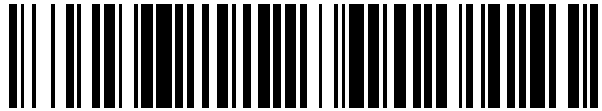


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 411**

51 Int. Cl.:

C08G 63/06 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/78 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

C08G 63/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2004 E 04703200 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1587851**

54 Título: **Sistema catalítico de (co)polimerización de lactida y de glicolida**

30 Prioridad:

21.01.2003 EP 03290134

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

20.09.2013

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (50.0%)
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARTIN-VACA, BLANCA;
DUMITRESCU, ANCA;
VRANICAR, LIDIJA;
CAZAUX, JEAN-BERNARD;
BOURISSOU, DIDIER;
CHERIF-CHEIKH, ROLAND y
LACOMBE, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 411 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).

DESCRIPCION

Sistema catalítico de (co)polimerización de lactida y de glicolida

La presente invención se refiere a un sistema catalítico de (co)polimerización de lactida y de glicolida, dicho sistema constituido por un trifluorometanosulfonato como catalizador y un aditivo de (co)polimerización. La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida que comprende la utilización de tal sistema catalítico.

En la actualidad, se dirige una atención creciente sobre los polímeros sintéticos para la elaboración de órganos artificiales y la formulación de medicamentos [Chem. Eng. News 2001, 79 (6), 30]. Los polímeros referidos deben respetar un cierto número de criterios y, en particular, deben ser biocompatibles. El carácter biodegradable es una ventaja suplementaria si el polímero debe ser eliminado después de un periodo apropiado de implantación en un organismo. A este respecto, los copolímeros a base de ácido láctico y glicólico (PLGA) presentan muy gran interés ya que son sensibles a la hidrólisis y se degradan *in vivo* con liberación de subproductos no-tóxicos. El campo de aplicación de los PLGA es muy amplio (Adv. Mater. 1996, 8, 305 y Chemosphere 2001, 43, 49). En el campo quirúrgico, se utilizan para la síntesis de hilos multi-hebras, de suturas, de implantes, de prótesis... En farmacología, permiten la encapsulación, la transferencia y la liberación controlada de principios activos.

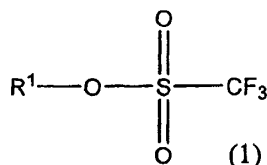
Para todas estas aplicaciones, el factor clave es la velocidad de degradación de los PLGA que depende por supuesto de su estructura (longitud de cadena, dispersión, proporción, estereoquímica y encadenamiento de los monómeros...). Estos últimos años, numerosos trabajos han sido consagrados por lo tanto a la puesta a punto de catalizadores y/o aceleradores de (co)polimerización, es decir de polimerización o de copolimerización, permitiendo la lactida y la glicolida preparar PLGA de estructura controlada.

La utilización de sistemas metálicos conduce habitualmente a una contaminación de los copolímeros así obtenidos por la presencia de sales metálicas, lo que constituye a veces una limitación importante según las aplicaciones pretendidas. La puesta a punto de sistemas no-metálicos que permite la (co)polimerización controlada de lactida y de glicolida constituye por lo tanto un reto mayor.

El solicitante propone por lo tanto un sistema catalítico simple, constituido por un catalizador y un aditivo de (co)polimerización, y que permite controlar la longitud de la cadena pero igualmente la naturaleza de los extremos de la cadena de los (co)polímeros preparados.

La presente invención tiene por objetivo por lo tanto un sistema catalítico constituido

(a) por un trifluorometanosulfonato de fórmula general (1)



en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo de fórmula $-\text{E}_{14}(\text{R}_{14})(\text{R}'_{14})(\text{R}''_{14})$;

E_{14} es un átomo de carbono;

R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo,

en cuanto al catalizador, y

(b) por un aditivo (co)polimerización de fórmula general (2)



en la que

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo de fórmula $-\text{E}'_{14}(\text{T}_{14})(\text{T}'_{14})(\text{T}''_{14})$;

E'_{14} es un átomo de carbono o de silicio;

T_{14} , T'_{14} y T''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno; o uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, y en los que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre: halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilcarboxi y alcocarbonilo, para la (co)polimerización de lactida y de glicolida.

