



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 470**

(51) Int. Cl.:
C08G 61/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05778630 .3**

(96) Fecha de presentación : **21.06.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1771492**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

(54) Título: **Partículas poliméricas estimulables que presentan funciones reactivas, su procedimiento de obtención y sus usos.**

(30) Prioridad: **21.06.2004 FR 04 06707**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2011

(73) Titular/es:
**Centre National de la Recherche Scientifique
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cédex 16, FR
Institut National de la Sante et de la Recherche
Medicale (INSERM),
Université de Bordeaux I y
Ecole Nationale Supérieure de Chimie et de
Physique de Bordeaux 1**

(72) Inventor/es: **Sabaut-Heroguez, Valérie;
Quemener, Damien y
Durrieu, Marie-Christine**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

La presente invención tiene como objeto partículas poliméricas, y más particularmente, nanopartículas poliméricas estimulables, es decir sensibles a un estímulo exterior tal como una variación de pH o temperatura, que presentan funciones reactivas, especialmente de tipo ácido, amina, alcohol o cloruro de ácido, en la periferia, así como su procedimiento de síntesis en una etapa y sus usos.

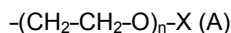
Se han descrito ya polímeros estimulables que presentan funciones reactivas obtenidas mediante encapsulación o adsorción de principios activos directamente en el material o en bolas adsorbidas o injertadas en las mismas en el material.

No obstante, la adsorción no permite una liberación controlada del principio activo. En cuanto a la encapsulación, aunque permite una liberación controlada del principio activo, en contraposición es incompatible con un uso prolongado y/o cuando el material se somete a grandes tensiones (flujo, fricción, etc.)

Se han descrito ya igualmente nanopartículas poliméricas reactivas obtenidas mediante injerto covalente de principios activos sobre la nanopartícula funcionalizada. Sin embargo, la síntesis de dichas nanopartículas se hace en dos etapas (síntesis de látex y después reacción con el principio activo) y por tanto sin control directo del injerto (número aleatorio de funciones introducidas). Por otra parte, estas nanopartículas no poseen conjuntamente el principio activo y los sitios de anclaje que permiten la liberación del principio activo en un lugar específico. Estos materiales están destinados lo más frecuentemente a vectorización o a pruebas inmunológicas.

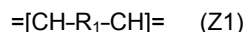
La presente invención tiene como objetivo proporcionar nuevas partículas poliméricas que comprenden una función reactiva, dado el caso implicada en un enlace con un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína, estando ligada dicha función reactiva de forma covalente a dichos polímeros, estando obtenidos estos últimos en una sola etapa.

La invención se refiere a partículas esféricas de un diámetro comprendido entre 10 nm y 100 µm, estando constituidas dichas partículas por cadenas poliméricas que contienen de aproximadamente 30 a 10.000 unidades monoméricas, idénticas o diferentes, derivadas de la polimerización de alquenos monocíclicos cuyo número de átomos de carbono constitutivos del ciclo es de aproximadamente 4 a 12, o de alquenos policíclicos cuyo número total de átomos de carbono constitutivos de los ciclos es de aproximadamente 6 a 20, estando sustituida al menos una de dichas unidades monoméricas con una cadena R que comprende un poli(óxido de etileno) de fórmula (A), dado el caso ligado de forma covalente a dichas unidades monoméricas a través de un puente hidrolizable



en la que n representa un número entero de aproximadamente 50 a 340, especialmente de 70 a 200, y X representa una cadena alquilo o alquiloilo de aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, que comprende una función reactiva de tipo OH, halógeno, NH₂, C(O)X₁, en la que X₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo OR' o NHR' en el que R' representa un átomo de hidrógeno o una cadena hidrocarbonada de aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, sustituida o no, o X representa un grupo que comprende una función fotosensible tal como polienos, estando dicha función reactiva implicada dado el caso en un enlace con un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína, estando ligada dicha cadena R de forma covalente a dicho monómero.

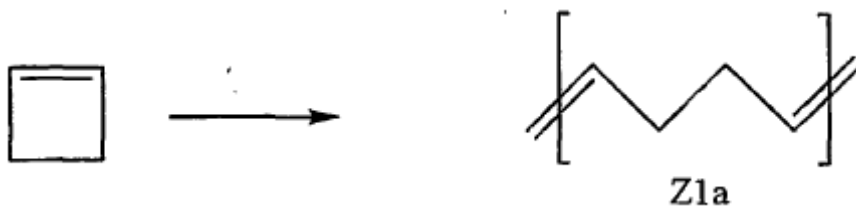
La invención tiene más particularmente como objeto partículas esféricas tales como las definidas anteriormente, caracterizadas porque las unidades monoméricas derivan de la polimerización de alquenos monocíclicos, y son de la fórmula (Z1) siguiente



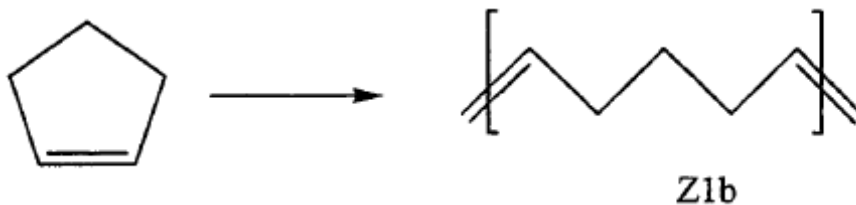
en la que R₁ representa una cadena hidrocarbonada de 2 a 10 átomos de carbono, saturada o no, estando dichas unidades monoméricas sustituidas dado el caso con una cadena R, o directamente con un grupo X, tales como se definen anteriormente.

La invención se refiere más particularmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque los alquenos monocíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

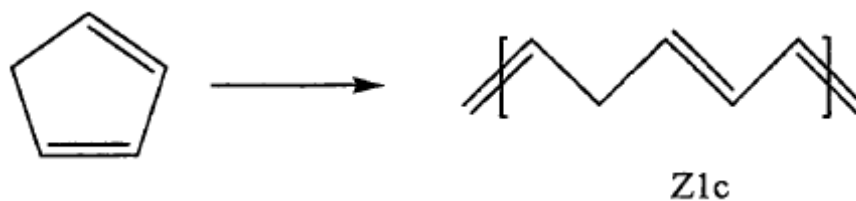
– ciclobuteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1a) siguiente:



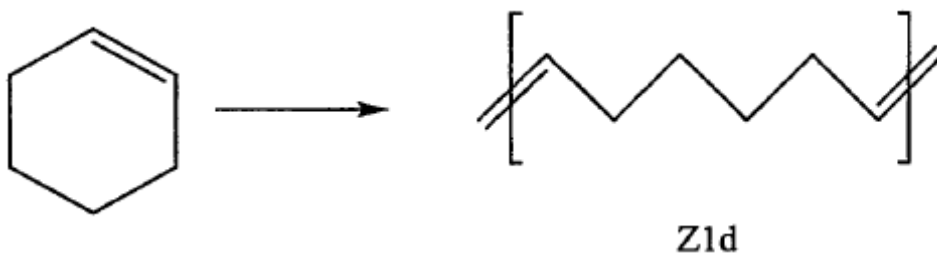
- ciclopenteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1b) siguiente:



- 5
- ciclopentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1c) siguiente:

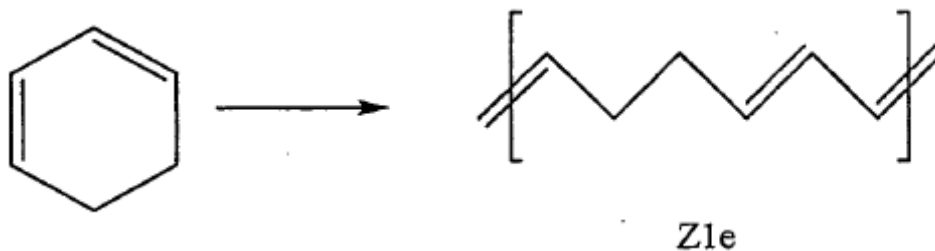


- ciclohexano que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1d) siguiente:



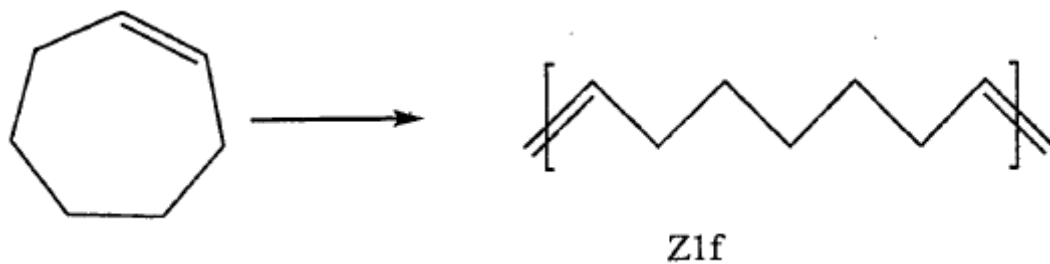
10

- ciclohexadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1e) siguiente:

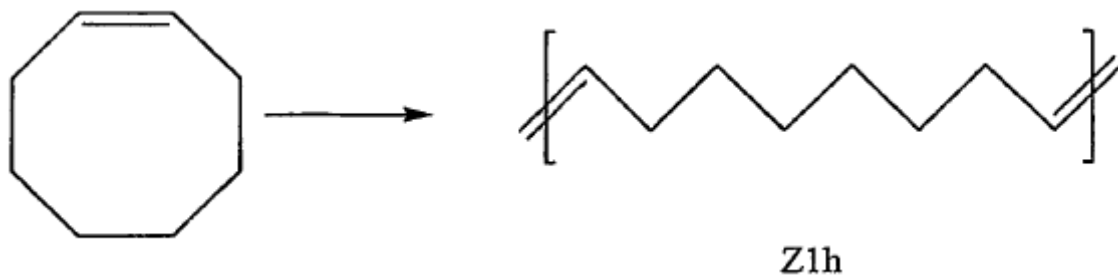


15

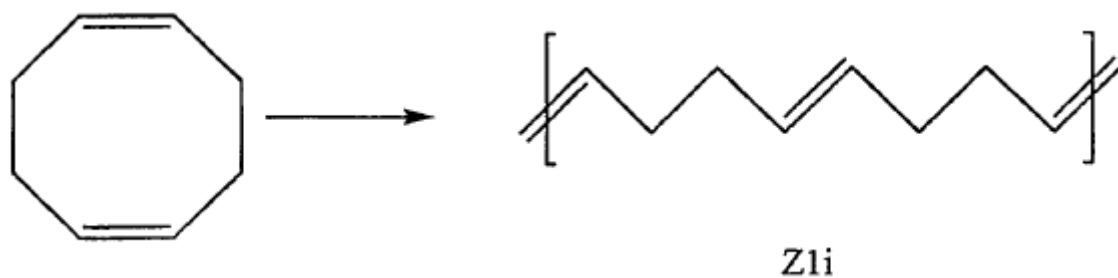
- ciclohepteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1f) siguiente:



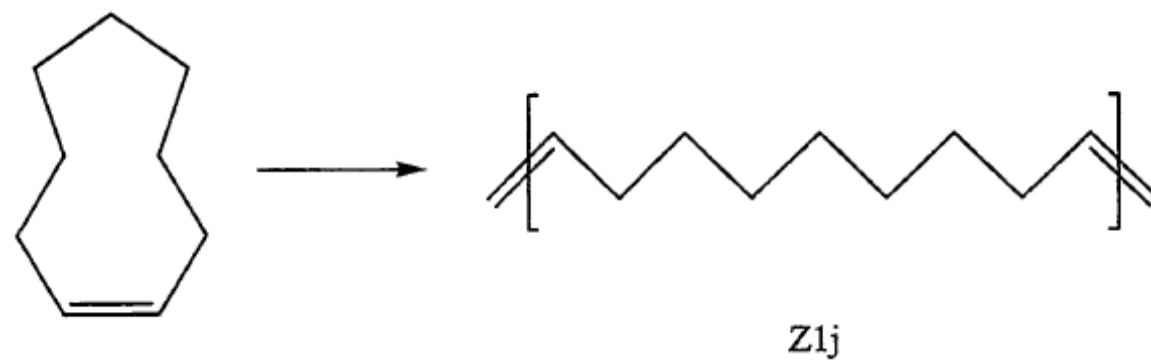
- cicloocteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1h) siguiente:



- 5
- ciclooctapoliene, especialmente cicloocta-1,5-dieno, que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1i) siguiente:

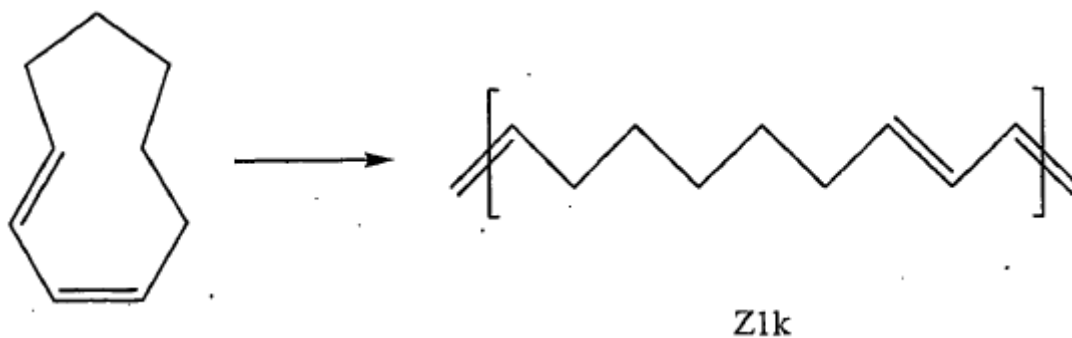


- cyclononeno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1j) siguiente:

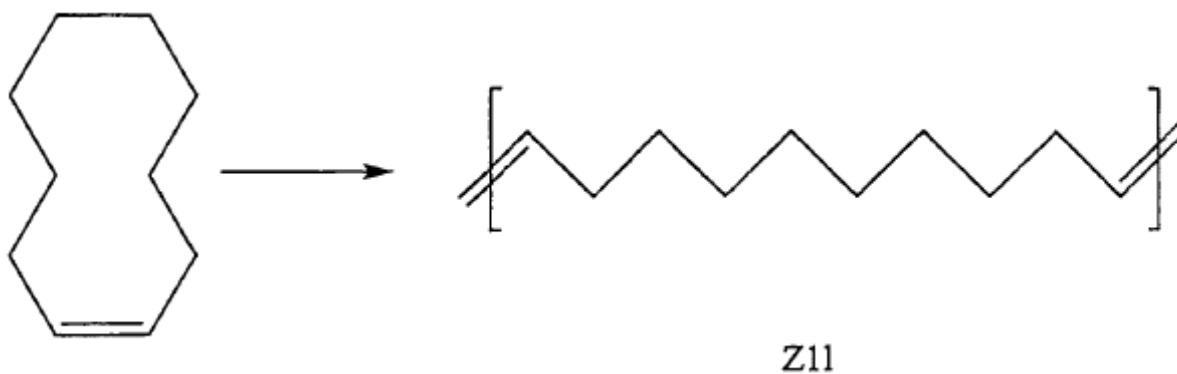


10

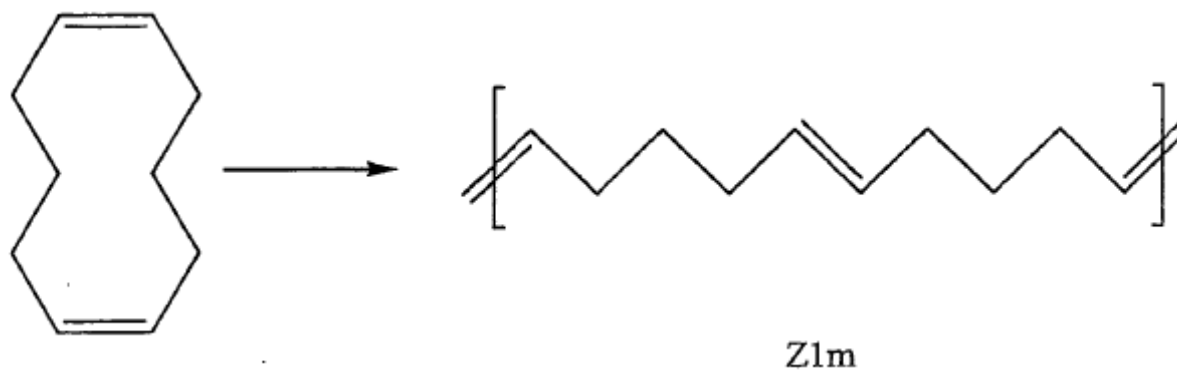
- cyclononadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1k) siguiente:



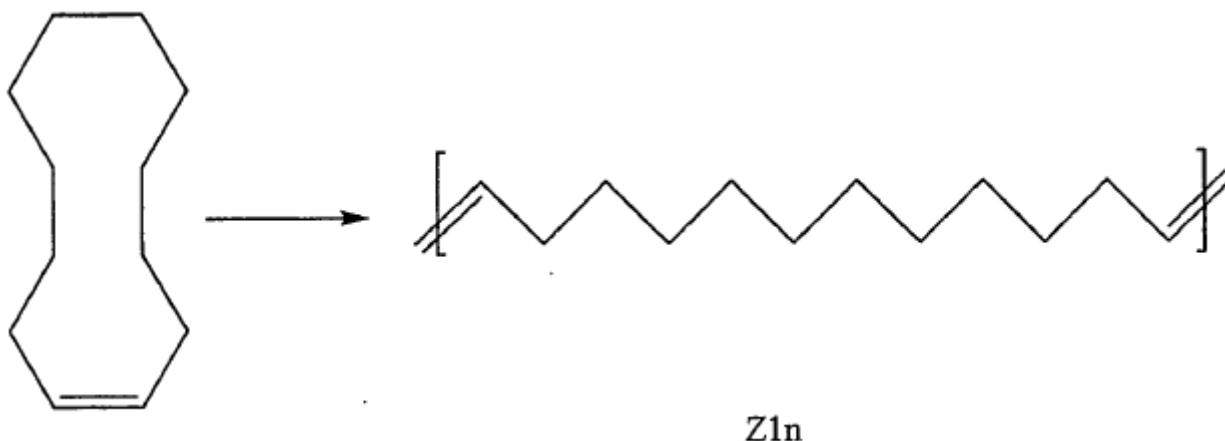
- ciclodeceno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1l) siguiente:



- 5
- ciclodeca-1,5-dieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1m) siguiente:



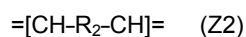
- ciclododeceno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1n) siguiente;



- o también acetato de 2,3,4,5-tetrahidrooxepin-2-ilo, ciclopentadeceno, paraciclofano o ferrocenofano.

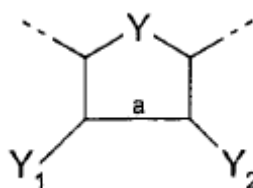
5 La invención se refiere igualmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque las unidades monoméricas derivan de la polimerización de alquenos policíclicos, y son:

- de la fórmula (Z2) siguiente



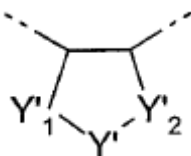
en la que R_2 representa:

- 10 * un ciclo de fórmula



en la que:

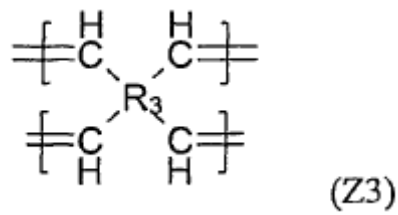
- Y representa $-CH_2-$ o un heteroátomo, o un grupo $-CHR-$, o un grupo $-CHX-$, siendo R y X tales como se definen anteriormente,
- 15 • Y1 e Y2, independientemente entre sí, representan H, o una cadena R, o un grupo X anteriormente mencionados, o forman en asociación con los átomos de carbono que los portan un ciclo de 4 a 8 átomos de carbono, estando sustituido este ciclo dado el caso con una cadena R o un grupo X anteriormente mencionados,
- a representa un enlace sencillo o doble,
- 20 * o un ciclo de fórmula



en la que

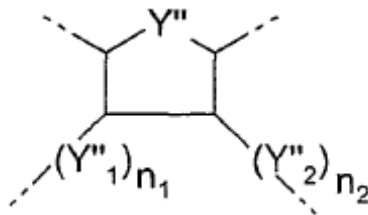
- Y' representa $-CH_2-$, o un heteroátomo, o un grupo $-CHR-$, o un grupo $-CHX-$, siendo R y X tales como se definen anteriormente,
- 25 • Y'1 e Y'2, independientemente entre sí, representan $-CH_2-$, o un grupo $-C(O)-$, o un grupo $-COR-$, o un grupo $-C-OX-$, siendo R y X tales como se definen anteriormente,

— de la fórmula (Z3) siguiente



en la que R₃ representa:

- * un ciclo de fórmula

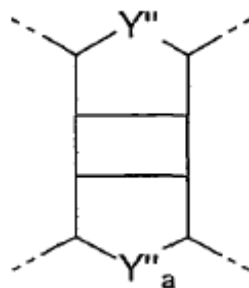


5

en la que:

- n₁ y n₂, independientemente entre sí, representan 0 o 1,
- Y'' representa -CH₂-, o un grupo -CHR-, o un grupo -CHX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente,
- Y''₁ e Y''₂, independientemente entre sí, representan una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 átomos de carbono,
- * o un ciclo de fórmula

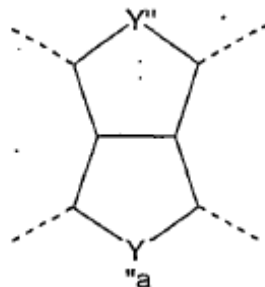
10



en la que Y'' e Y''_a, independientemente entre sí, representan -CH₂-, o un grupo -CHR-, o un grupo -CHX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente

15

- * o un ciclo de fórmula



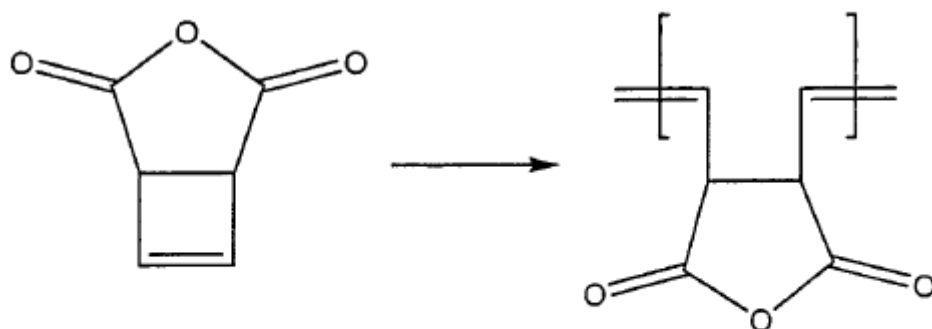
en la que Y'' e Y''_a, independientemente entre sí, representan -CH₂-, o un grupo -CHR-, o un grupo -CHX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente.

