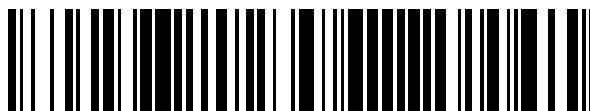


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 887**

51 Int. Cl.:

C08G 81/02 (2006.01)

C08G 18/48 (2006.01)

C08G 18/62 (2006.01)

C08G 18/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015** **E 15202204 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 3037458**

54 Título: **Polímero y composición farmacéutica que lo emplea**

30 Prioridad:

24.12.2014 TW 103145163

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

04.04.2018

73 Titular/es:

**INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH
INSTITUTE (100.0%)
No. 195 - Sec. 4 Chung Hsing Road
Chutung Hsinchu 31040, TW**

72 Inventor/es:

**CHEN, JUI-HSIANG;
CHEN, YU-HUA;
 TSAI, CHIA-CHEN;
 TENG, TSE-MIN;
 SHIH, TING-YU;
 WANG, CHIA-CHUN;
 HONG, CHIA-WEI;
 SHEU, JENNLIN;
 CHENG, HUI-LING;
 CHEN, SHU-FENG;
 HUANG, HUNG-JUI y
 WANG, SHU-LING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 661 887 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímero y composición farmacéutica que lo emplea

Campo técnico

La divulgación se refiere a un polímero y a una composición farmacéutica que lo emplea.

5 Antecedentes

El Biopharmaceutical Classification System (BCS), desarrollado originalmente por G. Amidon, separa los productos farmacéuticos para la administración oral en cuatro clases, dependiendo de su solubilidad y su capacidad de absorción:

Clase I-alta permeabilidad, alta solubilidad

10 Clase II-alta permeabilidad, baja solubilidad

Clase III-baja permeabilidad, alta solubilidad

Clase IV-baja permeabilidad, baja solubilidad

15 20

Debido a las características hidrófobas y lipófilas, los compuestos clasificados como BCS Clase II parecen tener autoagregación espontánea cuando se mezclan con agua, lo que da como resultado el desarrollo de formulaciones farmacéuticas que emplean el compuesto clasificado como BCS Clase II que es muy limitado. Sin embargo, aproximadamente el 70% de los fármacos desarrollados clínicamente se clasifican como BCS Clase II. Con el fin de lograr el efecto esperado de los fármacos, la solubilidad de los fármacos debería mejorarse para forzar al fármaco disuelto a formar una sola molécula. El artículo de Llanos and Sefton, titulado "Immobilization of poly(ethylene glycol) onto poly(vinyl alcohol) hydrogel. 1. Synthesis and characterization", *Macromolecules*, 01-01-1991, pages 6065-6072, describe un poli(etilenglicol) injertado en un poli (vinilalcohol)-PVA-hidrolizado al 99-100% a través de una hexametileno diacrilamida.

25 30

La Solicitud de Patente Europea EP 2 604 645 A1 describe un polímero cepillo que comprende una cadena principal de polímero lineal (11); y cadenas laterales estructurales de cepillo, que comprenden: una ramificación molecular hidrófoba (12), y una ramificación molecular hidrófila (13) y/o una ramificación molecular antibiopelícula o antimicrobiana (14), en el que la cadena principal de polímero lineal (11) se conjuga con las cadenas laterales estructurales del cepillo mediante enlaces covalentes formados entre un grupo hidroxilo y un grupo funcional reactivo, en el que el grupo funcional reactivo comprende: isocianato, carboxilo o epoxi. Cuando la cadena principal de polímero lineal tiene un grupo hidroxilo (-OH) y el polímero de cadena lateral estructural de cepillo tiene un grupo isocianato (-NCO), el enlace covalente formado es un enlace de uretano (-O (C = O) NH-). La ramificación molecular hidrófila (13) comprende: polietilenglicol, (PEG), óxido de polietileno (PEO), polivinilpirrolidona (PVP), ácido poliacrílico (PAA), ácido polimetacrílico (PMA), o combinaciones de los mismos y la cadena principal del polímero lineal (11) puede comprender poli (alcohol vinílico-co-vinil acetato).

35

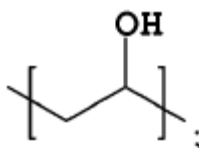
El documento WO 2007/115381 A2 describe el uso de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero de injerto de PVA-PEG) para mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución de compuestos bioactivos que tienen baja solubilidad acuosa y velocidad de disolución.

Por lo tanto, es crucial mejorar la solubilidad, absorción y disolución de los compuestos clasificados como BCS Clase II en el cuerpo humano, para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos.

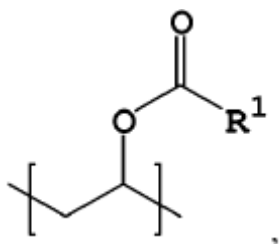
Resumen

40

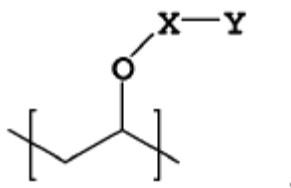
Según las realizaciones de la divulgación, la divulgación proporciona un polímero. El polímero incluye una primera unidad de repetición, una segunda unidad de repetición y una tercera unidad de repetición, en el que la primera unidad de repetición es



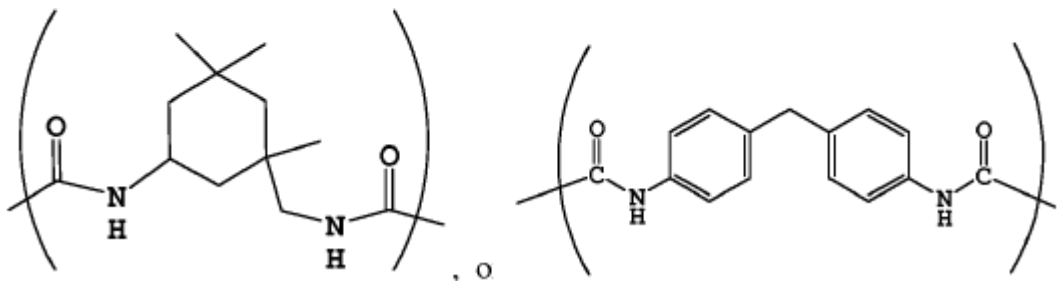
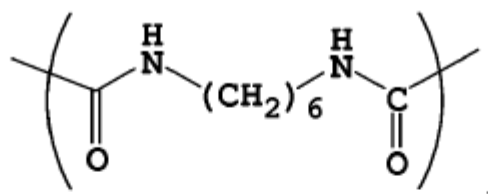
la segunda unidad de repetición es



en la que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆; y, la tercera unidad de repetición es



en la que X es



5

e Y es una unidad estructural polimérica hidrófila.

Según otra realización de la divulgación, la divulgación también proporciona una composición farmacéutica que incluye el polímero mencionado anteriormente que sirve como un excipiente. La composición farmacéutica incluye un componente bioactivo; y un excipiente, en el que el excipiente incluye el polímero mencionado anteriormente.

10 Una descripción detallada se proporciona en las siguientes realizaciones con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La divulgación se puede entender más completamente leyendo la descripción detallada posterior y ejemplos con referencias hechas a los dibujos adjuntos, en los que:

15 La figura 1 es un gráfico que representa el tiempo de desintegración del alcohol polivinílico modificado (1), (2), (3) y (9) preparado a partir de los ejemplos 1, 2, 3 y 9 y el excipiente comercialmente disponible Kollidon® VA64.

La figura 2 es un gráfico que representa la solubilidad del alcohol polivinílico modificado (2), (3) y (9) preparado a partir de los ejemplos 2, 3 y 9 y el excipiente HPMC-AS.

La figura 3 es un gráfico que representa la solubilidad del alcohol polivinílico modificado (3)-(5) y (8)-(12) preparado a partir de los ejemplos 3-5 y 8-12 y HPMC-AS.

La figura 4 es un gráfico que representa la viabilidad celular de la solución acuosa de alcohol polivinílico modificado (2) en diversas concentraciones.

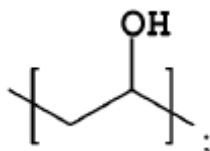
5 La figura 5 es un gráfico que representa la viabilidad celular del alcohol polivinílico modificado (1), (2), (3), (5), (8), (9) y (12) preparado a partir de los ejemplos 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 12, el excipiente comercialmente disponible Kollidon® VA64 y HPMC-AS.

Descripción detallada

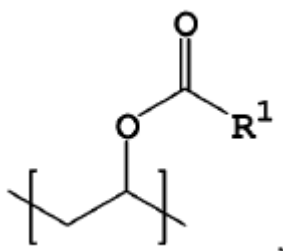
10 En la siguiente descripción detallada, para fines de explicación, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de las realizaciones descritas. Sin embargo, será evidente que una o más realizaciones se pueden practicar sin estos detalles específicos. En otros casos, se muestran esquemáticamente estructuras y dispositivos bien conocidos para simplificar el dibujo.

15 La divulgación proporciona un polímero y una composición farmacéutica que emplea el mismo. El polímero es un alcohol polivinílico modificado, en el que el grupo hidroxilo de alcohol polivinílico está modificado por una unidad estructural polimérica hidrófila y un grupo alcanoilo. Además, según realizaciones de la divulgación, el polímero de la divulgación puede ser un alcohol polivinílico modificado, en el que el grupo hidroxilo del alcohol polivinílico está modificado por una unidad estructural polimérica hidrófila, un grupo alcanoilo y una unidad estructural hidrófoba. Debido a la solubilidad del polímero, el polímero de la divulgación puede servir como un excipiente para mejorar la absorción y la disolución de los compuestos clasificados como BCS Clase II en el cuerpo humano. Como resultado, la biodisponibilidad de los fármacos se puede mejorar por medio del polímero, sin cambiar la forma de dosificación de los fármacos. El polímero parece tener espontáneamente una estructura de micelas cuando se mezcla con agua. 20 La parte hidrófoba del núcleo de la estructura micelar puede encapsular el fármaco insoluble, y la parte hidrófila puede asegurar que la estructura micelar se dispersa estable y uniformemente en agua y reduce la acumulación de fármacos. El polímero de la divulgación que sirve como un excipiente puede mejorar la solubilidad y evitar la acumulación de los compuestos clasificados como BCS Clase II, la biodisponibilidad de los fármacos se puede potenciar. Por otro lado, por medio del polímero de la divulgación que muestra solubilidad y que tiene las funciones para desintegrar y/o unir la composición farmacéutica, la cantidad del excipiente adicional usado en una forma de dosificación sólida de la composición farmacéutica se puede reducir, dando como resultado la reducción de la reacción secundaria de los fármacos.

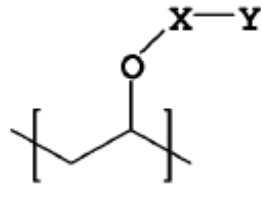
30 El polímero de la divulgación puede incluir una primera unidad de repetición, una segunda unidad de repetición y una tercera unidad de repetición, en el que la primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición y la tercera unidad de repetición están dispuestas de forma aleatoria. La primera unidad de repetición puede ser



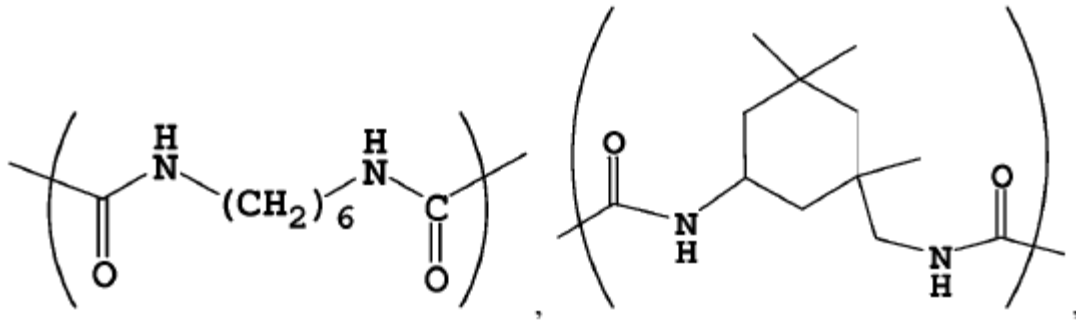
la segunda unidad de repetición puede ser



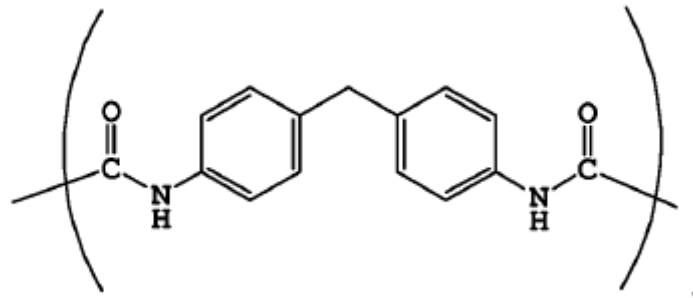
en la que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆; y, la tercera unidad de repetición puede ser



en la que X es



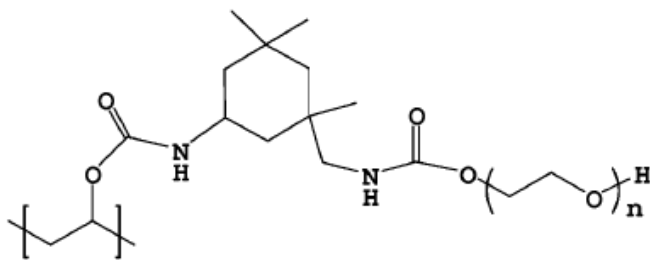
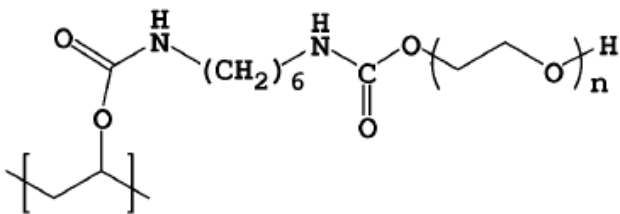
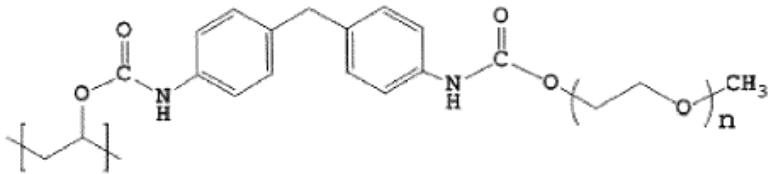
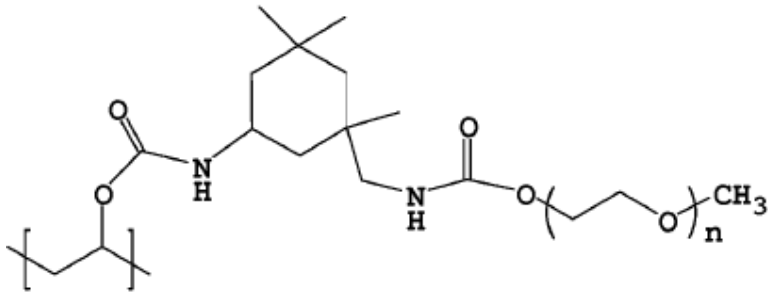
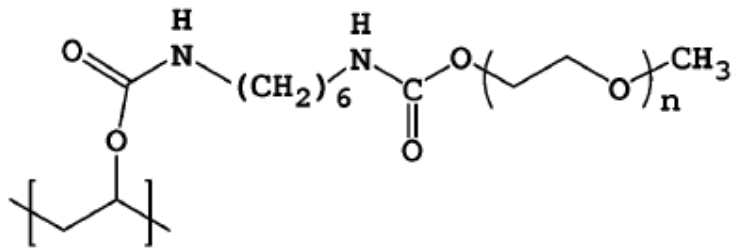
o



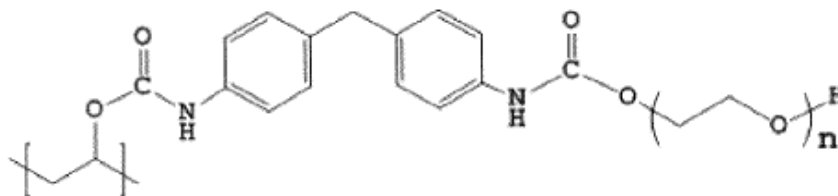
5

e Y es una unidad estructural polimérica hidrófila.