5 La expresión halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo, y preferentemente cloro. La expresión alquilo representa preferiblemente un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado y en particular un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término alcoxi designa los radicales en los que el radical alquilo es tal como se ha definido anteriormente como por ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propiloxi o isopropiloxi pero igualmente butoxi lineal, secundario o terciario, pentiloxi. El término alcocarbonilo designa preferentemente los radicales en los que el radical alcoxi es tal como se ha definido anteriormente, como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

10 Los radicales cicloalquilos se eligen entre los cicloalquilos monocíclicos saturados o insaturados. Los radicales cicloalquilos monocíclicos saturados pueden elegirse entre los radicales que tienen de 3 a 7 átomos de carbono tales como los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los radicales cicloalquilos insaturados pueden elegirse entre los radicales ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno. El término cicloalcoxi designa los radicales en los que el radical cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente como por ejemplo los radicales ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclopentadieniloxi, ciclohexadieniloxi. El término cicloalcoxicarbonilo designa los radicales en los que el radical cicloalcoxi es tal como se ha definido anteriormente por ejemplo los radicales ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo, ciclopenteniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo.

15 Los radicales arilos pueden ser de tipo mono o policíclicos. Los radicales arilos monocíclicos pueden elegirse entre los radicales fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales alquilo como toliilo, xililo, mesitilo, cumenilo. Los radicales arilos policíclicos pueden elegirse entre los radicales naftilo, antrilo, fenantrilo. El término ariloxi designa los radicales en los que el radical arilo es tal como se ha definido anteriormente como por ejemplo los radicales feniloxi, toliiloxi, naftiloxi, antriloxi y fenantriloxi. El término ariloxicarbonilo designa preferentemente los radicales en los que el radical ariloxi es tal como se ha definido anteriormente, como por ejemplo feniloxicarbonilo, toliiloxicarbonilo.

20 En la presente solicitud, el término (co)polimerización significa polimerización o copolimerización. Así la (co)polimerización de lactida y de glicolida cubre la polimerización de lactida, la polimerización de glicolida e igualmente la copolimerización de lactida y de glicolida.

Preferiblemente, en un sistema catalítico según la presente invención, la cantidad del aditivo de (co)polimerización con respecto al catalizador está comprendida entre 0,05 y 5 equivalentes molares y, de manera muy preferida, entre 0,5 y 2 equivalentes molares.

35 La invención tiene por objetivo más particularmente un catalítico tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (1) en la que R^1 representa bien un átomo de hidrógeno bien un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R''_{14})$.

Preferiblemente R^1 representa el átomo de hidrógeno y el compuesto (1) representa así el ácido trifluorometanosulfónico. Preferiblemente igualmente, R^1 representa un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R''_{14})$ en la que E_{14} es un átomo de carbono o de silicio, y de manera muy preferible E_{14} es un átomo de carbono y R_{14} , R'_{14} y T''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

40 Según la presente invención, el aditivo de (co)polimerización de fórmula (2) así utilizado juega el papel de iniciador (o de co-acelerador) de la (co)polimerización. Su presencia es indispensable ya que en ausencia de tal compuesto de fórmula (2), las reacciones de (co)polimerización son mucho más lentas, conducen a rendimientos mucho más bajos, no son reproducibles, y por lo tanto no son explotables industrialmente.

La invención tiene más particularmente por objetivo un sistema catalítico tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula general (2) en la que

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

50 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E'_{14}(T_{14})(T'_{14})(T''_{14})$;

E'_{14} es un átomo de carbono o de silicio;

T_{14} , T'_{14} y T''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno, o uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, en los que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre: halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilo, carboxi y alcocarbonilo,

y más particularmente

E representa un átomo de oxígeno;

R^2 un átomo de hidrógeno;

5 R^3 un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E'_{14}(T_{14})(T''_{14})$ en la que E'_{14} representa un átomo de carbono y T_{14} , T'_{14} y T''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

La invención tiene más particularmente por objetivo un sistema catalítico tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque el aditivo de (co)polimerización de fórmula general (2) es agua o un alcohol alifático. Entre los alcoholes alifáticos, se puede citar por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o pentan-1-ol. Preferiblemente, el alcohol alifático se elige entre isopropanol y pentan-1-ol.

