



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 040**

51 Int. Cl.:  
**C08G 63/00** (2006.01)  
**C08G 83/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766350 .5**  
96 Fecha de presentación : **28.07.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1670846**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Copolímeros de 1-vinilpirrolidin-2-ona éster.**

30 Prioridad: **30.09.2003 IT MI03A1872**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.07.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.07.2009**

73 Titular/es: **Mediolanum Farmaceutici S.p.A.**  
**Via San Giuseppe Cottolengo, 15**  
**20143 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Ferruti, Paolo y**  
**Ranucci, Elisabetta**

74 Agente: **Trullols Durán, María del Carmen**

ES 2 324 040 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

Copolímeros de 1-vinilpirrolidin-2-ona éster.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a copolímeros de la 1-vinilpirrolidin-2-ona éster.

**Antecedentes de la invención**

10 Los sistemas de liberación controlada de fármacos basados en polímeros biodegradables, en forma de capas finas, agujas, microsferas y nanosferas, están adquiriendo cada vez más importancia debido a su facilidad de utilización y a la eliminación del problema de la explantación una vez que se ha agotado el fármaco. En este sentido, se pueden programar las matrices para que se descompongan tras un período determinado en productos bioeliminables y atóxicos, con la consiguiente eliminación completa del organismo por las vías normales de excreción.

15 Esta técnica se utiliza principalmente para péptidos y proteínas con un gran potencial de utilidad terapéutica, pero si se administran como tales presentarían una vida útil media en el organismo extremadamente breve, lo que perjudica su aplicabilidad en la práctica.

20 Entre estos fármacos proteicos existen muchos, sin embargo, que proporcionan o proporcionarían unos resultados excelentes si se incorporasen a sistemas de liberación controlada, garantizándose de este modo su liberación en el organismo con una cinética controlada, lo que compensaría su índice de eliminación, manteniéndose de este modo en una concentración óptima en los líquidos biológicos durante períodos largos.

25 Los polímeros biodegradables que comprenden los sistemas de liberación controlados utilizados más frecuentemente se basan en el poliéster, resultando especialmente importantes entre los mismos los copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, conocidos habitualmente como PLGA. Se consideran menos frecuentemente los poliésteres distintos del PLGA, los policarbonatos, los polianhídridos, los poliortoésteres, etc.

30 Un problema que se presenta frecuentemente por sí solo en los sistemas biodegradables de liberación controlada que incorporan fármacos proteicos es la poca afinidad de estos últimos hacia la matriz a la que se incorporan, por lo que presentan unas interacciones químicas o físicas escasas o nulas. Ello implica por un lado la dificultad de una disolución homogénea en la matriz y, por otro lado, importantes irregularidades en la cinética de liberación. En particular, se puede producir un fenómeno conocido como "escape" (*out-burst*), que consiste en la liberación virtualmente inmediata de una parte del fármaco tras la introducción en el organismo del dispositivo biodegradable que lo contiene.

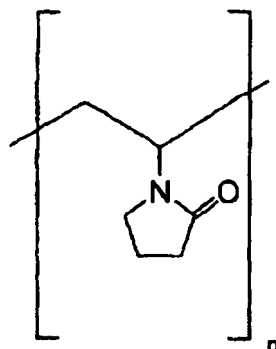
35 El escape resulta perjudicial en dos sentidos. Por un lado, una parte sustancial del fármaco se pierde a fin de mantener un nivel terapéutico óptimo con el tiempo, ya que al desprenderse rápidamente se elimina asimismo rápidamente. Por otro lado, una ingestión rápida de unos niveles sustanciales del fármaco en el organismo puede provocar efectos secundarios no pretendidos.

40 El fenómeno del escape se debe al hecho de que una parte del fármaco, que no es muy compatible (es decir, miscible) con la matriz, se acumula cerca de su superficie en vez de dispersarse uniformemente en el dispositivo y, por lo tanto, se desprende rápidamente del mismo.

45 Resulta evidente que existe una necesidad objetiva de estudiar nuevas matrices biodegradables que, al degradarse, se transformen en productos bioeliminables y absolutamente atóxicos al mismo tiempo que presenten una mayor afinidad con los fármacos peptídicos o proteicos.

50 Resulta conocida la capacidad de la poli-N-vinilpirrolidinona, o povidona tal como se conoce habitualmente, a la que de ahora en adelante se hará referencia como PVP, para formar complejos con diversas sustancias así como su atoxicidad. Debido a sus propiedades, este polímero se utiliza ampliamente como ingrediente en diversos alimentos y aplicaciones farmacéuticas, para uso externo u oral.

55 El polímero se caracteriza en particular por presentar la fórmula siguiente:



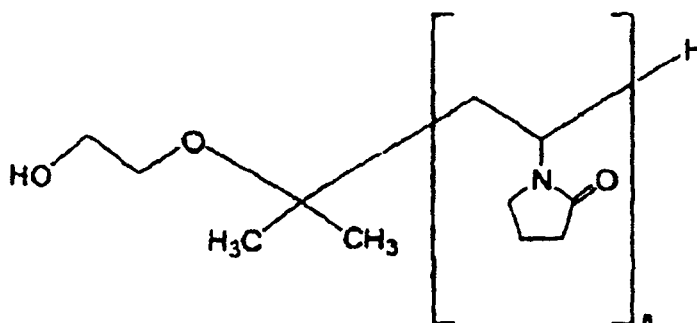
## ES 2 324 040 T3

En el pasado, la PVP de alto peso molecular se utilizó ampliamente en medicina asimismo con un uso sistémico, en particular (en disolución acuosa) como sustituto plasmático.

Esta utilización, sin embargo, y todos los usos internos de la PVP de alto peso molecular finalizaron ya que se descubrió que este polímero no es biodegradable, y si es de alto peso molecular, es decir, superior al límite de filtración renal (que en el caso de la PVP es aproximadamente un peso molecular de 40.000) no se elimina y permanece indefinidamente en el organismo donde, sin embargo, nunca ha producido efectos tóxicos de tipo alguno.

Recientemente, no obstante, se han desarrollado unos procedimientos de síntesis para obtener PVP oligoméricas con unos pesos moleculares comprendidos entre 1.000 y 10.000, muy inferiores al límite de eliminación renal, y que presentan en un extremo un grupo funcional carboxilo (asimismo en forma de éster metílico o etílico) o hidroxilo (F. M. Veronese, L. Sartore, P. Caliceti, O. Schiavon, E. Ranucci, P. Ferruti, *J. Bioact. Compat. Polym.* 1990, 5, 167; P. Caliceti, O. Schiavon, F. M. Veronese, L. Sartore, E. Ranucci, R. Ferruti, *J. Bioact. Compat. Polym.* 1995, 10, 103; E. Ranucci, G. Spagnoli, F. Bignotti, L. Sartore, P. Ferruti, P. Caliceti, O. Schiavon, F.M. Veronese, *Macromol. Chem. Phys.*, 1995, 196, 763).