Según las realizaciones de la divulgación, la unidad estructural polimérica hidrófila puede ser una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), una unidad estructural de metoxi polietilenglicol (mPEG), una unidad estructural de polivinilpirrolidona (PVP), una unidad estructural de ácido poliacrílico (PAA), o unidad estructural de ácido polimetacrílico (PMA). La unidad estructural polimérica hidrófila tiene un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 500 y 100,000, tal como entre aproximadamente 1,000 y 80,000, o entre aproximadamente 1,500 y 60,000. La estabilidad de la micela y el estado del polímero se pueden mejorar ajustando el peso molecular (tal como el peso molecular promedio en peso) de la unidad estructural polimérica hidrófila. Según las realizaciones de la divulgación, la unidad estructural polimérica hidrófila puede ser una unidad estructural de polietilenglicol (polietilenglicol, PEG) o una unidad estructural metoxi polietilenglicol, en la que la unidad estructural de polietilenglicol (o una unidad estructural metoxi polietilenglicol) está unida con la unidad estructural X mediante el grupo residual que elimina el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo terminal. A saber, la tercera unidad de repetición puede ser

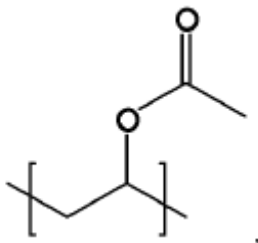


o



5 Según las realizaciones de la divulgación, la unidad estructural polimérica hidrófila tiene una proporción de injerto entre aproximadamente 0.1% y 10%, tal como entre aproximadamente 1% y 8%. La proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófila del polímero se determina midiendo el porcentaje de la tercera unidad de repetición, en base al total de la primera, segunda y tercera unidades de repetición. Cuando la proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófila es demasiado baja, el polímero no es apto para formar micelas e insoluble en agua, dando como resultado la reducción de la solubilidad. Cuando la proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófila es demasiado baja, la carga de fármaco del polímero se reduce, dando como resultado la reducción de la solubilidad.

10 Según las realizaciones de la divulgación, R1 de la segunda unidad de repetición puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo. Por ejemplo, la segunda unidad de repetición puede ser

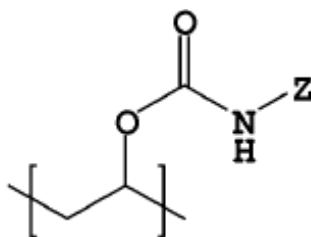


15 y el polímero tiene un grado de esterificación entre 10% y 85%, en el que el grado de esterificación del polímero se determina midiendo el porcentaje de la segunda unidad de repetición, en base al total de la primera, segunda y tercera unidades de repetición.

20 Según las realizaciones de la divulgación, el polímero de la divulgación tiene un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 5,000 y 500,000, tal como entre aproximadamente 8,000 y 400,000, o entre aproximadamente 8,000 y 300,000. El peso molecular del polímero se puede ajustar según la lipofilia del fármaco, para aumentar la solubilidad.

25 Según las realizaciones de la divulgación, la primera unidad de repetición del polímero tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 5% en peso-50% en peso, la segunda unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 10% en peso-55% en peso y la tercera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 25% en peso-75% en peso, en el que el porcentaje en peso se basa en el peso total de la primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición y la tercera unidad de repetición. Cuando el porcentaje en peso de la primera unidad de repetición (o la tercera unidad de repetición) es demasiado bajo o el porcentaje en peso de la segunda unidad de repetición es demasiado alto, el polímero tiene menor solubilidad en agua (la solubilidad se mejoraría mezclando con solvente orgánico) y no es apto para formar micelas debido a la hidrofobicidad aumentada, dando como resultado la reducción de la solubilidad. Cuando el porcentaje en peso de la primera unidad de repetición (o la tercera unidad de repetición) es demasiado alto o el porcentaje en peso de la segunda unidad de repetición es demasiado bajo, la micela del polímero en agua es inestable debido a la hidrofobicidad aumentada, dando como resultado no poder usar el polímero para encapsular fármacos hidrófobos. Además, según otras realizaciones de la divulgación, la primera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 10% en peso-45% en peso, la segunda unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 15% en peso-50% en peso y la tercera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 25% en peso-70% en peso.

Según las realizaciones de la divulgación, el polímero puede incluir además una cuarta unidad de repetición, en la que la cuarta unidad de repetición es



5 en la que Z es una unidad estructural hidrófoba. La primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición, la tercera unidad de repetición y la cuarta unidad de repetición están dispuestas de forma aleatoria. La unidad estructural hidrófoba puede ser un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo alquilo C₄₋₂₀ (tal como: -C₅H₁₁, -C₇H₁₅, -C₉H₁₉, o -C₁₁H₂₃). Además, según otras realizaciones de la divulgación, la unidad estructural hidrófoba puede ser una unidad estructural de poliéster, tal como: una unidad estructural de policaprolactona, una unidad estructural de ácido poliláctico, una unidad estructural de ácido poliglicólico o una unidad estructural de ácido poli (láctico-co-glicólico), en el que, la unidad estructural de poliéster puede tener un peso molecular promedio en peso entre 500 y 5,000.

10 Según las realizaciones de la divulgación, la primera unidad de repetición del polímero de la divulgación tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 5% en peso-40% en peso, la segunda unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 10% en peso-50% en peso, la tercera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 25% en peso-70% en peso y la cuarta unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre aproximadamente 5% en peso-50% en peso, en la que el porcentaje en peso se basa en el peso total de la primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición, la tercera unidad de repetición y la cuarta unidad de repetición. Según algunas realizaciones de la divulgación, la unidad estructural hidrófoba tiene una proporción de injerto entre aproximadamente 0.1% y 10%, tal como entre aproximadamente 1% y 8%. La proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófoba del polímero se determina midiendo el porcentaje de la cuarta unidad de repetición, en base al total de la primera, segunda, tercera y cuarta unidades de repetición. Cuando la proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófoba es demasiado alta, el polímero tiene una solubilidad más baja en agua (la solubilidad se mejoraría mezclando con solvente orgánico) y no es apto para formar micela debido a la hidrofobicidad aumentada, dando como resultado la reducción de la solubilidad. Cuando la proporción de injerto de la unidad estructural polimérica hidrófoba es demasiado baja, se reduce la carga de fármaco del polímero, dando como resultado la reducción de la solubilidad. Además, la micela del polímero en agua es inestable debido a la hidrofobicidad aumentada, dando como resultado que el polímero sea incapaz de encapsular fármacos hidrófobos. El hidrófobo del polímero se puede ajustar según el fármaco, que está encapsulado por el polímero, para mejorar la solubilidad de los fármacos.

La esterificación, el injerto de la unidad estructural hidrófila y el injerto de la unidad estructural hidrófoba de preparación del polímero de la divulgación no tienen que realizarse en un orden particular. En los ejemplos de la divulgación, la esterificación, el injerto de la unidad estructural hidrófila y el injerto de la unidad estructural hidrófoba de preparación del polímero realizado en ese orden son meramente ilustrativos.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica, que incluye un componente bioactivo y un excipiente, en el que el excipiente incluye el polímero mencionado anteriormente. La proporción en peso entre el componente bioactivo y el excipiente está entre aproximadamente 10: 1 y 1: 20. Según las realizaciones de la divulgación, dado que el polímero de la divulgación exhibe capacidad de unión superior y capacidad sostenida, la composición farmacéutica puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, escamas, polvos, microcápsulas, suspensiones, emulsiones o gránulos. Además, el componente bioactivo puede ser nanopartículas, microcápsulas, liposomas, micelas, emulsiones y similares.

40 Según las realizaciones de la divulgación, debido a la solubilidad, el polímero de la divulgación puede servir como un excipiente para mejorar la absorción y disolución de los compuestos clasificados como BCS Clase II. Por lo tanto, la biodisponibilidad de los fármacos se puede mejorar por medio del polímero, sin cambiar la forma de dosificación de los fármacos. El componente bioactivo puede ser fármacos lipófilos. Además, el componente bioactivo puede ser fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos psicotrópicos, fármacos antilipémicos, fármacos antieméticos, o una combinación de los mismos. Según otras realizaciones de la divulgación, el componente bioactivo puede ser un derivado de ácido salicílico, derivado de ácido propiónico, derivado de ácido fenilacético, derivado de ácido indolacético, derivado de oxicam, o derivado de pirazalona, tal como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fluprofeno, fenbufeno, tolmetina sódica, zomepirac, sulindac, indometacina, ácido mefenámico, meclofenamato, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, clorciclizina, difenhidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptadina, bromodifenhidramina, fenindamina, pirlamina, azatadina, acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, carbinoxamina, desloratadina, loratadina, feniramina,

tonzilamina, mizolastina, terfenadina, clofedanol, caramifen, dextrometorfan, codeina, hidrocodona, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, guaifenesina, guayacolsulfonato, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, acetaminofén, fenacetina, ácido acetilsalicílico, aripiprazol, fenofibrato, aprepitant, nevirapina, gliburida, sorafenib, vemurafenib, telaprevir, o una combinación de los mismos

- 5 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la divulgación más completamente sin limitar el alcance, ya que numerosas modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en este arte.

Ejemplo de preparación 1

10 Primero, se dispuso el acetato de polivinilo (PVAc) con un grado de esterificación del 20% (que tenía un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 10,000-12,000) (1 eq) en una botella de reacción, y luego se secó al vacío a 60 °C, durante 24 horas. A continuación, el acetato de polivinilo se disolvió en dimetilacetamida (DMAc), y luego se agitó y se calentó a 80°C, durante 2 horas. A continuación, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en la botella de reacción (0.01 eq). Después de agitar durante 10 minutos, la botella de reacción se colocó en un tanque de baño de agua a temperatura ambiente, y luego se adicionó anhídrido acético (0.2 eq) lentamente en la botella de reacción. Después de que se completa la adición de anhídrido acético, se adicionó trietilamina (0.22 eq) en la botella de reacción a temperatura ambiente y se agitó a 40 °C, durante 16 h. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, se le adicionó una cantidad sustancial de éter etílico en la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. La etapa anterior se repitió dos veces más, y luego el precipitado se secó al vacío, obteniéndose acetato de polivinilo (sólido blanco). A continuación, se midió el espectro ¹H-RMN del compuesto obtenido, y se determinó el grado de esterificación del acetato de polivinilo (según las integraciones de área del pico -CH₃ (δ = 2.0-1.8) y el pico -CH₂ (δ = 1.2-1.8). El resultado se muestra en la tabla 1.

Ejemplo de preparación 2

25 El ejemplo de preparación 2 se realizó de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 excepto que se sustituyeron 0.01 eq de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) con 0.02 eq de 4-dimetilaminopiridina, se sustituyeron 0.2 eq de anhídrido acético con 0.4 eq de anhídrido acético, y se sustituyeron 0.22 eq de trimetilamina con 0.44 eq de trimetilamina. A continuación, se determinó el grado de esterificación del acetato de polivinilo obtenido del ejemplo de preparación 2, y el resultado se mostró en la tabla 1.

