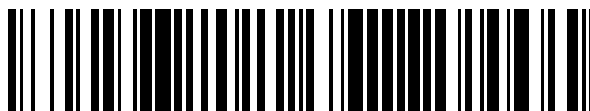


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 707**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/08** (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: **14.11.2011 E 11841514 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2640768**

54 Título: **Procedimiento de preparación de polímeros en estrella**

30 Prioridad:

**15.11.2010 FR 1004427**

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

**31.03.2015**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)  
65, Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**BOURISSOU, DIDIER;  
MARTIN-VACA, BLANCA;  
ALBA, AURÉLIE;  
CHERIF-CHEIKH, ROLAND y  
DE SOUSA DELGADO, ANNE-PAULA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 532 707 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

Procedimiento de preparación de polímeros en estrella

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente solicitud tiene como objetivo un procedimiento de preparación de polímeros en estrella, a base de lactida y/o de glicolida. Este procedimiento se puede controlar fácilmente y presenta una mejor eficacia que los procedimientos de la técnica anterior. Es particularmente interesante porque los polímeros obtenidos están funcionalizados en todas las ramas de la estrella y esto también en el caso de los oligómeros.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

10 En la actualidad se presta una atención creciente a los polímeros sintéticos para la elaboración de órganos artificiales y la formulación de medicamentos [*Chem. Eng. News* 2001, 79 (6), 30]. Los polímeros implicados deben respetar varios criterios y, en particular, deben ser biocompatibles. El carácter biodegradable es una ventaja suplementaria si el polímero debe eliminarse después de un periodo apropiado de implante en un organismo. A este respecto, los copolímeros a base de ácido láctico y glicólico (PLGA) presentan un interés muy grande porque 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 usan para la síntesis de hilos multihebra, suturas, implantes, prótesis,... En farmacología permiten la encapsulación, la transferencia y la liberación controlada de principios activos. Para todas estas aplicaciones uno de los factores clave es la velocidad de degradación de los PLGA que depende, por supuesto, de su estructura (longitud de la cadena, dispersión, proporción, estereoquímica y encadenamiento de los monómeros,...).

20 Los polímeros ramificados, entre los que figuran los polímeros en estrella, los dendrímeros y los polímeros hiper-ramificados, han sido objeto de numerosos estudios por sus propiedades reológicas y mecánicas interesantes.

25 En particular, los polímeros en estrella, o polímeros de arquitectura en estrella, pueden ser usados en la administración de principios activos y presentan perfiles de liberación interesantes. Este tipo de polímero se prepara generalmente a partir de cebadores poliólicos que comprenden n funciones alcohol para producir estrellas de n ramas.

30 Además los polímeros en estrella presentan temperaturas de transición vítrea, así como una viscosidad en estado vítreo, diferentes de las de sus equivalentes lineales. Esto es lo mismo en lo que se refiere a su cristalinidad -y por lo tanto su temperatura de fusión- que es igualmente diferente de la de sus equivalentes lineales. En particular se ha descrito que los polímeros de masa molecular elevada presentan una temperatura de transición vítrea y una temperatura de fusión más pequeñas que sus equivalentes lineales. Sin embargo, la fase cristalina sigue siendo de la misma naturaleza en las dos arquitecturas.

35 Un polímero en estrella biodegradable (por ejemplo, el PLGA) tendrá una velocidad de degradación inicial mucho más rápida que su equivalente lineal de la misma masa. En efecto, se ha demostrado que por hidrólisis química o enzimática, las primeras rupturas de enlaces éster se realizan en el núcleo de la estrella cerca del cebador, liberando así polímeros lineales de masa molecular más pequeña. Así, la velocidad de liberación y de degradación se debe correlacionar con la estructura de la matriz polimérica.

Estas diferencias en las propiedades dan acceso por lo tanto a nuevas matrices interesantes. Por ejemplo, la encapsulación de los principios activos en polímeros en estrella por PLGA ha sido descrita en A. Breitenbach, Y. X. Li, T. Kissel, *Journal of Controlled Release* 2000, 64, 167.