20

La invención tiene más particularmente como objeto partículas esféricas tales como se definen

anteriormente, caracterizadas porque los alquenos policíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

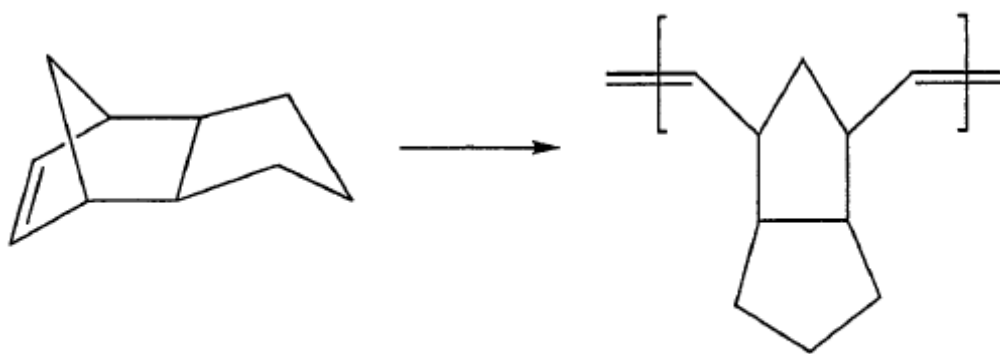
- monómeros que contienen un ciclo de ciclobuteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2a) siguiente:



(Z2a)

5

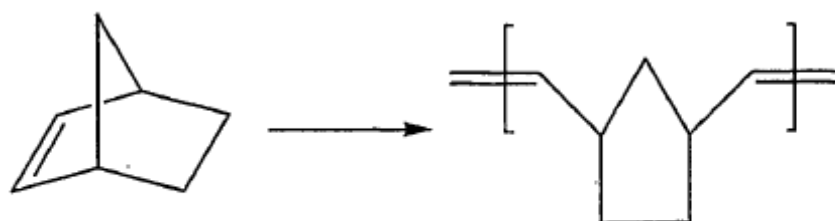
- monómeros que contienen un ciclo de ciclopenteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2b) siguiente:



(Z2b)

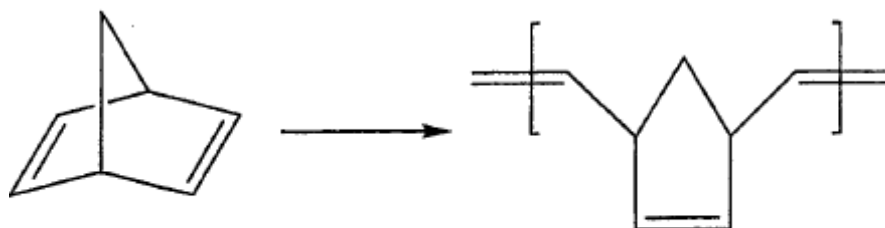
10

- norborneno (biciclo[2.2.1]hept-2-eno) que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2c) siguiente:



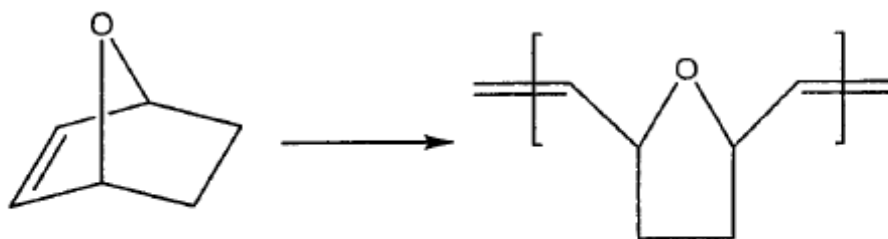
(Z2c)

- norbornadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2d) siguiente:



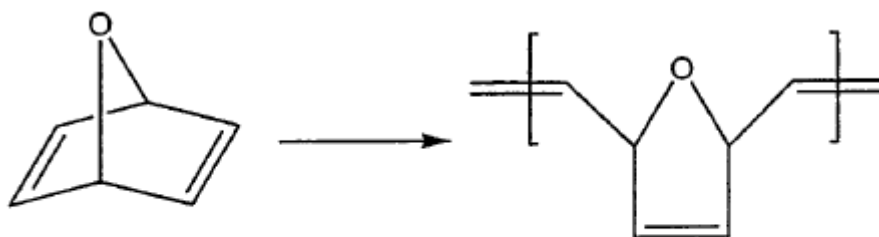
(Z2d)

- 7-oxanorborneno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2e) siguiente:



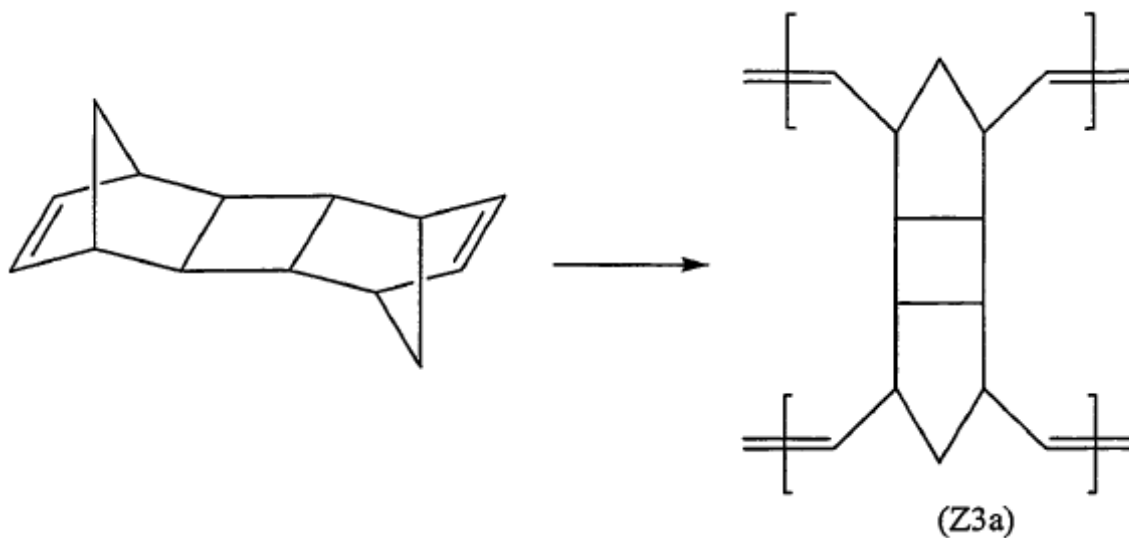
(Z2e)

- 5
- 7-oxanorbornadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2f) siguiente:

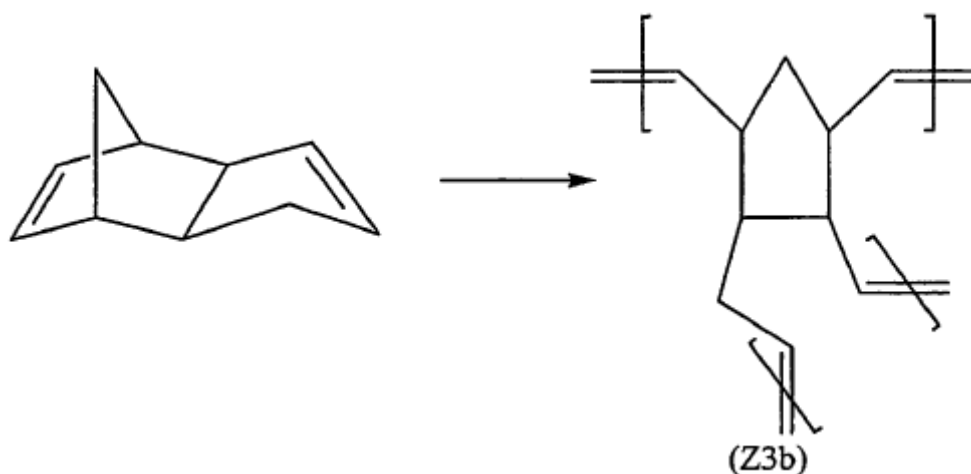


(Z2f)

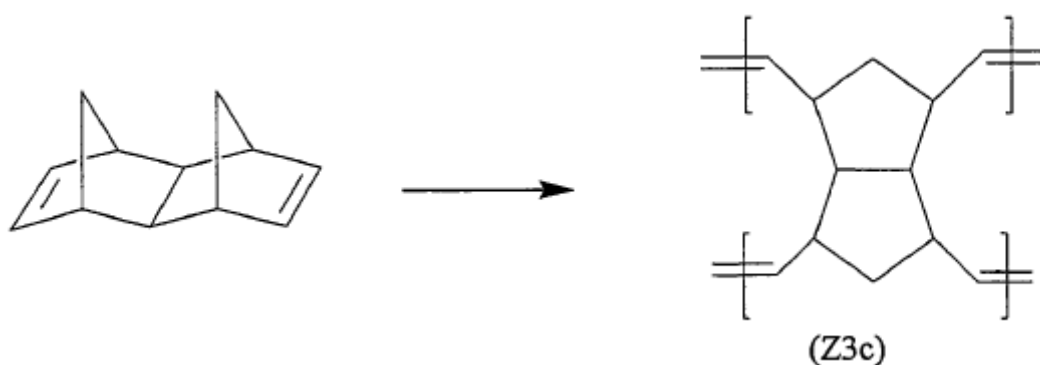
- norbornadieno dimérico que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3a) siguiente:



- dicitriclopentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3b) siguiente:



- 5
- tetraciclododecadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3c) siguiente:



- o biciclo[5.1.0]oct-2-eno o biciclo[6.1.0]non-4-eno.

10

La invención se refiere más particularmente a partículas esféricas preferidas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque los alquenos mono- o policíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

- norborneno (biciclo[2.2.1]hept-2-eno) que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z2c),

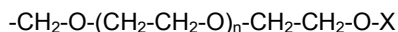
- tetraciclododecadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3c),
- dicitopentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3b),
- 5 - norbornadieno dimérico que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3a),
- cicloocta-1,5-dieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Zli).

10 Ventajosamente, las partículas esféricas tales como se definen anteriormente se caracterizan porque al menos un 0,5% hasta un 100% de las unidades monoméricas están sustituidas con una cadena R tal como se define anteriormente.

La invención tiene más particularmente como objeto partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque comprenden:

- 15 - entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas sustituidas con una cadena R tal como se define anteriormente, siendo dicha cadena R idéntica para estos monómeros,
 - y entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas sustituidas con una cadena R tal como se define anteriormente, siendo dicha cadena R de estos monómeros diferente de la cadena R de los monómeros precedentes,
 - 20 - y/o entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas sustituidas directamente con un grupo X tal como se define anteriormente, siendo este grupo X de estos monómeros idéntico o diferente al grupo X de la cadena R de los monómeros precedentes,
 - y/o entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas no sustituidas,
- sumando 100% el total de porcentajes de los diferentes monómeros anteriormente mencionados.

25 La invención se refiere más particularmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque la o las cadenas R sustituyentes de los monómeros están representadas por la fórmula



30 en la que n es tal como se define anteriormente y X representa H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COCl}$, $-\text{CH}_2-\text{COY}$, representando Y un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína.

La invención se refiere igualmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque la o las cadenas R comprenden un poli(óxido de etileno) de fórmula (A) ligado de forma covalente a dichas unidades monoméricas a través de un puente hidrolizable.

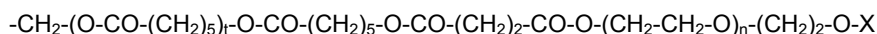
35 Dichas partículas esféricas son particularmente ventajosas en la medida en que permiten una liberación controlada de principios activos estables o no *in vivo*. Siguiendo esta estrategia, la liberación del principio activo, atrapado en el interior de la partícula y por tanto aislado del medio exterior y ligado de manera covalente a ésta, se hace mediante una primera etapa de desestabilización de dichas partículas mediante rotura de los enlaces entre las unidades monoméricas y las cadenas R mediante un estímulo exterior (tal como pH, hipertermia, etc.), lo que conlleva un suministro de cadenas R estabilizantes. Las

40 cadenas resultantes, R o Z1, funcionalizadas o no por el principio activo, experimentan en un segundo momento reacciones de hidrólisis y liberan el principio activo.

Las partículas esféricas de la invención son por tanto partículas estimulables, es decir, sensibles a un estímulo exterior tal como una variación de pH o de temperatura, lo que permite entonces la liberación de los principios activos atrapados en el interior de estas partículas.

45 Preferiblemente, los puentes hidrolizables anteriormente mencionados se eligen entre los encadenamientos de aproximadamente 1 a 10 motivos de ϵ -caprolactona, o funciones $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, etc. De este modo, la invención tiene más particularmente como objeto partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque la o las cadenas R, que comprenden un poli(óxido de etileno) de fórmula (A) ligado de forma covalente a un puente hidrolizable

50 elegido entre los encadenamientos de aproximadamente 1 a 10 motivos de ϵ -caprolactona, se representan por la fórmula



en la que t representa un número entero comprendido entre 1 y 10 y X representa H, -CH₂-COOH, -CH₂-COCl, o -CH₂-COY, representando Y un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína.

5 La invención se refiere igualmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque el principio activo se elige entre las moléculas usadas en terapia, cosmética, perfumería o para recubrimientos de superficie, tales como pinturas y antiincrustantes.

La invención tiene como objeto más particularmente partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque el principio activo es un medicamento usado en terapia elegido especialmente entre aquellos de las clases terapéuticas siguientes: antiinflamatorios, especialmente indometacina, anticancerosos, antibióticos, anticoagulantes o antimitóticos.

10 La invención se refiere más particularmente a partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque la molécula biológica se elige entre las proteínas susceptibles de ligarse a una diana biológica intra- o extracelular, o a anticuerpos o a cualquier otro ligando específico.

15 La invención tiene como objeto más particularmente partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizadas porque la molécula biológica se elige entre las proteínas siguientes: avidina, albúmina y factores de crecimiento tales como VEGF.

La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas esféricas tales como se definen anteriormente, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo medicamentoso, dado el caso en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente para uso de forma parenteral.

20 La invención tiene igualmente como objeto composiciones cosméticas que comprenden partículas esféricas tales como se definen anteriormente, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo usado en cosmética, dado el caso en asociación con un vehículo apropiado, especialmente para aplicación en forma de emulsiones o cremas.

25 La invención se refiere igualmente a composiciones de recubrimiento de superficies que comprenden partículas esféricas tales como se definen anteriormente, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo usado para el recubrimiento de superficies, dado el caso en asociación con un vehículo apropiado.

30 La invención tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de partículas esféricas tales como se definen anteriormente, caracterizado porque comprende una etapa de polimerización de un alqueno mono- o policíclico tal como se define anteriormente sustituido con una cadena R tal como se define anteriormente, dado el caso en presencia de:

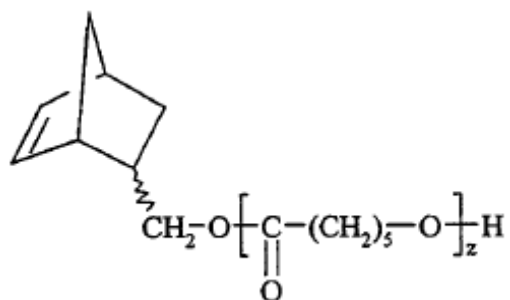
35 – uno o varios alquenos mono- o policíclicos tales como se definen anteriormente, idénticos o diferentes al precedente, y sustituidos con una cadena R tal como se define anteriormente, siendo dicha cadena R diferente de sustituyente del alqueno mono- o policíclico anteriormente mencionado,

– y/o uno o varios alqueno mono- o policíclicos tales como se definen anteriormente, idénticos o diferente al precedente, y sustituidos con un grupo X tal como se define anteriormente, siendo este grupo X idéntico o diferente al grupo X de la cadena R de los alquenos precedentes,

40 – y/o uno o varios alquenos mono- o policíclicos tales como se definen anteriormente, idénticos o diferentes a los precedentes, no estando sustituidos dichos alquenos,

estando efectuada dicha polimerización con agitación en presencia de un complejo de metal de transición como cebador de la reacción elegido especialmente entre aquellos de los grupos IV o VI o VIII, tal como rutenio, osmio, molibdeno, wolframio, iridio o titanio, en medio polar o apolar, especialmente con la ayuda de los complejos basados en rutenio siguientes: RuCl₃, RuCl₂(PCy₃)₂CHPh.

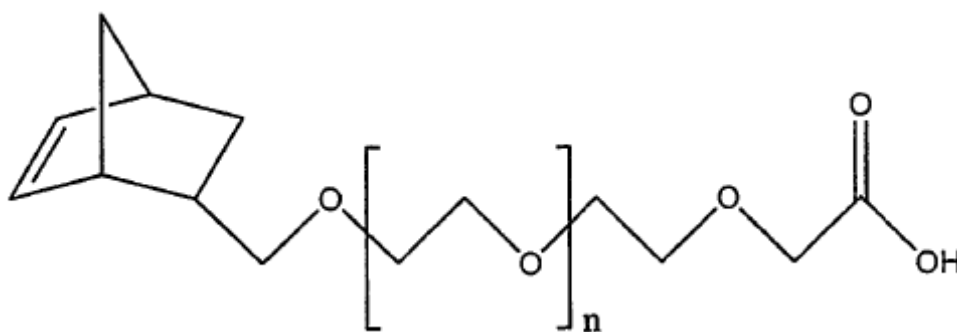
45 La invención se refiere igualmente a alquenos mono- o policíclicos caracterizados porque están sustituidos con una cadena R, o un grupo X, tales como se definen anteriormente, estando excluido dicho alqueno de la fórmula siguiente:



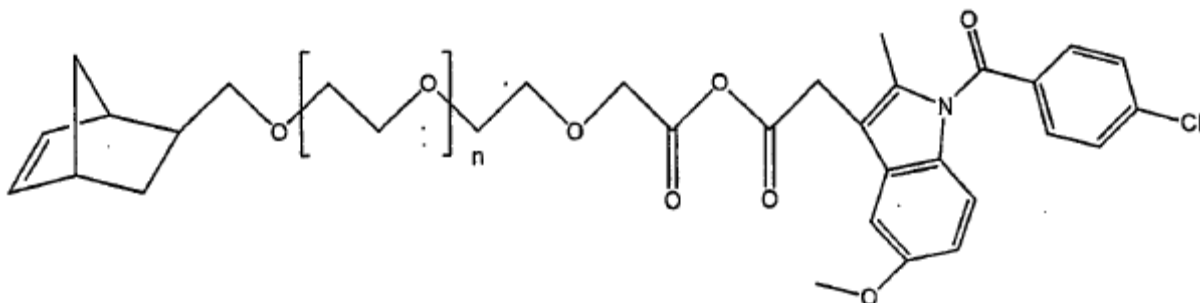
en la que z representa un número entero comprendido entre 1 y 340.

Los alquenos mono- o policíclicos preferidos tales como se definen anteriormente se eligen entre aquellos mencionados anteriormente.