Ejemplo de preparación 3

30 El ejemplo de preparación 3 se realizó de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 excepto que se sustituyeron 0.01 eq de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) con 0.03 eq de 4-dimetilaminopiridina, se sustituyeron 0.2 eq de anhídrido acético con 0.6 eq de anhídrido acético, y se sustituyeron 0.22 eq de trimetilamina con 0.66 eq de trimetilamina. A continuación, se determinó el grado de esterificación del acetato de polivinilo obtenido del ejemplo de preparación 3, y el resultado se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

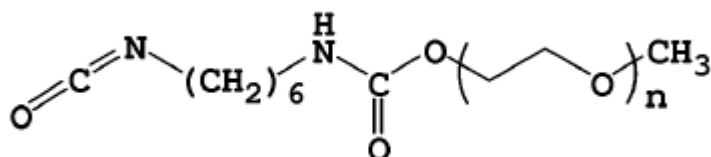
	componentes (eq)				esterificación
	acetato de polivinilo (grado de esterificación 20%)	anhídrido acético	DMAP	trietilamina	Grado de acetato de polivinilo (%)
Ejemplo de preparación 1	1	0.2	0.01	0.22	36
Ejemplo de preparación 2	1	0.4	0.02	0.44	62
Ejemplo de preparación 3	1	0.6	0.03	0.66	77

35

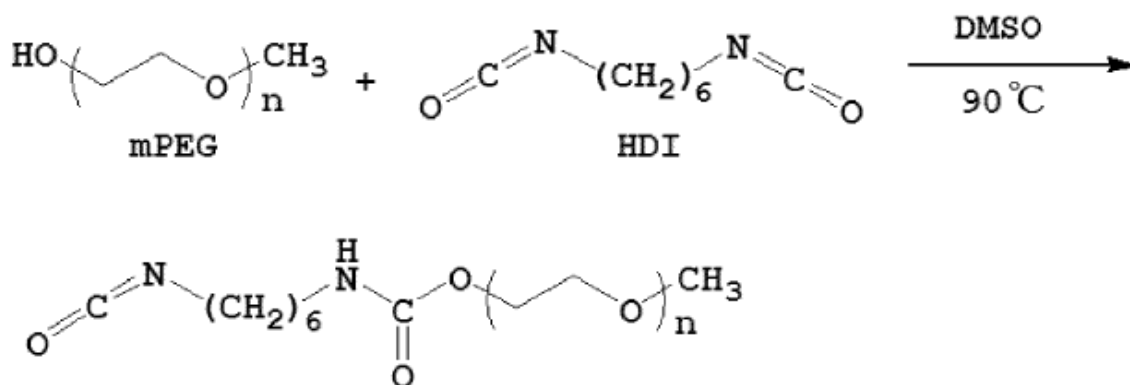
Ejemplo de preparación 4

40 Se adicionaron 19.0 g de metoxipoliethylenglicol (que tenía un peso molecular promedio en peso de 1900) a una botella de reacción, y luego se secaron en un horno de vacío a 100°C, durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 47.9 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en la botella de reacción en atmósfera de nitrógeno, y se calentó a 60-70°C para forzar que el metoxipoliethylenglicol se disuelva completamente en DMSO. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 1.5 g de diisocianato de hexametileno (HDI) a la botella

de reacción, y se calentaron a 90°C para reaccionar sin la adición de catalizador. A continuación, la reacción se terminó después de verificar el peso molecular promedio en peso del producto mediante cromatografía de permeación en gel, obteniendo prepolímero de metoxi polietilenglicol activo (1) (con una estructura de



- 5 (n > 1)) (que tiene un peso molecular promedio en peso de 1700-2200). La ruta de síntesis de la reacción anterior fue la siguiente:



Ejemplo de preparación 5:

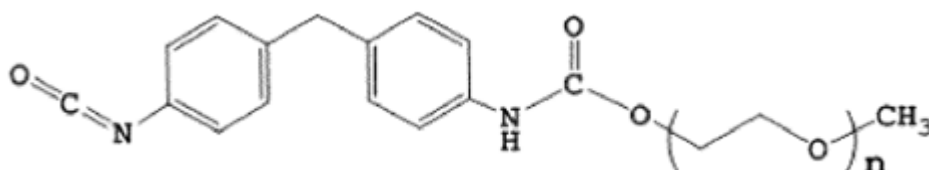
- 10 El ejemplo de preparación 5 se realizó de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 excepto que se sustituyeron 19.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de 1900) con 20.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de 2000), obteniendo prepolímero de metoxipolietilenglicol activo (2).

Ejemplo de preparación 6:

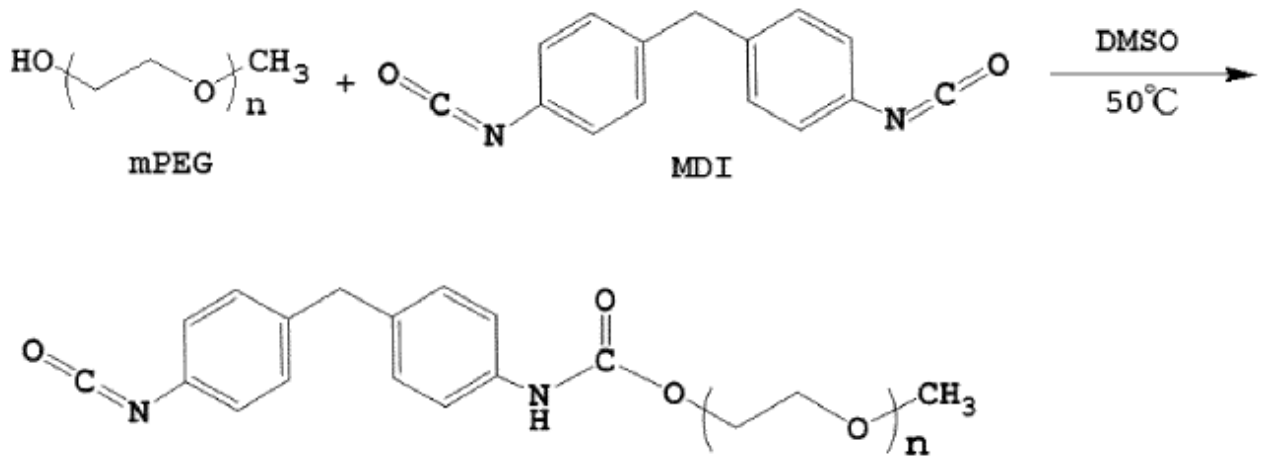
- 15 El ejemplo de preparación 6 se realizó de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 excepto que se sustituyeron 19.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de 1900) con 25.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de 5000), obteniendo prepolímero de metoxi polietilenglicol activo (3).

Ejemplo de preparación 7:

- 20 Se adicionaron 25.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso 2000) a una botella de reacción, y se secaron en un horno de vacío a 100 °C, durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 53 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en la botella de reacción en atmósfera de nitrógeno, y se calentó a 60-70 °C para forzar que el metoxipolietilenglicol se disuelva completamente en DMSO. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 2.8 g de diisocianato de difenilmetileno (MDI) en la botella de reacción, y se calentaron a 50 °C para reaccionar sin la adición de catalizador. A continuación, la reacción se terminó después de verificar el peso molecular promedio en peso del producto mediante cromatografía de permeación en gel, obteniendo prepolímero de metoxi polietilenglicol activo (4) (con una estructura de

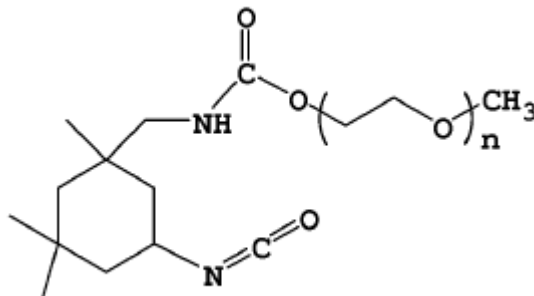


($n > 1$) (que tiene un peso molecular promedio en peso de 1700-2200). La ruta de síntesis de la reacción anterior fue la siguiente:

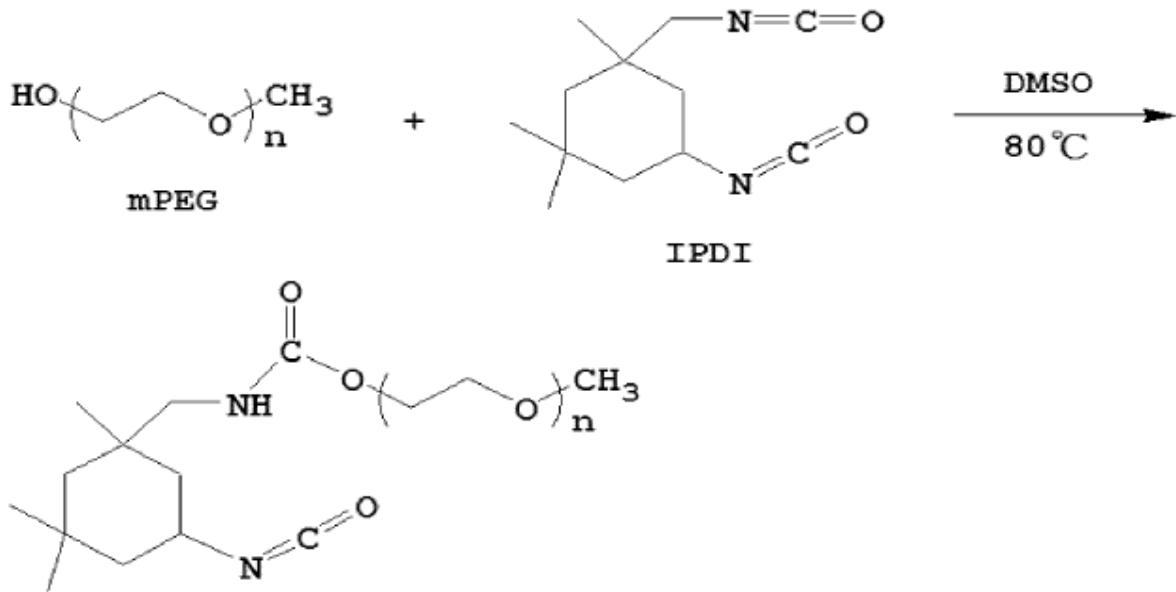


Ejemplo de preparación 8:

- 5 Se adicionaron 190 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso 2000) a una botella de reacción, y se secaron en un horno de vacío a 100 °C, durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 490 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en la botella de reacción en atmósfera de nitrógeno, y se calentó a 60-70°C para forzar que el metoxipolietilenglicol se disuelva completamente en DMSO. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 20 g de diisocianato de isoforona (IPDI) en la botella de reacción, y se calentaron a 80°C para reaccionar sin la adición de catalizador. A continuación, la reacción se terminó después de comprobar el peso molecular promedio en peso del producto mediante cromatografía de permeación en gel, obteniendo prepolímero de metoxi polietilenglicol activo (5) (con una estructura de
- 10



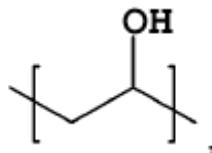
- 15 ($n > 1$) (que tiene un peso molecular promedio en peso de 1700-2200). La ruta de síntesis de la reacción anterior fue la siguiente:



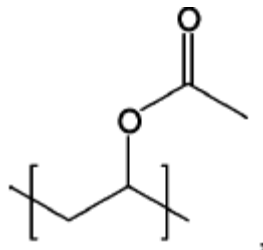
Preparación de alcohol polivinílico modificado

Ejemplo 1

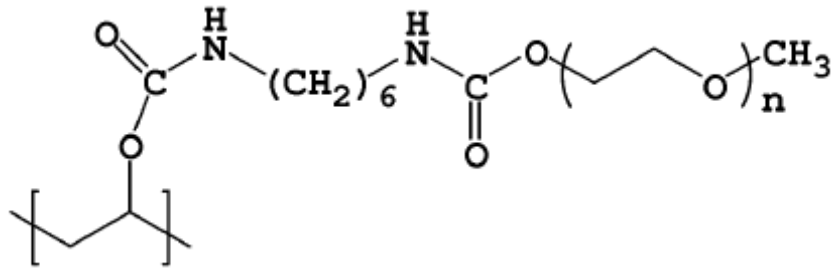
- 5 El prepolímero metoxipoli(etilenglicol) (1) (preparado según el ejemplo de preparación 4, y la cantidad de prepolímero de metoxipoli(etilenglicol) (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900) y diisocianato de hexametileno (HDI) se muestran en la tabla 2), se adicionaron 15.8 g de acetato de polivinilo (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000) (que tiene un grado de esterificación del 20%) y 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en una botella de reacción. Después de agitar uniformemente, la botella de reacción se calentó a 90 °C. Después de reaccionar durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico a la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se extrajo usando diclorometano como solvente de extracción, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (1) (teniendo la unidad de repetición A
- 10



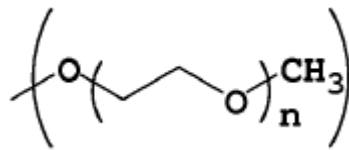
- 15 la unidad de repetición B



y la unidad de repetición C



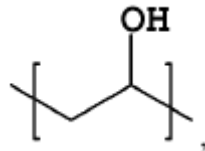
(n > 1 y la unidad estructural



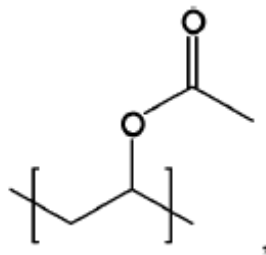
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 2

10 El ejemplo 2 se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se usaron las cantidades de metoxipolietilenglicol y diisocianato de hexametileno (HDI) de preparación del prepolímero de metoxipolietilenglicol (1) mostrado en la tabla 2 en lugar de los descritos en el ejemplo 1, se sustituyeron 15.8 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) con 86.2 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%), y 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) sustituido con 713 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obteniéndose alcohol polivinílico modificado (2) (que tiene la unidad de repetición A

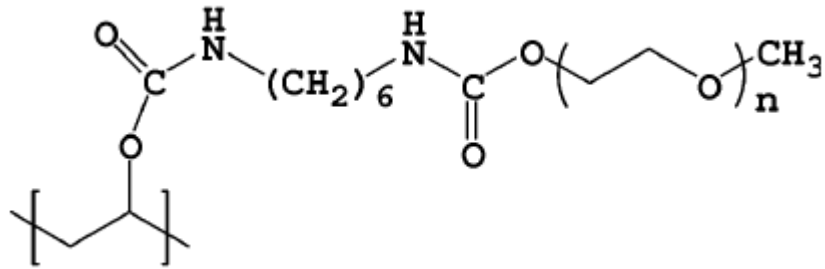


la unidad de repetición B

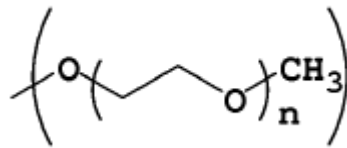


15

y la unidad de repetición C



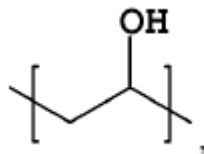
($n > 1$ y la unidad estructural



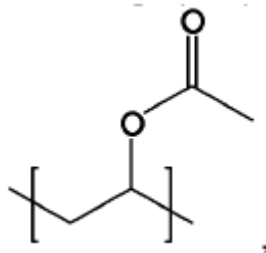
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 3

10 El ejemplo 3 se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron las cantidades de metoxipolietilenglicol y diisocianato de hexametileno (HDI) que se usa para la preparación del prepólímero de metoxipolietilenglicol (1) mostrado en la tabla 2 en lugar de los descritos en el ejemplo 1, se sustituyeron 15.8 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) con 137.9 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%), y se sustituyeron 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) con 716 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obteniéndose alcohol polivinílico modificado (3) (teniendo la unidad de repetición A