40 La polimerización por apertura del ciclo a partir de complejos metálicos para la síntesis de polímeros de arquitectura en estrella ha sido descrita desde los años 90. Principalmente se preparan en disolución o en masa, con catalizadores metálicos tales como el octanoato de estaño, aunque se ha informado de otros sistemas a base de Fe, Zn, Al,... (H. R. Kricheldorf, *Polymer for Advanced Technologies* 2002, 13, 969; A. Finne, A.-C. Albertsson, *Biomacromolecules* 2002, 3, 684; H. R. Kricheldorf, H. Hachmann-Thiessen, G. Schwarz, *Biomacromolecules* 2004, 5, 492; I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, E. Psomiadou, N. Kawasaki, N. Yamamoto, *Polymer* 1996, 37, 651).

45 Hay muy pocos ejemplos en la bibliografía de síntesis de polímeros en estrella a base de ácido láctico (PLA) con catalizadores metálicos. En 2007, K. Numata, R. K. Srivastava, A. Finne-Wistrand, A.-C. Albertsson, Y. Doi, H. Abe, *Biomacromolecules* 2007, 8, 3115 han descrito por primera vez la polimerización enzimática en masa de la lactida en presencia de polioles. Se obtienen PLA en estrella, de 2 a 22 ramas, con índices de polimolecularidad comprendidos entre 1,0 y 1,5, en presencia de lipasa PS, a 140°C, después de 5 a 7 días de polimerización.

50 Los ejemplos de preparación de poliésteres de arquitectura en estrella por medio de catalizadores orgánicos se refieren a monómeros distintos de la lactida, tales como la  $\delta$ -valerolactona o la  $\epsilon$ -caprolactona (F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, T. Endo, *Macromolecules* 2002, 35, 680 ; P. V. Persson, J. Casas, T. Iversen, A. Cordova, *Macromolecules* 2006, 39, 2819 y F. Zeng, H. Lee, M. Chidiac, C. Allen, *Biomacromolecules* 2005, 6, 2140). Con los

catalizadores usados (ácidos fumárico o láctico), las temperaturas de reacción necesarias son relativamente elevadas (del orden de 90°C).

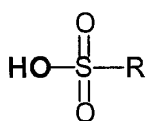
5 Los ejemplos descritos de apertura del ciclo organocatalizado de la lactida se basan todos en macrocebadores. En la actualidad no existe ningún sistema catalítico eficaz para la síntesis de oligómeros de masas moleculares pequeñas a partir de un polioliol que asegure una funcionalización total de las ramas.

La Solicitante ha desarrollado un nuevo procedimiento no metálico, fácilmente controlable y que presenta una mejor eficacia que los procedimientos de la técnica anterior en el caso de los oligómeros.

### RESUMEN DE LA INVENCION

10 La invención tiene como objetivo por lo tanto un procedimiento de preparación de polímeros en estrella a base de un monómero de lactida y de un monómero de glicolida o de un monómero de lactida, por apertura del ciclo en presencia de un catalizador, en el que:

- el catalizador tiene por fórmula:



en la que R es un haloalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

- 15 - el cebador es un polioliol que comprende de 3 a 6 funciones hidroxilo.

Preferentemente, el monómero es lactida.

Preferentemente, los polímeros se preparan a base de un monómero de lactida y de un monómero de glicolida.

Preferentemente, la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico, de forma aún más preferente en un disolvente halogenado o aromático.

- 20 Preferentemente, el disolvente es un disolvente halogenado, preferentemente el disolvente es el diclorometano.

Preferentemente, el cebador es un polioliol que comprende de 3 a 4 funciones hidróxilo.

Preferentemente, el cebador es el glicerol.

Preferentemente, el catalizador es el ácido trifluorometanosulfónico.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de 0 a 150°C, de forma más preferida de 20 a 45°C.

- 25 Preferentemente, la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 200/1 a 1/1.

Preferentemente, la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 100/1 a 2/1.

- 30 Preferentemente, la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 20/1 a 4/1.

Preferentemente, la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,1 a 20.

Preferentemente, la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,2 a 10.