10 La invención tiene igualmente por objetivo un procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida que consiste en poner en contacto el o los monómeros considerados, un sistema catalítico tal como se ha definido anteriormente constituido por un compuesto de fórmula general (1) y un aditivo de (co)polimerización de fórmula general (2), y opcionalmente un disolvente de polimerización.

15 La (co)polimerización de lactida y de glicolida según la invención se hace por (co)polimerización por apertura del ciclo. Tal procedimiento puede efectuarse bien en solución bien en sobrefusión. Cuando la (co)polimerización se efectúa en solución, el disolvente de la reacción puede ser el (o uno de ellos) sustrato(s) utilizados en la reacción catalítica. También convienen igualmente disolventes que no interfieren con la reacción catalítica misma. A título de ejemplo de tales de disolventes, se pueden citar los hidrocarburos aromáticos (como tolueno, un xileno o el mesitileno), opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos nitro (como nitrobenzono), éteres (como metiltertiobutiléter, tetrahidrofurano o dioxano), los halogenuros alifáticos o aromáticos (como diclorometano, cloroformo, dicloroetano o diclorobenceno).

20 Según el procedimiento de la presente solicitud, las reacciones se llevan a temperaturas comprendidas entre -20°C y aproximadamente 150°C . En el caso en el que la (co)polimerización se efectúa en solución, la temperatura está comprendida preferiblemente entre 0°C y 30°C . Las duraciones de reacción están comprendidas entre algunos minutos y 48 horas, y preferiblemente entre 30 minutos y 20 horas. La cantidad del aditivo de (co)polimerización con respecto al catalizador está comprendido preferiblemente entre 0,05 y 5 equivalentes molares y, de manera muy preferible, entre 0,5 y 2 equivalentes molares. El rendimiento de un procedimiento de (co)polimerización según la presente invención es en general superior a 80 % y puede incluso alcanzar 100 % en condiciones relativamente suaves (temperatura ambiente, algunas horas) como se ilustra en los ejemplos.

30 La invención tiene por objetivo más particularmente igualmente un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, con un sistema catalítico tal como se ha definido anteriormente en el cual el compuesto de fórmula (1) en la que R^1 representa bien un átomo de hidrógeno bien un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$.

35 Preferiblemente, la invención tiene por objetivo un procedimiento tal como se ha definido anteriormente caracterizado porque R^1 representa el átomo de hidrógeno, en este caso, el compuesto (1) representa ácido trifluorometanosulfónico. Preferiblemente e igualmente, la invención tiene por objetivo un procedimiento tal como se ha definido anteriormente caracterizado porque R^1 representa un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$ en la que E_{14} es un átomo de carbono o de silicio, y de manera muy preferible E_{14} es un átomo de carbono y R_{14} , R'_{14} , R''_{14} representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

40 La invención tiene por objetivo más particularmente igualmente un procedimiento de (co)polimerización tal como se ha definido anteriormente, con un sistema catalítico tal como se ha definido anteriormente en el que el compuesto de fórmula general (2) en la que

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E'_{14}(T_{14})(P_{14})(T''_{14})$;

45 E'_{14} es un átomo de carbono o de silicio;

T_{14} , T'_{14} y T''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno, o uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, en los que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre: halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilo, carboxi y alcóxicarbonilo, y más particularmente,

E representa un átomo de oxígeno ;

50 R^2 un átomo de hidrógeno ;

R^3 un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E'_{14}(T'_{14})(T''_{14})$ en la que E'_{14} representa un átomo de carbono y T'_{14} , T''_{14} y T'''_{14} representan, independientemente, el átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

5 La invención tiene por objetivo más particularmente igualmente un procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida tal como se ha definido anteriormente, con un sistema catalítico cuyo aditivo de (co)polimerización es bien agua bien un alcohol alifático, y preferiblemente el alcohol alifático se elige entre metanol, etanol, propanol y butanol.

El procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida según la presente invención permite por lo tanto controlar la naturaleza de los extremos de la cadena de los (co)polímeros y conviene particularmente bien para la obtención de (co)polímeros de extremos ácido-alcohol o éster-alcohol como se ilustra en la parte experimental.

10 El procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida según la presente invención conviene particularmente bien igualmente para la obtención de (co)polímeros de masa comprendida entre 500 y 50 000 Dalton, más particularmente entre 1 000 y 20 000 Dalton.

El procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida según la presente invención presenta numerosas ventajas, en particular,

- 15 • el sistema catalítico está constituido por un catalizador y un aditivo de (co)polimerización que son fácilmente accesibles y a bajo costo;
- la utilización de un aditivo como iniciador de (co)polimerización permite no solamente mejorar muy significativamente el desarrollo de la (co)polimerización sino igualmente controlar precisamente la longitud de la cadena que es prácticamente igual a la relación inicial monómero frente a iniciador;
- 20 • la utilización de un aditivo como iniciador de (co)polimerización permite igualmente controlar la naturaleza de los extremos de la cadena de los (co)polímeros preparados;
- la (co)polimerización puede efectuarse en condiciones de temperatura particularmente suaves, como a temperatura ambiente, sin que los tiempos de reacción necesarios para una conversión casi total del o de los monómeros superen algunas horas y de máximo 24 horas;
- 25 • la (co)polimerización puede efectuarse verdaderamente en medio homogéneo de manera que la distribución de masa de los (co)polímeros obtenidos es estrecha; los índices de polidispersión de los (co)polímeros obtenidos según la presente invención están comprendidos en efecto entre 1,0 y 1,5 ;
- los (co)polímeros obtenidos pueden purificarse fácilmente, rápidamente y eficazmente sin modificación de sus propiedades. Las trazas de los monómeros residuales así como los residuos de catalizadores se eliminan en efecto cuantitativamente por simple filtración sobre alúmina básica y/o lavado bifásico con una solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato.
- 30

La invención se refiere en fin a la preparación de los polímeros o copolímeros de lactida y de glicolida obtenidos o susceptibles de obtenerse por la utilización de un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente. Tales (co)polímeros pueden presentar extremos controlados ácido-alcohol o éster-alcohol. Tales (co)polímeros pueden ser igualmente de masa baja, con una masa comprendida entre 500 y 50 000 Dalton, y preferiblemente entre 1 000 y 20 000 Dalton.

La presente invención tiene por objetivo la preparación de los (co)polímeros de lactida y de glicolida de extremos controlados ácido-alcohol o éster-alcohol. La presente invención tiene por objetivo igualmente la preparación de los (co)polímeros de lactida y de glicolida de masa comprendida entre 500 y 50 000 Dalton, y preferiblemente entre 1 000 y 20 000 Dalton. De manera muy preferible, la presente invención tiene por objetivo la preparación de los (co)polímeros de lactida y de glicolida de extremos controlados ácido-alcohol o éster-alcohol y de masa comprendida entre 500 y 50 000 Dalton, y preferiblemente entre 1000 y 20 000 Dalton.

Los productos de fórmula general (1) y (2) son comerciales o pueden fabricarse por los métodos conocidos por el experto en la técnica.

45 A menos que no se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente solicitud tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un especialista ordinario del campo al cual pertenecen los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no deben considerarse en ningún caso como un límite al alcance de la invención.

