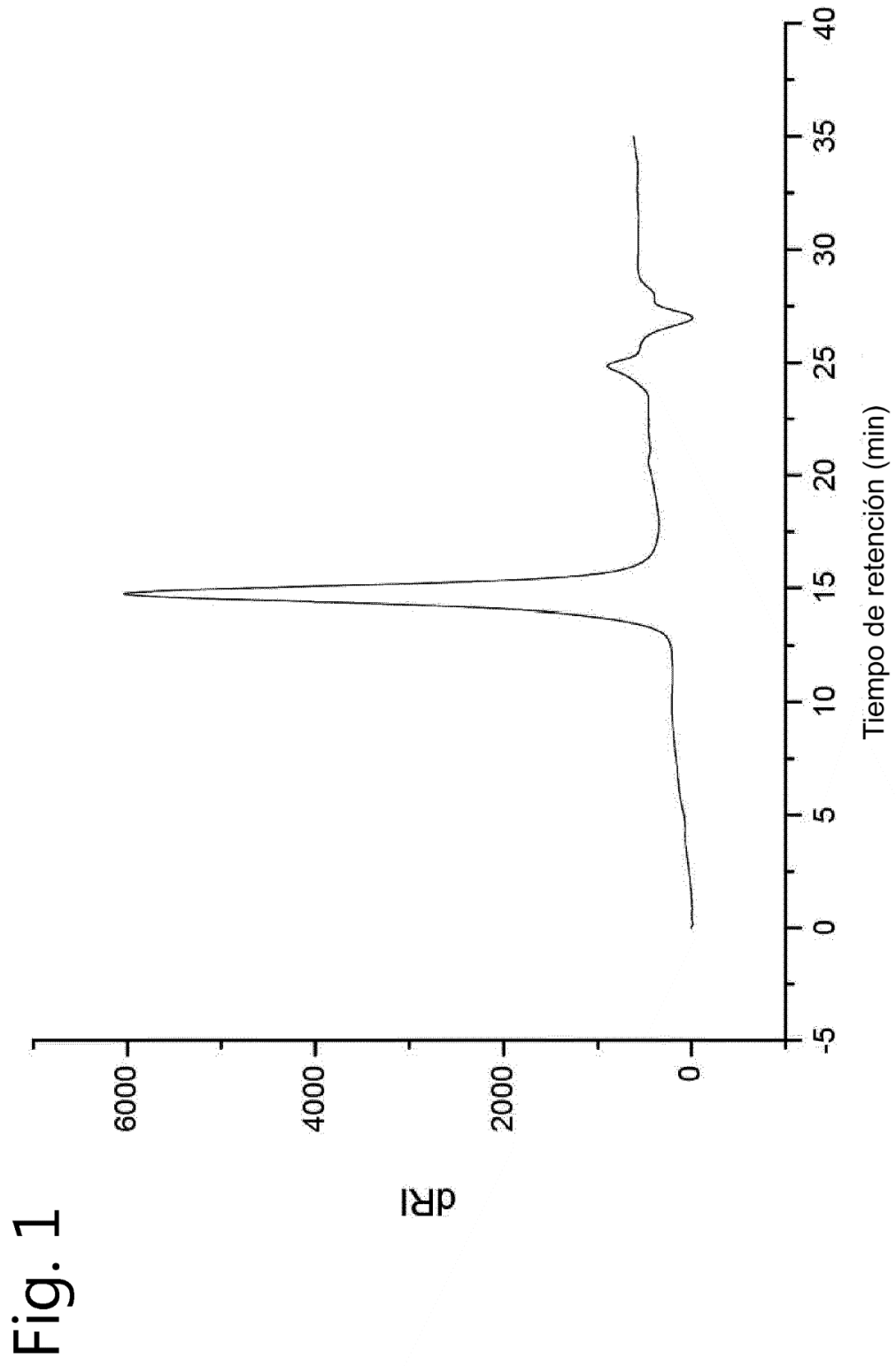
$\theta_{\text{máx}} = 1,23125 + (GP-900)/500$ cuando $900 \leq GP < 1000$;

$\theta_{\text{máx}} = 1,43125 + (GP-1000)/9770$ cuando $1000 \leq GP$.

13. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 9-12, donde el polímero tiene una dispersidad inferior a 1,25, preferiblemente inferior a 1,2.

5 14. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 9-13, donde el polímero es uno obtenido por un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

15. Composiciones farmacéuticas o dispositivos médicos que contienen un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 9-13.



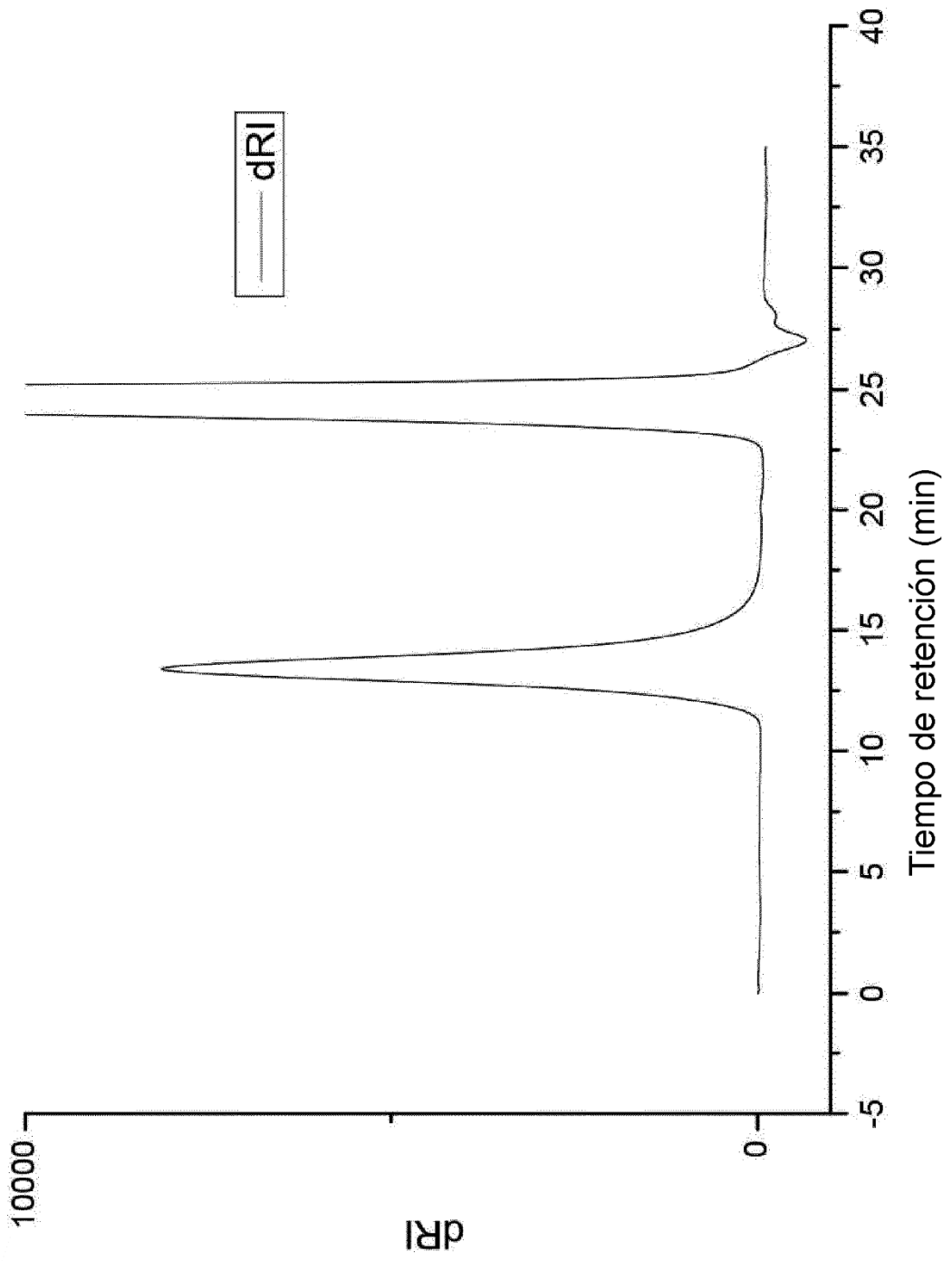