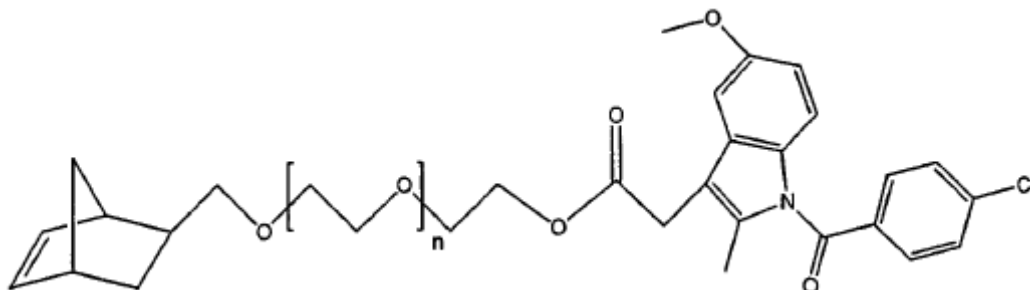
5 La invención tiene más particularmente como objeto alquenos mono- o policíclicos tales como se definen anteriormente, caracterizados por las fórmulas siguientes:



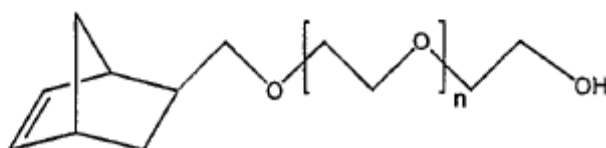
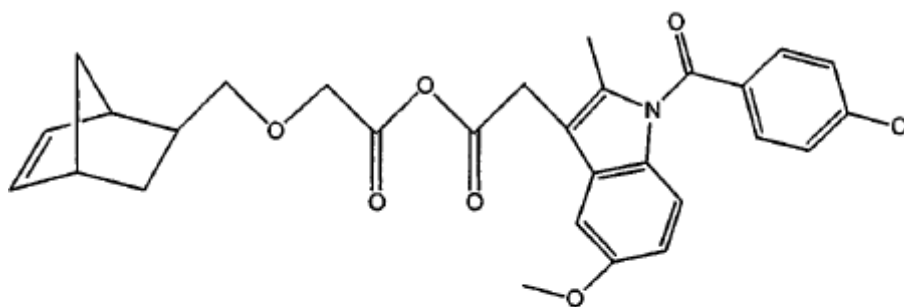
en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



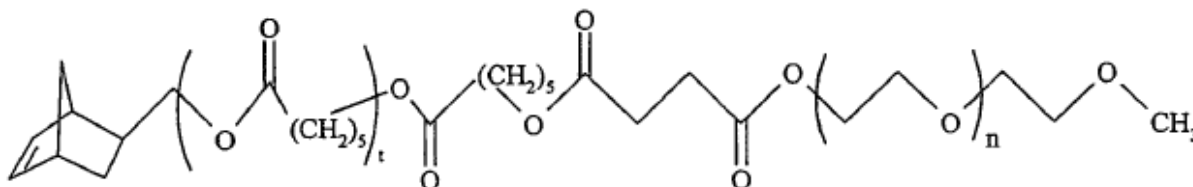
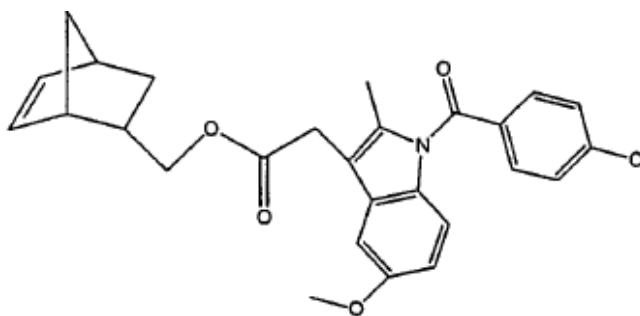
10 en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



5 en la que t representa un número entero comprendido entre 1 y 10 y n representa un número entero comprendido entre 50 y 340.

La invención tiene igualmente como objeto el uso de alquenos mono- o policíclicos tales como se definen anteriormente para el empleo de un procedimiento de preparación de partículas esféricas definidas anteriormente, especialmente según el procedimiento descrito anteriormente.

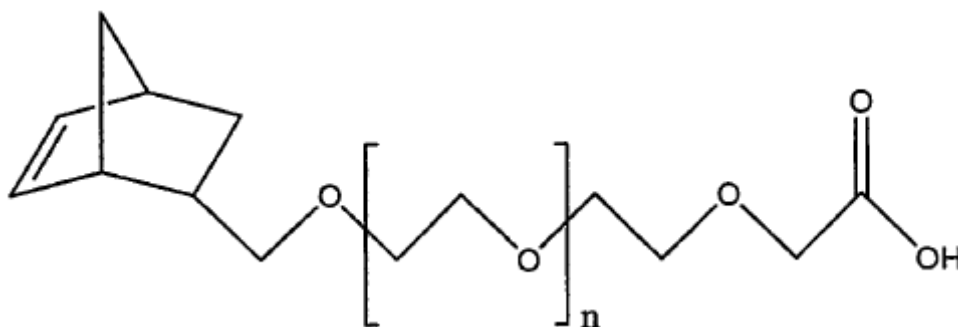
10 La invención se ilustrará adicionalmente con la ayuda de la descripción detallada siguiente de la obtención de partículas esféricas de la invención, y de sus características fisicoquímicas.

A. Síntesis de macromonómeros de las fórmulas A y B a continuación

15 Los macromonómeros (A y B) son oligómeros de poli(óxido de etileno) de 7000 g/mol de masa molar (M_n). Proviene de una polimerización aniónica "viva", lo que permite controlar la longitud y funcionalidad de las cadenas. Se funcionalizan en uno de sus extremos mediante una unidad de norbornenilo, entidad elegida por su reactividad elevada en polimerización por metátesis y, en el otro extremo, con una función reactiva de tipo alcohol, ácido, amina, etc. (A) o mediante el principio activo (indometacina) (B) a través de un puente escindible (anhídrido de ácido, éster, amida, etc.).

1. Ácido α -norbornenilpoli(óxido de etileno)- ω -carboxílico; fórmula A

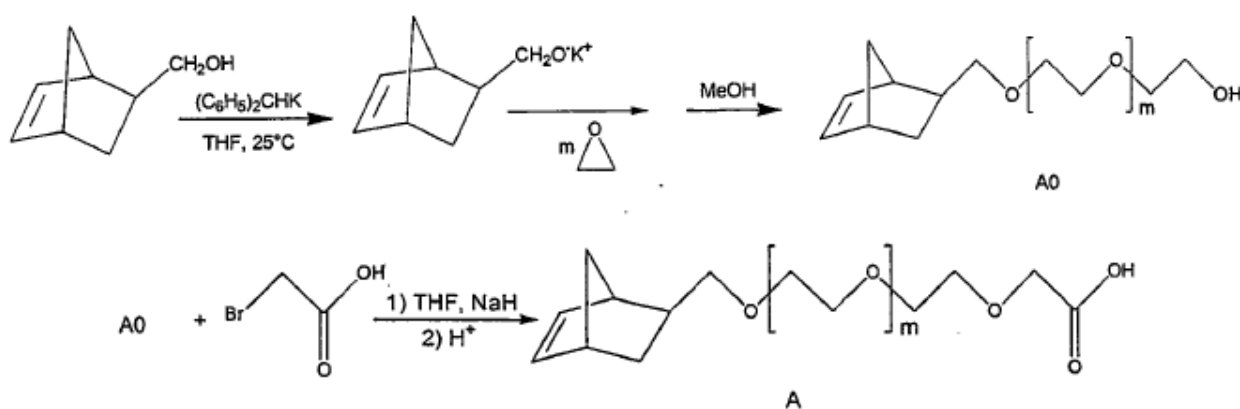
Fórmula química:



con n comprendido entre 50 y 340 en función de las necesidades de la aplicación pretendida.

Referencia: NB-POE-COOH.

5 Esquema de síntesis:

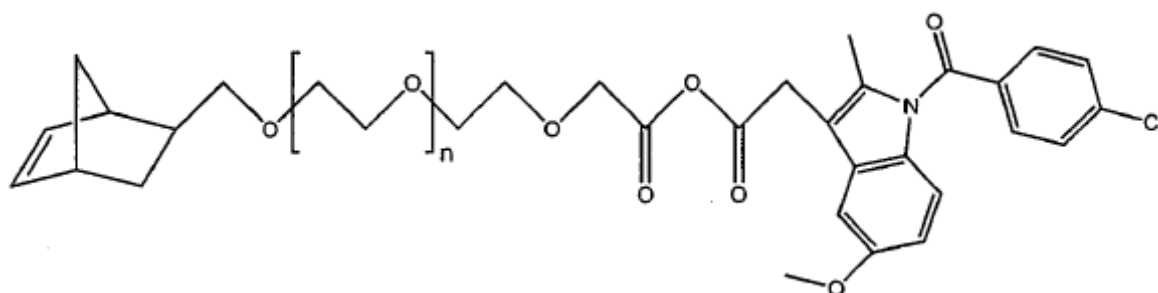


Procedimiento de síntesis:

Se desprotona en primer lugar 5-norboneno-2-metanol (0,5 ml) en solución de tetrahidrofurano (THF) (200 ml) mediante la adición de un equivalente molar de difenilmetilpotasio. La especie resultante va a cebar a continuación la polimerización de óxido de etileno (28 ml) de manera "viva" (48 h) hasta la destrucción de los centros activos mediante la adición de metanol (1 ml). La función alcohol del poli(óxido de etileno) obtenido (A0) se va a transformar entonces en una función ácida por desprotonación de A0 (10 g) con NaH (0,17 g) en solución de THF (15 ml), seguido de la adición de ácido bromoacético (0,42 g). Después de lavar el producto con ácido clorhídrico (18 ml, 1 M) y después de precipitar con éter, se obtiene el macromonomero A en forma pura.

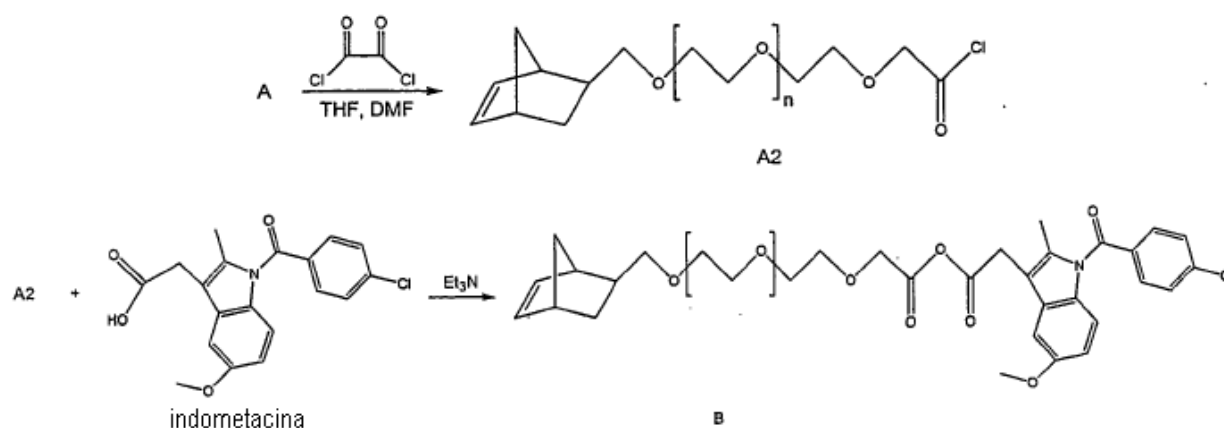
2. α -Norbornenilpoli(óxido de etileno)- ω -indometacina; fórmula B

Fórmula química:



con n comprendido entre 70 y 200 en función de las necesidades de la aplicación pretendida.

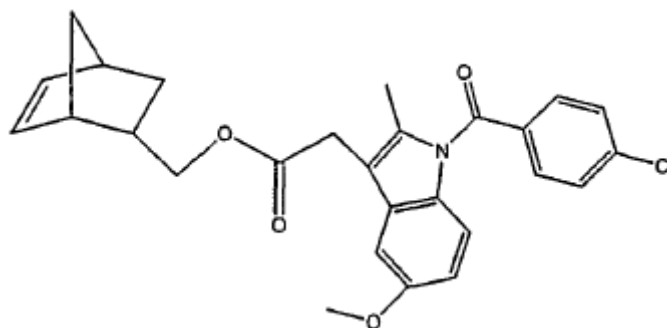
Referencia: NB-POE-CO(O)-IND.

Esquema de síntesis:Procedimiento de síntesis:

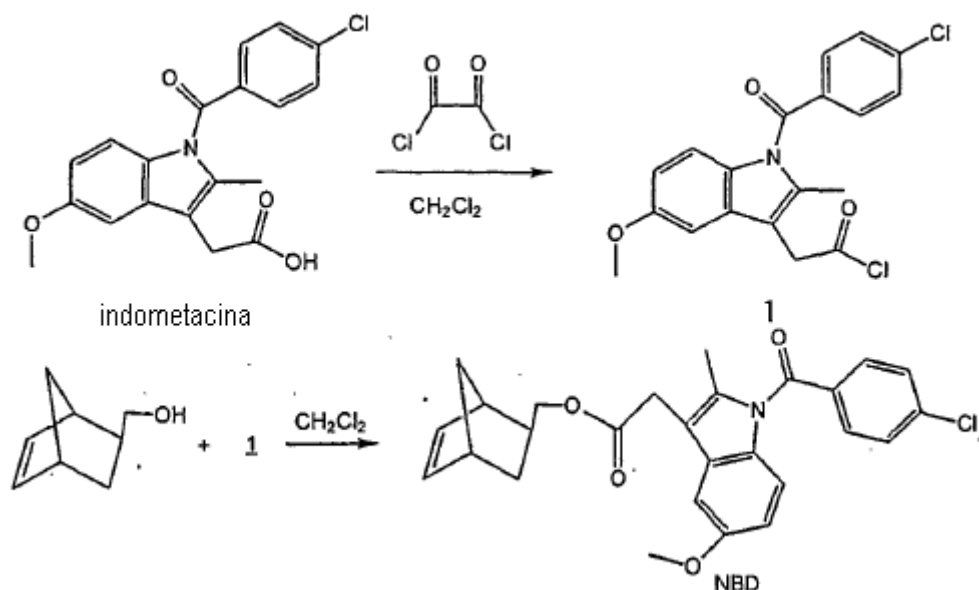
Se transforma la función ácida del NB-POE-COOH (A) en cloruro de ácido (A2) mediante reacción de A (5,2 g) con cloruro de oxalilo (0,08 ml) en THF (25 ml) en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida durante 24 h. Se añaden entonces indometacina (0,6 g) así como trietilamina (0,24 ml) a la solución de A2 y se deja con agitación durante 15 h. Después de precipitar con éter, se obtiene el macromonomero B.

3. Derivado de indometacina del norborneno

El monómero usado en las reacciones precedentes es norborneno (NBH) o norborneno funcionalizado (NBD) por el principio activo. Se introduce entonces éste mediante un puente hidrolizable de tipo éster, anhídrido, amida, etc. La síntesis de norborneno funcionalizado por indometacina se describe a continuación.

Fórmula química:

Referencia: NBD.

Esquema de síntesis:*Síntesis del monómero NBD*

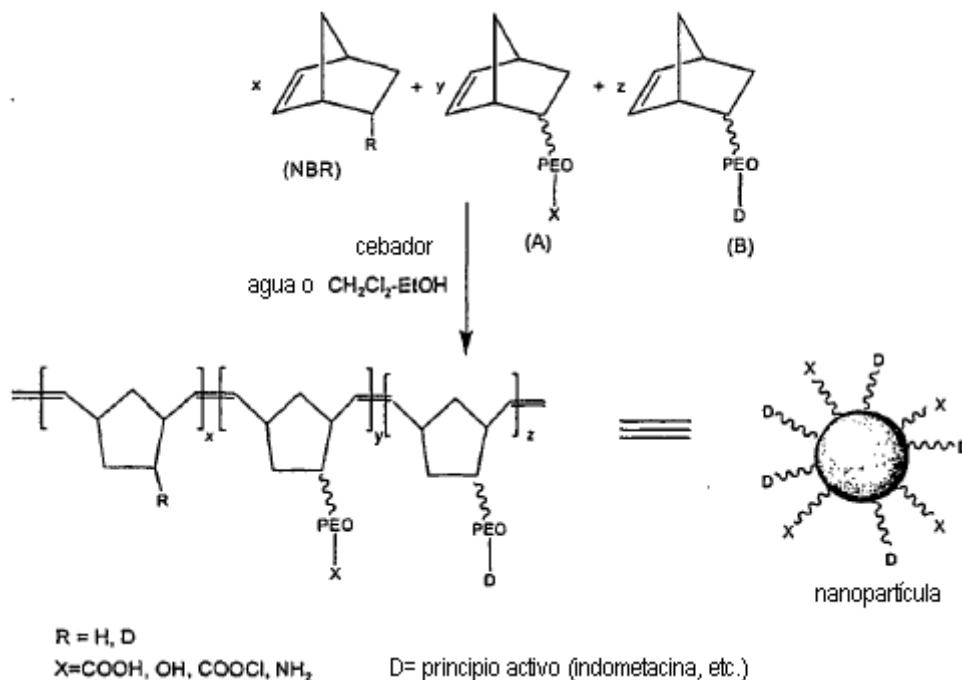
- 5 En una reacción tipo, se añade cloruro de oxalilo (0,87 ml) a indometacina (1,1 g) en solución de diclorometano (20 ml). Después de 2 horas de reacción y la eliminación del cloruro de oxalilo no reaccionado, se añade a continuación el compuesto 1 obtenido a una solución de 5-norborneno-2-metanol (0,36 ml) en diclorometano (20 ml) en presencia de trietilamina (0,84 ml) y se deja con agitación durante 15 h a 45°C. Después de purificar por extracción, se obtiene el monómero NBD (p> 95%).

B. Síntesis de partículas

- 10 Se obtienen las partículas de la invención mediante copolimerización en medio dispersado (emulsión, miniemulsión y microemulsión, dispersión o suspensión) de monómeros vinílicos (cicloolefinas) con macromonómeros α,ω -funcionalizados por una entidad polimerizable y una función reactiva o un principio activo (medicamentos, moléculas orgánicas, etc.). La polimerización se ceba por metales de transición y puede hacerse en medio acuoso u orgánico (diclorometano/etanol). Los macromonómeros desempeñan el papel de estabilizantes y de agentes de funcionalización. Como estabilizantes, en la
- 15 formación de polímero en el medio de reacción, permiten dispersarlo en forma de nanopartículas esféricas. Al ser puramente estérica, la estabilización es insensible a cualquier variación del pH del medio. Por otro lado, la funcionalización del látex por el intermedio de macromonómero mejora la disponibilidad de funciones reactivas en la superficie del látex y conserva su reactividad.

- 20 El cebador de la polimerización es un complejo basado en rutenio estable en medio polar: RuCl₃, RuCl₂(PCy₃)₂CHPh y sus homólogos. El látex sintetizado en estas condiciones estará constituido por cadenas de polialquénámero portadoras de injertos de poli(óxido de etileno) que servirán para estabilizar las partículas.

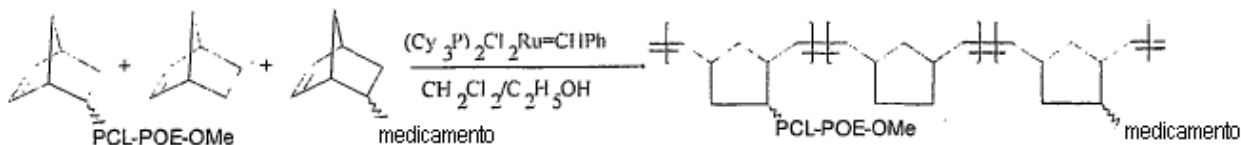
- 25 Las partículas obtenidas son estables en medio acuoso y/u orgánico. Su tamaño está comprendido entre varios nanómetros y varios micrómetros en función del procedimiento de polimerización (dispersión, suspensión, miniemulsión, etc.) usado. Las nanopartículas son esféricas y de muy buena isometría.

Esquema de síntesis:Procedimiento de síntesis:

- 5 Los macromonómeros A y B se copolimerizan en presencia de monómero (NBH y/o NBD). En una reacción tipo, se añaden 0,8 g de monómero y 1 g de macromonómero (0,2 g de A y 0,8 g de B), previamente disueltos en 14 ml de una mezcla de diclorometano/etanol (35%/65%), en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte a 10 ml de diclorometano/etanol (50%/50%) que contiene 20 mg de cebador. La duración de la polimerización es de 1 hora. El medio totalmente homogéneo al inicio se vuelve cada vez más turbio a medida que tiene lugar la polimerización. El seguimiento de las polimerizaciones, por cromatografía gaseosa, ha revelado conversiones de monómeros totales en menos de un minuto. La incorporación de los macromonómeros A y B al látex es total.