Dichos copolímeros se caracterizan en particular por presentar las fórmulas siguientes:



Además, se ha incorporado asimismo un grupo funcional lactona utilizando la misma técnica (M. Tarabic, E. Ranucci, *Macromol. Biosci.* 2001, 1, 126).

El documento US n.º 4.526.958 describe unos copolímeros de bloque que comprenden segmentos de poliésteres hidrófobos y segmentos de PVP hidrófilos.

### Sumario de la invención

Un aspecto de la presente solicitud de patente consiste en unos productos poliméricos biodegradables y completamente bioeliminables en forma de poliésteres modificados mediante la introducción de cadenas cortas de PVP en las que los segmentos de PVP presentan un peso molecular medio comprendido entre 6.000 y 15.000, lo que garantiza su elevada afinidad con un cierto número de fármacos tradicionales o proteicos. Más específicamente se refiere a poliésteres a los que se enlazan las PVP oligoméricas mediante enlaces éster y, de este modo, por definición se pueden descomponer en el organismo. Ello garantiza una biodegradabilidad completa de los materiales nuevos que, una vez introducidos en el organismo, se transforman con el tiempo en ácidos y alcoholes simple y, en las PVP oligoméricas iniciales, éstos resultan fácilmente bioeliminables.

La presente invención se refiere asimismo a procedimientos para preparar los copolímeros y composiciones que contienen los mismos.

### Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación esquemática de la fórmula de los copolímeros ramificados o hiperramificados según la presente invención en los que los segmentos de PVP se disponen en los extremos terminales de las ramas.

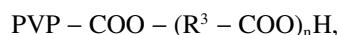
La figura 2 es una representación esquemática de la fórmula de los copolímeros ramificados o hiperramificados según la presente invención que presenta segmentos y residuos de PVP obtenidos a partir de ácidos monocarboxílicos o alcoholes monohidroxilados.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención, por lo tanto, proporciona unos copolímeros segmentados en los que se encuentran presentes unos segmentos "A" con estructura de povidona (PVP) y unos segmentos "B" con estructura de poliéster.

## ES 2 324 040 T3

Dichos copolímeros pueden adquirir diversas configuraciones, encontrándose presentes, por ejemplo, en forma de copolímeros lineales en dos bloques, del tipo A - B, con la estructura del tipo:



en la que n es un número comprendido entre 5 y 500, preferentemente entre 15 y 150, y R<sup>3</sup> es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada que contiene entre 1 y 12 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono;

o con la estructura del tipo



en la que n es un número comprendido entre 5 y 500, preferentemente entre 15 y 150, y R<sup>3</sup> es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada que contiene entre 1 y 12 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono.

Alternativamente, los copolímeros de la presente invención pueden ser del tipo lineal en tres bloques, del tipo A - B - A, en particular de fórmula:



en la que n es un número comprendido entre 5 y 300, preferentemente entre 10 y 100, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o distintos, son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que contienen entre 1 y 25 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 8 átomos de carbono; o de fórmula:



en la que n es un número comprendido entre 5 y 300, preferentemente entre 10 y 100, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se ha descrito anteriormente.

De nuevo, los copolímeros de la presente invención pueden ser ramificados o hiperramificados, con segmentos de PVP dispuestos en los extremos terminales de las ramas. Una ilustración esquemática y explicativa de este tipo de copolímero se proporciona en la figura 1, en la que A es povidona, D es el residuo obtenido a partir de un policarboxílico o polirol, en el que los grupos funcionales hidroxilo o carboxilo son por lo menos 3, (BC) indica la unidad que se repite del segmento de poliéster B y n se encuentra comprendido entre 2 y 200. En los extremos de las ramas se pueden disponer tanto segmentos de povidona como residuos obtenidos a partir de ácidos monocarboxílicos R-COOH o alcoholes monocarboxilados del tipo R-OH en los que R es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada que contiene un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25, preferentemente entre 1 y 8 átomos. Una ilustración esquemática y explicativa de este tipo de copolímero se proporciona en la figura 2, en la que A indica las cadenas de povidona, D es el residuo obtenido a partir de un policarboxílico o polirol, siendo dichos grupos funcionales hidroxílico o carboxílico por lo menos 3, (BC) indica la unidad que se repite del segmento de poliéster B, n se encuentra comprendido entre 2 y 200 y E es el residuo de un alcohol monofuncional.

Alternativamente, en los extremos de las ramas se pueden disponer tanto segmentos de PVP como residuos obtenidos a partir de ácidos dicarboxílicos HOOC-R-COOH o alcoholes dicarboxilados del tipo HO-R-OH en los que R es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada tal como se ha comentado anteriormente.

Las zonas de ramificación consisten preferentemente en residuos de polirol o de ácido policarboxílico que presentan un número de grupos funcionales (hidroxilo o carboxilo respectivamente) comprendido entre 3 y 12, preferentemente entre 3 y 6.

La proporción molar entre el número de zonas de ramificación y los fragmentos de poliéster es un número comprendido entre 0,01 y 2, preferentemente entre 0,1 y 1,5 mientras que la proporción molar entre el número de zonas de ramificación y los fragmentos de PVP es un número comprendido entre 0,01 y 100, preferentemente entre 0,1 y 10.

Si se pretende de este modo, los copolímeros de la presente invención, tanto ramificados como hiperramificados, se pueden reticular formando un cierto número de conexiones entre cadenas, volviéndose de este modo insolubles e infundibles.

Por último, los copolímeros pueden presentar segmentos de PVP incorporados en peine en un extremo de las cadenas de poliéster.

Los copolímeros de la presente invención presentan sus segmentos de PVP de un peso molecular comprendido entre 600 y 15.000, preferentemente entre 1.000 y 6.000 y un contenido en peso de PVP comprendido entre el 5% y el 95%, preferentemente entre el 10% y el 50%.

## ES 2 324 040 T3

El peso molecular medio del copolímero se encuentra comprendido entre 10.000 y 1.000.000, preferentemente entre 20.000 y 200.000.

Los copolímeros de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, con PVP hidroxilada o carboxilada el procedimiento de preparación consiste en modificar un procedimiento clásico de policondensación multifuncional introduciendo en la mezcla monomérico compuestos monofuncionales y, en particular, oligómeros de PVP funcionalizados en un extremo, tal como se ha descrito anteriormente.

Las consideraciones teóricas que constituyen la base del proceso se proporcionan en los párrafos siguientes.

En todas las policondensaciones que implican monómeros con grupos funcionales del tipo “*d*” y “*b*”, por ejemplo diácidos y dioles, se pueden definir dos parámetros que dirigen el progreso de las mismas. Uno de ellos es la proporción estequiométrica entre los dos tipos de funciones, indicada mediante “*r*”, denominándose por convenio las funciones carenciales como “*d*” y disponiéndose como numerador:

$$r = N_{a_0}/N_{b_0}$$

en la que el subíndice “0” indica que se refiere a las condiciones iniciales. Resulta evidente que por definición *r* es  $\geq 1$ .