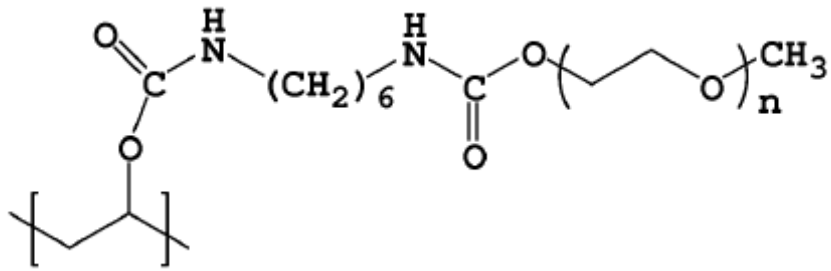


la unidad de repetición B

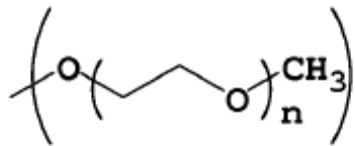


15

y la unidad de repetición C



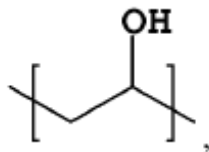
(n > 1 y la unidad estructural



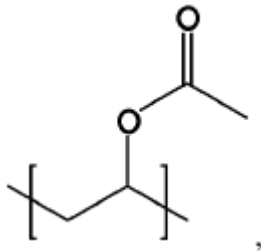
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 4

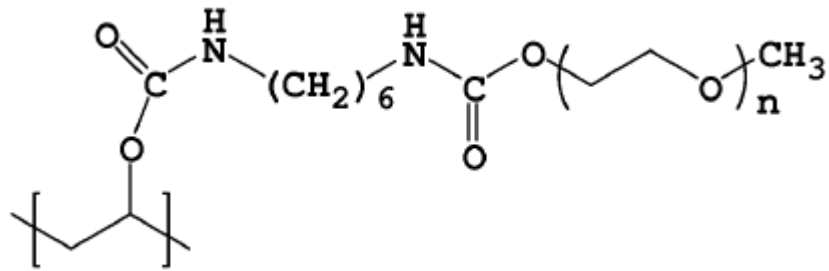
10 El ejemplo 4 se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron las cantidades de metoxipolietilenglicol y diisocianato de hexametileno (HDI) que se usa para la preparación del prepolímero de metoxipolietilenglicol (1) mostrado en la tabla 2 en lugar de los descritos en el ejemplo 1, se sustituyeron 15.8 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) con 46 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) y se sustituyeron 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) con 611 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obteniéndose alcohol polivinílico modificado (4) (teniendo la unidad de repetición A



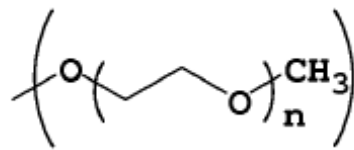
la unidad de repetición B



15 y la unidad de repetición C



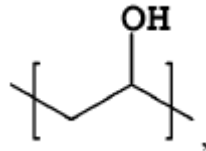
(n > 1 y la unidad estructural



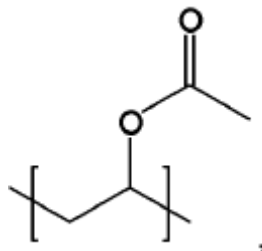
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 5

10 El ejemplo 5 se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se usaron las cantidades de metoxipolietilenglicol y diisocianato de hexametileno (HDI) de preparación del prepolímero de metoxipolietilenglicol (1) mostrado en la tabla 2 en lugar de los descritos en el ejemplo 1, se sustituyeron 15.8 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) con 124.1 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%), y se sustituyeron 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) con 847 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obteniéndose alcohol polivinílico modificado (5) (teniendo la unidad de repetición A

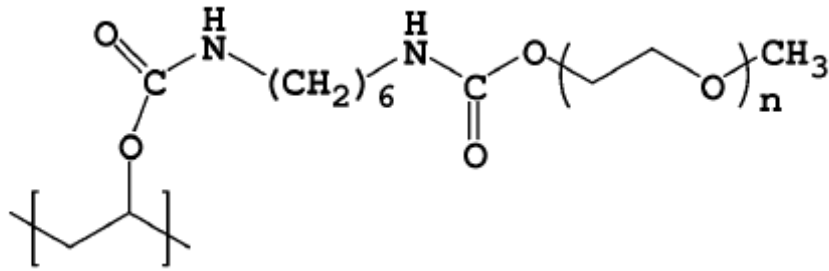


la unidad de repetición B

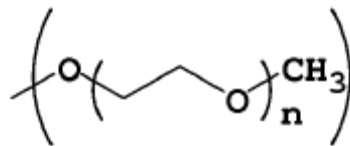


15

y la unidad de repetición C



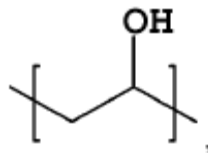
(n > 1 y la unidad estructural



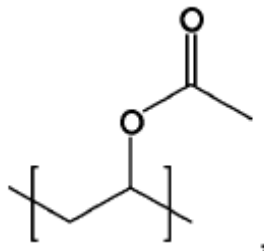
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 6

10 El ejemplo 6 se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron las cantidades de metoxipolietilenglicol y diisocianato de hexametileno (HDI) para la preparación del prepolímero metoxipolietilenglicol (1) que se muestra en la tabla 2 en lugar de las descritas en el ejemplo 1, se sustituyeron 15.8 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) con 137.9 g de acetato de polivinilo (PVAc) (que tiene un grado de esterificación del 20%) y se sustituyen 170 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) con 716 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obteniéndose alcohol polivinílico modificado (6) (teniendo la unidad de repetición A

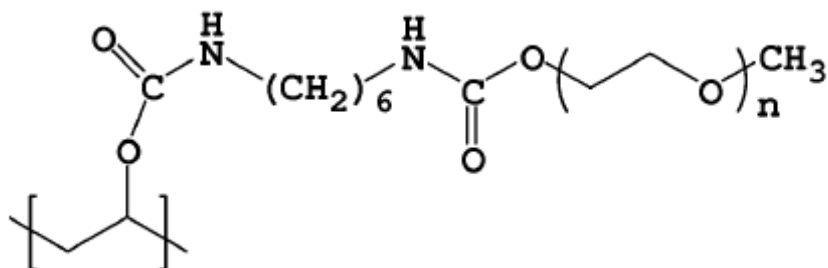


la unidad de repetición B

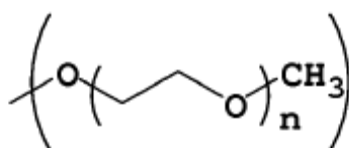


15

y la unidad de repetición C



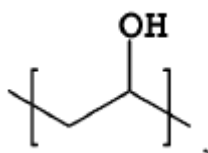
(n > 1 y la unidad estructural



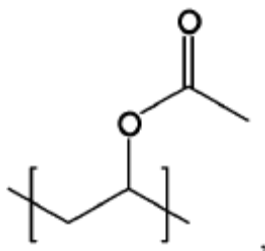
5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Ejemplo 7

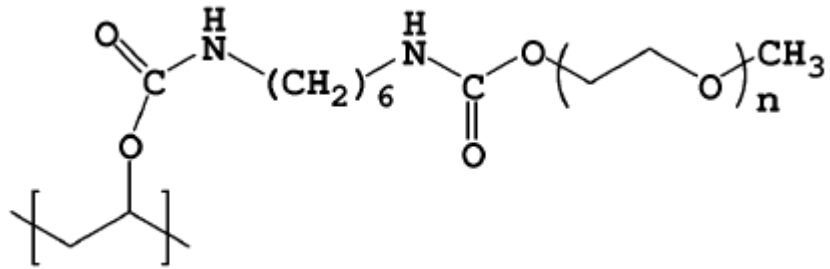
10 Se adicionaron el prepolímero de metoxipolietilenglicol (2) (preparado según el ejemplo de preparación 5, y la cantidad de prepolímero de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2000) y diisocianato de hexametileno (HDI) se muestran en la tabla 2), 86.2 g de acetato de polivinilo (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000) (que tenía un grado de esterificación del 20%) y 740 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en una botella de reacción. Después de agitar uniformemente, la botella de reacción se calentó a 90 °C. Después de reaccionar durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico a la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se extrajo usando diclorometano como el solvente de extracción, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (7) (teniendo la unidad de repetición A



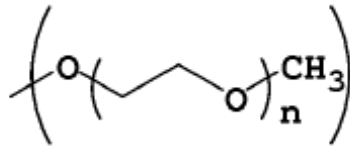
la unidad de repetición B



20 y la unidad de repetición C



(n > 1 y la unidad estructural

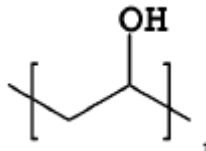


5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2000), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

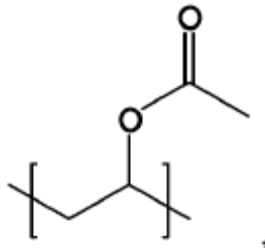
Ejemplo 8

10 Se adicionaron el prepolímero metoxipolietilenglicol (3) (preparado según el ejemplo de preparación 6, y la cantidad de prepolímero de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000) y diisocianato de hexametileno (HDI) se muestran en la tabla 2), 78.6 g de acetato de polivinilo (con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000) (que tenía un grado de esterificación del 20%), y 485 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en una botella de reacción. Después de agitar uniformemente, la botella de reacción se calentó a 90 °C. Después de reaccionar durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico a la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se extrajo usando diclorometano como solvente de extracción, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (8) (teniendo la unidad de repetición A

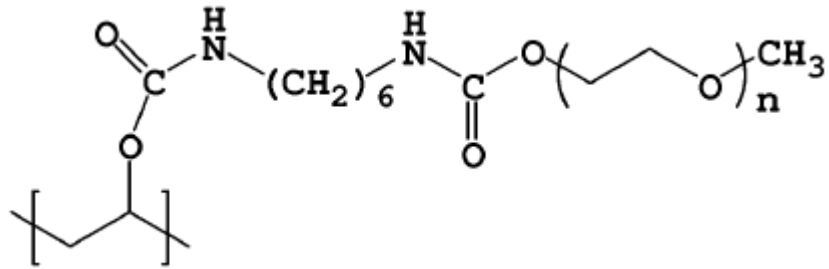
15



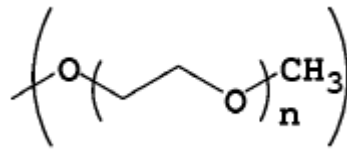
la unidad de repetición B



20 y la unidad de repetición C



(n > 1 y la unidad estructural



5 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

Tabla 2

	peso molecular promedio en peso de metoxi polietilenglicol	grado de esterificación 20% de acetato de polivinilo (g)	metoxipolietilenglicol (g)	HDI (mL)	Solvente (mL)
Alcohol polivinílico modificado (1)	1900	15.8	57	4.5	170/DMSO
Alcohol polivinílico modificado (2)	1900	86.2	250	19	713/DMSO
Alcohol polivinílico modificado (3)	1900	137.9	200	17.2	716/DMSO
Alcohol polivinílico modificado (4)	1900	46	200	15.7	611/DMSO
Alcohol polivinílico modificado (5)	1900	124.1	180	13.6	847/DMAc
Alcohol polivinílico modificado (6)	1900	137.9	200	17.2	716/DMAc
Alcohol polivinílico modificado (7)	2000	86.2	263	19	740/DMSO
Alcohol polivinílico modificado (8)	5000	78.6	150	4.33	485/DMSO

5 A continuación, se midieron los espectros de $^1\text{H-RMN}$ del alcohol polivinílico modificado (1)-(8), y se determinó la proporción de injerto de metoxi polietilenglicol (según la proporción equivalente entre la unidad de repetición C y todas las unidades de repetición (esto es, unidades de repetición A, B, y C) y se muestran en la tabla 3. Los equivalentes de las unidades de repetición A, B y C se determinaron midiendo la integración del área de la señal de hidrógeno (la señal ($\delta = 1.2-1.8$) fue del pico $-\text{CH}_2$ de unidades de repetición A, B y C; la señal ($\delta = 1.8-2.0$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición B; la señal ($\delta = 3.23$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición C; la señal ($\delta = 3.55-4.1$) fue del pico $-\text{CH}$ de unidad de repetición A, y la señal ($\delta = 4.2-5.2$) fue del pico $-\text{OH}$ de la unidad de repetición A y el pico $-\text{CH}$ de la unidad de repetición B). Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B y C se muestran en la tabla 3. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B y C se midieron a través de la proporción de injerto de metoxi polietilenglicol (según las integraciones de área del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición C) y el peso molecular promedio en peso del alcohol polivinílico modificado.