Fig. 2

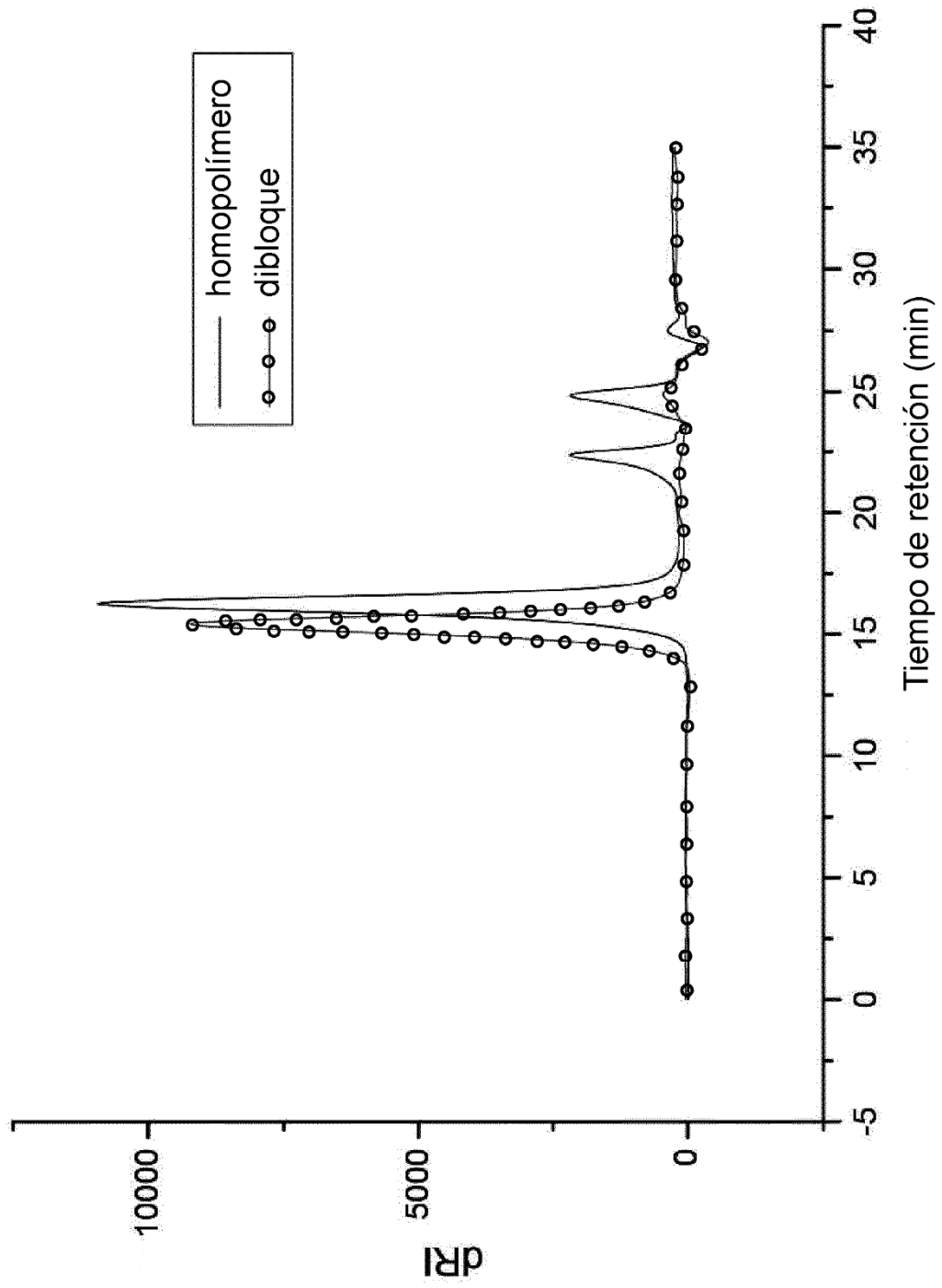


Fig. 3

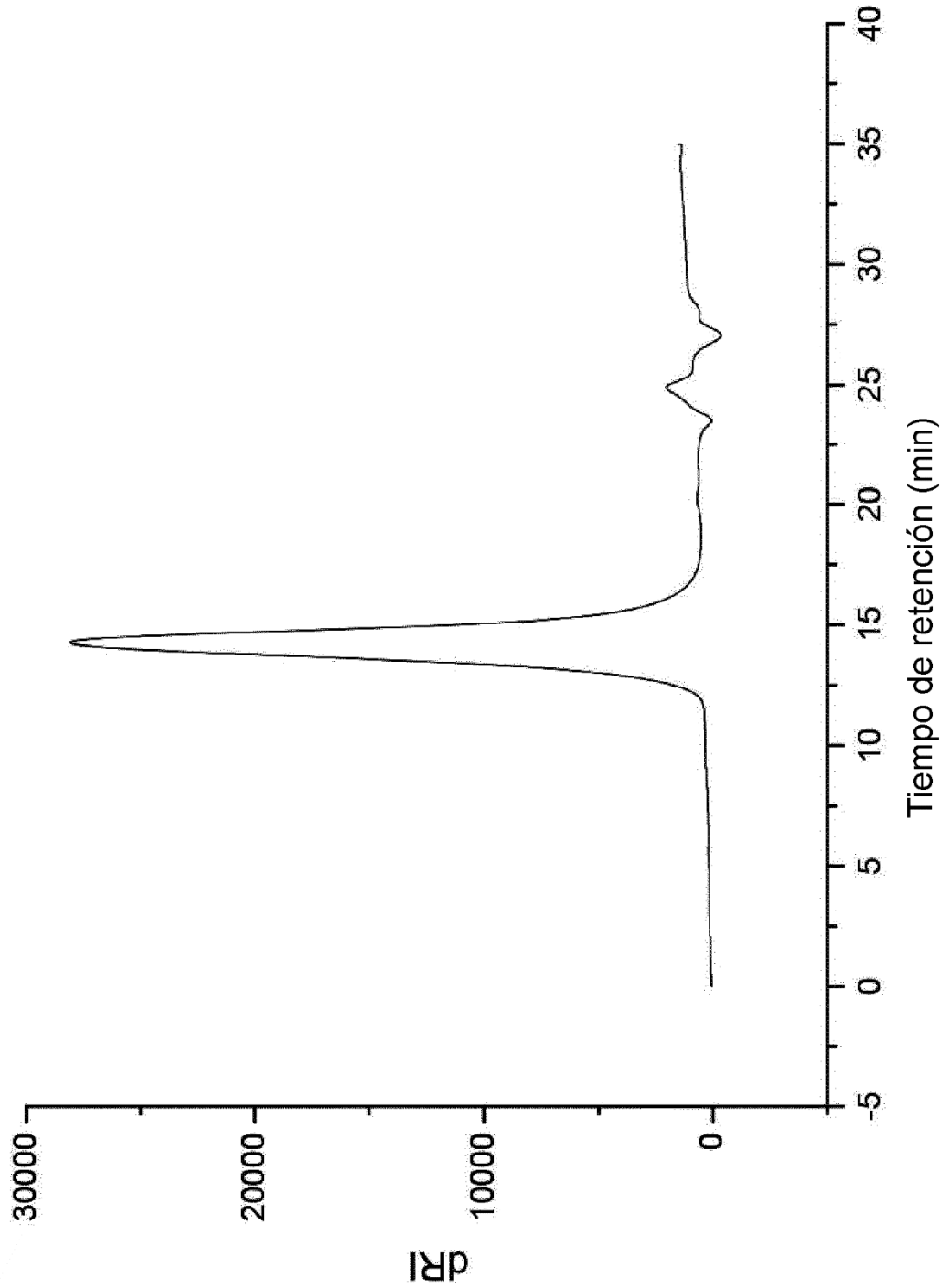


Fig. 4