El otro parámetro es el alcance de la reacción, indicado mediante “*p*” que se calcula basándose en las funciones carenciales y se define como:

$$p = (N_{a_0} - N_a)/N_{a_0}$$

en la que *N<sub>a</sub>* indica el número de grupos funcionales del tipo “*d*” presentes en el momento de la observación. El parámetro *p* es por lo tanto, asimismo por definición,  $\leq 1$ .

Se puede observar que una policondensación que implique total o parcialmente monómeros con una funcionalidad superior a 2 (policondensación multifuncional o polifuncional) puede originar, al superar un valor determinado de *p*, conocido como “punto crítico de la reacción” y se indica como “*p<sub>c</sub>*”, productos reticulados e insolubles. Por encima de este grado de la reacción el sistema pierde su movilidad y, por lo tanto, *p<sub>c</sub>* se denomina asimismo “punto de gelificación”. El punto crítico de la reacción *p<sub>c</sub>*, que corresponde al punto de gelificación, se obtiene a partir de la fórmula de Flory y Stockmayer:

$$p_c = \frac{1}{\{r[1 + \rho(f - 2)]\}^{1/2}} \quad (1)$$

en la que *p* es la fracción de grupos funcionales “*d*” que pertenecen al monómero con una funcionalidad > 2 (conocido como *a<sup>f</sup>*) sobre el total de grupos funcionales del mismo tipo (conocido como *a<sub>0</sub>*):

$$\rho = \frac{a^f}{a_0}$$

(2)

y *r*, tal como anteriormente, es la proporción estequiométrica inicial, calculada del modo habitual disponiendo como numerador la función inferior tanto si contiene como no un grupo multifuncional.

Resulta evidente que en (1) *p* (y por lo tanto asimismo *p<sub>c</sub>*) y *r* se encuentran en correspondencia mutua. En particular, existirá una proporción estequiométrica crítica *r<sub>c</sub>* por encima de la que el sistema se puede gelificar, pero por debajo de la que el sistema es incapaz de gelificarse. A unos valores de  $r < r_c$  cualquiera que sea el valor de *p*, se obtiene un polímero ramificado pero no reticulado que es, por lo tanto, por regla general fundible y soluble en los disolventes adecuados.

## ES 2 324 040 T3

El valor de  $r_c$  se obtiene lógicamente haciendo que  $p_c$  sea igual a 1. En este sentido, por definición  $p$  (y por lo tanto también  $p_c$ ) no puede superar el valor de 1. Por lo tanto, haciendo que  $p = 1$  y resolviendo (1) para  $r$ :

$$r_c = \frac{1}{1 + \rho(f_A - 2)} \quad (3)$$

y, si  $p = 1$ , es decir, si el monómero polifuncional es el único con este tipo de grupo funcional, la ecuación (3) se reduce a:

$$r_c = \frac{1}{f - 1} \quad (4)$$

Se podrá apreciar que (1) no se aplica cuando se encuentran presentes compuestos monofuncionales. Para dichos sistemas se ha elaborado una fórmula alternativa que resulta válida asimismo cuando se encuentran presentes compuestos monofuncionales.

$$p_c = \frac{1}{[r(f_{WA} - 1)(f_{WB} - 1)]^{1/2}}$$

en la que  $f_{WA}$  y  $f_{WB}$  son los "pesos" medios de los grupos funcionales de los monómeros presentes, entre ellos los monofuncionales, definidos de este modo:

$$f_{WA} = \frac{\sum f_{A,j}^2 N_{A,j}}{\sum f_{A,j} N_{A,j}} ; f_{WB} = \frac{\sum f_{B,j}^2 N_{B,j}}{\sum f_{B,j} N_{B,j}}$$

en la que " $f_{A,j}$ " y " $f_{B,j}$ " representan, respectivamente, la funcionalidad de cada monómero de tipo "A" y de tipo "B", y  $N_{A,j}$  y  $N_{B,j}$  sus números de moles respectivos en el sistema (véase por ejemplo: G. Odian *Principles of Polymerization* ("Principios de polimerización") 3ª Ed. John Wiley & Sons, EE.UU., 1991).

En este caso, de nuevo, se puede definir una proporción crítica  $r_c$  por encima de la que el sistema se gelifica, pero por debajo de la que el sistema no se puede gelificar. Esto se puede determinar haciendo que  $p_c$  sea igual a 1. De este modo:

$$r_c = \frac{1}{(f_{WA} - 1)(f_{WB} - 1)} \quad (6)$$

Un aspecto de la presente invención es la síntesis, partiendo de oligómeros de PVP monofuncionalizados, de policondensados modificados con PVP que, incluso con el máximo grado de la reacción, que son, según convenga, tanto hiperramificados, pero no reticulados y por lo tanto todavía fundibles y solubles, como más o menos reticulados.

Este resultado se obtiene determinando adecuadamente los reactivos de tal modo que el valor de  $r$  sea respectivamente inferior o superior a  $r_c$  tal como se define en la ecuación (6), utilizando para ello la adición de compuestos monofuncionales (entre los que hay necesariamente, pero no exclusivamente, oligómeros de PVP funcionalizados en un extremo) a sistemas de policondensación polifuncionales (por ejemplo, pero no exclusivamente, poliesterificaciones polifuncionales).

## ES 2 324 040 T3

En dichos sistemas, para los propósitos de la presente invención, las PVP funcionalizadas en un extremo con un grupo hidroxilo o carboxilo (asimismo en forma de éster metílico o etílico) se utilizan como comonomeros monofuncionales (macromonomeros), se utilizan dioles o ácidos dicarboxílicos como comonomeros bifuncionales y se utilizan polioles o ácidos policarboxílicos como comonomeros multifuncionales.

5

Esta técnica permite obtener productos con carácter de copolímeros de bloque de poliéster - PVP con una arquitectura molecular, por lo que los segmentos de la estructura de povidona se disponen en los extremos de las ramas, de hecho "cerrando" los mismos.

10

Resulta por lo tanto posible, partiendo de oligómeros de PVP monofuncionalizados en un extremo, obtener copolímeros en los que se encuentren presentes diversos segmentos de PVP por molécula, mientras que a partir de los mismos oligómeros, en una policondensación lineal convencional que implique dioles y ácidos dicarboxílicos, se pueden introducir únicamente dos segmentos de PVP por cadena.

15

Al introducir monoácidos y monoalcoholes como comonomeros próximos a los oligómeros de PVP monofuncionalizados, algunas de las ramas finalizaran con residuos de los mismos y con algunos segmentos de PVP. Ello significa que la cantidad en peso de PVP de los productos puede variar dentro de unos límites amplios.

20

Con esta técnica se pueden obtener fácilmente productos con un peso molecular muy elevado, al mismo tiempo que continúan siendo solubles y fundibles. Ello se consigue siempre que la proporción molar inicial entre los monómeros se aproxime a la proporción crítica  $r_c$  sin superarla.