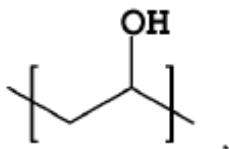
Tabla 3

	porcentaje en peso de la unidad de repetición A (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición B (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición C (% en peso)	proporción de injerto de la unidad estructural de metoxi polietilenglicol (%)
Alcohol polivinílico modificado (1)	22	12	66	4.6
Alcohol polivinílico modificado (2)	24	12	64	4.2
Alcohol polivinílico modificado (3)	39	20	41	1.7
Alcohol polivinílico modificado (4)	20	10	70	5.4
Alcohol polivinílico modificado (5)	39	20	41	1.7
Alcohol polivinílico modificado (6)	41	21	38	1.5
Alcohol polivinílico modificado (7)	24	12	64	4.0
Alcohol polivinílico modificado (8)	48	24	29	0.4

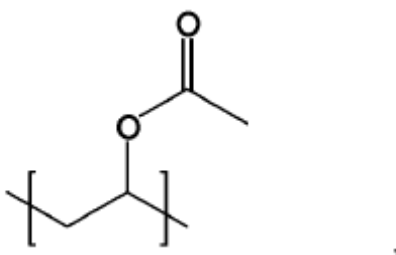
Ejemplo 9

15 El alcohol polivinílico modificado (1) se sometió adicionalmente a una esterificación en las siguientes etapas: se adicionaron 60 g de alcohol polivinílico modificado (1) (preparado por el ejemplo 1) y 470 mL de dimetilacetamida (DMAC) en una botella de reacción. A continuación, la botella de reacción se agitó y se calentó a 80°C , durante 2 horas. Después el alcohol polivinílico modificado (1) se disolvió en dimetilacetamida (DMAC) uniformemente, la botella de reacción se enfrió a $30-35^\circ\text{C}$, y luego se adicionaron 0.51 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a la botella de reacción. Después de agitar durante 10 minutos, la botella de reacción se colocó en un tanque de baño de agua a temperatura ambiente, y luego se adicionaron 7.9 mL de anhídrido acético a la botella de reacción lentamente. Después de que se completó la adición de anhídrido acético, se adicionaron 12.8 mL de trietilamina a la botella de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar a 40°C , durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico en la botella de reacción. Después

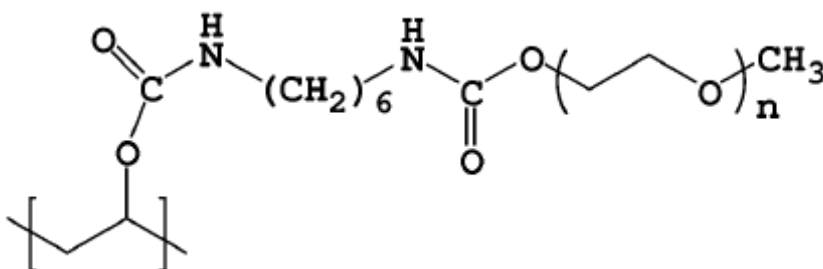
de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se sometió a una purificación de diálisis, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (9) (teniendo la unidad de repetición A



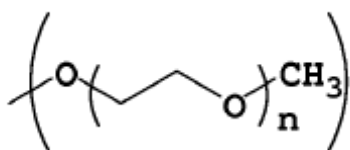
5 la unidad de repetición B



y la unidad de repetición C



(n > 1 y la unidad estructural



10 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria). Las cantidades de componentes de la esterificación anterior se muestran en la tabla 4.

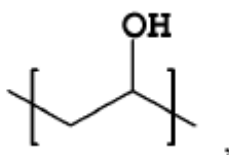
Ejemplo 10

15 El alcohol polivinílico modificado (2) se sometió adicionalmente a una esterificación en las siguientes etapas: se adicionaron 60 g de alcohol polivinílico modificado (preparado mediante el ejemplo 1) y 741 mL de dimetilacetamida (DMAC) en una botella de reacción. A continuación, la botella de reacción se agitó y se calentó a 80°C, durante 2 horas. Después de que el alcohol polivinílico modificado (1) se disolvió en dimetilacetamida (DMAC) uniformemente,

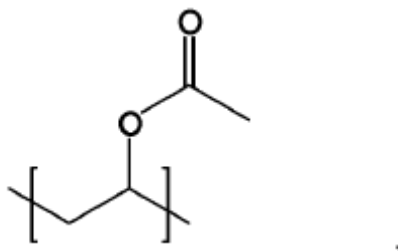
20 la botella de reacción se enfrió a 30-35, y luego se adicionaron 1.3 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a la botella de reacción. Después de agitar durante 10 minutos, la botella de reacción se colocó en un tanque de baño de agua a temperatura ambiente, y luego se adicionaron lentamente 20.0 mL de anhídrido acético a la botella de reacción. Después de que se completó la adición de anhídrido acético, se adicionaron 32.5 mL de trietilamina en la botella de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar a 40°C, durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico en la botella de reacción. Después

25 de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un

horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se sometió a una purificación de diálisis, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (10) (teniendo la unidad de repetición A

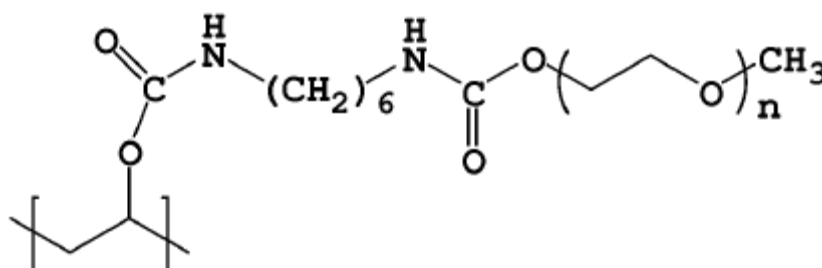


la unidad de repetición B

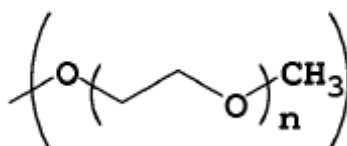


5

y la unidad de repetición C



(n > 1 y la unidad estructural



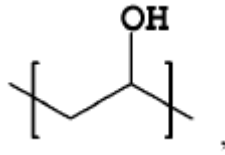
10 que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria). Las cantidades de componentes de la esterificación anterior se muestran en la tabla 4.

Ejemplo 11

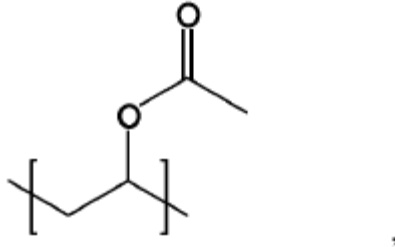
15 El alcohol polivinílico modificado (2) se sometió adicionalmente a una esterificación en las siguientes etapas: se adicionaron 60 g de alcohol polivinílico modificado (preparado mediante el ejemplo 1) y 912 mL de dimetilacetamida (DMAC) en una botella de reacción. A continuación, la botella de reacción se agitó y se calentó a 80°C, durante 2 horas. Después de que el alcohol polivinílico modificado (1) se disolvió en dimetilacetamida (DMAC) uniformemente, la botella de reacción se enfrió a 30-35, y luego se adicionaron 1.94 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a la botella de reacción. Después de agitar durante 10 minutos, la botella de reacción se colocó en un tanque de baño de agua a temperatura ambiente, y luego se adicionaron lentamente 30.0 mL de anhídrido acético a la botella de reacción. Después de que se completó la adición de anhídrido acético, se adicionaron 48.7 mL de trietilamina en la botella de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar a 40°C, durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico en la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un

20

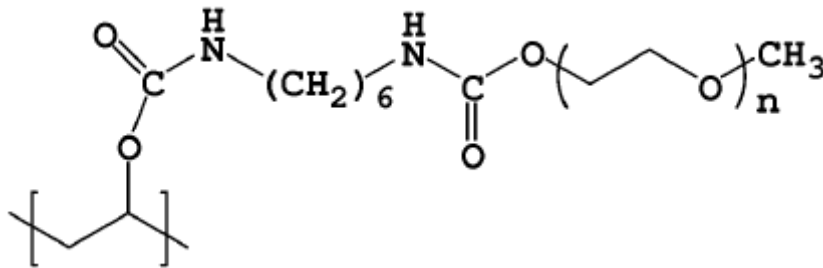
25 horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se sometió a una purificación de diálisis, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (11) (teniendo la unidad de repetición A



la unidad de repetición B

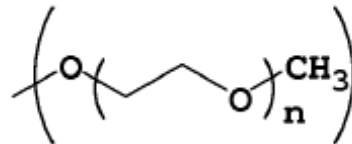


y la unidad de repetición C



5

(n > 1 y la unidad estructural



10

que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria). Las cantidades de componentes de la esterificación anterior se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

	alcohol polivinílico modificado (g)	anhídrido acético (mL)	4-dimetilaminopiridina (g)	Trietilamina (mL)	Dimetilacetamida (DMAC) (mL)
Alcohol polivinílico modificado (9)	Alcohol polivinílico modificado (1)/60g	7.9	0.51	12.8	470
Alcohol polivinílico modificado (10)	Alcohol polivinílico modificado (2)/60g	20	1.3	32.5	741

	alcohol polivinílico modificado (g)	anhídrido acético (mL)	4-dimetilaminopiridina (g)	Trietilamina (mL)	Dimetilacetamida (DMAC) (mL)
Alcohol polivinílico modificado (11)	Alcohol polivinílico modificado (2)/60g	30	1.94	48.7	912

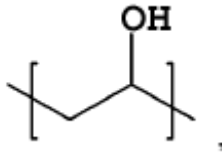
- 5 A continuación, se midieron los espectros de ^1H -RMN de alcohol polivinílico modificado (9)-(11), y se determinaron los grados de esterificación del alcohol polivinílico modificado (9)-(11) (según la proporción equivalente entre la unidad de repetición B y todas las unidades de repetición (esto es, unidades de repetición A, B y C) y se muestran en la tabla 5. Los equivalentes de las unidades de repetición A, B y C se determinaron midiendo la integración del área de señal de hidrógeno (la señal ($\delta = 1.2-1.8$) fue del pico $-\text{CH}_2$ de unidades de repetición A, B y C; la señal ($\delta = 1.8-2.0$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición B; la señal ($\delta = 3.2$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición C.
- 10 La proporción de injerto de la unidad estructural hidrófila se determinó mediante la integración del área de señal de hidrógeno ($\delta = 3.2$) de la unidad de repetición C, y el grado de esterificación del alcohol polivinílico modificado se determinó mediante la integración del área de señal de hidrógeno ($\delta = 1.8-2.0$) de la unidad de repetición B. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B y C se muestran en la tabla 5. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B y C se midieron a través de la proporción de injerto de la unidad estructural hidrófila,
- 15 grado de esterificación y el peso molecular promedio en peso del alcohol polivinílico modificado (9)-(11).

Tabla 5

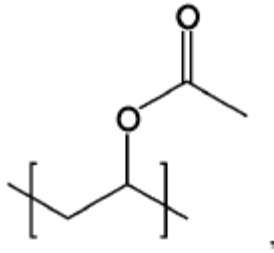
	porcentaje en peso de la unidad de repetición A (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición B (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición C (% en peso)	grado de esterificación (%)
Alcohol polivinílico modificado (9)	15	22	62	40
Alcohol polivinílico modificado (10)	12	40	49	61
Alcohol polivinílico modificado (11)	5	52	43	82

Ejemplo 12

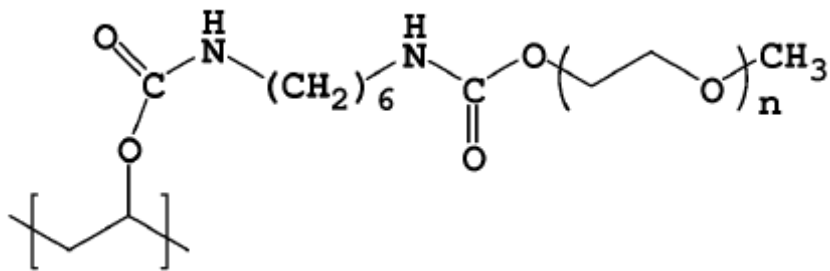
- 20 La unidad estructural hidrófoba se introdujo en el alcohol polivinílico modificado (3) mediante las siguientes etapas: se adicionaron 50 g de alcohol polivinílico modificado (3) (preparado a partir del ejemplo 3) y 256 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) en una botella de reacción. A continuación, la botella de reacción se calentó a 100°C y luego se agitó durante 2 horas, dando como resultado que el alcohol polivinílico modificado (3) se disolviera en DMSO uniformemente. A continuación, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se
- 25 adicionaron 6.2 mL de isocianato de fenilo a la botella de reacción. Después de agitar, la botella de reacción se calentó a 90°C , durante 22 h. A continuación, el resultado se sometió a una purificación por precipitación (con éter etílico) y a una purificación de diálisis, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (12) (teniendo la unidad de repetición A



la unidad de repetición B

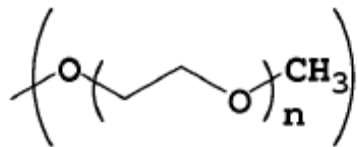


la unidad de repetición C

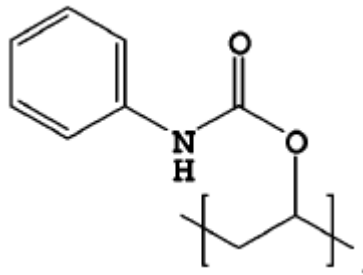


5

($n > 1$ y la unidad estructural



que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), y una unidad de repetición D

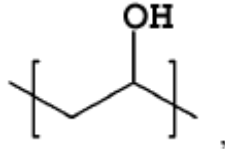


10 en la que las unidades de repetición A, B, C y D están dispuestas de forma aleatoria). Las cantidades de componentes de la esterificación anterior se muestran en la tabla 6.