- 35 Preferentemente, la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,3 a 6.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

40 La invención tiene como objetivo por lo tanto un procedimiento de preparación de polímeros en estrella, a base de lactida y/o glicolida. Por polímero estrellado se entiende un polímero que presenta un único punto de ramificación del que surgen varias cadenas lineales.

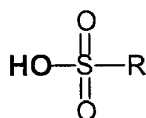
La reacción de polimerización es del tipo de apertura de ciclo. La polimerización por apertura de ciclo es una polimerización por adición. Se puede esquematizar de la forma siguiente:



siendo n el número de monómeros.

La reacción se realiza a partir de un monómero de lactida y de un monómero de glicolida, o bien a partir de un monómero de lactida solo. Según una variante, el monómero es la lactida. Según otra variante, la reacción es una copolimerización y la reacción se realiza a partir de lactida y de glicolida.

La reacción se realiza en presencia de un catalizador de fórmula:



en la que R representa un haloalquilo. Por haloalquilo se entiende un radical alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno. El radical alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. El átomo de halógeno se elige entre F, Cl, Br e I. Por ejemplo, el haloalquilo es  $\text{C}_2\text{F}_6$  o  $\text{CF}_3$ . Preferentemente el haloalquilo es  $\text{CF}_3$ .

El cebador de la reacción es un poliol que comprende de 3 a 6 funciones hidroxilo, es decir que el cebador es una molécula orgánica que comprende de 3 a 6 funciones -OH. El poliol, tal como se ha definido en la presente invención, puede ser una cadena carbonada alifática o cíclica. El poliol puede contener igualmente otras funciones orgánicas, como por ejemplo una o dos funciones aldehído y/o cetona. Por ejemplo, el poliol se puede elegir entre el glicerol, el trimetiloletano, el trimetilolpropano, el pentaeritritol, el dipentaeritritol, el inositol, el xilitol, el manitol, el sorbitol, la eritrosa, la treosa, la arabinosa, la ribosa, la gulosa, la idosa, la altrosa, la alosa, la talosa, la sorbosa, la manosa, la glucosa, la fructosa, la galactosa, la sacarosa y la lactosa. Preferentemente, el cebador es el pentaeritritol, el dipentaeritritol, el glicerol, el trimetiloletano, el trimetilolpropano o el sorbitol. De forma más preferida, el cebador es el glicerol.

La reacción tiene lugar en un disolvente. El término "disolvente" significa en la presente memoria un disolvente único o una mezcla de disolventes. Preferentemente, el disolvente se elige de forma que el polímero formado sea soluble en él. Preferentemente, el disolvente se elige entre los disolventes halogenados y los disolventes aromáticos. Por ejemplo, el disolvente se elige entre el diclorometano, el dicloroetano y el tolueno. Preferentemente, el disolvente es el diclorometano.

Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente, es decir aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ , y la temperatura de ebullición del disolvente elegido. La temperatura de reacción se elige de forma que sea inferior a la temperatura de degradación del polímero formado. Por ejemplo, la temperatura es de 0 a  $150^\circ\text{C}$ . Preferentemente, la temperatura es de 10 a  $90^\circ\text{C}$ . Preferentemente aún, la temperatura es de 20 a  $45^\circ\text{C}$ , preferentemente de 20 a  $30^\circ\text{C}$ . Por ejemplo, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Preferentemente, la reacción se detiene una vez que se ha obtenido el grado de polimerización deseado. Por ejemplo, la reacción se detiene cuando el consumo del monómero inicial es de 90 a 100%. De forma preferente, la reacción se detiene cuando el consumo del monómero inicial es superior a 94%. Por ejemplo, la reacción se detiene mediante un temple. Alternativamente, la reacción se detiene por adición de una base. Por ejemplo, la reacción de polimerización se detiene por adición de una resina básica, tal como por ejemplo el Amberlyst™ A21.

De forma preferida, la relación inicial entre la concentración de monómero y la concentración de funciones -OH del cebador es de 200/1 a 1/1, de forma más preferida de 100/1 a 3/1, de forma todavía más preferida de 20/1 a 4/1. Por ejemplo, la relación es de 8/1 a 6/1.