25

Alternativamente, se pueden obtener productos reticulados que sean insolubles pero que todavía sean hidrófilos gracias a su contenido en PVP siempre que la proporción molar inicial entre los monómeros supere la proporción crítica  $r_c$ .

30

En particular, los copolímeros ramificados o hiperramificados mencionados anteriormente que presentan segmentos de PVP dispuestos en los extremos terminales de las ramas, se preparan realizando la policondensación de las mezclas en unas proporciones variables de:

35

- a) PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos;
- b) ácidos dicarboxílicos y dioles;
- c) polioles o ácidos policarboxílicos que presenten por lo menos 3 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo, siempre que;

40

- i) cuando dichos copolímeros no están reticulados " $r$ " es  $< r_c$
- ii) cuando dichos copolímeros están reticulados " $r$ " es  $> r_c$ .

45

En particular, los copolímeros ramificados o hiperramificados que presentan en los extremo de las ramas segmentos de PVP y residuos obtenidos a partir de ácidos monocarboxílicos R-COOH, y alcoholes monohidroxilados del tipo R-OH en los que R es una cadena hidrocarbúrica que contiene un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25, se preparan mediante un procedimiento que comprende realizar una policondensación de las mezclas en unas proporciones variables de:

50

- a) PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos;
- b) ácidos dicarboxílicos y dioles;
- c) polioles o ácidos policarboxílicos que presenten por lo menos 3 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo;
- d) ácidos monocarboxílicos del tipo R-COOH o alcoholes monohidroxilados del tipo ROH, en los que R presenta los significados mencionados anteriormente, siempre que;

55

60

- i) cuando dichos copolímeros no están reticulados " $r$ " es  $< r_c$
- ii) cuando dichos copolímeros están reticulados " $r$ " es  $> r_c$

Preferentemente, en los procedimientos mencionados anteriormente:

65

- los dioles y los diácidos presentan respectivamente la fórmula general HOOC-R<sup>1</sup>-COOH y HO-R<sup>2</sup>-OH, en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o distintos, son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que contienen un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25, más preferentemente entre 1 y 8;

## ES 2 324 040 T3

- los polioles o ácidos policarboxílicos presentan respectivamente por molécula entre 3 y 12, preferentemente entre 3 y 6 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo.

5 Resulta posible proceder en el sentido contrario, reduciendo progresivamente la proporción  $p$  para obtener productos que son incluso menos ramificados.

10 Si no se introducen monómeros polifuncionales en la mezcla de la reacción,  $p = 0$ . Ello significa la presencia de policondensación bifuncional y que los polímeros obtenidos no presentan ramas y que, por lo tanto, son lineales. Al introducir en la mezcla monomérica algunos oligómeros de PVP monofuncionalizados, estos constituirán las partes terminales de la cadena, y se obtendrán copolímeros lineales de dos segmentos del tipo A - B, de los que uno (A) presenta el carácter de la PVP y el otro (B) presenta el carácter de poliéster, o copolímeros lineales de tres segmentos del tipo ABA, con los segmentos de PVP dispuestos en los dos extremos.

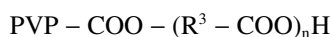
15 En particular, los copolímeros del tipo A - B según la presente invención se preparan mediante un procedimiento que comprende realizar una reacción de policondensación con PVP terminada en un extremo con un grupo funcional hidroxilo o carboxilo, respectivamente:

- un biácido o bialcohol en presencia de un monoalcohol o ácido monocarboxílico o como alternativa

20 - un ácido hidroxicarboxílico u opcionalmente un derivado cíclico del mismo,

siempre que la proporción de moles totales del grupo funcional OH/moles totales del grupo funcional COOH sea = 1.

25 Por ejemplo, para preparar copolímeros de fórmula

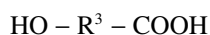


o de fórmula

30



35 la policondensación se realiza entre PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo (asimismo en forma de ésteres metílicos o etílicos) y ácidos hidroxicarboxílicos del tipo



40 en los que  $\text{R}^3$  es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 12, preferentemente entre 1 y 6.

45 Alternativamente, se realiza la polimerización en anillos abiertos, iniciada con PVP monofuncionalizada en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo (asimismo en forma de ésteres metílicos o etílicos) e implicando derivados cíclicos, tales como lactonas, glicólidos o láctidos, de los hidroxiaácidos  $\text{HO}-\text{R}^3-\text{COOH}$ .

50 En particular, los copolímeros del tipo ABA se preparan mediante un procedimiento que comprende realizar una reacción de policondensación con PVP terminada en un extremo con un grupo funcional hidroxilo o carboxilo, con un biácido o bialcohol siempre que la proporción de moles totales del grupo funcional OH/moles totales del grupo funcional COOH sea = 1.

Por ejemplo, para preparar copolímeros de fórmula en los que la estructura es del tipo

55



o del tipo:

60



65 en la que  $n$  es un número comprendido entre 5 y 300, preferentemente entre 100 y 100, y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden ser iguales o distintos, y son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25, preferentemente entre 1 y 8, realizándose dicha policondensación en PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos, y mezclas de ácidos dicarboxílicos y dioles de fórmula general  $\text{HOOC}-\text{R}^1-\text{COOH}$  y  $\text{HO}-\text{R}^2-\text{OH}$  respectivamente en las que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  presentan los significados mencionados anteriormente.

## ES 2 324 040 T3

Con la PVP conteniendo un grupo funcional lactona en un extremo, el procedimiento de preparación consiste en modificar un procedimiento de polimerización clásico con una lactona con abertura del anillo, utilizando PVP funcionalizadas de este modo como macromonómeros, solas o mezcladas con otras lactonas. Con este procedimiento se obtienen copolímeros "en peine", en los que las cadenas de PVP sobresalen de una cadena de poliéster lineal, y el producto resultante puede ser soluble o insoluble en agua en función del contenido en PVP. Este tipo de procedimiento se ilustra en el ejemplo 2, en el que la polimerización con abertura del anillo se realiza en PVP que terminan con  $\gamma$ -butirolactona, en presencia de  $\gamma$ -butirolactona.

El presente solicitante ha descubierto ahora un nuevo procedimiento para la preparación de copolímeros incorporados en peine según la presente invención, permitiendo dicho procedimiento introducir segmentos de PVP en una cadena de poliéster ya formada, en particular PLGA disponible comercialmente.

Este procedimiento resulta indudablemente más económico que el anterior, ya que permite obtener el copolímero pretendido realizando únicamente una reacción de polimerización.

Dicho procedimiento comprende efectuar una polimerización con transferencia de cadenas con N-vinilpirrolidona siendo en este caso el agente de transferencia de cadena el mismo PLGA.

Además, el presente solicitante ha descubierto inesperadamente que con este procedimiento resulta posible introducir cadenas de povidona con un peso molecular medio inferior a 10.000.

Dicho resultado excelente se alcanza realizando la reacción de polimerización mencionada anteriormente en presencia de un segundo agente de transferencia tal como el isobutirato de metilo.