C. Variante para el transporte de principio activo sensible

- 15 Se realiza el látex como anteriormente, mediante copolimerización entre una cicloolefina (norborneno) portadora de un principio activo (indometacina) o no y el estabilizante polimérico (NB-PCL-POE-OMe). Este último, funcionalizado o no por una función reactiva de tipo ácido, cloruro de ácido, alcohol o amina (misma función que anteriormente), posee un puente hidrolizable, especialmente motivos de ϵ -caprolactona (PCL) entre la función polimerizable y la cadena de poli(óxido de etileno) según el esquema siguiente.



20 Siguiendo esta estrategia, la liberación del principio activo, atrapado en el interior de la partícula y ligado de manera covalente a ésta (Figura 13), necesita una primera etapa de desestabilización del látex. Esta puede realizarse mediante un estímulo exterior (pH, hipertermia) mediante suministro de cadenas estabilizantes.

- 25 Las cadenas lineales de polialquénos funcionalizados resultantes por el principio activo experimentan en un segundo momento reacciones de hidrólisis y liberan el principio activo (Figura 14).

1) Procedimiento para la síntesis del copolímero de poli(caprolactona- β -etilenglicol)- α -norborneno- ω -metiléter NB-PCLPOE-OMe

Preparación del poli(caprolactona)- α -norbornenilo (NB-Pcapro)

Se añade trietilaluminio ($1,3 \times 10^{-2}$ mol) gota a gota a una solución de 2-hidroximetil-5-norborneno ($1,3 \times 10^{-2}$ mol) en tolueno (100 ml) enfriado a -80°C . Después de una vuelta progresiva a la temperatura ambiente, se prosigue la reacción durante 2,5 horas. A continuación, se añade la caprolactona (3,9 mol) al medio de reacción con agitación vigorosa. Después de 18 horas de reacción, se añaden 50 ml de ácido clorhídrico (0,1 N). Después de lavar hasta neutralidad, se precipita el poli-(ϵ -caprolactona)- α -norbornenilo en frío con heptano y después se filtra por fritas del n° 4. Se eliminarán las trazas de heptano por calentamiento (40°C) a vacío durante 10 horas. Se liofiliza a continuación el polímero obtenido 3 veces con dioxano como disolvente.

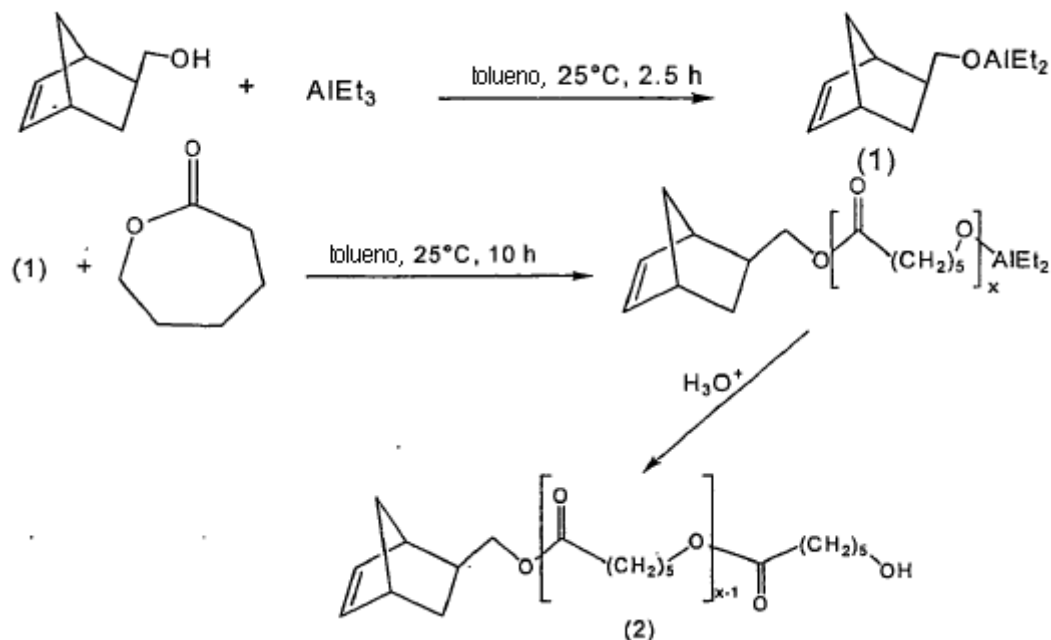
Preparación de ácido poli(etilenglicol)- ω -metiléter- α -carboxílico

Se disuelven $3,89 \times 10^{-3}$ mol de anhídrido succínico y 4×10^{-3} mol de trietilamina en 45 ml de acetona anhidra. Se añade con agitación y gota a gota una solución de poli(etilenglicol)monometiléter (6×10^{-4} mol) en 15 ml CH_2Cl_2 anhidro. Después de 16 horas de reacción, se añade 1 ml de metanol. Después de concentrar en rotavapor, se precipita el polímero con éter etílico. Se repiten otras dos veces las etapas de disolución/precipitación. Se dispone el polímero a vacío dinámico durante 10 horas para eliminar cualquier traza de disolvente.

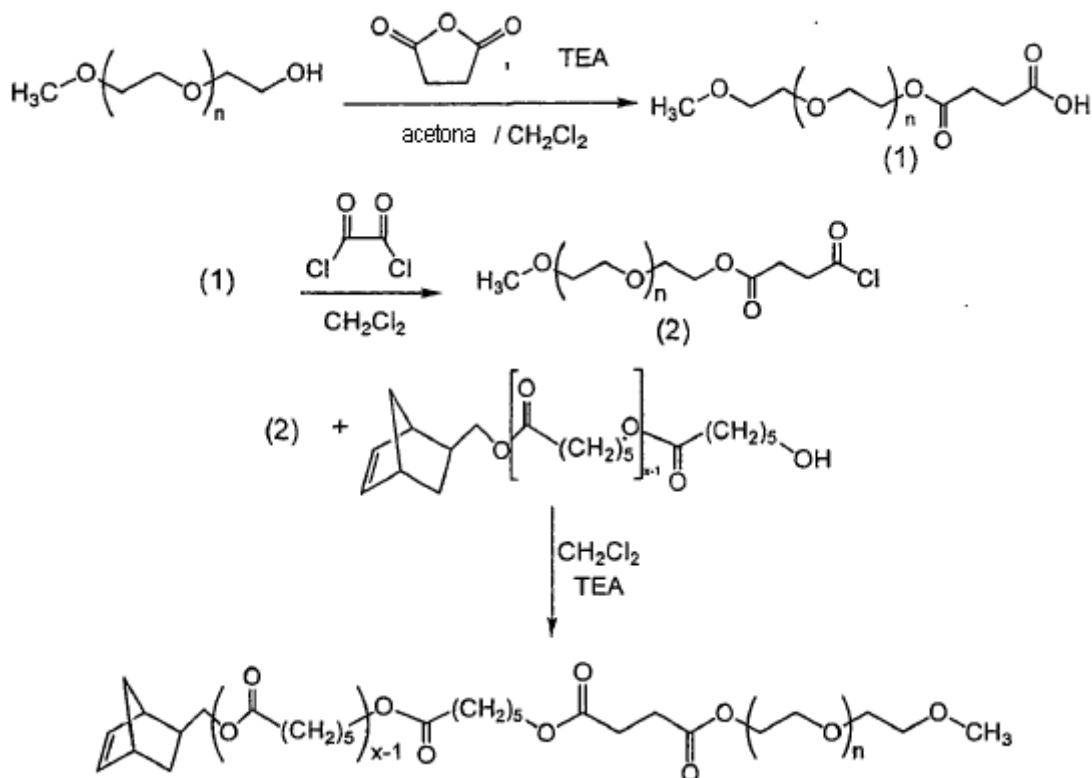
Preparación del copolímero de poli(caprolactona-b-etilenglicol)- α -norborneno- ω -metiléter (NB-Pcapro-PEG-OMe)

Se disuelven 4×10^{-4} mol de ácido poli(etilenglicol)- ω -metiléter- α -carboxílico en 40 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se añade a esta solución enfriada a 5°C cloruro de oxalilo (8×10^{-4} mol). Después de 15 horas de reacción, se retira el exceso de cloruro de oxalilo no reaccionado así como el CH_2Cl_2 a presión reducida. Se redissuelve a continuación el residuo amarillo obtenido en 40 ml de diclorometano. Después de añadir trietilamina ($4,3 \times 10^{-4}$ mol), se añade gota a gota y con agitación el poli(caprolactona)- α -norbornenilo. Después de concentrar en rotavapor, se precipita el polímero con éter etílico. Se repiten otras dos veces las etapas de disolución/precipitación. Se dispone el polímero a presión reducida durante 10 horas para eliminar cualquier traza de disolvente.

La síntesis de poli-(ϵ -caprolactona)- α -norbornenilo se efectúa según el esquema siguiente:



La síntesis de poli-(ϵ -caprolactona-b-etilenglicol)- α -norborneno- ω -metiléter se efectúa según el esquema siguiente:



2) Liberación del principio activo. Una vez sintetizada la partícula, se ha verificado por espectrometría UV-visible la posibilidad de liberar el medicamento mediante una simple reducción de pH. Los resultados obtenidos han permitido confirmar una liberación progresiva y controlada de la indometacina. Por otro lado, la aplicación de un pH igual a 3 ha revelado que más de un 85% de ésta podía suministrarse en 48 h.

Leyendas de las figuras

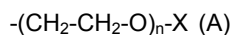
- Figura 1: Espectro de RMN- ^1H del macromonómero de fórmula A.
- Figura 2: Espectro de RMN- ^{13}C del macromonómero de fórmula A.
- 10 – Figura 3: Cromatografía de exclusión estérica del macromonómero de fórmula A en THF.
- Figura 4: Espectro de RMN- ^1H del macromonómero de fórmula B.
- Figura 5: Cromatografía de exclusión estérica del macromonómero de fórmula B en THF.
- Figura 6: Espectro de RMN- ^1H del compuesto NBD.
- Figura 7: Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto NBD.
- 15 – Figura 8: Estudio de la conversión en NB y en NB-POE-CO(O)-IND durante la reacción de polimerización. Evolución de la conversión de norborneno (♦, NB) y del macromonómero (●, NB-POE-CO(O)-IND) en función del tiempo.
- Figura 9: Fotografía de microscopia electrónica de barrido de partículas esféricas obtenidas mediante la copolimerización de los macromonómeros A y B en presencia de los monómeros NBH y/o NBD.
- 20 – Figura 10: Fotografía de microscopia electrónica de transmisión de partículas esféricas obtenidas mediante la copolimerización de los macromonómeros A y B en presencia de los monómeros NBH y/o NBD.
- Figura 11: Tamaño y distribución de tamaño de partículas esféricas obtenidas mediante la copolimerización de los macromonómeros A y B en presencia de los monómeros NBH y/o NBD, mediante difusión dinámica de la luz.
- 25 – Figure 12: Cromatografía de exclusión estérica de partículas esféricas obtenidas mediante la

copolimerización de los macromonómeros A y B en presencia de los monómeros NBH y/o NBD en THF.

- Figura 13: Representación de una partícula esférica según la invención en la que el principio activo está atrapado en el interior de la partícula y ligado de manera covalente a ella.
- 5
- Figura 14: Ilustración de la desestabilización de una partícula esférica según la invención (o látex) y suministro del medicamento.

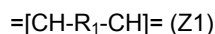
REIVINDICACIONES

1. Partículas esféricas de un diámetro comprendido entre 10 nm y 100 μ m, estando constituidas dichas partículas por cadenas poliméricas que contienen de aproximadamente 30 a 10.000 unidades monoméricas, idénticas o diferentes, derivadas de la polimerización de alquenos monocíclicos cuyo número de átomos de carbono constitutivos del ciclo es de aproximadamente 4 a 12, o de alquenos policíclicos cuyo número total de átomos de carbono constitutivos de los ciclos es de aproximadamente 6 a 20, estando sustituida al menos una de dichas unidades monoméricas con una cadena R que comprende un poli(óxido de etileno) de fórmula (A), dado el caso ligado de forma covalente a dichas unidades monoméricas a través de un puente hidrolizable



en la que n representa un número entero de aproximadamente 50 a 340, especialmente de 70 a 200, y X representa una cadena alquilo o alquioxilo de aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, que comprende una función reactiva de tipo OH, halógeno, NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{X}_1$, en la que X_1 representa un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo OR' o NHR' en el que R' representa un átomo de hidrógeno o una cadena hidrocarbonada de aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, sustituida o no, o X representa un grupo que comprende una función fotosensible tal como polienos, estando dicha función reactiva implicada dado el caso en un enlace con un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína, estando ligada dicha cadena R de forma covalente a dichas unidades monoméricas.

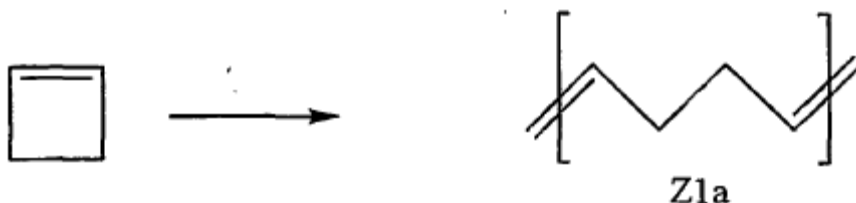
2. Partículas esféricas según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** las unidades monoméricas derivan de la polimerización de alquenos monocíclicos y son de la fórmula (Z1) siguiente



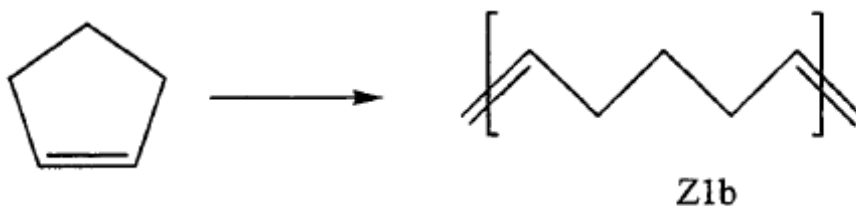
en la que R_1 representa una cadena hidrocarbonada de 2 a 10 átomos de carbono, saturada o no, estando sustituidas dichas unidades monoméricas dado el caso con una cadena R, o directamente con un grupo X, tales como se definen en la reivindicación 1.

3. Partículas esféricas según la reivindicación 1 o 2, **caracterizadas porque** los alquenos monocíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

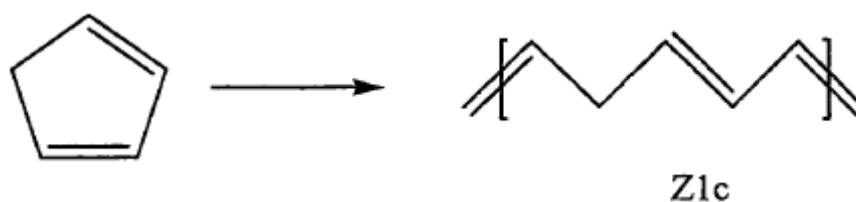
- ciclobuteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1a) siguiente:



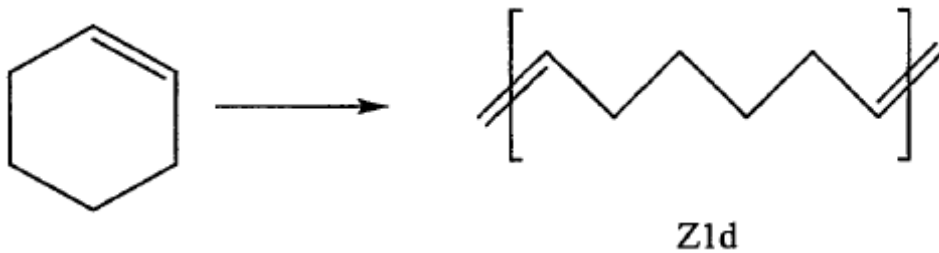
- ciclopenteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1b) siguiente:



- ciclopentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1c) siguiente:

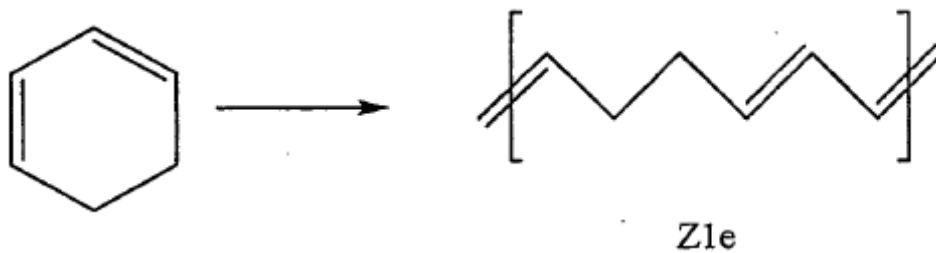


- ciclohexano que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1d) siguiente:

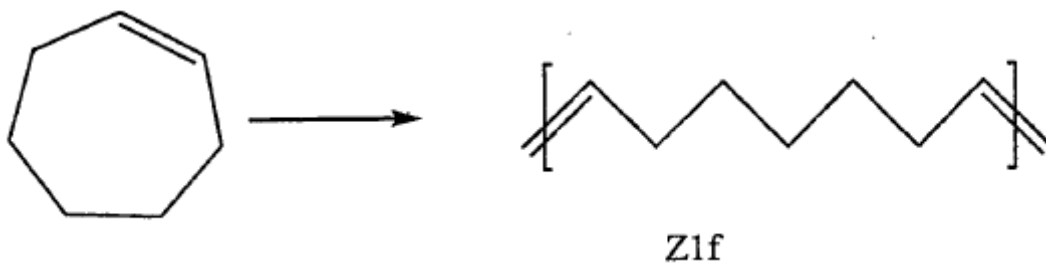


5

- ciclohexadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1e) siguiente:



- ciclohepteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1f) siguiente:

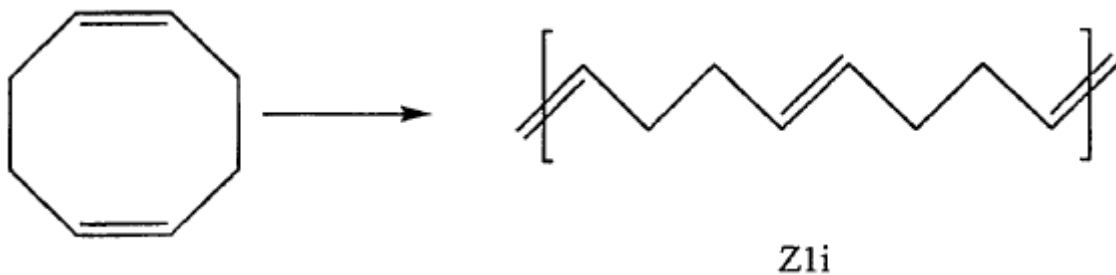


10

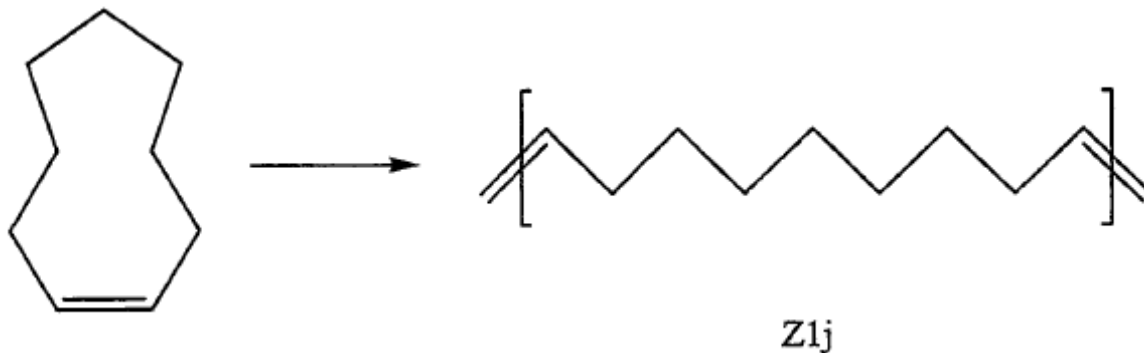
- cicloocteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1h) siguiente:



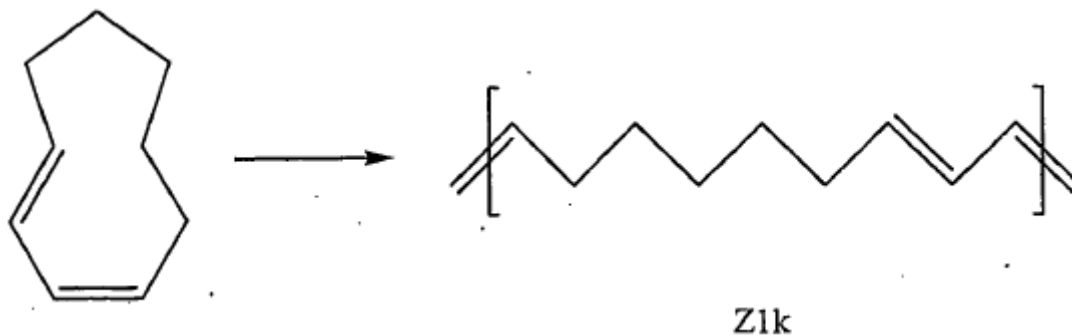
- ciclooctapoliene, especialmente cicloocta-1,5-dieno, que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1i) siguiente:



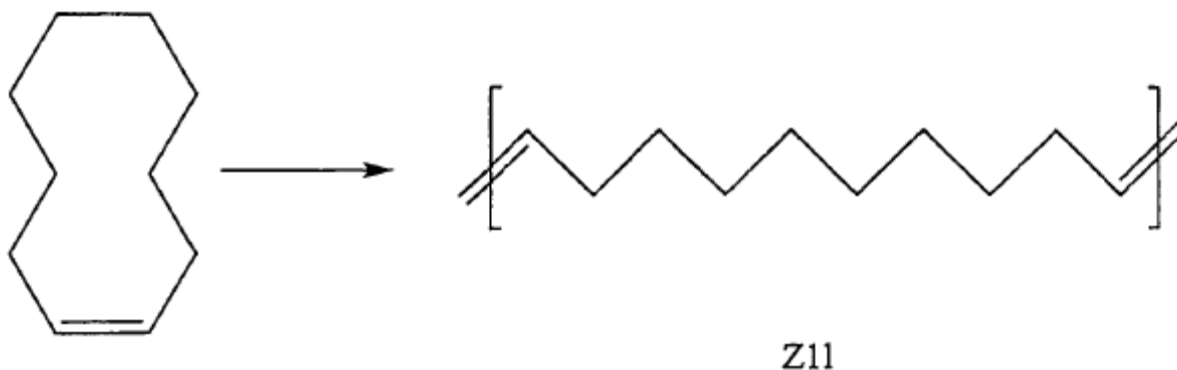
- cyclononeno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1j) siguiente:



- 5
- cyclononadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1k) siguiente:

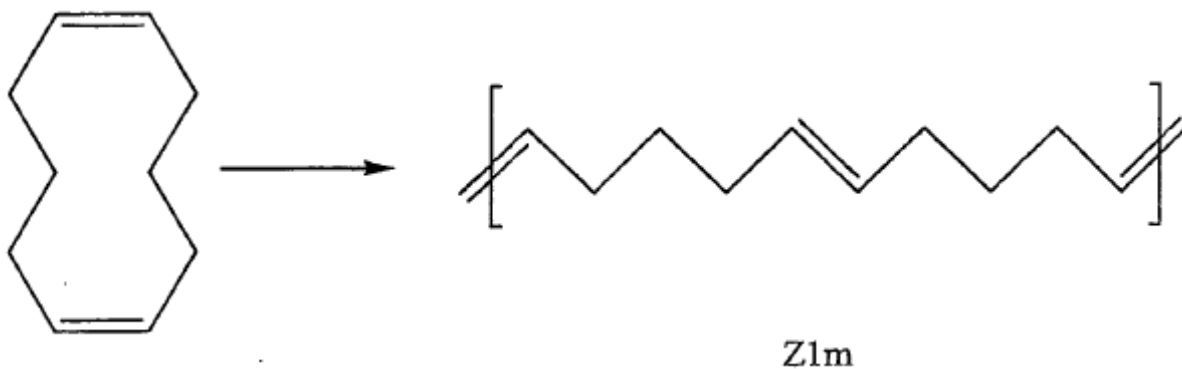


- ciclodeceno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1l) siguiente:

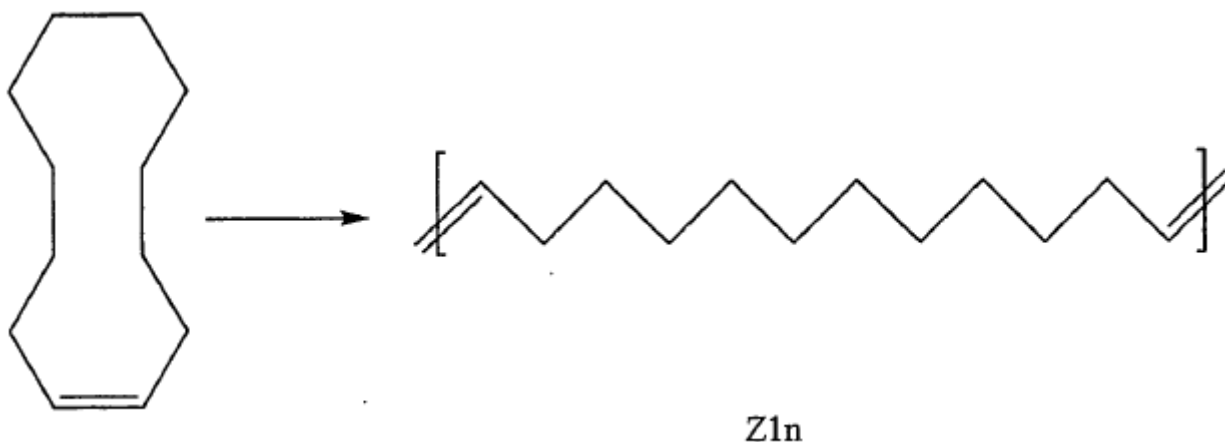


10

- ciclodeca-1,5-dieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1m) siguiente:



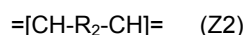
- ciclododeceno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z1n) siguiente;



- 5 – o también acetato de 2,3,4,5-tetrahidrooxepin-2-ilo, ciclopentadeceno, paraciclofano o ferrocenofano.

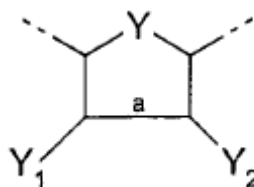
4. Partículas esféricas según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** las unidades monoméricas derivan de la polimerización de alquenos policíclicos y son:

- 10 – de la fórmula (Z2) siguiente



en la que R_2 representa:

- * un ciclo de fórmula



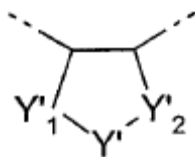
- 15 en la que:

- Y representa $-CH_2-$ o un heteroátomo, o un grupo $-CHR-$, o un grupo $-CHX-$, siendo R y X tales como se definen en la reivindicación 1,
- Y_1 e Y_2 , independientemente entre sí, representan H, o una cadena R, o un grupo X anteriormente mencionados, o forman en asociación con los átomos de carbono que los portan un ciclo de 4 a 8 átomos de carbono, estando sustituido este ciclo dado el caso con una cadena

20

R o un grupo X anteriormente mencionados,

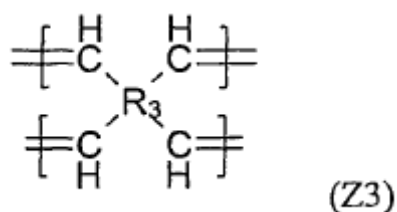
- a representa un enlace sencillo o doble,
- * o un ciclo de fórmula



5 en la que

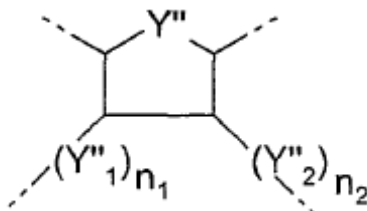
- Y' representa -CH₂-, o un heteroátomo, o un grupo -CHR-, o un grupo -CHX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente,
- Y'₁ e Y'₂, independientemente entre sí, representan -CH₂-, o un grupo -C(O)-, o un grupo -COR-, o un grupo -C-OX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente,

10 – de la fórmula (Z3) siguiente



en la que R₃ representa:

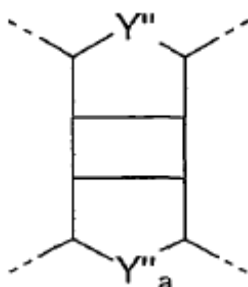
- * un ciclo de fórmula



15 en la que:

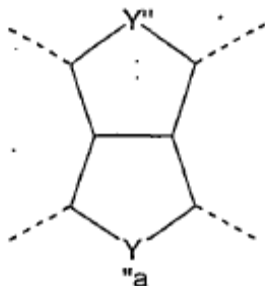
- n₁ y n₂, independientemente entre sí, representan 0 o 1,
- Y'' representa -CH₂-, o un grupo -CHR-, o un grupo -CHX-, siendo R y X tales como se definen anteriormente,
- Y''₁ e Y''₂, independientemente entre sí, representan una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 átomos de carbono,
- * o un ciclo de fórmula

20



en la que Y'' e Y''_a , independientemente entre sí, representan $-CH_2-$, o un grupo $-CHR-$, o un grupo $-CHX-$, siendo R y X tales como se definen anteriormente

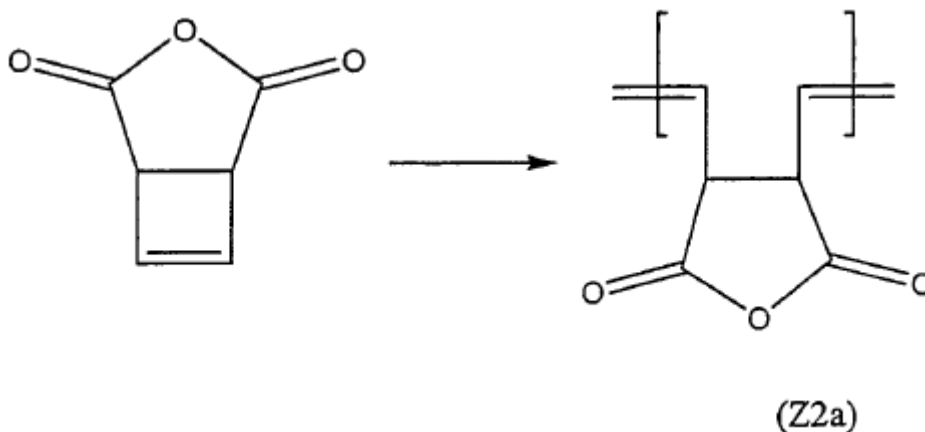
* o un ciclo de fórmula



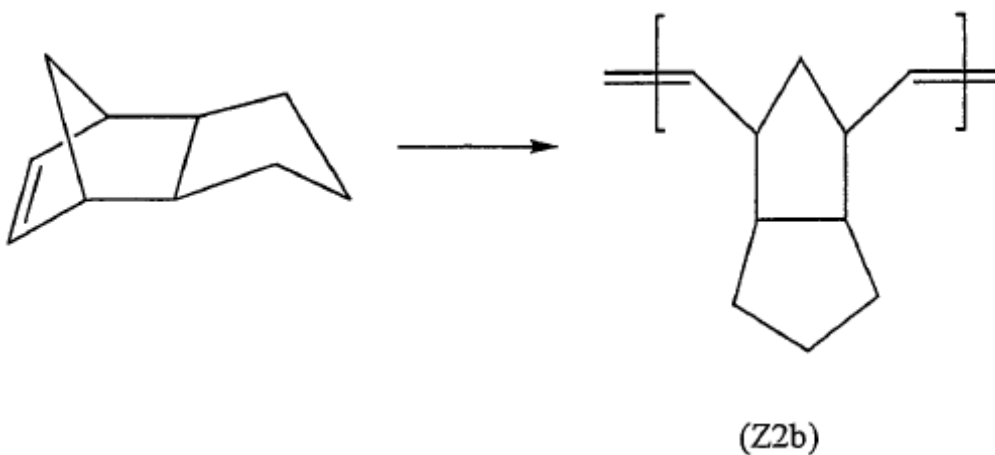
5 en la que Y'' e Y''_a , independientemente entre sí, representan $-CH_2-$, o un grupo $-CHR-$, o un grupo $-CHX-$, siendo R y X tales como se definen anteriormente.

5. Partículas esféricas según la reivindicación 1 o 4, **caracterizadas porque** los alquenos policíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

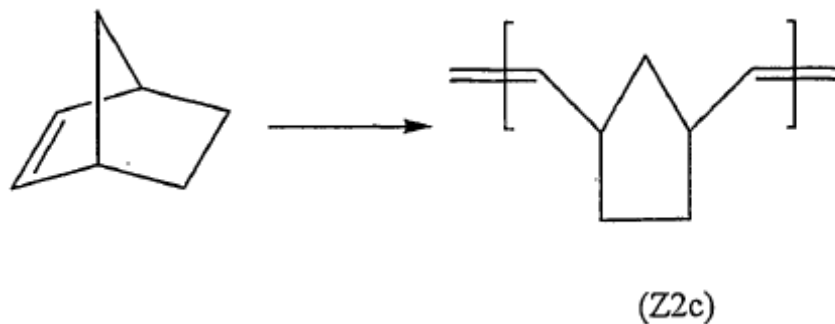
10 – monómeros que contienen un ciclo de ciclobuteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2a) siguiente:



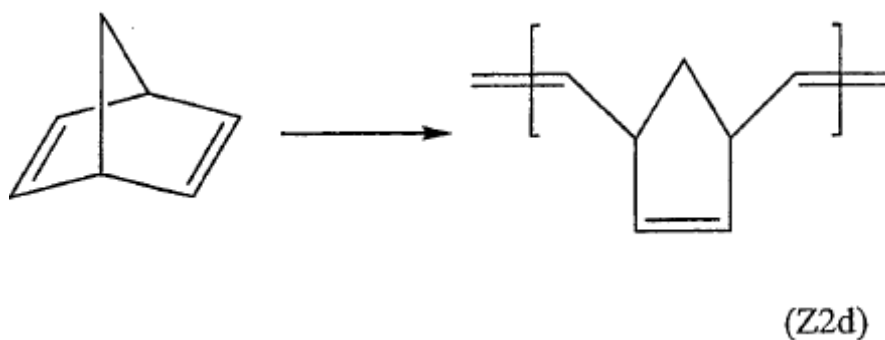
– monómeros que contienen un ciclo de ciclopenteno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2b) siguiente:



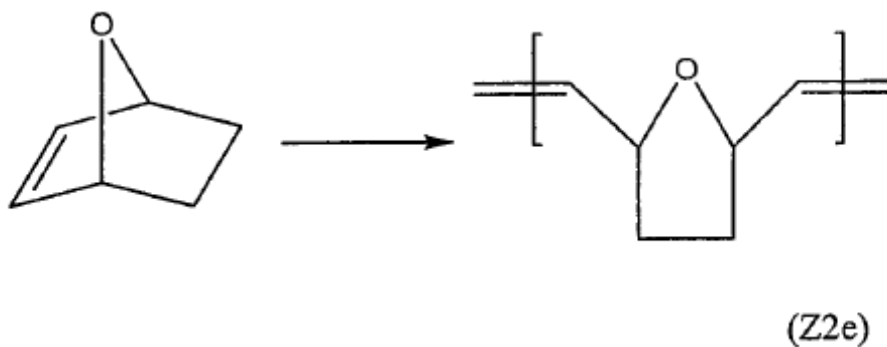
15 – norborneno (biciclo[2.2.1]hept-2-eno) que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2c) siguiente:



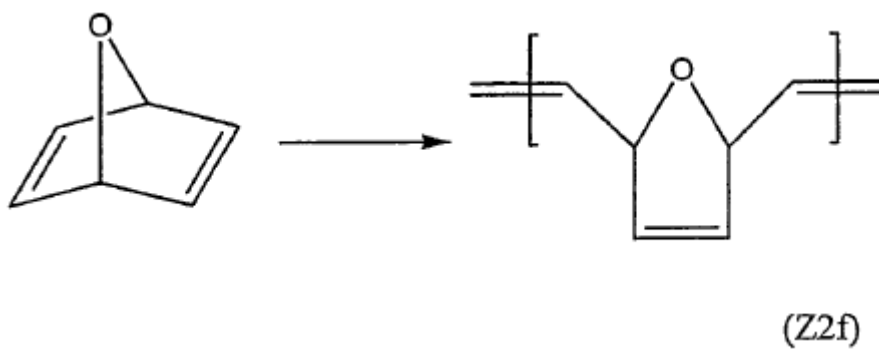
- norbornadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2d) siguiente:



- 5
- 7-oxanorborneno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2e) siguiente:

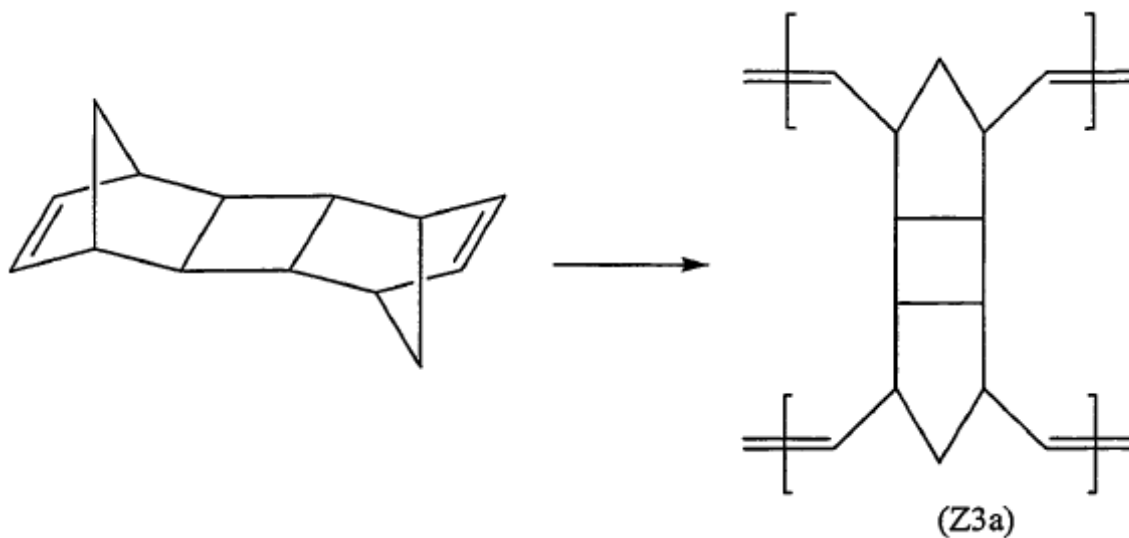


- 7-oxanorbornadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z2f) siguiente:

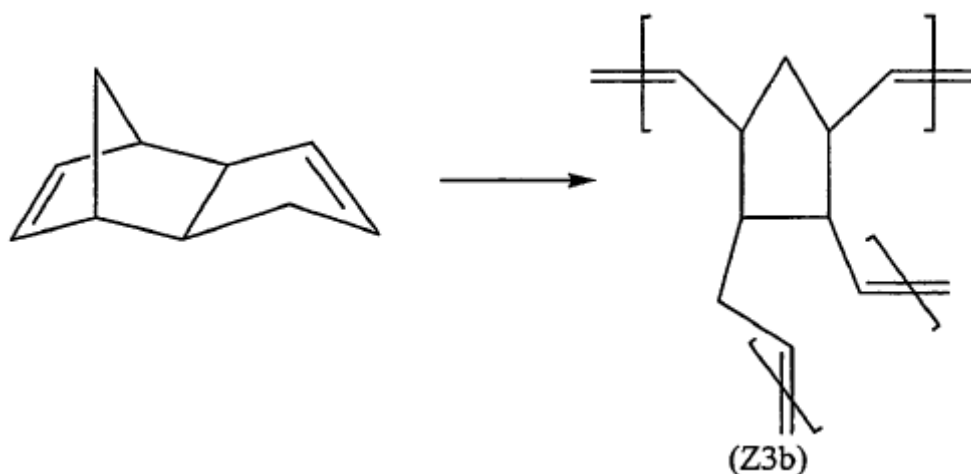


10

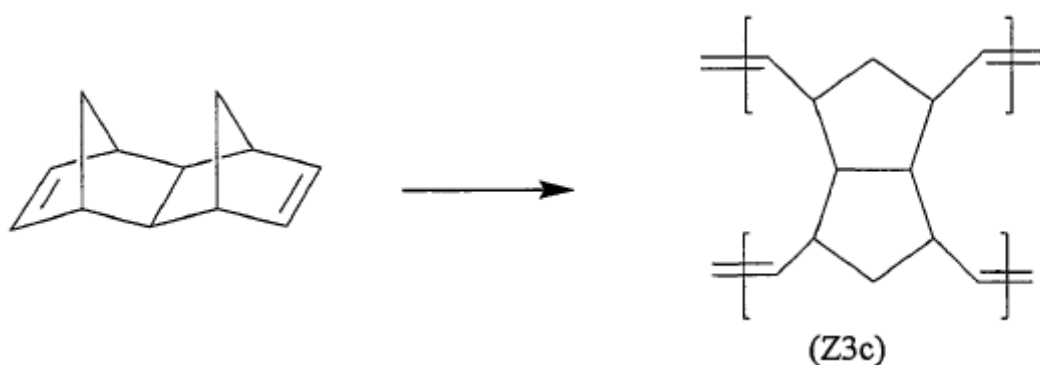
- norbornadieno dimérico que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3a) siguiente:



- dicitropentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3b) siguiente:



- 5 - tetraciclododecadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de la fórmula (Z3c) siguiente:



- o biciclo[5.1.0]oct-2-eno o biciclo[6.1.0]non-4-eno.

6. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizadas porque** los alquenos mono- o policíclicos de los que provienen las unidades monoméricas son:

- norborneno (biciclo[2.2.1]hept-2-eno) que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z2c),

- tetraciclododecadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3c),
- dicitlopentadieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3b),
- 5 – norbornadieno dimérico que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Z3a),
- cicloocta-1,5-dieno que conduce a un polímero que comprende unidades monoméricas de fórmula (Zli).
- 10 7. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizadas porque** al menos un 0,5% hasta un 100% de las unidades monoméricas están sustituidas con una cadena R tal como se define en la reivindicación 1.
- 8. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizadas porque** comprenden:
- 15 – entre aproximadamente un 0,5% y un 100% de unidades monoméricas sustituidas con una cadena R tal como se define en la reivindicación 1, siendo dicha cadena R idéntica para estos monómeros,
- y entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas sustituidas con una cadena R tal como se define en la reivindicación 1, siendo dicha cadena R de estos monómeros diferente de la cadena R de los monómeros precedentes,
- 20 – y/o entre aproximadamente un 0,5% y un 99,5% de unidades monoméricas sustituidas directamente con un grupo X tal como se define en la reivindicación 1, siendo este grupo X de estos monómeros idéntico o diferente al grupo X de la cadena R de los monómeros precedentes,
- y/o entre aproximadamente un 1% y un 99,5% de unidades monoméricas no sustituidas, sumando 100% el total de porcentajes de los diferentes monómeros anteriormente mencionados.
- 25 9. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizadas porque** la o las cadenas R sustituyentes de las unidades monoméricas se representan por la fórmula
$$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{X}$$
en la que n es tal como se define en la reivindicación 1, y X representa H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COCl}$ o $-\text{CH}_2-\text{COY}$, representando Y un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína.
- 30 10. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizadas porque** la o las cadenas R que comprenden un poli(óxido de etileno) de fórmula (A) ligado de forma covalente a una partícula a través de un puente hidrolizable elegido entre encadenamientos de aproximadamente 1 a 10 motivos de ϵ -caprolactona, o funciones $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.
- 35 11. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizadas porque** la o las cadenas R que comprenden un poli(óxido de etileno) de fórmula (A) ligado de forma covalente a un puente hidrolizable, elegido entre encadenamientos de aproximadamente 1 a 10 motivos de ϵ -caprolactona, se representan por la fórmula
$$-\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5)_t-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{X}$$
en la que t representa un número entero comprendido entre 1 y 10 y X representa H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COCl}$, o $-\text{CH}_2-\text{COY}$, representando Y un principio activo o una molécula biológica tal como una proteína.
- 40 12. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizadas porque** el principio activo se elige entre las moléculas usadas en terapia, cosmética, perfumería o para recubrimientos de superficie, tales como pinturas o antiincrustantes.
- 45 13. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizadas porque** el principio activo es un medicamento usado en terapia elegido especialmente entre aquellos de las clases terapéuticas siguientes: antiinflamatorios, especialmente indometacina, anticancerosos, antibióticos, anticoagulantes o antimitóticos.
- 50 14. Partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizadas porque** la molécula biológica se elige entre las proteínas susceptibles de ligarse a una diana biológica intra- o extracelular, o a anticuerpos o a cualquier otro ligando específico.

15. Partículas esféricas según la reivindicación 14, **caracterizadas porque** la molécula biológica se elige entre las proteínas siguientes: avidina, albúmina y factores de crecimiento tales como VEGF.

16. Composiciones farmacéuticas que comprenden partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 15, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo medicamentoso, dado el caso en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente para uso en forma parenteral.

17. Composiciones cosméticas que comprenden partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 15, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo usado en cosmética, dado el caso en asociación con un vehículo apropiado, especialmente para aplicación en forma de emulsiones y cremas.

18. Composiciones de recubrimiento de superficie que comprenden partículas esféricas según una de las reivindicaciones 1 a 15, en las que el o los diferentes grupos X contienen un principio activo usado para recubrimientos de superficie, dado el caso en asociación con un vehículo apropiado.

19. Procedimiento de preparación de partículas esféricas definidas en una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado porque** comprende una etapa de polimerización de un alqueno mono- o policíclico tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, sustituido con una cadena R tal como se define en las reivindicaciones 1 y 9 a 11, estando efectuada esta etapa de polimerización eventualmente en presencia de

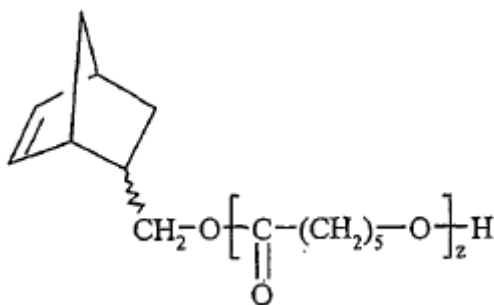
– uno o varios alquenos mono- o policíclicos tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5, idénticos o diferentes al precedente, y sustituidos con una cadena R tal como se define en la reivindicación 1 y 9 a 11, siendo dicha cadena R diferente de la sustituyente del alqueno mono- o policíclico anteriormente mencionado,

– y/o uno o varios alqueno mono- o policíclicos tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5, idénticos o diferentes al precedente, y sustituidos con un grupo X tal como se define en la reivindicación 1, siendo este grupo X idéntico o diferente al grupo X de la cadena R de los alquenos precedentes,

– y/o uno o varios alquenos mono- o policíclicos tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5, idénticos o diferentes al precedente, no estando sustituidos dichos alquenos,

estando efectuada dicha polimerización con agitación en presencia de un complejo de metal de transición como cebador de la reacción elegido especialmente entre aquellos de los grupos IV o VI o VIII, tal como rutenio, osmio, molibdeno, wolframio, iridio o titanio, en medio polar o apolar, especialmente con la ayuda de los complejos basados en rutenio siguientes: RuCl_3 , $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{CHPh}$.

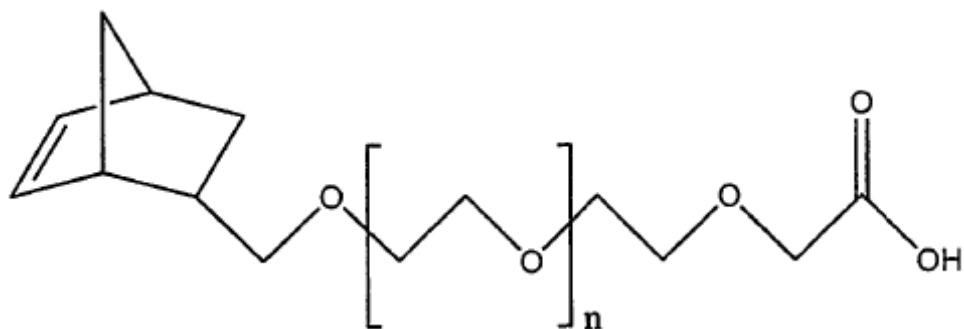
20. Alquenos mono- o policíclicos, **caracterizados porque** están sustituidos con una cadena R o un grupo X tales como se definen en la reivindicación 1, a condición de que el alqueno de la fórmula siguiente esté excluido:



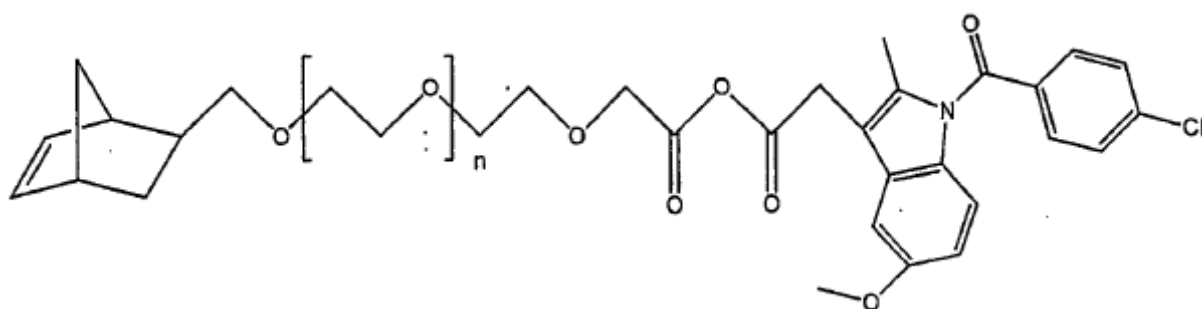
en la que z representa un número entero comprendido entre 1 y 340.

21. Alquenos mono- o policíclicos según la reivindicación 20, **caracterizados porque** se eligen entre aquellos mencionados en la reivindicación 3 o 5.

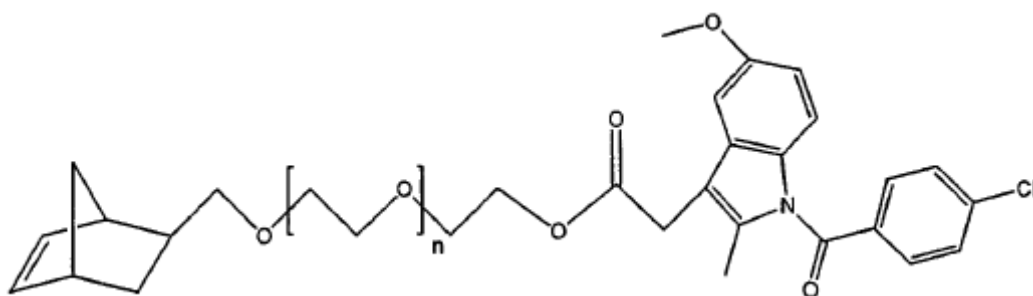
22. Alquenos mono- o policíclicos según la reivindicación 20 o 21, **caracterizados por** las fórmulas siguientes:



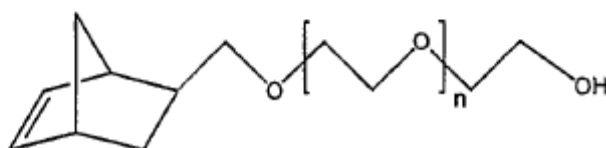
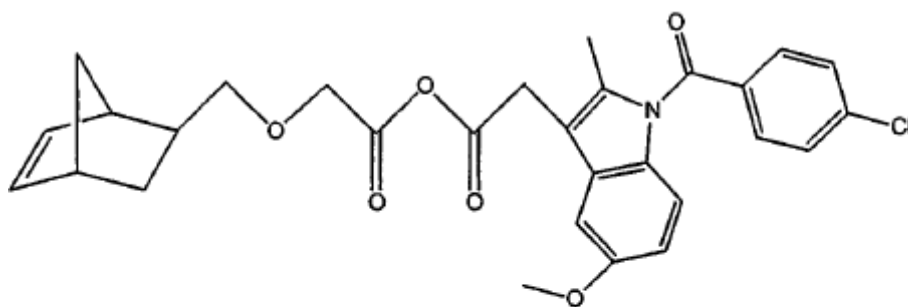
en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



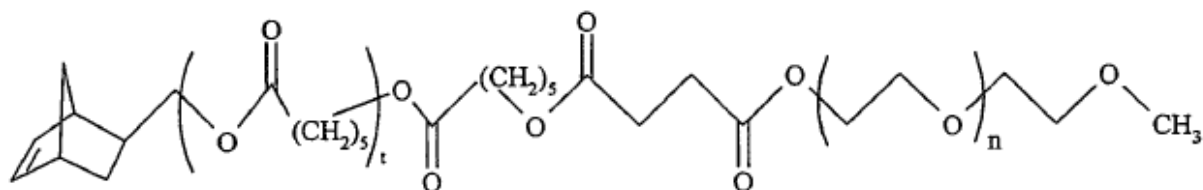
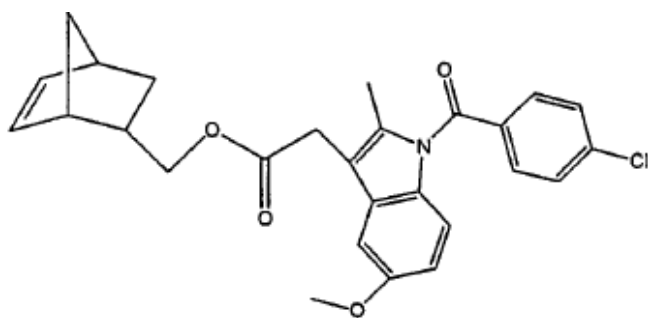
en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



en la que n representa un número entero comprendido entre aproximadamente 50 y 340,



en la que t representa un número entero comprendido entre 1 y 10 y n representa un número entero comprendido entre 50 y 340.

- 5 23. Uso de alquenos mono- o policíclicos según una de las reivindicaciones 20 a 22 para el empleo de un procedimiento de preparación de partículas esféricas definidas en una de las reivindicaciones 1 a 15, especialmente según el procedimiento de la reivindicación 19.

Figura 1. Resonancia magnética nuclear de protón (^1H , 400 MHz, CDCl_3)

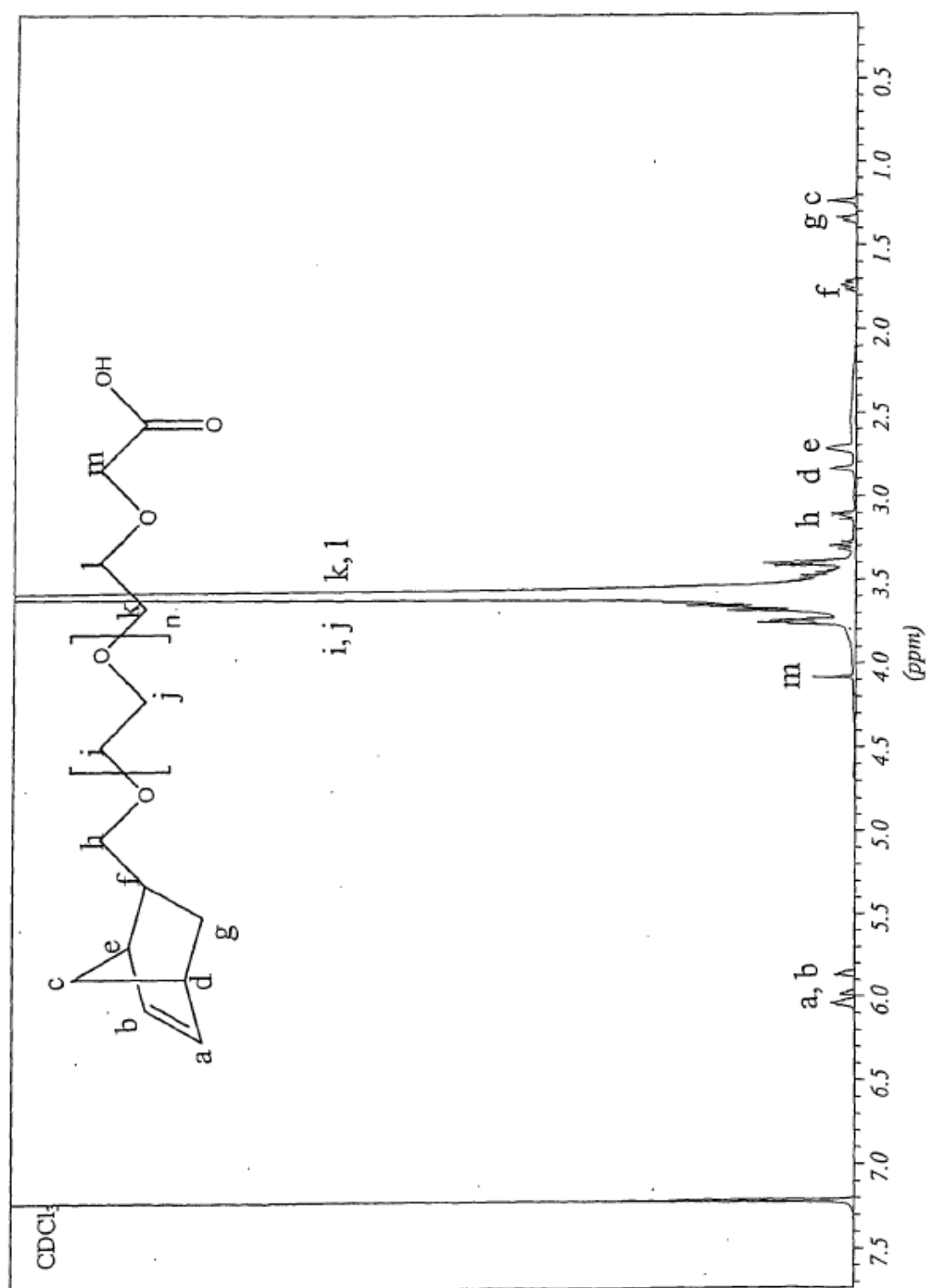


Figura 2. Resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C , 400 MHz, CDCl_3)

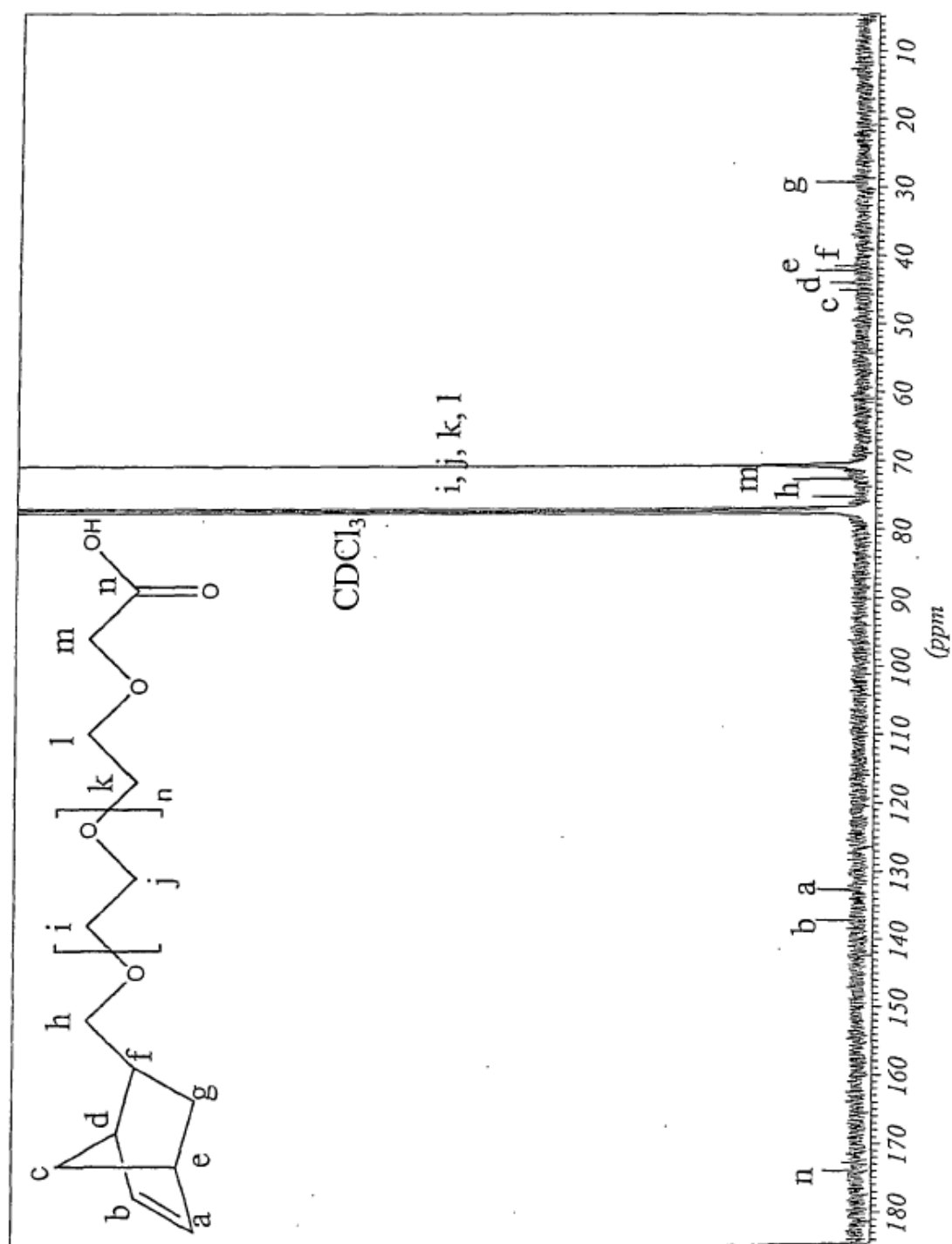


Figura 3. Cromatografía de exclusión estérica de NB-POE-POH en tetrahidrofurano

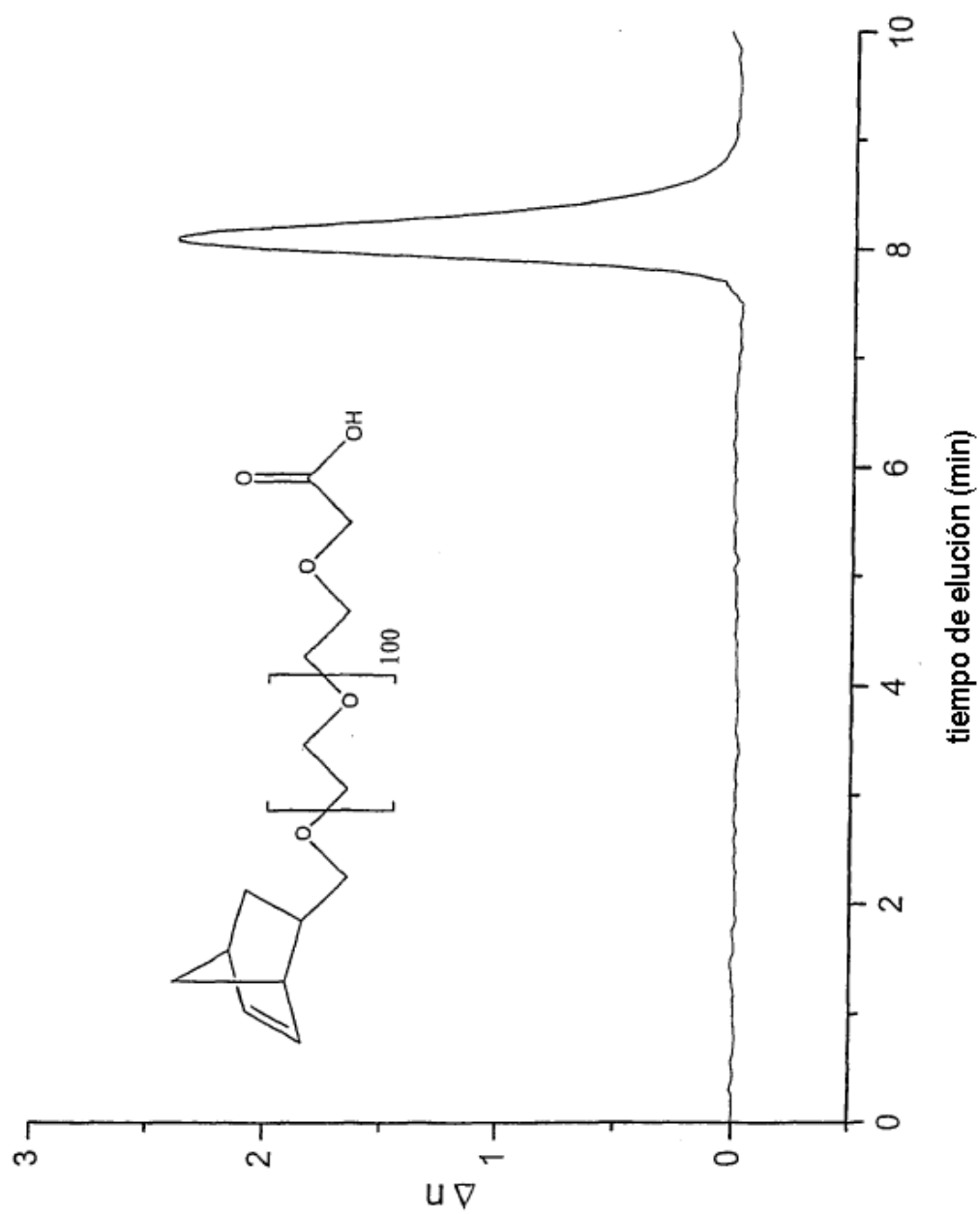


Figura 4. Resonancia magnética nuclear de protón (^1H , 400 MHz, CDCl_3)