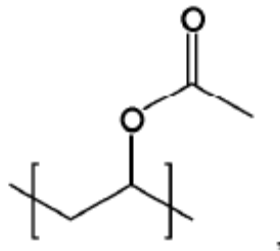
Ejemplo 13

La unidad estructural hidrófoba se introdujo en el alcohol polivinílico modificado (3) siguiendo las etapas: se adicionaron 50 g de alcohol polivinílico modificado (preparado a partir del ejemplo 3) y 257 mL de dimetilsulfóxido

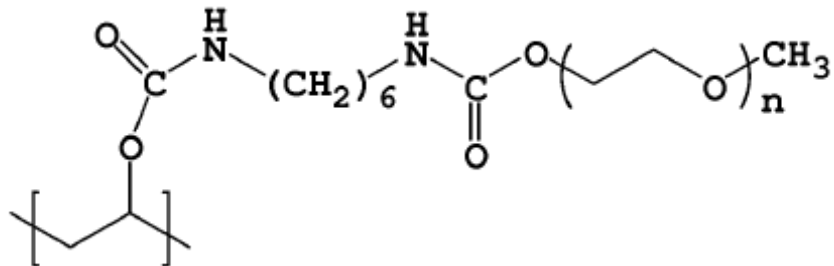
- 5 (DMSO) en una botella de reacción. A continuación, la botella de reacción se calentó a 100°C y luego se agitó durante 2 horas, dando como resultado que el alcohol polivinílico modificado (3) se disolviera en DMSO uniformemente. A continuación, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se adicionaron 8.2 mL de isocianato de naftilo a la botella de reacción. Después de agitar, la botella de reacción se calentó a 90 °C, durante 22 h. A continuación, el resultado se sometió a una purificación por precipitación (con éter etílico) y a una purificación de diálisis, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (13) (teniendo la unidad de repetición A



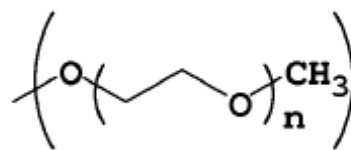
la unidad de repetición B



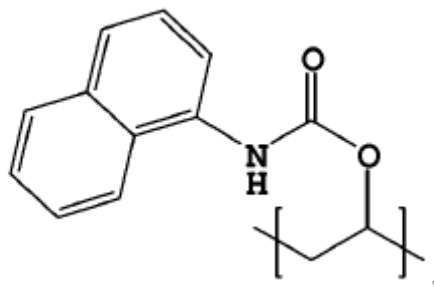
- 10 la unidad de repetición C



(n > 1 y la unidad estructural



que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), y una unidad de repetición D



- 15

en la que las unidades de repetición A, B, C y D están dispuestas de forma aleatoria). Las cantidades de componentes de la esterificación anterior se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

	Alcohol polivinílico modificado	aril isocianato	dimetilsulfóxido (mL)
Alcohol polivinílico modificado (12)	alcohol polivinílico modificado (4)/50g	fenil isocianato /6.2mL	256
Alcohol polivinílico modificado (13)	alcohol polivinílico modificado (4)/50g	naftil isocianato/8.2mL	257

- 5 A continuación, se midieron los espectros de ¹H-RMN de alcohol polivinílico modificado (12)-(13), y se determinó la proporción de injerto de unidad estructural hidrófoba (esto es, grupo isocianato de N-fenilo o grupo isocianato de N-naftilo) de alcohol polivinílico modificado (12)-(13) (según la proporción equivalente entre la unidad de repetición D y todas las unidades de repetición (esto es, las unidades de repetición A, B, C y D) y se muestran en la tabla 7). Los equivalentes de las unidades de repetición A, B, C y D se determinaron midiendo la integración del área de la señal de hidrógeno (la señal ($\delta = 1.2-1.8$) fue del pico -CH₂ de unidades de repetición A, B y C; la señal ($\delta = 1.8-2.0$) fue del pico -CH₃ de unidad de repetición B; la señal ($\delta = 3.23$) fue del pico -CH₃ de unidad de repetición C; la señal ($\delta = 3.55-4.1$) fue del pico -CH de unidad de repetición A; la señal ($\delta = 4.2-5.2$) fue del pico -OH de la unidad de repetición A y el pico -CH de la unidad de repetición B, y la señal ($\delta = 7.0-8.5$) fue del pico de hidrógeno del grupo arilo de la unidad de repetición D. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B, C y D se muestran en la tabla 7. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B, C y D se midieron a través de la proporción de injerto de la unidad estructural hidrófila, el grado de esterificación, la proporción de injerto de la unidad estructural hidrófoba y el peso molecular promedio en peso del alcohol polivinílico modificado (12)-(13).

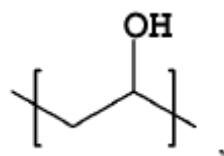
Tabla 7

	porcentaje en peso de la unidad de repetición A (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición B (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición C (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición D (% en peso)	proporción de injerto de la unidad estructural hidrófoba (%)
Alcohol polivinílico modificado (12)	31	18	36	15	9
Alcohol polivinílico modificado (13)	33	18	36	13	6

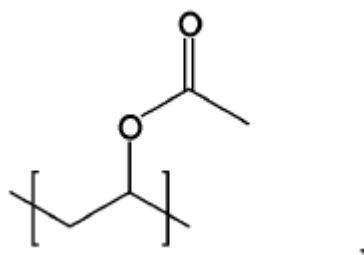
20 Ejemplo 14

- Prepolímero de metoxipolietilenglicol (4) (preparado según el ejemplo de preparación 7, y los componentes de preparación del prepolímero de metoxipolietilenglicol (4) que incluye 200.0 g de metoxipolietilenglicol (con un peso molecular promedio en peso de 1900), 23.7 g de diisocianato de difenilmetileno (MDI), 68.9 g de acetato de polivinilo (PVAc) (con un grado de esterificación del 20% y un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000), y 620 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) se adicionan a una botella de reacción. Después de agitar uniformemente, la botella de reacción se calentó a 60 °C.

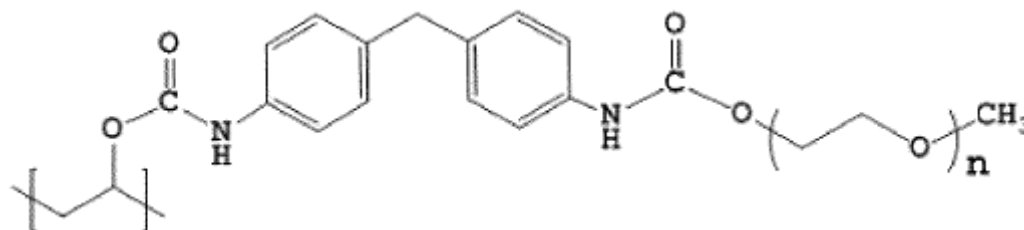
- Después de reaccionar durante 16 horas, la botella de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una cantidad sustancial de éter etílico a la botella de reacción. Después de agitar durante 1 hora y luego en reposo, se recogió el precipitado. A continuación, el precipitado se secó en un horno de vacío a 80 °C. A continuación, el resultado se purificó por ultrafiltración, obteniéndose el alcohol polivinílico modificado (14) (teniendo la unidad de repetición A



la unidad de repetición B

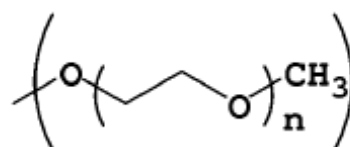


y la unidad de repetición C



5

($n > 1$ y la unidad estructural



que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1900), en el que las unidades de repetición A, B y C están dispuestas de forma aleatoria).

10 A continuación, se midió el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del alcohol polivinílico modificado (14) y se determinó el grado de esterificación del alcohol polivinílico modificado (14) (según la proporción equivalente entre la unidad de repetición B y todas las unidades de repetición (esto es, unidades de repetición A, B y C) y se muestran en la tabla 8.

15 Los equivalentes de las unidades de repetición A, B y C se determinaron midiendo la integración del área de la señal de hidrógeno (la señal ($\delta = 1.2-1.8$) fue del pico $-\text{CH}_2$ de unidades de repetición A, B y C; la señal ($\delta = 1.8-2.0$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición B; la señal ($\delta = 3.3$) fue del pico $-\text{CH}_3$ de la unidad de repetición C. Los porcentajes en peso de las unidades de repetición A, B y C se muestran en la tabla 8. La proporción de injerto de la

unidad estructural hidrófila del alcohol polivinílico modificado se determinó mediante la integración del área de señal de hidrógeno ($\delta = 3.2$) de la unidad de repetición C, y se determinó el grado de esterificación del alcohol polivinílico modificado a través de la integración del área de señal de hidrógeno ($\delta = 1.8-2.0$) de la unidad de repetición B. Los

20 porcentajes en peso de unidades de repetición A, B y C se midieron a través de la proporción de injerto de la unidad estructural hidrófila, el grado de esterificación y el peso molecular promedio en peso del alcohol polivinílico modificado (14).

Tabla 8

	porcentaje en peso de la unidad de repetición A (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición B (% en peso)	porcentaje en peso de la unidad de repetición C (% en peso)	proporción de injerto de la unidad estructural hidrófoba (%)
Alcohol polivinílico modificado (14)	45	22	33	1.2

Análisis para alcohol polivinílico modificado: concentración micelar crítica (CMC)

Ejemplo 15

- 5 Se determinó la concentración micelar crítica del alcohol polivinílico modificado. Los procedimientos de prueba se describen a continuación: en primer lugar, se disolvió pireno en acetona para preparar una solución de acetona que contiene pireno ($1.8 \times 10^{-4} \text{M}$). El alcohol polivinílico modificado (2)-(3) y (9)-(11) se formularon por separado en soluciones acuosas de 2 mg/mL. A continuación, las soluciones acuosas (que contienen el alcohol polivinílico modificado) se dividieron en alícuotas para obtener 15 concentraciones hasta que la concentración alcanzó 6×10^{-5} mg/ml. Cada una de las alícuotas (5 mL) se mezcló uniformemente con 15 μl de solución de acetona que contenía
- 10 pireno ($1.8 \times 10^{-4} \text{M}$). Las mezclas se dejaron reposar en la oscuridad durante 16 horas y luego la acetona se evaporó al vacío. Posteriormente, cada alícuota se analizó mediante un espectrómetro de fluorescencia, se detectó la emisión a una longitud de onda de 339 nm y se escaneó una longitud de onda de excitación del espectro de excitación de 360 a 500 nm. Se registraron las longitudes de onda que mostraron la absorción más fuerte. Según el
- 15 logaritmo de la concentración y la absorción en los espectros de fluorescencia, el punto en el que la absorción comenzó a cambiar indicó la concentración micelar crítica. La tabla 9 muestra la concentración micelar crítica (CMC) de varios materiales micelares.

Tabla 9

	Concentración micelar crítica (mg/mL)
alcohol polivinílico modificado (2)	0.38
alcohol polivinílico modificado (3)	0.31
alcohol polivinílico modificado (9)	0.49
alcohol polivinílico modificado (10)	0.16
alcohol polivinílico modificado (11)	0.10

- 20 Como se muestra en la tabla 9, el polímero de alcohol polivinílico modificado preparado por los ejemplos de la divulgación tiene la capacidad de aparecer una estructura de micelas. El núcleo de la estructura de micelas constituido por los grupos hidrófobos del polímero de alcohol polivinílico modificado puede transportar de manera estable los fármacos hidrófobos.

Solubilidad

25 Ejemplo 16

El alcohol polivinílico modificado (1)-(3), (5), (7)-(8) y (10)-(13) de los ejemplos 1-3, 5, 7-8 y 10-13 de la divulgación se adicionaron a diversos disolventes (tales como agua DI, etanol (EtOH), diclorometano (DCM) y dimetilsulfóxido (DMSO)), para preparar una solución al 10% en peso. Se observó el perfil de disolución del alcohol polivinílico modificado, y los resultados se muestran en la tabla 10.

30

Tabla 10

	Solubilidad (10% en peso)			
	Agua DI	DMSO	etanol	DCM
alcohol polivinílico modificado (1)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (2)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (3)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (5)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (7)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (8)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (9)	soluble	soluble	soluble	levemente soluble
alcohol polivinílico modificado (10)	soluble	soluble	soluble	soluble
alcohol polivinílico modificado (11)	soluble	soluble	soluble	soluble
alcohol polivinílico modificado (12)	soluble	soluble	insoluble	insoluble
alcohol polivinílico modificado (13)	levemente soluble	soluble	insoluble	insoluble

5 Como se muestra en la tabla 10, todos los polímeros de alcohol polivinílico modificado de la divulgación son solubles en agua, promoviendo así la liberación del fármaco. Cuando el polímero de alcohol polivinílico modificado tiene un alto grado de esterificación, el polímero de alcohol polivinílico modificado tiene una solubilidad aumentada en etanol y diclorometano. Además, cuando la unidad estructural hidrófoba se introduce en el polímero de alcohol polivinílico modificado, el polímero de alcohol polivinílico modificado tiene una solubilidad reducida en agua.

Ejemplo 17

10 Se adicionaron el alcohol polivinílico modificado (5) preparado a partir del ejemplo 5, polímero de alcohol polivinílico disponible comercialmente (con No. comercial Kollicoat IR com, vendido y fabricado por BASF), y acetato de polivinilo (PVAc) (con un grado de esterificación del 20% y un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000) en agua DI, y se observó el perfil de disolución del alcohol polivinílico modificado. El alcohol polivinílico modificado (5) de la divulgación se disolvió completamente en agua, obteniéndose un líquido clarificado. El polímero de alcohol polivinílico comercialmente disponible (kollicoat IR) se disolvió parcialmente en agua; y, el acetato de polivinilo (PVAc) (con un grado de esterificación del 20% y un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000-12,000) tenía una solubilidad relativamente baja en agua. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Tabla 11

	Tiempo de disolución (1mg/1mL)	Concentración de saturación (en 5mL de H ₂ O)
Alcohol polivinílico modificado (5)	30 s	> 325 mg
kollicoat IR	120 s	125 mg
Acetato de polivinilo (con un grado de esterificación del 20%)	> 10 min	<100 mg

20 Como se muestra en la tabla 11, en comparación con kollicoat IR y acetato de polivinilo (con un grado de esterificación del 20%), el alcohol polivinílico modificado (5) tiene una velocidad de disolución relativamente alta. Por lo tanto, se espera que el alcohol polivinílico modificado tenga una tasa de desintegración relativamente alta y un

inicio de acción rápido en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal humano. Además, debido a la concentración de saturación relativamente alta en comparación con kollicoat IR y acetato de polivinilo (con un grado de esterificación del 20%), el alcohol polivinílico modificado (5) exhibe una característica hidrófila mejorada. Como resultado, una cantidad añadida relativamente alta de alcohol polivinílico modificado (5) que sirve como excipiente se puede disolver todavía en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal humano.

Estabilidad térmica

Ejemplo 18

El alcohol polivinílico modificado (2), (9), (10) y (11) preparado mediante los ejemplos de la divulgación se analizaron mediante el calorímetro de barrido diferencial (DSC) y el analizador termogravimétrico (TGA) para determinar la temperatura de peso pérdida al 5% y la temperatura de degradación térmica (Td). Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12

	temperatura de pérdida de peso a 5% (°C)	temperatura de degradación térmica (°C)
Alcohol polivinílico modificado (2)	285	321 (29%) 430 (66%)
Alcohol polivinílico modificado (9)	290	330 (33%) 434 (62%)
Alcohol polivinílico modificado (10)	308.25	331 (43%) 421 (53%)
Alcohol polivinílico modificado (11)	312.03	337 (44%) 422 (52%)

Como se muestra en la tabla 12, la temperatura de degradación térmica y el punto de fusión del polímero de alcohol polivinílico modificado de la divulgación es superior a la temperatura ambiente (25 °C). Esto significa que el polímero de alcohol polivinílico modificado de la divulgación muestra una alta estabilidad térmica.