La presente invención se refiere a la composición que contiene los copolímeros de segmentos según la presente invención en combinación con principios terapéuticos o cosméticamente activos con complementos nutritivos.

Los siguientes ejemplos se presentan a título ilustrativo y no limitativo.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

*Preparación de un policondensado basado en PVP con un peso molecular cuantitativo medio de 3500, ácido succínico, glicerol y 1,6-hexanodiol*

*1.1 Síntesis de un oligómero de povidona que finaliza en un extremo con un grupo carboxilo, al que se denominará de ahora en adelante PVP 2 COOH*

#### *Materiales iniciales*

Los materiales iniciales utilizados, y sus cantidades respectivas, se proporcionan en la Tabla 1

TABLA 1

Materiales iniciales utilizados para la síntesis de un oligómero de PVP carboxilada.	
N-vinilpirrolidona (VP)	26 ml
Propionato de metilo	1000 ml
Azodiisobutironitrilo (AIBN)	810,3 mg
2-6-di- <i>t</i> -butil paracresol	803 mg

#### *Procedimiento*

##### *a) Preparación del éster metílico de la PVP carboxilada (PVP 2 COOMe)*

El propionato de metilo y la VP se introducen en un matraz de 2 litros con una sola boca equipado con un tapón y un agitador magnético, y a continuación se evacuó el aire con cuatro ciclos de vacío/N<sub>2</sub>.

El AIBN se añadió bajo un flujo de nitrógeno y la temperatura se mantuvo termostáticamente a 70°C. Se realizó la reacción en dichas condiciones durante 18 horas.

## ES 2 324 040 T3

Se retiró la fuente de calor y se añadió el *t*-butil paracresol mientras se mantenía caliente y el matraz de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Para recuperar el polímero, el volumen de la mezcla de la reacción se redujo hasta aproximadamente 200 ml mediante un Rotovapor y a continuación se precipitó en 600 ml de éter frío mientras se sometía a agitación magnética. Se filtró a través de un embudo de Buckner, se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y se volvió a precipitar mientras se sometía a agitación magnética en 300 ml de Et<sub>2</sub>O frío. Se filtró a través de un embudo de Buckner y el polímero de PVP-COOME obtenido se secó bajo un flujo de nitrógeno; el producto bruto se caracterizó mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) (los datos se proporcionan en la tabla 1).

### b) Preparación de la PVP carboxilada (PVP 2 COOH)

El polímero de PVP 2 COOME se disolvió en una disolución acuosa de hidróxido sódico 0,1 M con un excedente en moles de hidróxido sódico de 5:1, y se dejó durante 16 horas en agitación magnética. A continuación se añadió una disolución de HCl 0,1 M hasta alcanzar un pH = 2,5.

Se purificó el producto mediante ultrafiltración con Amicon (3 pases a través de una membrana de celulosa con un límite cuantitativo de 3000) y se liofilizó. El producto bruto se caracterizó mediante SEC (los datos se proporcionan en la tabla 2).

Rendimiento: 80.5%

TABLA 2

Datos del peso molecular obtenido mediante SEC para la PVP 2 COOME y la PVP 2 COOH			
Materiales	Mn	Mw	Índice de polidispersidad
PVP 2 COOME	2700	6200	2.30
PVP 2 COOH	3500	6900	1.97

### 1.2 Preparación del policondensado

#### Materiales iniciales

Los materiales iniciales utilizados, y sus cantidades respectivas, se proporcionan en la Tabla 3.

TABLA 3

Materiales iniciales utilizados para preparar el policondensado y sus cantidades		
Material	Moles	gramos
PVP 2 COOH	0,003	10,5
Glicerol anhidro	0,20	18,4
Anhídrido succínico	0,60	60,1
1,6-hexanodiol	0,60	70,9

Cuando se completan todas las adiciones, el sistema contiene 1,2003 moles de COOH (no es importante que los carboxilos se encuentren inicialmente en su mayor parte "ocultos" como anhídridos) y 1,8 moles de OH, de los cuales 0,6 moles pertenecen al trifuncional (glicerol). En la fórmula de Stockmayer,  $p = 0,332$  y por lo tanto  $r_c = 0,751$ . La proporción estequiométrica inicial es de 0,667, inferior a  $r_c$ . Por lo tanto, el sistema proporcionará un producto hiperramificado pero no reticulado.

## ES 2 324 040 T3

### Procedimiento

a) El glicerol y la PVP 2 COOH se introducen en el reactor; se añade una pequeña gota de ácido sulfúrico al 98% y se calienta la mezcla hasta 110°C en un recipiente cerrado durante 5 horas. Este procedimiento transforma la PVP 2 COOH en un éster de glicerol.

b) Tras enfriar, se añade el anhídrido succínico a la mezcla anterior y se dispone el sistema bajo una ligera presión de nitrógeno. Se vuelve a calentar hasta 100°C durante 2 horas y a continuación se añade de nuevo una pequeña gota de ácido sulfúrico al 98%. Este procedimiento transforma los productos que se encuentran presentes (excedente de glicerol y éster de PVP 2 COOH y glicerol) en los hemisuccinatos respectivos. En este punto se introduce el hexanodiol bajo un flujo de nitrógeno.

El sistema consiste ahora en una mezcla de hemisuccinato de glicerol (0,197 moles), disuccinato de éster de PVP 2 COOH y glicerol (0,003 moles) y 1,6-hexanodiol (0,60 moles).

Debido a que las reacciones de transesterificación se producen activamente así como las reacciones de esterificación, los medios de adición no afectan a los cálculos (véase anteriormente) pero evitan pérdidas de glicerol en la fase inicial, favoreciendo de este modo la inserción completa de la PVP 2 COOH en la estructura polimérica que forma.

c) Tras añadir hexanodiol, la temperatura desplaza hasta 100°C, de nuevo bajo una ligera presión de nitrógeno, durante 16 horas. Ahora se deja bajo el flujo de nitrógeno a 100°C durante 1 hora, a continuación al vacío (0,2 tor) a 100°C durante otras 4 horas. Este procedimiento sirve para eliminar el producto secundario (agua) completándose la reacción.

d) Al final, se retira el producto del reactor cuando todavía se encuentra fundido. Al enfriarse con el paso del tiempo, se solidifica en forma de sólido céreo. El producto se hincha de nuevo con el agua, pero no se disuelve. En cambio, resulta soluble en metanol, etanol, cloroformo y acetato de etilo. Su viscosidad intrínseca en cloroformo a 30°C es de 0,23 dl/g.