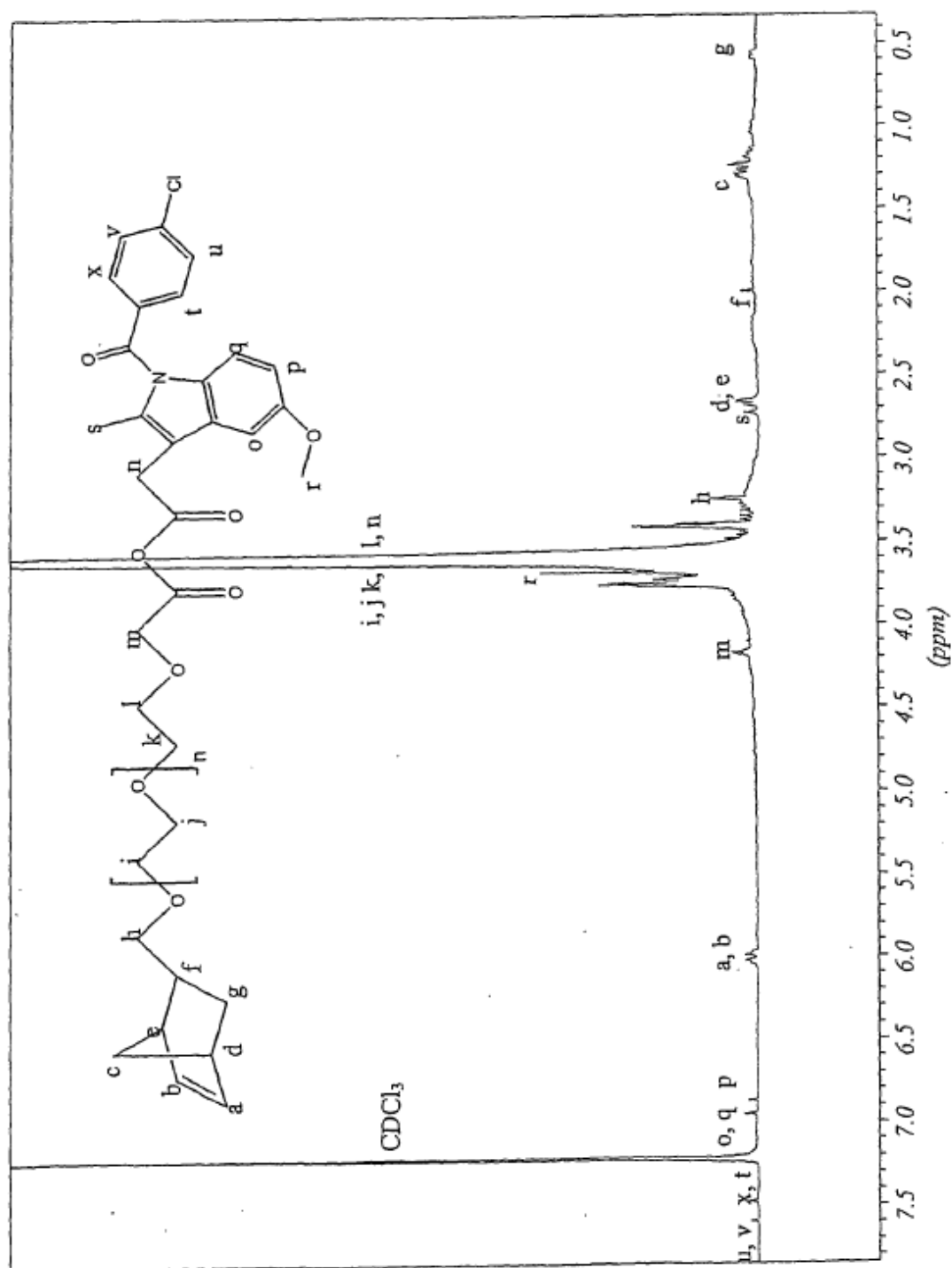


Figura 5. Cromatografía de exclusión estérica en tetrahidrofurano

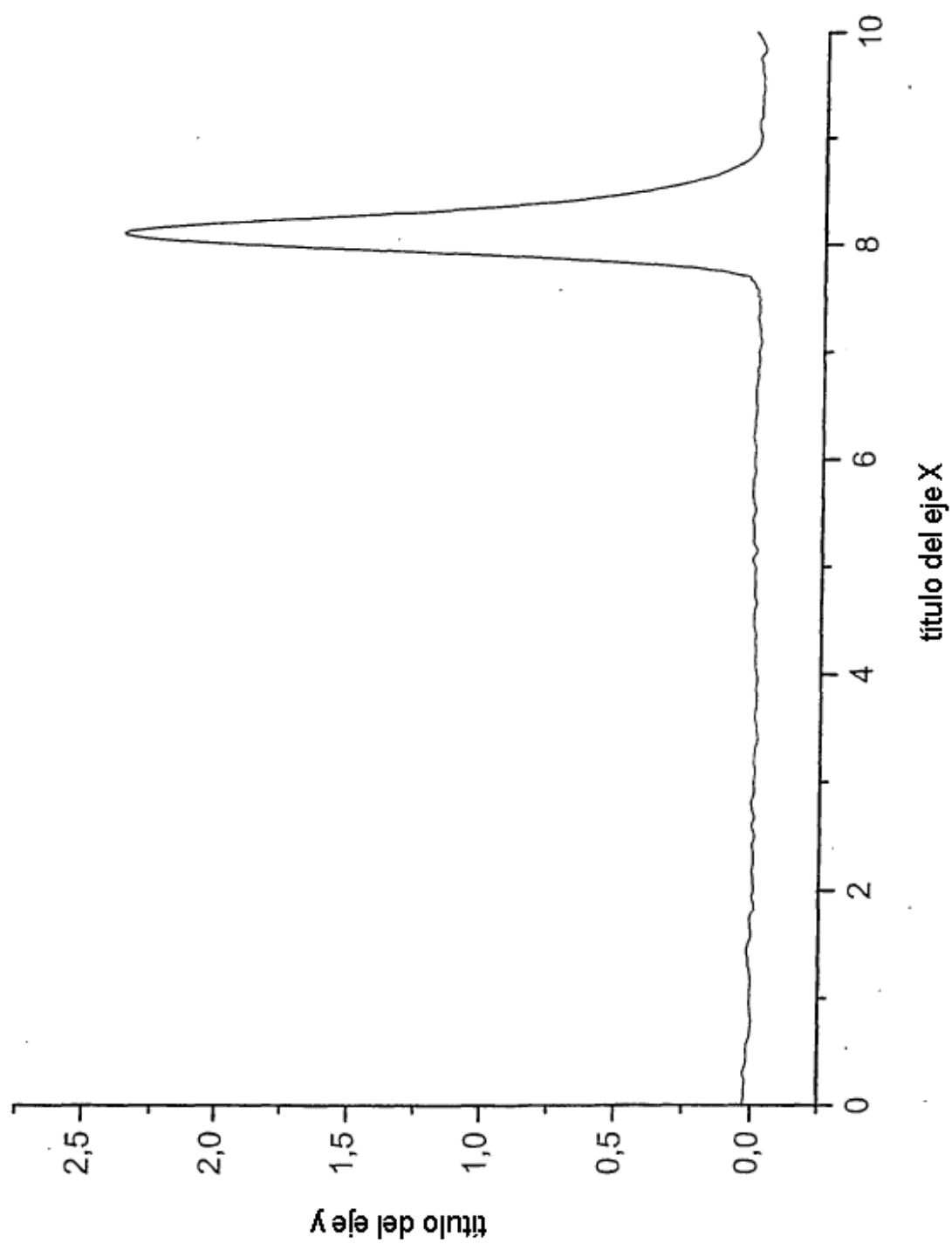


Figura 6. Resonancia magnética nuclear de protón (^1H , 400 MHz, CDCl_3)

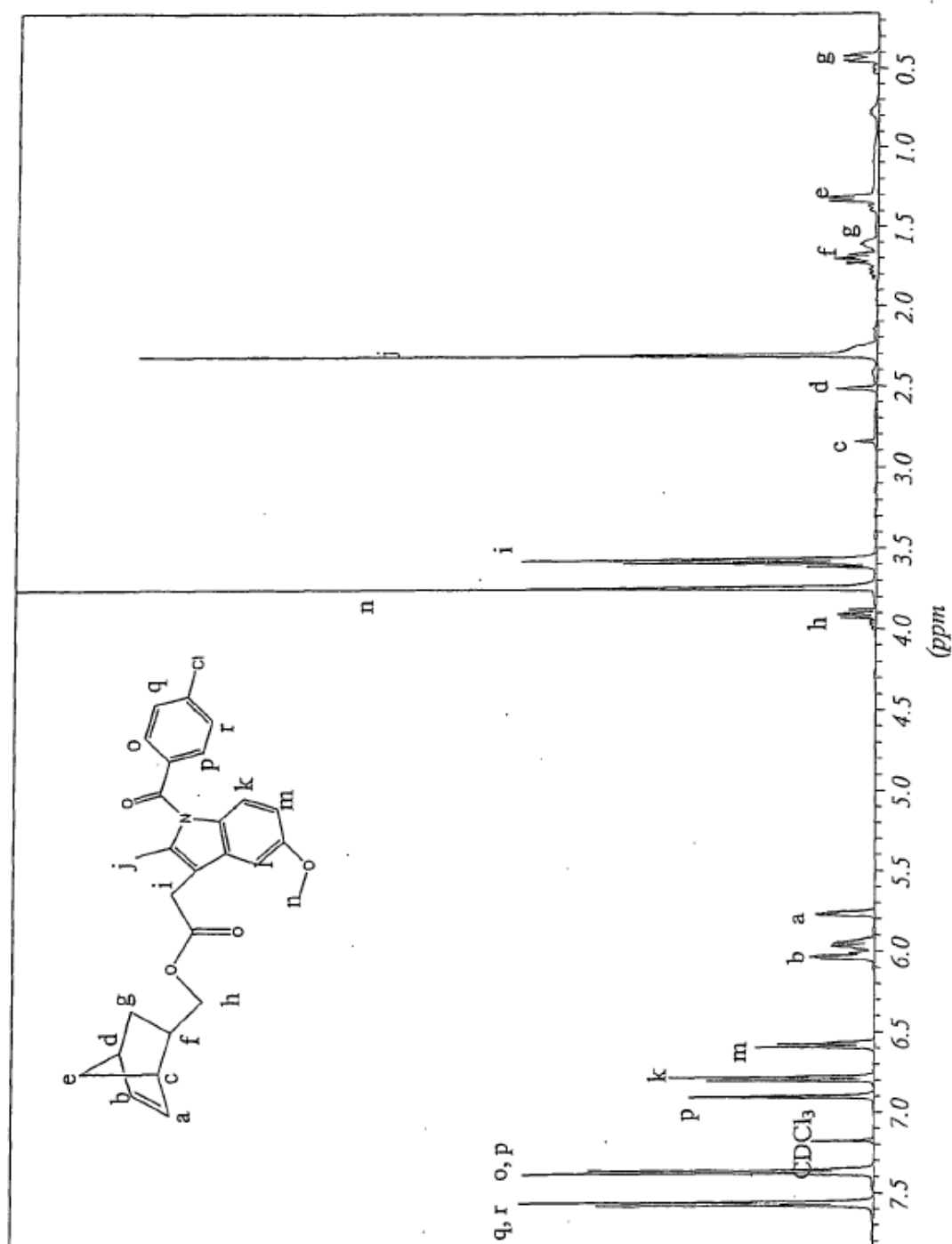


Figura 7. Resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C , 400 MHz, CDCl_3)

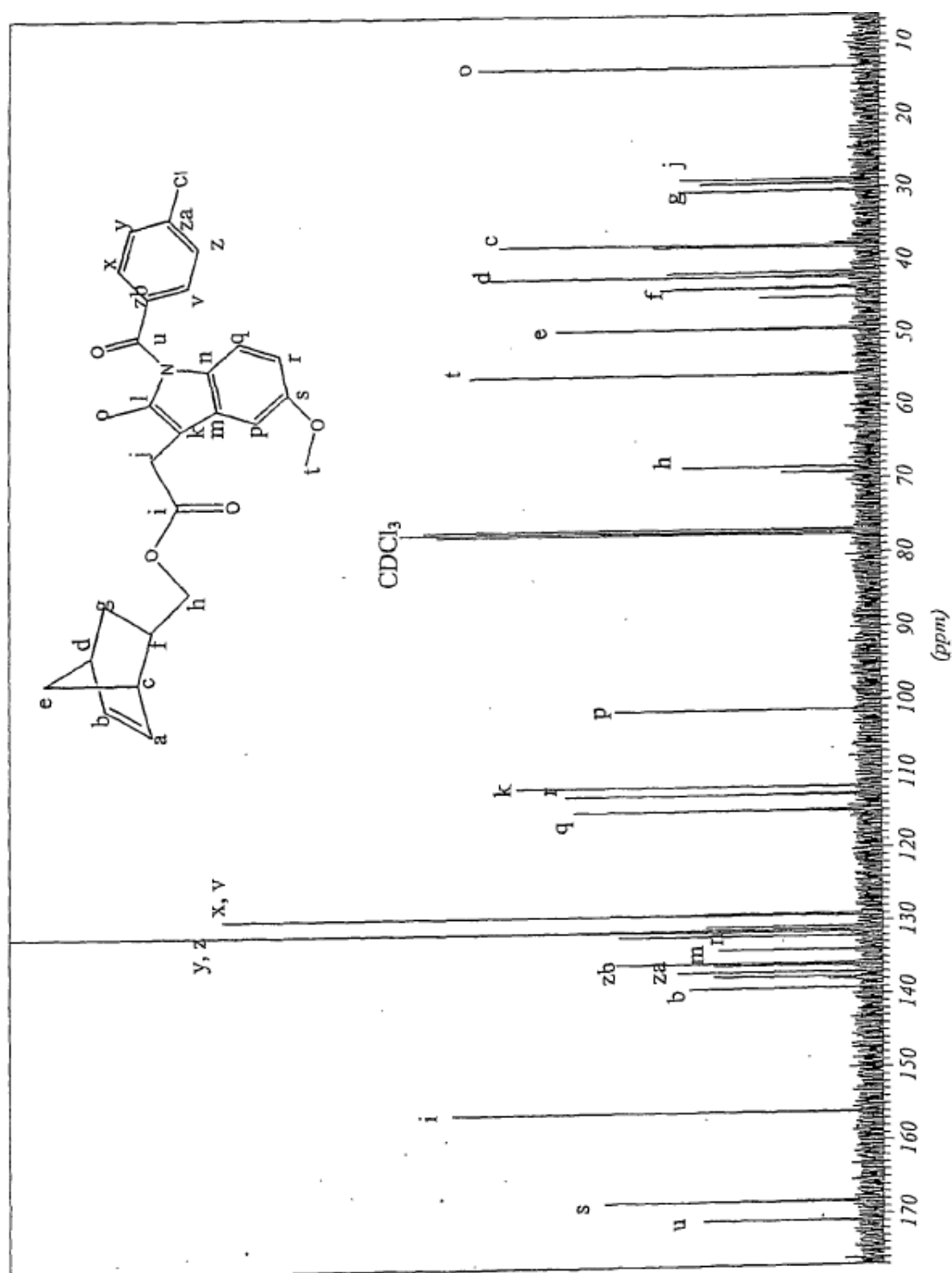
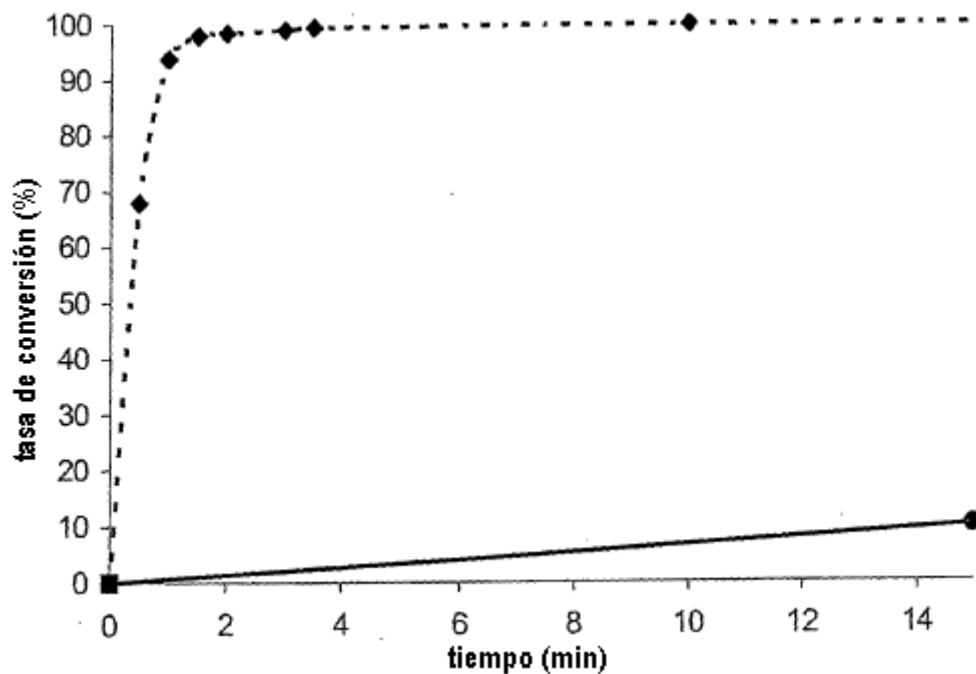


Figura 8: Estudio de la conversión en NB y en NB-POE-CO(O)-IND durante la reacción de polimerización

Evolución de la conversión de norborneno (♦, NB) y del macromonómero (●, NB-POE-CO(O)-IND) en función del tiempo.