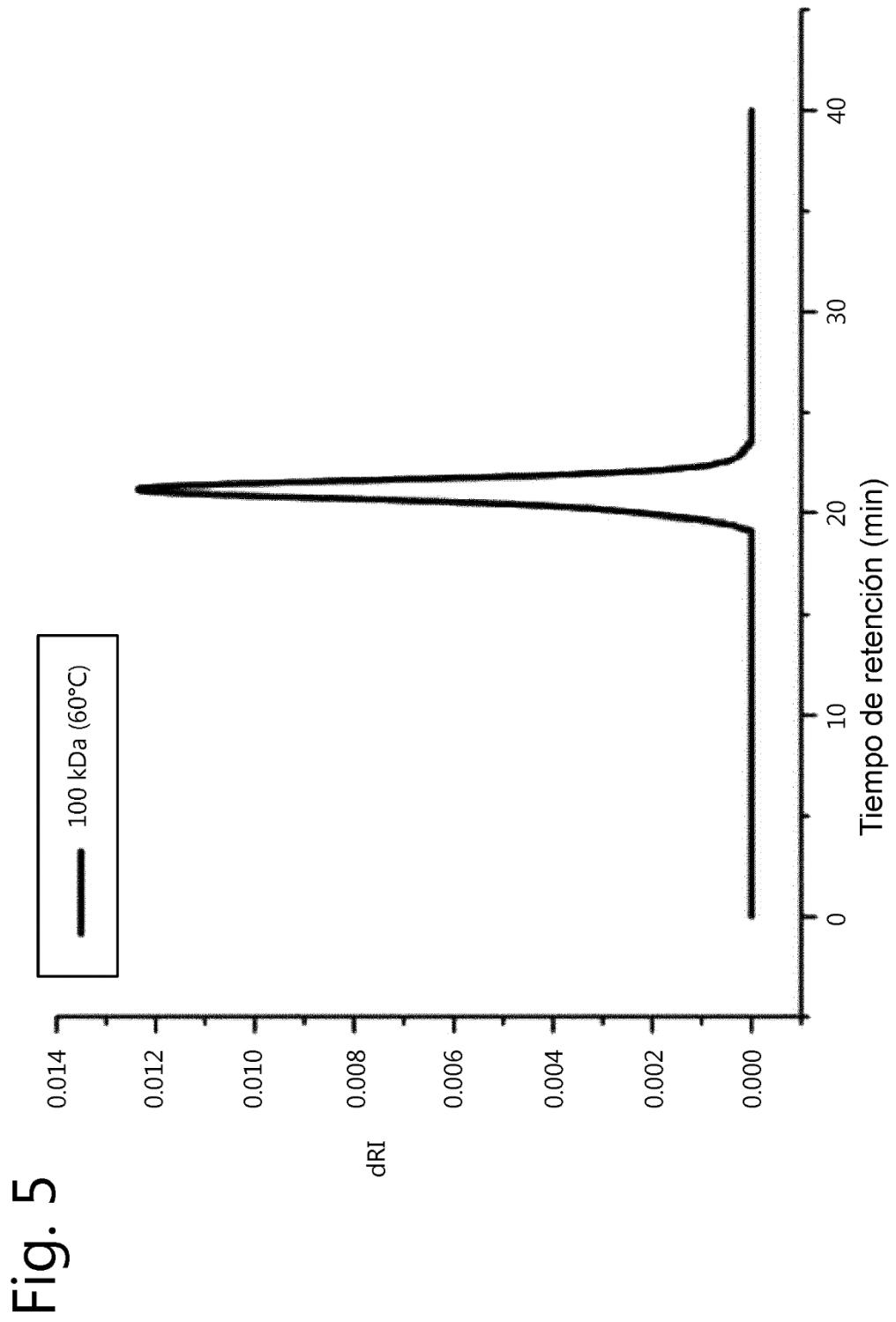


Fig. 6

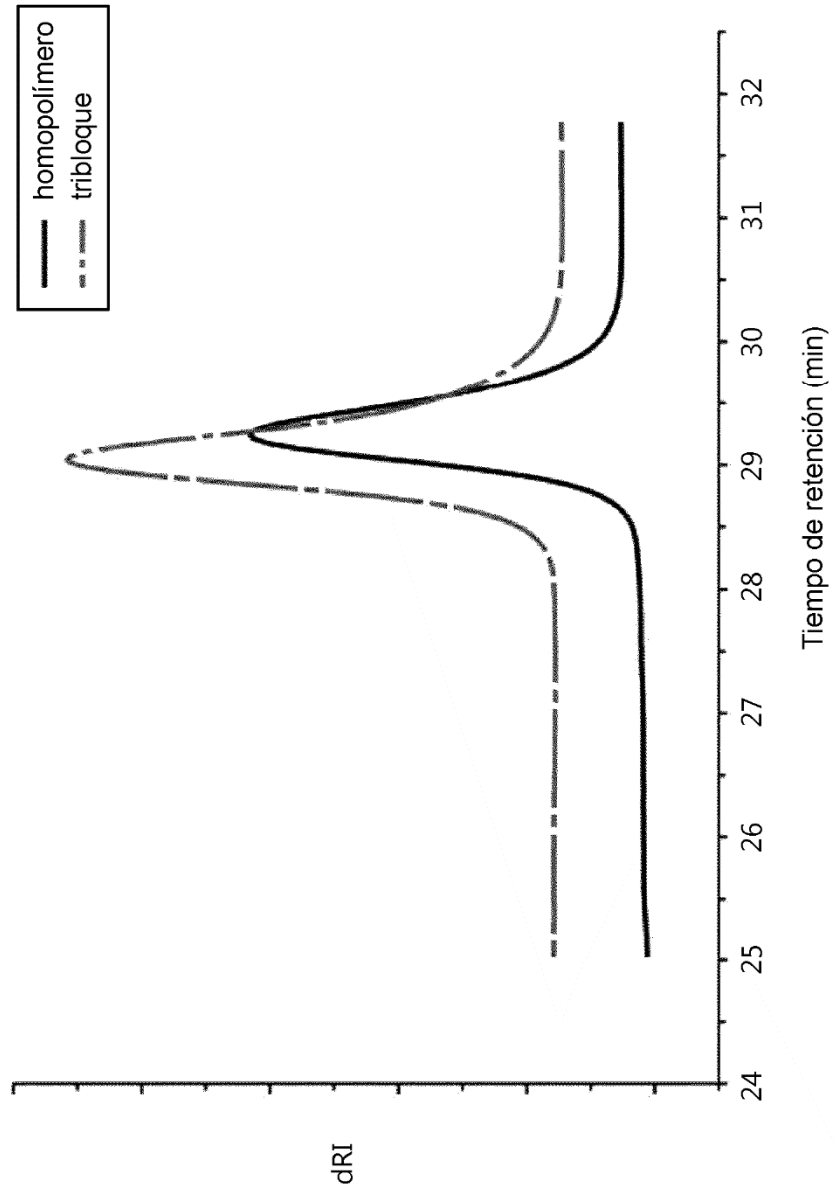
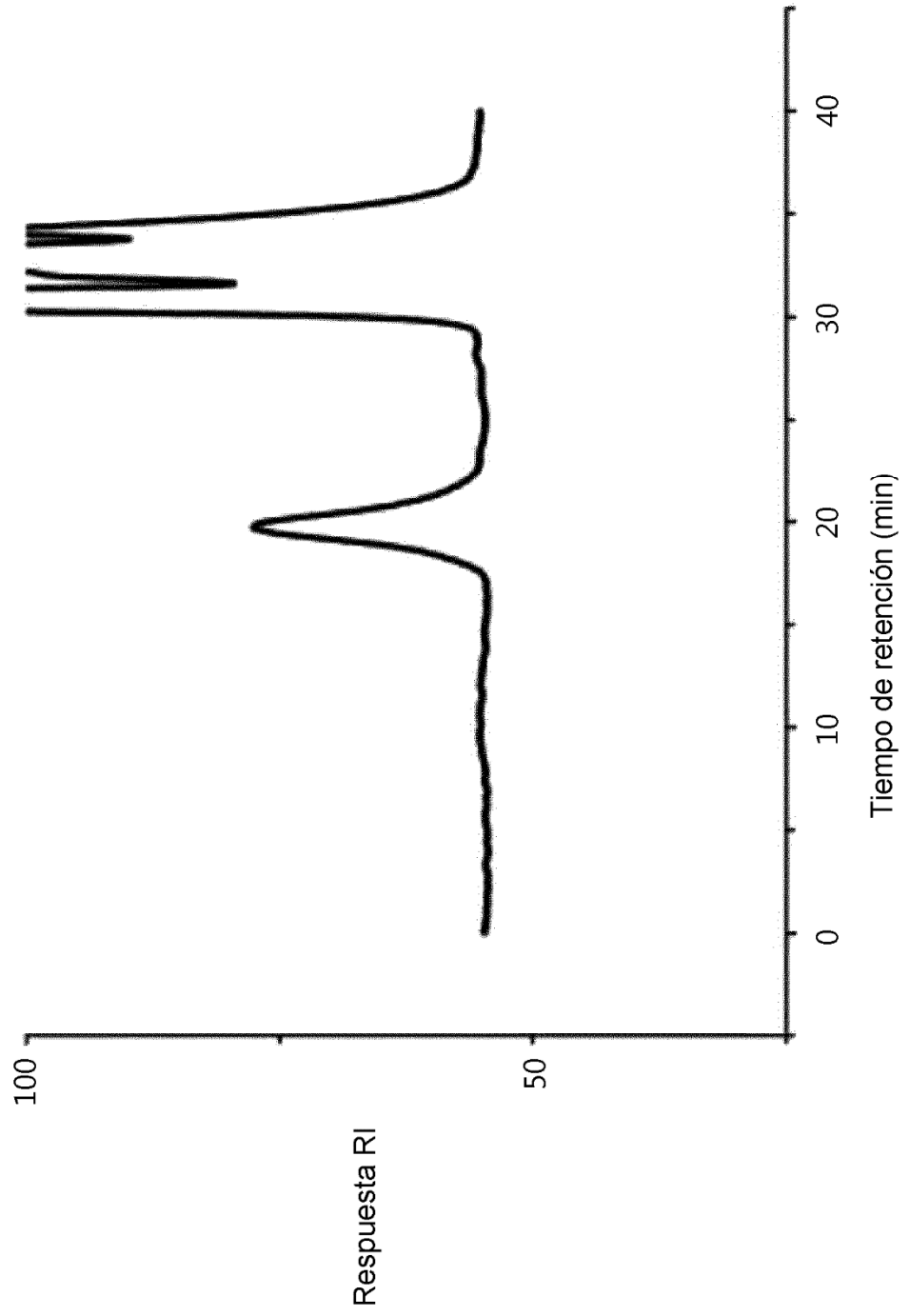