### Ejemplo 2

*Preparación de un copolímero en peine, en el que los segmentos de PVP con un peso molecular cuantitativo medio de 3500 se incorporan en un extremo de la cadena de poliéster*

#### 2.1 Preparación de un oligómero de PVP que termina con el grupo funcional lactona (PVP- $\gamma$ -butirolactona)

En un matraz de dos bocas, equipado con un agitador magnético, un refrigerador y un tubo para la entrada de nitrógeno, se mezclaron N-vinil-2-pirrolidinona (2 g, 18,02 mmoles),  $\gamma$ -butirolactona (32 ml, 360 mmoles) y AIBN (20 mg). Se evacuó el aire de la disolución mediante tres ciclos sucesivos de evacuación hasta alcanzar una presión de 25 mm de Hg y a continuación se inyectó nitrógeno. Se mantuvo a continuación la reacción en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a 70°C, agitando constantemente. Tras este período, se detiene la reacción enfriando a temperatura ambiente y se recupera el producto bruto disolviendo el residuo sólido obtenido en la cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y a continuación precipitándolo en Et<sub>2</sub>O. El precipitado pulverulento blanco obtenido se recupera por decantación y se seca mediante secado a presión reducida. El producto seco se disuelve a continuación se disuelve en agua doble destilada (100 ml) y se purifica a partir de residuos monómeros y láctidos por ultrafiltración repetida en membrana (AMICON) con un límite de 3000. Se descarta la fracción con un peso molecular inferior, mientras que la fracción con un peso molecular superior (20 ml de disolución residual) se recupera por liofilización y se conserva a temperatura ambiente. Rendimiento: 1,8 g.

Peso molecular medio determinado por SEC: 3500. La constante de transferencia  $C_T$  se determina utilizando la ecuación:

$$C_T = \frac{\log \left[ 1 - \frac{[M]_0 \bar{Y}_1}{[T]_0 X_n} \right]}{\log [1 - Y_1]}$$

en la que  $Y_1$  = conversión  $[M]_0$  concentración de monómero en el instante inicial,  $[T]_0$  = concentración del agente de transferencia (es decir, D,L-láctido) en el instante inicial, y  $\bar{x}_n$  es el grado de polimerización cuantitativa acumulado medio. El valor obtenido es de  $1,7 \times 10^{-2}$ .

## ES 2 324 040 T3

### 2.2 Copolimerización de PVP- $\gamma$ -butirolactona con $\gamma$ -butirolactona mediante polimerización con apertura de anillos

Se inyectó PVP- $\gamma$  (2 g),  $\gamma$ -butirolactona (4 g) dioctanoato estannoso (20 mg) a través de una barrera silicio en un frasco de cristal de 25 ml equipado con una barrera de silicona, un punto de entrada lateral conectado un conducto destinado al flujo de argón, un agitador magnético y se mantuvo bajo un flujo constante de argón. A continuación se mantuvo la reacción en una atmósfera de argón durante 24 horas a 100°C mientras se agitaba constantemente. Tras este período, se detuvo la reacción enfriando a temperatura ambiente y se recuperó el producto bruto disolviendo el residuo semisólido obtenido en la cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y a continuación se precipitó en  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado pulverulento blanco obtenido se recuperó por decantación y se secó mediante secado a presión reducida. La precipitación del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  se repitió dos veces. El producto final apareció como un sólido blanco soluble en disolventes clorados y se puede volver a hinchar en agua. Rendimiento: 4,5 g. Peso molecular medio determinado por SEC: 35.000.

Contenido en cadenas de PVP: 33% (p/p).

#### Ejemplo 3

Una muestra de PLGA  $M_n = 80000$  (10 g) se disolvió en VP (20 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió AIBN (0,01 p/p con respecto al monómero) a la disolución viscosa resultante. Se calentó suavemente la mezcla de la reacción hasta 70°C y se dejó reposar a esta temperatura durante 24 horas agitando esporádicamente. Tras este período, se disolvió en diclorometano y se recuperó el producto sólido con cuatro volúmenes de éter. Tras secar, se extrajo diversas veces el producto bruto con unas cantidades abundantes de agua, hasta que no se observó en los extractos acuosos resto alguno de PVP sin injertar. Durante cada etapa de lavado, el producto se mantuvo bajo agitación a 45°C. Rendimiento = 12 g.

Se caracterizó el producto final mediante espectroscopía de FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR. Todos los datos espectroscópicos concordaban con la estructura propuesta. Además, el análisis mediante  $^1\text{H}$  NMR cuantitativa indicó un contenido en PVP equivalente al 27,2%.

El contenido en nitrógeno (análisis elemental) = 3,28%, lo que concuerda con la determinación por NMR dentro de los límites del error experimental.

Peso molecular aparente (SEC):  $M_n = 96000$ ,  $M_w = 103000$ .

#### Ejemplo 4

Se suspendieron 3,0 g de un copolímero injertado de PLGA/PVP pulverizado finamente preparado según el ejemplo 3 en 100 ml de una disolución acuosa de NaOH 1 M. Se agitó la disolución durante 7 días a temperatura ambiente. Se disolvió progresivamente el polímero. Se acidificó la disolución resultante hasta un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido, se liofilizó y se obtuvo un polvo blanco que se extrajo diversas veces con diclorometano. Se filtraron los extractos de diclorometano y el volumen total se redujo a 50 ml por evaporación al vacío. Por último, la adición de 250 ml de éter provocó la precipitación de 0,73 g de PVP, identificado mediante IR y NMR.

El análisis por SEC proporcionó los resultados siguientes:  $M_n = 36.000$ ,  $M_w = 58.000$

#### Ejemplo 5

Se siguió el mismo procedimiento del Ejemplo 3, pero con la adición de un peso de 40 ml de isobutirato de metilo como agente de transferencia de cadena adicional (E. Ranucci, M. Tarabic, M. Gilberti, A.-C. Albertsson, *Macromol. Chem. Phys.*, 2001, 1219, 201). Tras 24 horas, se diluyó la mezcla de la reacción con diclorometano y se trató tal como en el ejemplo 1.

El contenido en nitrógeno (análisis elemental) = 2,65%, en concordancia con la determinación por NMR (27% p/p) dentro de los límites del error experimental.

Peso molecular aparente (SEC):  $M_n = 82.000$ ,  $M_w = 103.000$ .

#### Ejemplo 6

Se siguió el mismo procedimiento del Ejemplo 4, partiendo del producto obtenido en el Ejemplo 5. La PVP aislada finalmente (1 g) proporcionó, mediante análisis por SEC, los resultados siguientes:  $M_n = 3200$ ,  $M_w = 7000$ .

**Referencias citadas en la descripción**

La presente lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se han recopilado cuidadosamente las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO (Oficina Europea de Patentes) declina toda responsabilidad en este sentido.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- US 4526958 A [0016]

**Publicaciones que no corresponden a patentes citadas en la descripción**

• F. M. VERONESE; L. SARTORE; P. CALICETI; O. SCHIAVON; E. RANUCCI; P. FERRUTI. *J. Bioact. Compat. Polym.*, 1990, vol. 5, 167 [0013]

• P. CALICETI; O. SCHIAVON; F. M. VERONESE; L. SARTORE; E. RANUCCI; R. FERRUTI. *J. Bioact. Compat. Polym.*, 1995, vol. 10, 103 [0013]

• E. RANUCCI; G. SPAGNOLI; F. BIGNOTTI; L. SARTORE; P. FERRUTI; P. CALICETI; O. SCHIAVON; F. M. VERONESE. *Macromol. Chem. Phys.*, 1995, vol. 196, 763 [0013]

• M. TARABIC; E. RANUCCI. *Macromol. Biosci.*, 2001, vol. 1, 126 [0015]

• G. ODIAN. *Principles of Polymerization*. John Wiley & Sons, 1991 [0037]

• E. RANUCCI; M. TARABIC; M. GILBERTI; A.-C. ALBERTSSON. *Macromol. Chem. Phys.*, 2001, vol. 1219, 201 [0084]

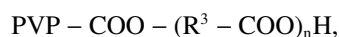
# ES 2 324 040 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Copolímeros segmentados que comprenden unos segmentos "A" que presentan una estructura de povidona (PVP) y unos segmentos "B" que presentan una estructura de poliéster en los que los segmentos presentan un peso molecular medio comprendido entre 600 y 15.000.