Ejemplo 1 :Preparación de un polímero de (D,L-lactida) con extremos ácido-alcohol

50 En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron sucesivamente 22 g de D,L-lactida (0,153 mol), 150 ml de diclorometano, 1,35 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0153 mol) y 0,3 ml de agua (0,0153 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente. El avance de la

polimerización se controló por RMN de protón. Después de tres horas de reacción, la conversión del monómero fue de 100 %. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre fritas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Según un análisis por GPC (siglas en inglés de Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta por polímeros que tenían masas próximas (Mw = 2600 Dalton, Mw/Mn = 1,48). La naturaleza de los extremos de la cadena ácido-alcohol se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electrospray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

Ejemplo 2 :Preparación de un polímero de (D,L-lactida) a extremos éster-alcohol

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron sucesivamente 22 g de D,L-lactida (0,153 mol), 150 ml de diclorometano, 1,35 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0153 mol) y 1,17 ml de isopropanol (0,0153 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante tres horas. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre fritas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón ; la conversión del monómero fue de 100 %. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta por polímeros que tenían masas próximas (Mw = 2070 Dalton, Mw/Mn = 1,25). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electrospray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

Ejemplo 3 :Preparación de un copolímero (D,L-lactida/glicolida) 75/25 de extremos éster-alcohol

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron 16,5 g de D,L-lactida (0,115 mol) y 4,4 g de glicolida (0,038 mol) que se disolvieron en 150 ml de diclorometano. Luego se añadieron sucesivamente 1,35 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0153 mol) y 1,17 ml de isopropanol (0,0153 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre fritas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón ; la conversión de cada uno de los monómeros fue superior a 95 %. La relación de las integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,2 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permitió evaluar la composición del copolímero a 79 % de lactida y 21 % de glicolida. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta por copolímeros que tenían masas próximas (Mw = 2100 Dalton, Mw/Mn = 1,34). La naturaleza de los extremos de cadena se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electrospray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

Ejemplo 4 :Preparación de un polímero de (D,L-lactida) con extremos éster-alcohol

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron sucesivamente 22 g de D,L-lactida (0,153 mol), 150 ml de diclorometano, 190 µl de ácido trifluorometanosulfónico (0,002 mol) y 170 µl de isopropanol (0,002 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante diez horas. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre fritas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón; la conversión del monómero fue del 100 %. La presencia del extremo de cadena isopropil-éster se hizo evidente igualmente por RMN de protón. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta por polímeros que tenían masas próximas (Mw = 13 000 Dalton, Mw/Mn = 1,15).

Ejemplo 5 :Preparación de un oligómero de (D,L-lactida) con extremos éster-alcohol (Mw próximo 1 000 Da)

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron sucesivamente 19,39 g de D,L-lactida (0,135 mol), 160 ml de diclorometano, 3,00 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0336 mol) y 3,65 ml de penta-1-ol-1 (0,0336 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre fritas y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón ; la conversión del monómero fue del 100 %. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta por polímeros que tenían masas próximas (Mw = 1 008 Dalton, Mw/Mn = 1,13). La naturaleza de los extremos de la cadena éster-alcohol se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electrospray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

Ejemplo 6 :Preparación de un co-oligómero (D,L-lactida/glicolida) 80/20 con extremos éster-alcohol (Mw próximo 1 000 Da)

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron 18,81 g de D,L-lactida (0,128 mol), 4,00 g de glicolida (0,031 mol) y 160 ml de diclorometano. Luego se añadieron sucesivamente 3,5 ml de

ácido trifluorometanosulfónico (0,039 mol) y 3,4 ml de pentan-1-ol (0,039 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre frita y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón ; la conversión de cada uno de los monómeros fue superior a 95 %. La relación de las integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,2 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permitió evaluar la composición del copolímero a 80 % de lactida y 20 % de glicolida. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta de polímeros que tenían masas próximas ($M_w = 1\ 030$ Dalton, $M_w/M_n = 1,23$). La naturaleza de los extremos de la cadena se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electroespray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

Ejemplo 7 :Preparación de un co-oligómero (D,L-lactida/glicolida) 60/40 con extremos éster-alcohol (Mw próximo 1000Da)