Fig. 7



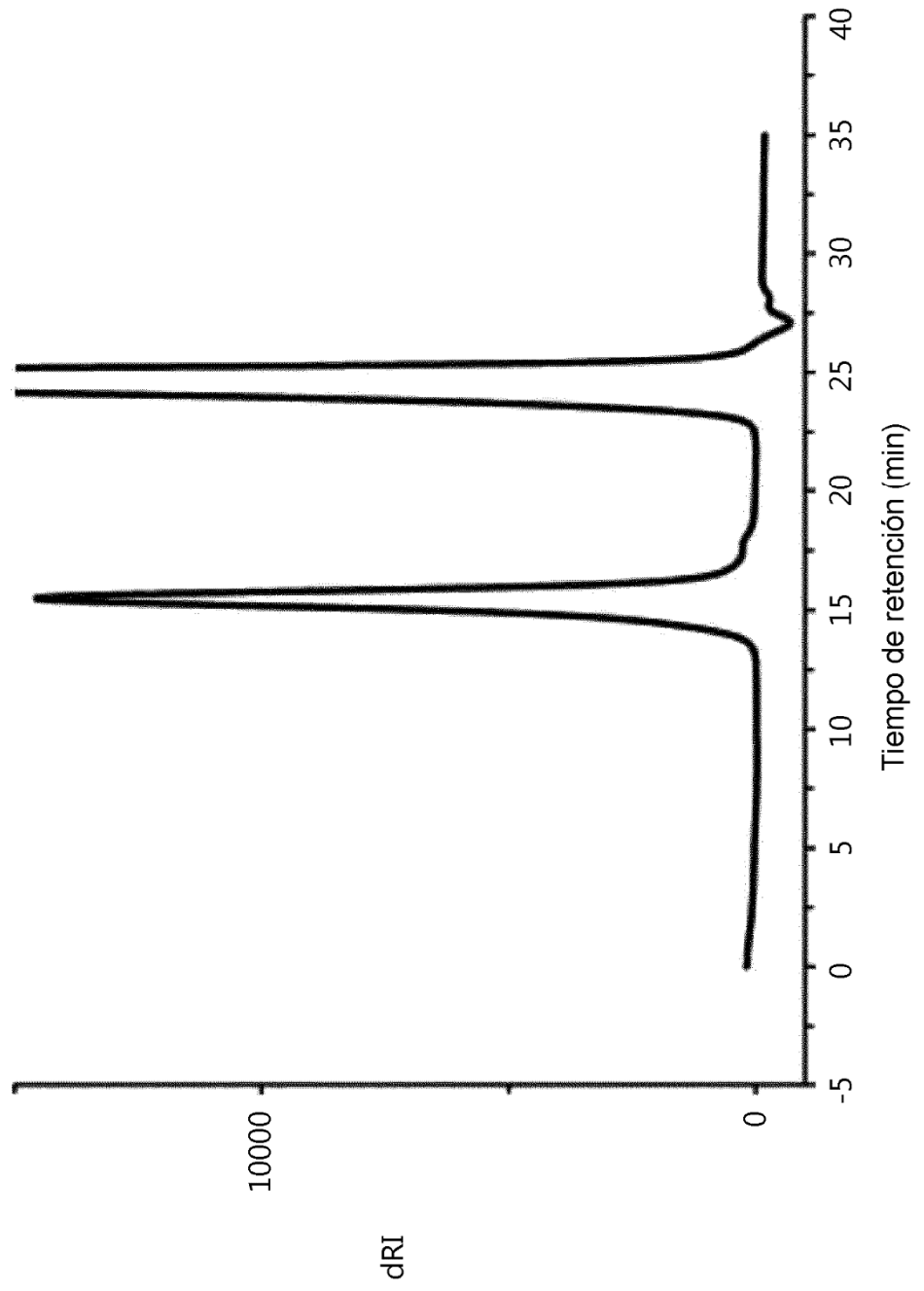


Fig. 8

Fig. 9