2. Copolímeros segmentados según la reivindicación 1 en forma de copolímeros lineales de tipo A - B.

10 3. Copolímeros segmentados según la reivindicación 2 en los que la estructura es del tipo



15 o del tipo:



20 en la que n es un número comprendido entre 5 y 500, y R es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 12.

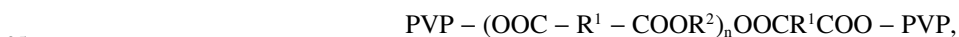
4. Copolímeros segmentados según la reivindicación 3 en los que n es un número comprendido entre 15 y 150, y R<sup>3</sup> es una cadena hidrocarbúrica que presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6.

25 5. Copolímeros segmentados según la reivindicación 1 en forma de copolímeros lineales de tipo A - B - A.

6. Copolímeros segmentados según la reivindicación 5 en los que la estructura es del tipo



o del tipo:



en la que n es un número comprendido entre 5 y 300, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o distintos, y son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25.

40 7. Copolímeros segmentados según la reivindicación 6 en los que n es un número comprendido entre 10 y 100, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 8.

8. Copolímeros segmentados según la reivindicación 1 siendo ramificados o hiperramificados, en los que los segmentos de PVP se disponen en los extremos terminales de las ramas.

45 9. Copolímeros segmentados según la reivindicación 8, que presentan la fórmula representada en la figura 1, en la que A es povidona, D es el residuo obtenido a partir de un policarboxílico o polioliol, en el que los grupos funcionales hidroxilo o carboxilo son por lo menos 3, (BC) indica la unidad que se repite del segmento de poliéster B y n se encuentra comprendido entre 2 y 200.

50 10. Copolímeros segmentados según la reivindicación 1 presentando la forma de copolímeros ramificados o hiperramificados que presentan dispuestos en los extremos de las ramas:

55 - segmentos de PVP y residuos obtenidos a partir de ácidos monocarboxílicos R-COOH o alcoholes monocarboxilados del tipo R-OH en los que R<sup>3</sup> es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada que contiene un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25

60 - segmentos de PVP y residuos obtenidos a partir de ácidos dicarboxílicos HOOC-R-COOH o alcoholes dicarboxilados del tipo HO-R-OH en los que R es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente.

11. Copolímeros segmentados según la reivindicación 10, en los que R presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 8.

65 12. Copolímeros segmentados según las reivindicaciones 10 y 11 tal como se representan en la Figura 2, en la que A indica las cadenas de povidona, D es el residuo obtenido a partir de un policarboxílico o polioliol, siendo dichos grupos funcionales hidroxilo o carboxilo por lo menos 3, (BC) indica la unidad que se repite del segmento de poliéster B, n se encuentra comprendido entre 2 y 200 y E es el residuo de un alcohol monofuncional.

## ES 2 324 040 T3

13. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en los que las zonas de ramificación consisten en residuos de polioliol o de ácido policarboxílico que presentan un número de grupos funcionales (hidroxilo o carboxilo respectivamente) comprendido entre 3 y 12.

5 14. Copolímeros segmentados según la reivindicación 13, en los que dicho número de grupos funcionales de polioliol o de ácido policarboxílico se encuentra comprendido entre 3 y 6.

15. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en los que la proporción molar entre el número de zonas de ramificación y los fragmentos de poliéster se encuentra comprendida entre 0,01 y 2.

10 16. Copolímeros segmentados según la reivindicación 15, en los que dicha proporción se encuentra comprendida entre 0,1 y 1,5.

15 17. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en los que la proporción molar entre el número de zonas de ramificación y los fragmentos de PVP se encuentra comprendida entre 0,01 y 100.

18. Copolímeros segmentados según la reivindicación 17, en los que dicha proporción se encuentra comprendida entre 0,1 y 10.

20 19. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en forma reticulada.

20. Copolímeros segmentados según la reivindicación 1, en los que los segmentos de PVP se incorporan en peine en un extremo de las cadenas de poliéster.

25 21. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que dicho segmento A (PVP) presenta un peso molecular medio comprendido entre 1.000 y 6.000.

22. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que presentan un contenido en peso comprendido entre el 5% y el 95%.

30 23. Copolímeros segmentados según la reivindicación 22, en los que dicho contenido en PVP se encuentra comprendido entre el 10% y el 50%.

24. Copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que presentan un peso molecular medio comprendido entre 10.000 y 1.000.000.

35 25. Copolímeros segmentados según la reivindicación 24, en los que dicho contenido en PVP se encuentra comprendido entre 20.000 y 200.000.

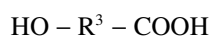
40 26. Procedimiento para preparar el copolímero según la reivindicación 2, que comprende realizar una reacción de policondensación con PVP terminada en un extremo con un grupo funcional hidroxilo o carboxilo, respectivamente:

- un biácido o bialcohol en presencia de un monoalcohol o ácido monocarboxílico o como alternativa

- un ácido hidroxicarboxílico u opcionalmente un derivado cíclico del mismo,

45 siempre que la proporción de moles totales del grupo funcional OH/moles totales del grupo funcional COOH sea = 1.

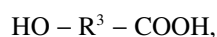
27. Procedimiento según la reivindicación 26 para preparar los copolímeros según la reivindicación 3, que comprende realizar una reacción de policondensación con PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos, y ácidos hidroxicarboxílicos del tipo



55 en los que  $\text{R}^3$  es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 12.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que  $\text{R}^3$  presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6.

60 29. Procedimiento según la reivindicación 27 para preparar los copolímeros según la reivindicación 3, que comprende realizar una reacción de policondensación en anillos abiertos con PVP monofuncionalizada en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos, con derivados cíclicos seleccionado de entre las lactonas, los glicólidos o los láctidos, de los hidroxiaácidos de fórmula



65 en los que  $\text{R}^3$  es una cadena hidrocarbúrica lineal o ramificada con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 12.

## ES 2 324 040 T3

30. Procedimiento según la reivindicación 29, en el que R<sup>3</sup> presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 6.