Capacidad de peletización

Ejemplo 19

El alcohol polivinílico modificado (1)-(3) y (9) preparado a partir de los ejemplos 1-3 y 9 (que actúa como excipiente) y el excipiente comercialmente disponible (con un No. comercial Kollidon® VA64, vendido y fabricado por BASF) se mezclaron individualmente con fenofibrato (ingrediente farmacéutico activo con baja solubilidad en agua). El comprimido de la mezcla (con 4% en peso de excipiente) se produjo mediante la formación de comprimidos. A continuación, los comprimidos se dispusieron en un analizador de disgregación, y se midió el tiempo de desintegración del comprimido para determinar la capacidad de peletización del excipiente. El resultado se muestra en la figura 1. Como se muestra en la figura 1, el tiempo de desintegración del Kollidon® VA64 es de 13.8 min. El tiempo de desintegración del polímero de alcohol polivinílico modificado de la divulgación fue 1.5-5 veces mayor que el de Kollidon® VA64. Esto significa que el alcohol polivinílico modificado de la divulgación exhibe alta capacidad de peletización, especialmente el alcohol polivinílico modificado (2).

Solubilidad

Ejemplo 20

El alcohol polivinílico modificado (2), (3)-(5) y (8)-(12) preparado a partir de los ejemplos 2, 3-5, 8 y 9-12 (que actúa como un excipiente), el excipiente comercialmente disponible (con un No. comercial Kollidon® VA64, vendido y fabricado por BASF), y el succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMC-AS) se mezclaron individualmente con API (tal como fenofibrato, aprepitant, nevirapina, gliburida, sorafenib, vemurafenib, y telaprevir), donde la proporción en peso entre el ingrediente activo y el excipiente fue de 1:10. La mezcla se disolvió en agua a 25 °C, y luego el resultado se agitó por vibración ultrasónica, logrando así un estado equilibrado. A continuación, la cantidad

del API de la solución se determinó mediante HPLC-UV. El área del pico del API se integró, y los resultados se muestran en la tabla 13.

Tabla 13

	fenofibrato	aprepitant	nevirapina	gliburida	sorafenib	vemurafenib	telaprevir
Alcohol polivinílico modificado (2)	17967	41970	2014715	236939	ND*	ND	ND
Alcohol polivinílico modificado (3)	ND	ND	767947	221127	ND	ND	ND
Alcohol polivinílico modificado (4)	ND	18262	40813	ND	40813	53649	ND
Alcohol polivinílico modificado (5)	6706	0	283184	171559	ND	36508	ND
Alcohol polivinílico modificado (8)	ND	ND	19439	38991	ND	34087	ND
Alcohol polivinílico modificado (9)	27802	52438	1061727	185387	ND	ND	ND
Alcohol polivinílico modificado (10)	160654	68473	344937	21019	116006	384734	6236
Alcohol polivinílico modificado (11)	181767	221752	116006	84357	344937	1005170	8283
Alcohol polivinílico modificado (12)	ND	24924	1623968	202145	30844	131307	ND
Kollidon® VA64	6674	ND	521231	18807	ND	8783	ND
HPMC-AS	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(ND: no detectado)							

- 5 Como se muestra en la tabla 13, todos los polímeros de alcohol polivinílico modificados de la divulgación, que sirven como excipientes, exhiben una alta solubilidad.

Solubilidad para la dispersión sólida

Ejemplo 21

- 10 El alcohol polivinílico modificado (2), (3) y (9) preparado a partir de los ejemplos 2, 3 y 9 (que actúa como excipiente) y succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS) se mezclaron individualmente con API (tal como fenofibrato), en el que la proporción en peso entre el API y el excipiente fue de 1: 2. La mezcla se disolvió en metanol, y luego se sometió a una dispersión sólida para formar un polvo. A continuación, el polvo se disolvió en agua a 25 °C, y luego el resultado se agitó mediante vibración ultrasónica, logrando así un estado equilibrado. A
- 15 continuación, la cantidad del API de la solución se determinó mediante HPLC-UV. El área del pico del API se integró, y los resultados se muestran en la figura 2 (el área del pico del HPMC-AS como referencia comparativa). Como se muestra en la figura 2, el área del pico del polímero de alcohol polivinílico modificado de la divulgación fue aproximadamente 2.5-10 veces mayor que la de HPMC-AS. Esto significa que el alcohol polivinílico modificado de la divulgación exhibe una alta solubilidad para la dispersión sólida, especialmente el alcohol polivinílico modificado (2).

- 20 El alcohol polivinílico modificado (3)-(5), (8) y (9)-(12) preparado a partir de los ejemplos 3-5, 8 y 9-12 (que sirve como excipiente) y succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS) se mezclaron individualmente con un API (tal como aprepitant), en el que la proporción en peso entre el API y el excipiente fue de 1: 1. La mezcla se disolvió en metanol, y luego se sometió a una dispersión sólida para formar un polvo. A continuación, el polvo se disolvió en agua a 25 °C, y luego el resultado se agitó mediante vibración ultrasónica, logrando así un estado equilibrado. A continuación, la cantidad del API de la solución se determinó mediante HPLC-UV. El área del pico del

API se integró, y los resultados se muestran en la figura 3 (el área del pico del HPMC-AS como referencia comparativa). Como se muestra en la figura 3, el área del pico del polímero de alcohol polivinílico modificado de la divulgación fue aproximadamente 2-30 veces mayor que la de HPMC-AS. Esto significa que el alcohol polivinílico modificado de la divulgación muestra alta solubilidad para la dispersión sólida, especialmente el alcohol polivinílico modificado (3).

5

Viabilidad celular

Ejemplo 22

El alcohol polivinílico modificado (2) preparado a partir del ejemplo 2 se disolvió en agua, obteniéndose una solución con una concentración de 10 mg/mL. La citotoxicidad del alcohol polivinílico modificado (2) se midió según los requisitos estándar de ISO 10993-5, determinando así el efecto sobre la viabilidad celular del alcohol polivinílico modificado. Como se muestra en la figura 4, la viabilidad celular se reduce cuando aumenta la concentración del alcohol polivinílico modificado (2). Es el resultado del aumento de la viscosidad debido a la alta concentración del alcohol polivinílico modificado, en lugar de la toxicidad del alcohol polivinílico modificado (2).

10

A continuación, el alcohol polivinílico modificado (1)-(3), (5), (8)-(9) y (12) preparados a partir del ejemplo 2, 3-5, 8 y 9-12, excipiente comercialmente disponible Kollidon® VA64, vendido y fabricado por BASF, y succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS) se disolvieron en agua individualmente, obteniendo una solución con una concentración de 10 mg/mL. La citotoxicidad del excipiente anterior se midió según los requisitos estándar de ISO 10993-5, determinando así el efecto sobre la viabilidad celular del excipiente. Como se muestra en la figura 5, las viabilidades celulares de todos los alcoholes polivinílicos modificados son mayores que 80%. Por lo tanto, el alcohol polivinílico modificado de la divulgación no causa una citotoxicidad significativa.

15

20

Mutagenicidad

Ejemplo 23

Se determinó la mutagenicidad del alcohol polivinílico modificado (2), (3), (5), (8), (9) y (12) preparado a partir del ejemplo 2, 3, 5, 8, 9 y 12. por la prueba de Ames. La prueba de Ames se llevó a cabo utilizando cepa Sal. Typhimurium TA98 y cepa Sal. Typhimurium TA100 sin una enzima para activar el metabolismo de los fármacos (S9). Se usó DMSO (100 µL/placa) como control negativo, y se usó 4-nitro-o-fenilendiamina (NOPD) (100 µL/placa) como control positivo. Los resultados se muestran en la tabla 14.

25

Tabla 14

	Concentración (mg/mL)	TA98 (CFU/placa)	TA100 (CFU/placa)
Alcohol polivinílico modificado (2)	10	14	142
	1	14	123
	0.1	12	128
Alcohol polivinílico modificado (3)	10	17	148
	1	13	133
	0.1	9	141
Alcohol polivinílico modificado (5)	10	27	154
	1	19	118
	0.1	17	117
Alcohol polivinílico modificado (8)	10	26	134
	1	13	105
	0.1	15	127
Alcohol polivinílico modificado (9)	10	16	144
	1	16	130

ES 2 661 887 T3

	0.1	12	111
Alcohol polivinílico modificado (12)	10	30	143
	1	29	123
	0.1	26	111
Control negativo (DMSO)	100 µl/placa	17	106
Control positivo (NOPD)	100 µl/placa	1200	1019

5 La mutagenicidad del alcohol polivinílico modificado (2), (5), (8), (9) y (12) preparada a partir del ejemplo 2, 5, 8, 9 y 12 se determinó mediante la prueba de Ames. La prueba de Ames se llevó a cabo utilizando cepa *Sal. Typhimurium* TA98 y la cepa *Sal. Typhimurium* TA100 con una enzima para activar el metabolismo de los fármacos (S9). Se usó DMSO (100 µL/placa) como control negativo, y (+)Benzo[α]pireno (100 µL/placa) como control positivo. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Tabla 15

	Concentración (mg/mL)	TA98 (CFU/placa) + S9	TA100 (CFU/placa) + S9
Alcohol polivinílico modificado (2)	10	18	121
	1	18	105
	0.1	19	107
Alcohol polivinílico modificado (5)	10	23	118
	1	16	100
	0.1	18	97
Alcohol polivinílico modificado (8)	10	45	167
	1	48	137
	0.1	43	158
Alcohol polivinílico modificado (9)	10	28	143
	1	24	106
	0.1	19	118
Alcohol polivinílico modificado (12)	10	46	162
	1	37	165
	0.1	47	157
Control negativo (DMSO)	100 µl/placa	34	134
Control positivo ((+) Benzo [α] pireno)	100 µl/placa	151	290

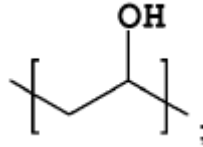
10 Como se muestra en las tablas 14 y 15, el número de colonias supervivientes (por placa) del alcohol polivinílico modificado está dentro del intervalo normal (esto es, el número de colonias supervivientes es menos de dos veces el número de colonias supervivientes espontáneas. Por lo tanto, el alcohol polivinílico modificado de la divulgación dentro de la concentración específica es no mutágeno para la cepa *Sal. Typhimurium* TA98 y la cepa *Sal. Typhimurium* TA100, con o sin la presencia de enzima para activar el metabolismo de los fármacos (S9). De acuerdo

con lo anterior, debido a la solubilidad, el polímero de la divulgación puede servir como un excipiente para mejorar la absorción y disolución de los compuestos clasificados como BCS Clase II en el cuerpo humano. Como resultado, la biodisponibilidad de los fármacos se puede mejorar por medio del polímero, sin cambiar la forma de dosificación de los fármacos.

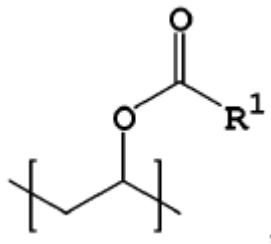
- 5 Por otro lado, además de la solubilidad, el polímero de la divulgación tiene las funciones para desintegrar y/o unir la composición farmacéutica. Por lo tanto, la cantidad del excipiente adicional usado en una forma de dosificación sólida de la composición farmacéutica se puede reducir, dando como resultado la reducción de la reacción secundaria de los fármacos. Además, el polímero de la divulgación no causa biotoxicidad y mutagenicidad significativos.
- 10 Será evidente que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones a los procedimientos y materiales descritos. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solo a modo de ejemplo, con el verdadero alcance de la divulgación que se indica mediante las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

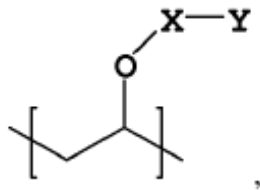
1. Un polímero, que comprende una primera unidad de repetición, una segunda unidad de repetición y una tercera unidad de repetición, en el que la primera unidad de repetición es



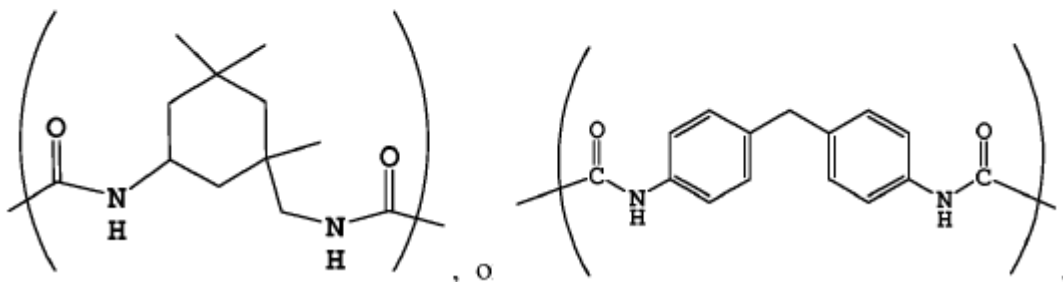
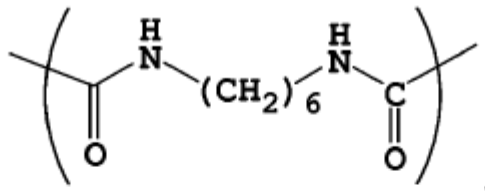
5 la segunda unidad de repetición es



en la que R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆; y, la tercera unidad de repetición es



en la que X es



10

e Y es una unidad estructural polimérica hidrófila, en la que la unidad estructural polimérica hidrófila es una unidad estructural de polietilenglicol, una unidad estructural de metoxi polietilenglicol, una unidad estructural de polivinilpirrolidona, una unidad estructural de ácido poliacrílico o una unidad estructural de ácido polimetacrílico, en la que la primera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso de 5-50% en peso, la segunda unidad de repetición

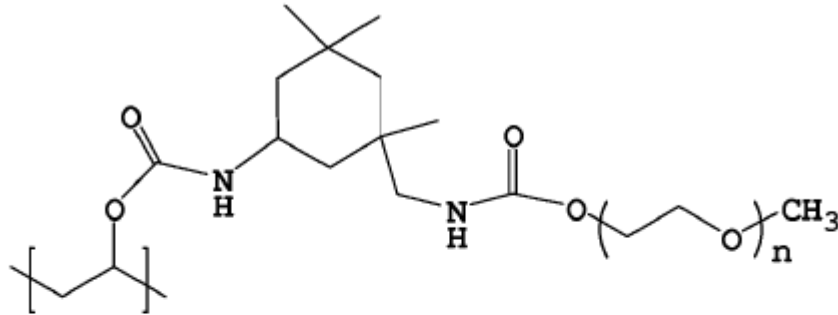
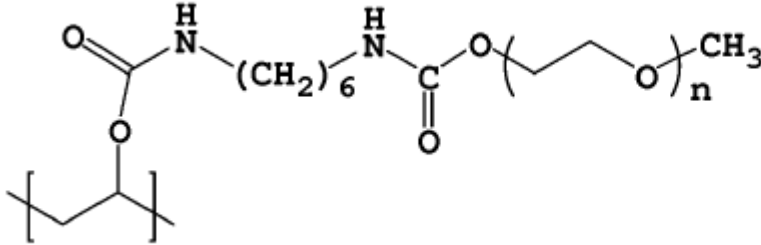
15

tiene un porcentaje en peso entre 10-55% en peso, y la tercera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso entre 25-75% en peso, basado en el peso total de la primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición y

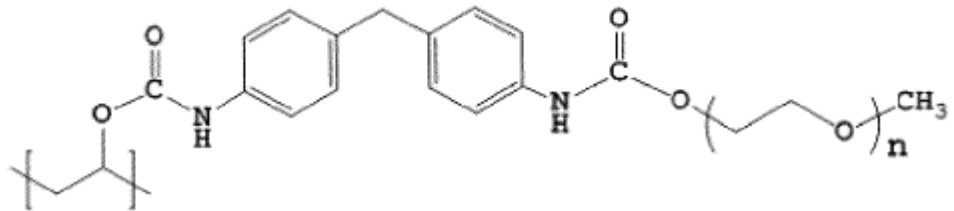
la tercera unidad de repetición. en la que la unidad estructural polimérica hidrófila tiene una proporción de injerto entre 0.1% y 10%.