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron 2,68 g de D,L-lactida (0,0186 mol), 1,44 g de glicolida (0,0124 mol) y 40 ml de diclorometano. Luego se añadieron sucesivamente 0,69 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0077 mol) y 0,85 ml de pentan-1-ol (0,0077 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se añadió alúmina básica a la mezcla de reacción. Después de una hora de agitación, el medio se filtró sobre frita y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El polímero se caracterizó por RMN de protón ; la conversión de cada uno de los monómeros fue superior a 95 %. La relación de las integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,2 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permitió evaluar la composición del copolímero a 60 % de lactida y 40 % de glicolida. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta de polímeros que tenían masas próximas ($M_w = 953$ Dalton, $M_w/M_n = 1,26$). La naturaleza de los extremos de la cadena se determinó por espectroscopía de masa (ionización por electroespray, detección en modo de iones positivos, muestra disuelta en acetonitrilo con una traza de hidróxido de amonio).

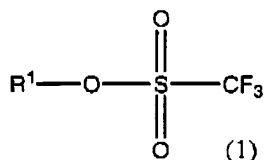
Ejemplo 8 :Preparación de un polímero de (D,L-lactida) con extremos ácido-alcohol y de Mw de aproximadamente 7 000 Da

En un tubo Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introdujeron sucesivamente 22,1 g de D,L-lactida (0,153 mol), 140 ml de diclorometano, 0,486 ml de ácido trifluorometanosulfónico (0,0055 mol) y 0,10 ml de agua (0,0055 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente. El avance de la polimerización se controló por RMN de protón. Después de seis horas de reacción, la conversión del monómero fue superior 95 %. El medio de reacción se trasvasó a un embudo de decantación y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 luego con sal muera. La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, luego el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Según un análisis por GPC (Cromatografía de Permeación sobre Gel) con ayuda de una calibración realizada a partir de estándares de poliestireno (PS) de masas 761 a 400 000, la muestra estaba compuesta de polímeros que tenían masas próximas ($M_w = 7\ 200$ Dalton, $M_w/M_n = 1,32$).

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un sistema catalítico constituido

(a) por un trifluorometanosulfonato de fórmula general (1)



5 en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo de fórmula -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) ;

E₁₄ es un átomo de carbono;

R₁₄, R'₁₄ y R''₁₄ representan, independientemente, el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, en cuanto al catalizador, y

10 (b) por un aditivo de (co)polimerización de fórmula general (2)



en la que

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R² representa un átomo de hidrógeno;

15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E'₁₄(T₁₄)(T'₁₄)(T''₁₄) ;

E'₁₄ es un átomo de carbono o de silicio;

T₁₄, T'₁₄ y T''₁₄ representan, independientemente, el átomo de hidrógeno ; o uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, y en los que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre: halo, alquilo, , cicloalquilo, fenilo, naftilo,, carboxi y alcoxicarbonilo,

20 para la (co)polimerización de lactida y de glicolida por apertura del ciclo.

2. Utilización de un sistema catalítico según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de aditivo de (co)polimerización con relación al catalizador está comprendida entre 0,05 y 5 equivalentes molares y preferiblemente entre 0,5 y 2 equivalentes molares.

25 3. Utilización de un sistema catalítico según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ representa el átomo de hidrógeno.

4. Utilización de un sistema catalítico según la reivindicación 1, caracterizado porque

E representa un átomo de oxígeno;

R² un átomo de hidrógeno;

30 R³ un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E'₁₄(T₁₄)(T'₁₄)(T''₁₄) en la que E'₁₄ representa un átomo de carbono y T₁₄, T'₁₄ y T''₁₄ representan, independientemente, el átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

5. Utilización de un sistema catalítico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es bien agua bien un alcohol alifático.

6. Utilización de un sistema catalítico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es un alcohol alifático elegido entre isopropanol y pentan-1-ol.

35 7. Procedimiento de (co)polimerización de lactida y de glicolida que consiste en poner en contacto el o los monómeros considerados, un sistema catalítico tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, y opcionalmente un disolvente de polimerización.

- 8.** Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -20°C y aproximadamente 150°C.
- 9** Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el procedimiento se efectúa en solución a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.
- 5 **10.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque la duración de la reacción está comprendida entre algunos minutos y 48 horas, y preferiblemente entre 30 minutos y 20 horas.