5 31. Procedimiento para preparar copolímeros según la reivindicación 5, que comprende realizar una reacción de policondensación con PVP terminada en un extremo con un grupo funcional hidroxilo o carboxilo con un biácido o bialcohol siempre que la proporción de moles totales del grupo funcional OH/moles totales del grupo funcional COOH sea = 1.

10 32. Procedimiento según la reivindicación 31 para preparar los copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, que comprende realizar una reacción de policondensación entre PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos, con mezclas de ácidos dicarboxílicos y dioles de fórmula general HOOC-R<sup>1</sup>-COOH y HO-R<sup>2</sup>-OH, en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o distintos, son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25.

15 33. Procedimiento según la reivindicación 32, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 8.

20 34. Procedimiento para preparar los copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, que comprende realizar la policondensación de las mezclas en unas proporciones variables de:

- a) PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos;
- 25 b) ácidos dicarboxílicos y dioles;
- c) polioles o ácidos policarboxílicos que presenten por lo menos 3 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo, siempre que;
  - 30 i) cuando dichos copolímeros no están reticulados “*r*” es < *r*<sub>c</sub>
  - ii) cuando dichos copolímeros están reticulados “*r*” es > *r*<sub>c</sub>

35  $r = Na_0/Nb_0$ , *Na*<sub>0</sub> indica el número total inicial de grupos funcionales hidroxilo o carboxilo por defecto, *Nb*<sub>0</sub> indica el número total inicial de grupos funcionales hidroxilo o carboxilo en exceso,

40 
$$r_c = \frac{1}{(f_{w,A} - 1)(f_{w,B} - 1)}$$

45 en la que *f*<sub>w,A</sub> y *f*<sub>w,B</sub> son los “pesos” medios de los grupos funcionales de los monómeros presentes, entre ellos monoalcohol o ácido monocarboxílico.

50 35. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que los dioles y los diácidos presentan respectivamente la fórmula general HOOC-R<sup>1</sup>-COOH y HO-R<sup>2</sup>-OH, en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o distintos, son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que contienen un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25.

55 36. Procedimiento según la reivindicación 35, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 8.

37. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en la que los polioles o ácidos policarboxílicos presentan respectivamente por molécula entre 3 y 12 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo.

38. Procedimiento según la reivindicación 37, en el que los polioles o ácidos policarboxílicos presentan respectivamente por molécula entre 3 y 6 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo.

60 39. Procedimiento para preparar los copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende realizar la policondensación de las mezclas en unas proporciones variables de:

- a) PVP monofuncionalizadas en un extremo con grupos hidroxilo o carboxilo, opcionalmente en forma de ésteres metílicos o etílicos;
- 65 b) ácidos dicarboxílicos y dioles;

## ES 2 324 040 T3

- c) polioles o ácidos policarboxílicos que presenten por lo menos 3 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo
- d) ácidos monocarboxílicos del tipo R-COOH o alcoholes monohidroxilados del tipo ROH, en los que R presenta los significados mencionados anteriormente, siempre que:

- 5 i) cuando dichos copolímeros no están reticulados “ $r$ ” es  $< r_c$
- ii) cuando dichos copolímeros están reticulados “ $r$ ” es  $> r_c$

10  $r = Na_0/Nb_0$ ,  $Na_0$  indica el número total inicial de grupos funcionales hidroxilo o carboxilo por defecto,  $Nb_0$  indica el número total inicial de grupos funcionales hidroxilo o carboxilo en exceso,

15 
$$r_c = \frac{1}{(f_{w,A}-1)(f_{w,B}-1)}$$

20 en la que  $f_{w,A}$  y  $f_{w,B}$  son los “pesos” medios de los grupos funcionales de los monómeros presentes, entre ellos monoalcohol o ácido monocarboxílico.

25 40. Procedimiento según la reivindicación 39, en el que los dioles y los diácidos presentan respectivamente la fórmula general HOOC-R<sup>1</sup>-COOH y HO-R<sup>2</sup>-OH, en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o distintos, son cadenas hidrocarbúricas lineales o ramificadas que contienen un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 25.

25 41. Procedimiento según la reivindicación 40, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 8.

30 42. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 41 y 42, en la que los polioles o ácidos policarboxílicos presentan respectivamente por molécula entre 3 y 12 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo.

43. Procedimiento según la reivindicación 42, en el que los polioles o ácidos policarboxílicos presentan respectivamente por molécula entre 3 y 6 grupos funcionales hidroxilo o carboxilo.

35 44. Procedimiento para preparar los copolímeros según la reivindicación 20, que comprende realizar la policondensación en anillo abierto de mezclas de PVP que termina en un extremo con una lactona, sola u opcionalmente con la misma lactona o una distinta de la anterior.

40 45. Procedimiento según la reivindicación 44, realizado en PVP que termina con  $\gamma$ -butirolactona, en presencia de  $\gamma$ -butirolactona.

45 46. Procedimiento para preparar los copolímeros según la reivindicación 20, que comprende realizar una polimerización con transferencia de cadenas con N-vinil pirrolidona en presencia de PLGA como agente de transferencia de cadenas.

47. Procedimiento según la reivindicación 46, que comprende además una segunda polimerización con transferencia de cadenas, en la que el agente de transferencia de cadenas es el isobutirato de metilo.

50 48. Composición que comprende los copolímeros segmentados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un principio que presenta actividad terapéutica o cosmética, o un complemento nutritivo.

49. Utilización de copolímeros según las reivindicaciones 1 a 26 para preparar mezclas con copolímeros de ácido poli(láctico - glicólico) (PLGA) de diversos pesos moleculares.

55

60

65

FIG. 1

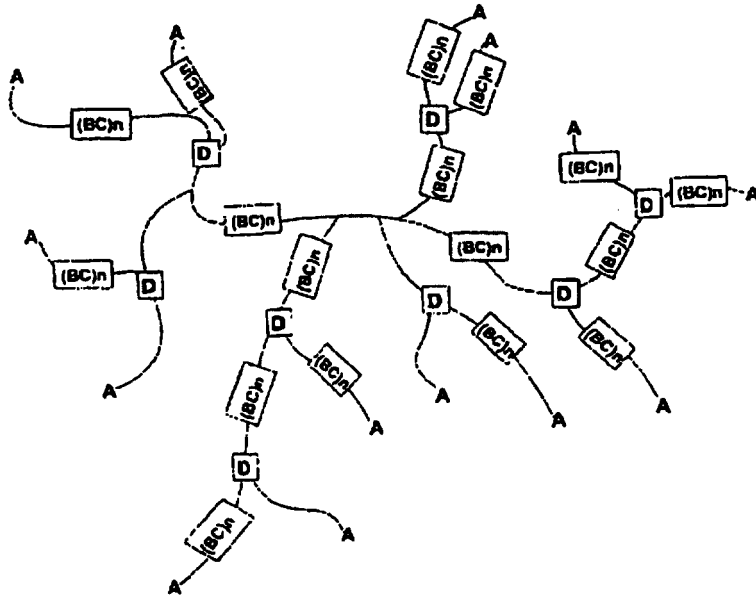


FIG. 2