2. El polímero según la reivindicación 1, en el que la unidad estructural polimérica hidrófila tiene un peso molecular promedio en peso entre 500 y 100,000.

5 3. El polímero según la reivindicación 1, en el que la tercera unidad de repetición es

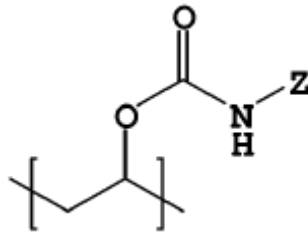


o



en la que $n > 1$.

4. El polímero según la reivindicación 1, en el que la tercera unidad de repetición es



en la que Z es una unidad estructural hidrófoba.

10. El polímero según la reivindicación 9, en el que la unidad estructural hidrófoba es un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo alquilo C₄₋₂₀.
- 5 11. El polímero según la reivindicación 9, en el que la unidad estructural hidrófoba es una unidad estructural de poliéster.
12. El polímero según la reivindicación 11, en el que la unidad estructural de poliéster tiene un peso molecular promedio en peso entre 500 y 5,000.
- 10 13. El polímero según la reivindicación 11, en el que la unidad estructural de poliéster es una unidad estructural de policaprolactona, una unidad estructural de ácido poliláctico, una unidad estructural de ácido poliglicólico o una unidad estructural de ácido poli (láctico-co-glicólico).
14. El polímero según la reivindicación 9, en el que la primera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso de 5-40% en peso, la segunda unidad de repetición tiene un porcentaje en peso de 10-50% en peso, la tercera unidad de repetición tiene un porcentaje en peso de 25-70% en peso, y la cuarta unidad de repetición tiene un porcentaje en peso de 5-50% en peso, basado en el peso total de la primera unidad de repetición, la segunda unidad de repetición y la tercera unidad de repetición.
- 15 15. El polímero según la reivindicación 12, en el que la unidad estructural hidrófoba tiene una proporción de injerto entre el 0.1% y el 10%.
16. Una composición farmacéutica, que comprende:
- 20 un componente bioactivo; y
- un excipiente, en el que el excipiente comprende el polímero según la reivindicación 1.
17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el componente bioactivo es un fármaco lipófilo.
- 25 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el componente bioactivo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco psicotrópico, un fármaco antilipémico, un fármaco antiemético o una combinación de los mismos.
19. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el componente bioactivo es ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fluprofeno, fenbufeno, tolmetina sódica, zomepirac, sulindaco, indometacina, ácido mefenámico, meclufenamato, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, clorciclizina, difenhidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptadina, bromodifenhidramina, fenindamina, pirlamina, azatadina, acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, carbinoxamina, desloratadina, loratadina, feniramina, tonzilamina, mizolastina, terfenadina, clofenilanol, caramifeno, dextrometorfano, codeína, hidrocodona, seudoefedrina, efedrina, fenilefrina, guaifenesina, guayacolsulfonato, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, acetaminofén, fenacetina, ácido acetoilsalicílico, aripiprazol, fenofibrato, aprepitant, nevirapina, gliburida, sorafenib, vemurafenib,
- 35 telaprevir o una combinación de los mismos.

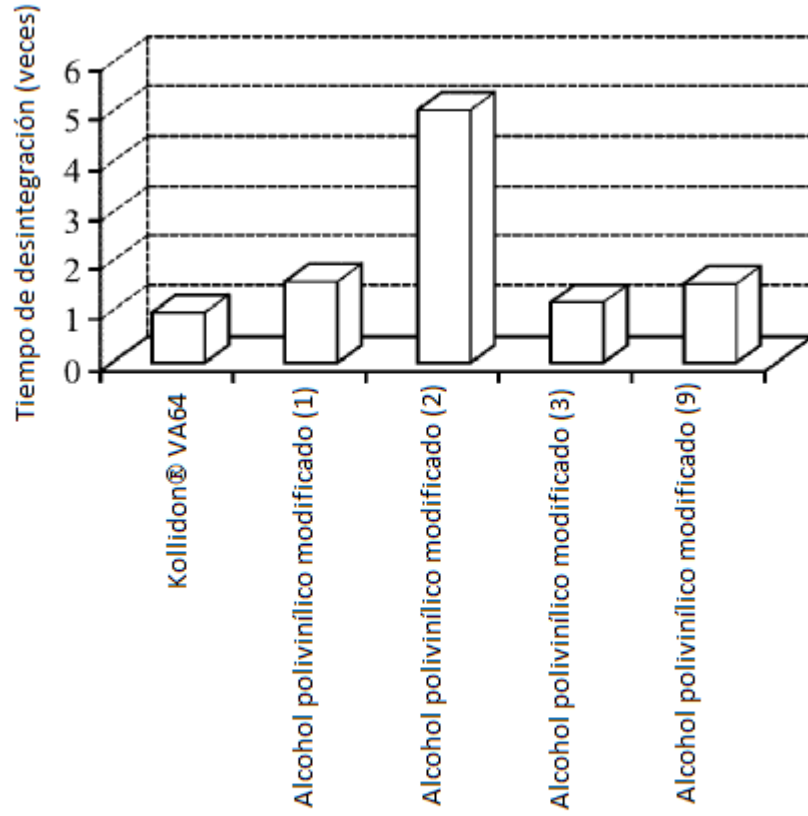


FIG. 1

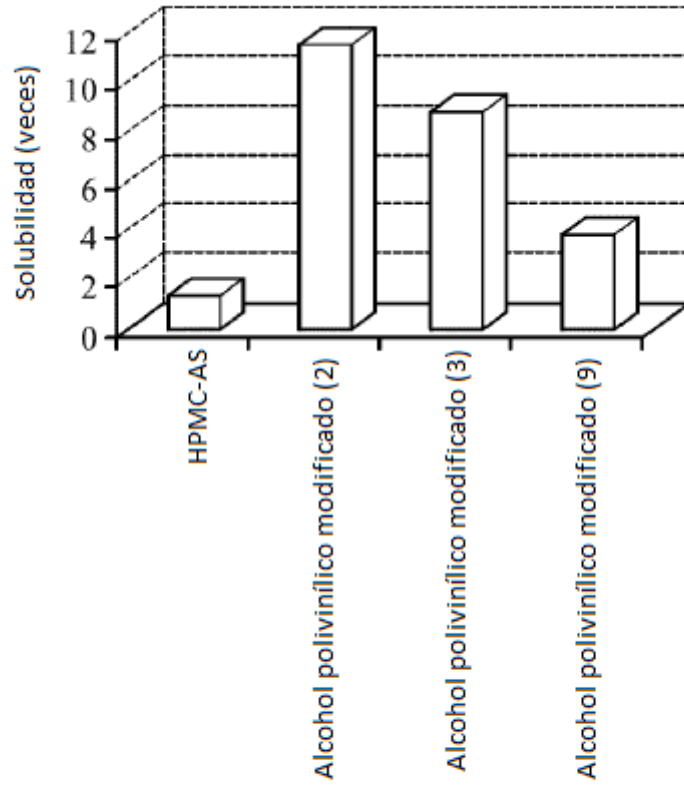


FIG. 2

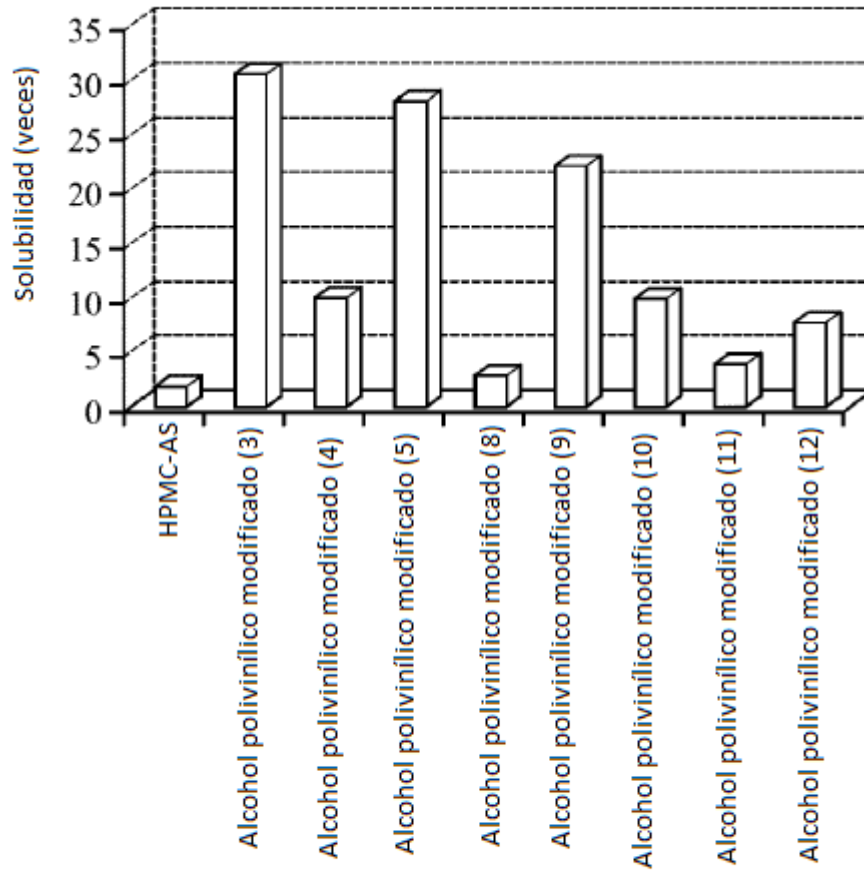


FIG. 3

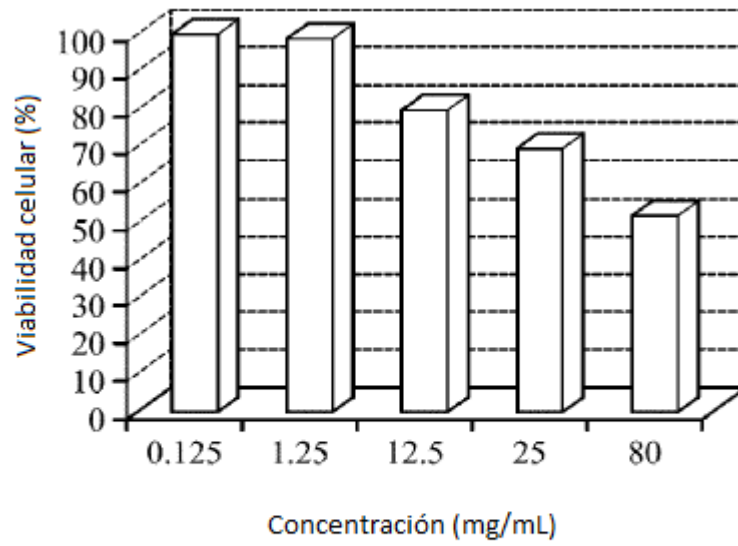


FIG. 4

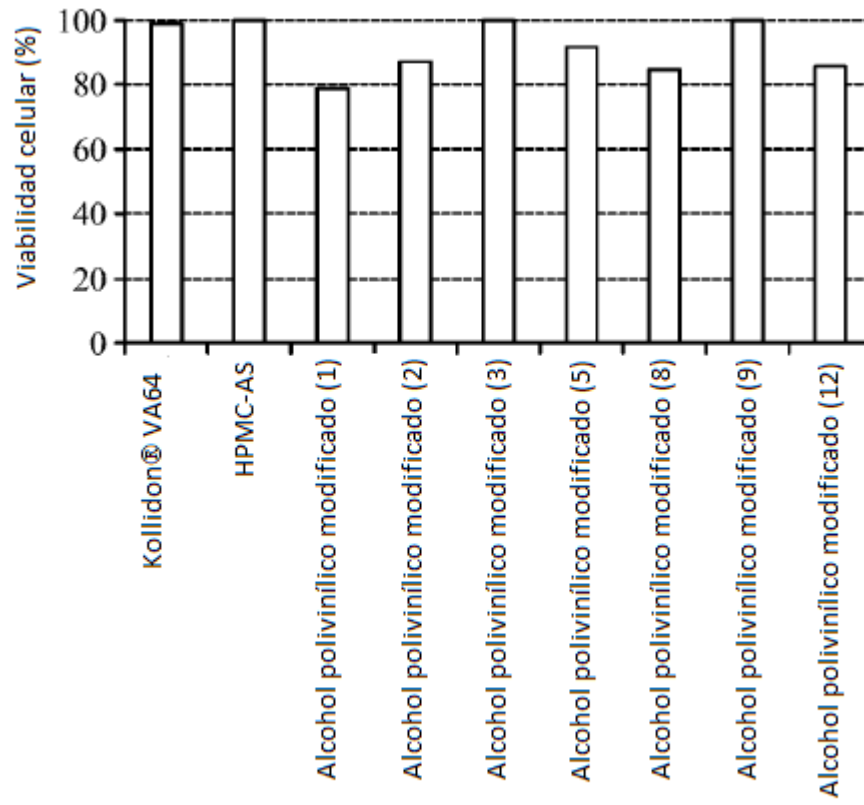


FIG. 5