- 5 Evolución de la conversión en macromonómero (♦, NB-POE-CO(O)-IND) en función del tiempo

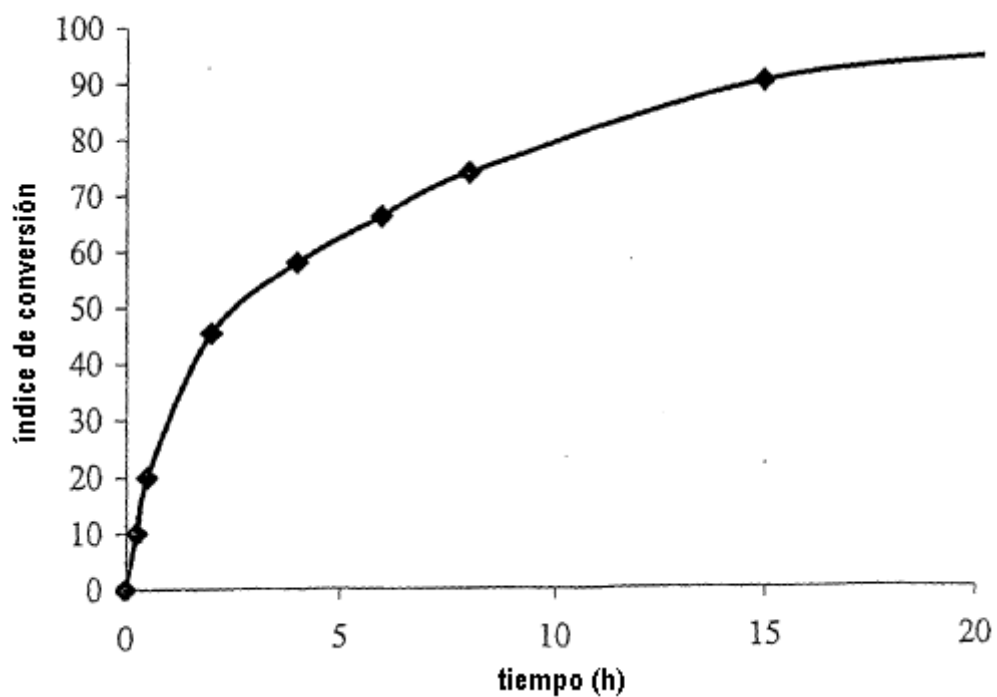


Figura 9. Fotografía de microscopia electrónica de barrido

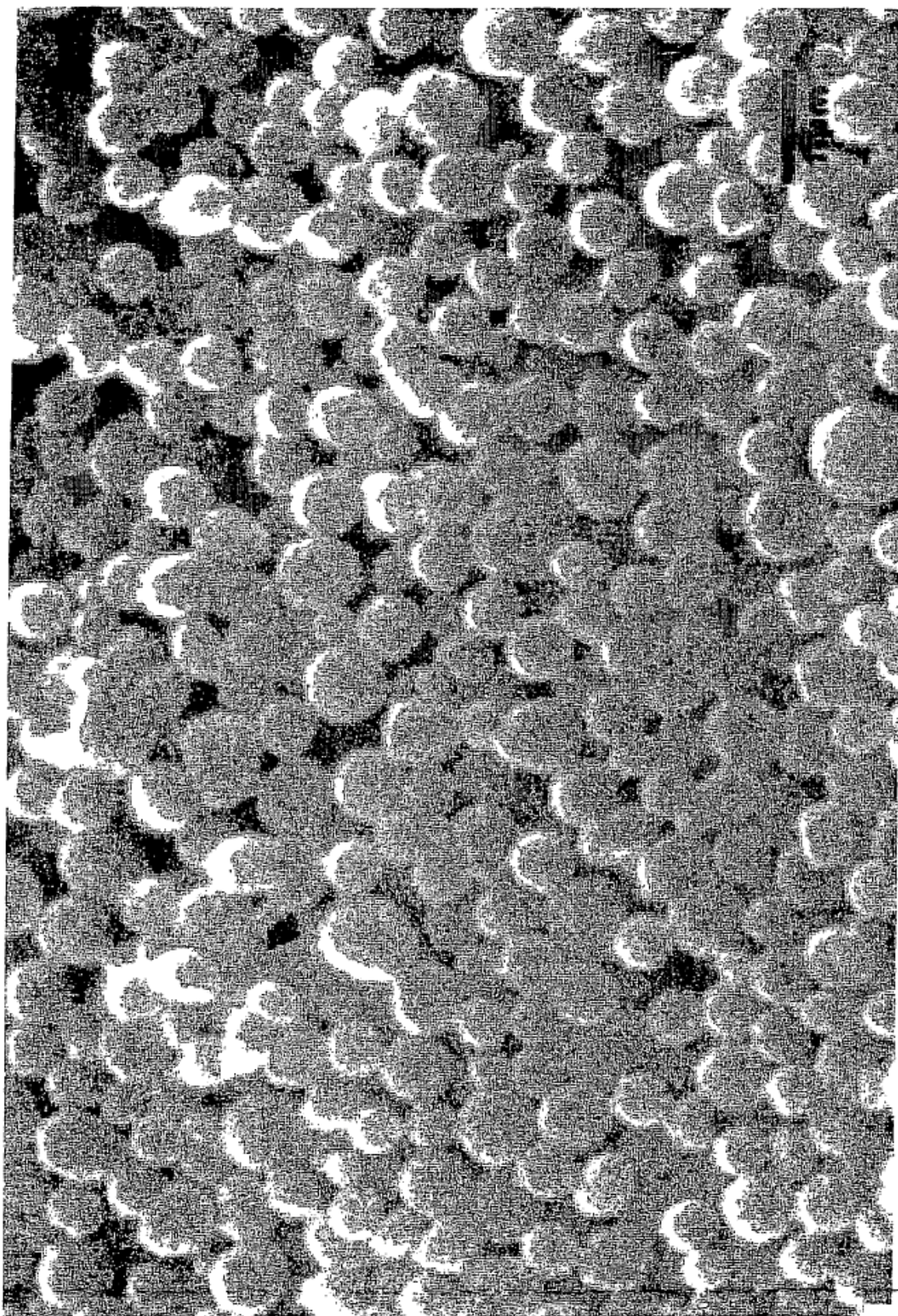


Figura 10. Fotografía de microscopía electrónica de transmisión

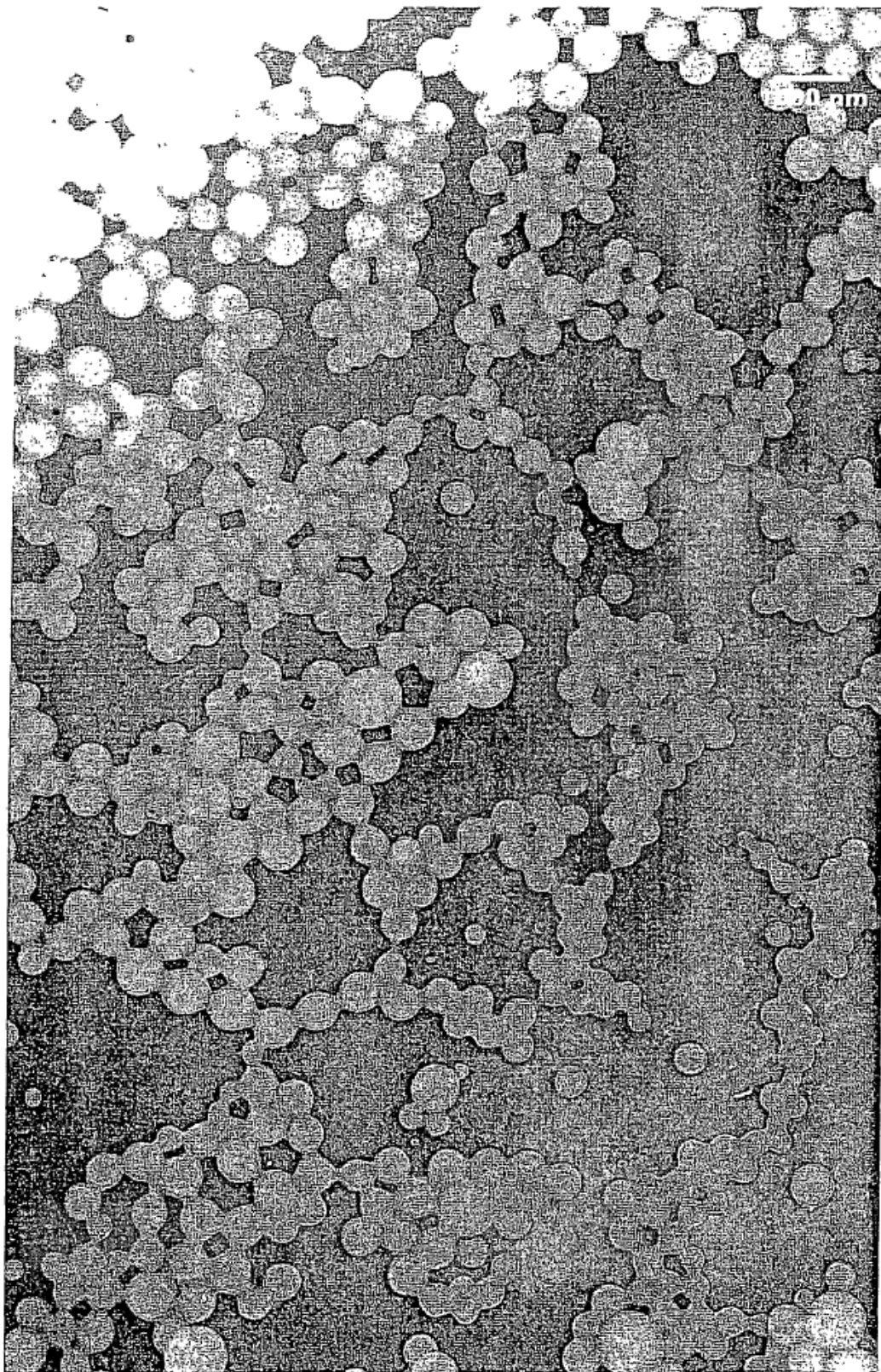


Figura 11. Tamaño y distribución de tamaño de partículas por difusión dinámica de la luz

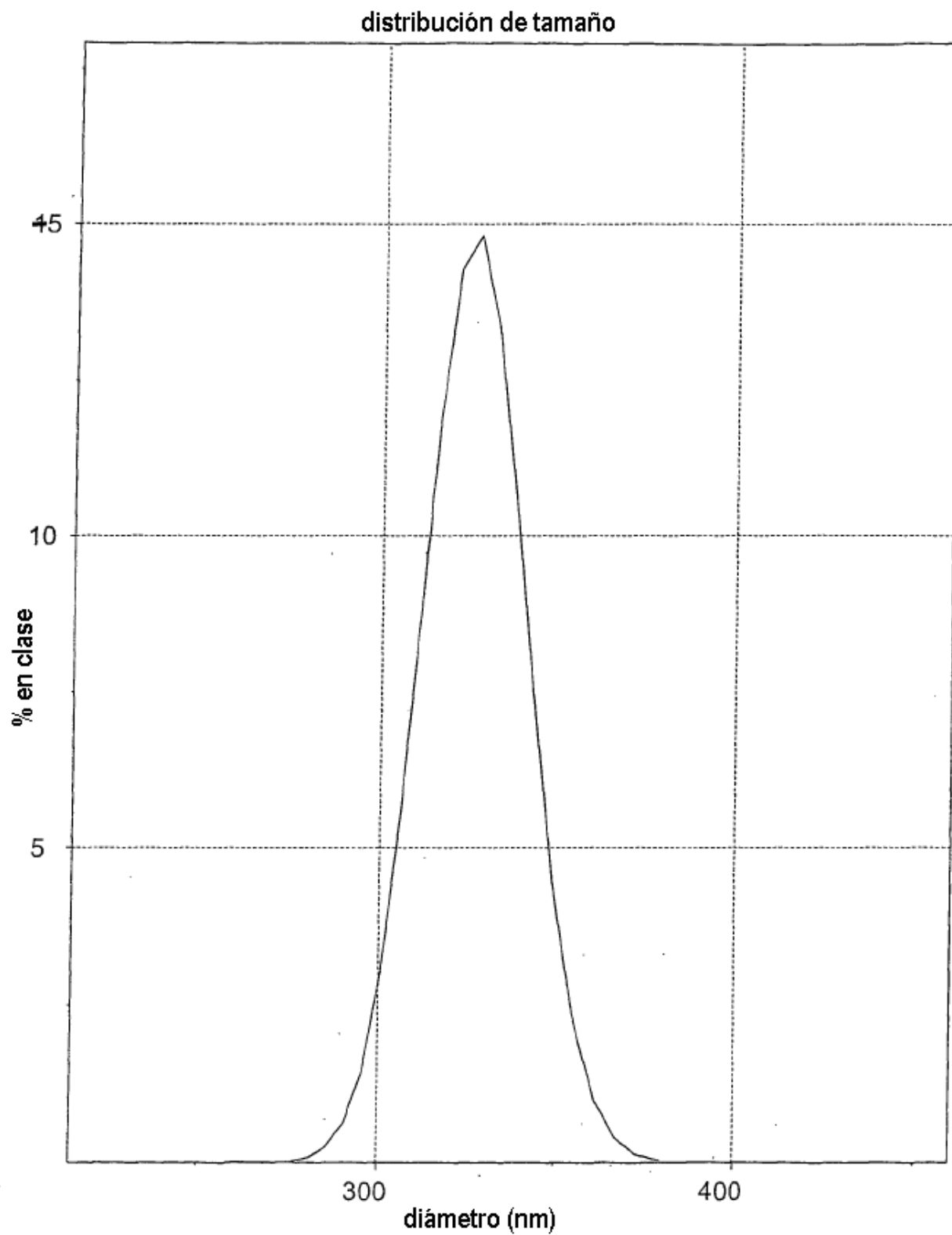
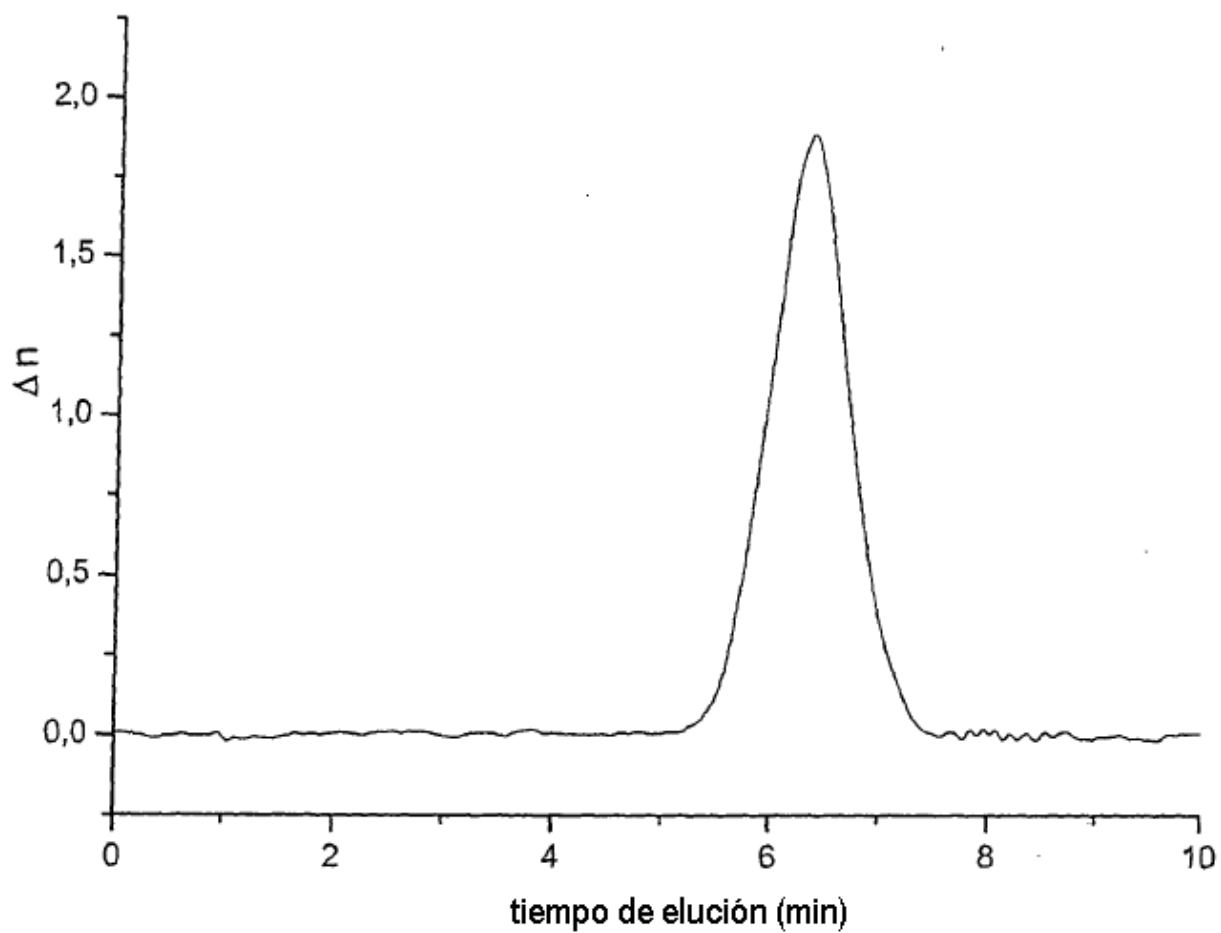


Figura 12. Cromatografía de exclusión estérica del copolímero en tetrahidrofurano



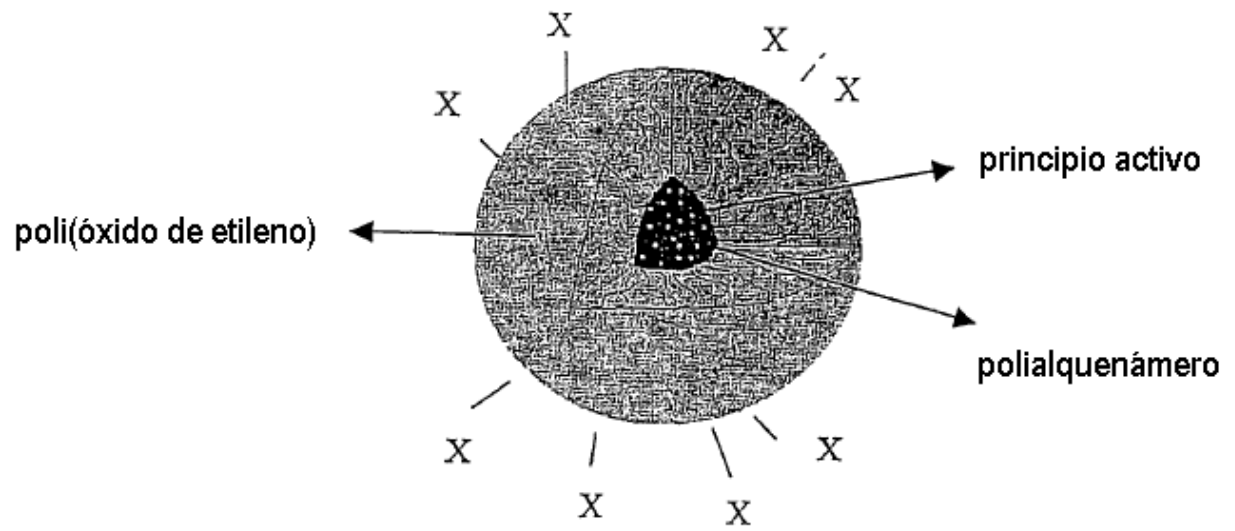


Figura 13

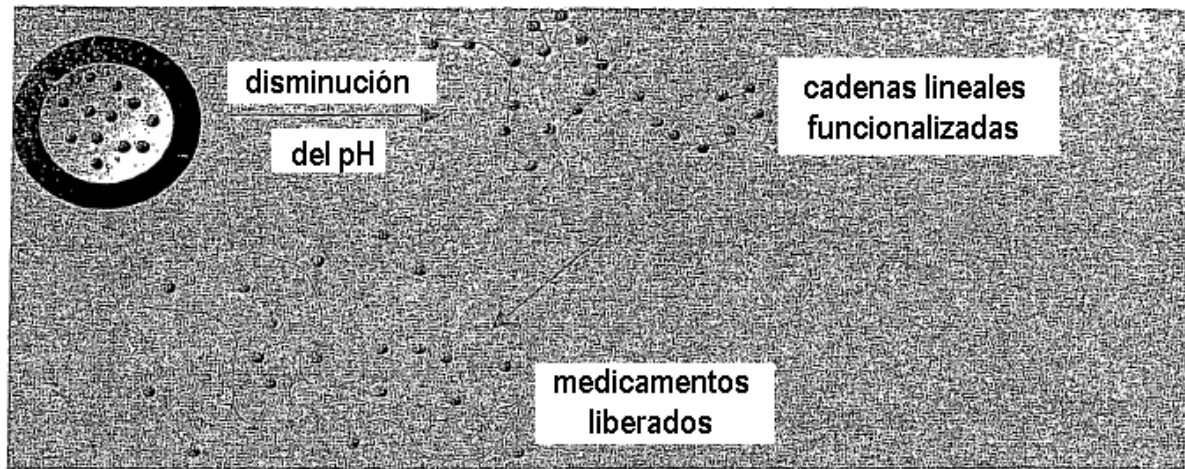


Figura 14