De forma preferida, la relación inicial entre la concentración de catalizador y la concentración de funciones -OH del cebador es de 0,1 a 20, de forma más preferida de 0,2 a 10, de forma todavía más preferida de 0,2 a 6.

El procedimiento según la invención presenta numerosas ventajas. Principalmente, el procedimiento es fácilmente controlable. Presenta una mejor eficacia que los procedimientos de la técnica anterior. En particular, los polímeros obtenidos se funcionalizan en todas las ramas de la estrella. Esto es igualmente cierto para la síntesis de oligómeros. Por oligómero se entiende un polímero pequeño, que tiene preferentemente una masa molar inferior a  $2.000 \text{ g/mol}$ .

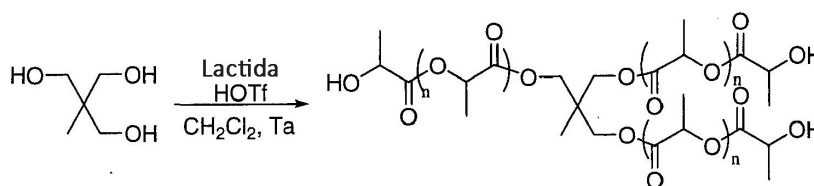
A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente solicitud tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en el campo al que pertenece la invención.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar la invención y en ningún caso deben ser considerados como un límite del alcance de la invención.

**EJEMPLOS**

5 En los ejemplos siguientes y salvo que se indique lo contrario se aplican las condiciones de polimerización siguientes: el trimetilolpropano (TMP) se usa después de destilación azeotrópica en tolueno, el pentaeritritol (PET) se seca a vacío en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y el glicerol es destilado. Salvo que se indique lo contrario, la lactida se usa en forma racémica (D,L) en diclorometano ([L]<sub>0</sub> = 1 mol/L), en presencia de 0,1 equivalentes de ácido trifluorometanosulfónico por alcohol. Salvo que se indique lo contrario, las polimerizaciones se realizan a temperatura ambiente (T = 26°C) con agitación intensa. Los polímeros se obtienen en tiempos de reacción cercanos a los de sus equivalentes lineales (aproximadamente 5-7 horas).

10 Al final de la reacción, el catalizador se neutraliza con la resina básica Amberlyst™ A21. Los polímeros son precipitados en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptano y después se secan a vacío en un evaporador rotatorio durante 48 horas.



15 **Ejemplos 1 a 4:**

Ej.	Poliol	[OH] <sub>0</sub> /[L] <sub>0</sub> / [HOTf] <sub>0</sub>	M <sub>M</sub>	I <sub>p</sub>	GP <sub>RMN</sub> por rama	n(CH <sub>2</sub> -OPLA)/n(CH <sub>2</sub> -OH) <sub>0</sub>	Análisis elemental	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Heptano
1	TMP	1/9/0,3	2.054*	1,15	2,8	3/3		-	-
2	TMP	1/6/0,3	1.452	1,15	1,95	2,9/3	F = 79 ppm	1,22%	0,79%
							S = 42 ppm		
3	PET	1/7,8/0,4	1.689	1,26	1,8	3,7/4	F = 39 ppm	1,87%	0,87%
							S = 28 ppm		
4	Glicerol	1/6/0,3	1.516	1,12	1,95	2,9/3	F = 58 ppm	0,03%	0,13%
							S = 21 ppm		

\* 91% de conversión - Tg = 7°C

Para una relación lactida/cebador (cebador = trimetilolpropano) de 3/1, se obtiene un polímero blanquecino y duro (Tg = 7°C).

20 Para una relación de 2/1 (es decir, una relación lactida/[OH]<sub>0</sub> de 6/1 para el trimetilolpropano), el polímero cebado con pentaeritritol es bastante duro, mientras que el cebado con glicerol es el más fluido de los tres (temperatura de transición vítrea Tg = 3°C).

25 Incluso con esta relación monómero/cebador, se obtienen polímeros bien controlados (GP<sub>RMN</sub> (grado de polimerización medido por RMN) por rama cercano al GP (grado de polimerización) teórico de 2, índice de polimolecularidad alrededor de 1,2) con un buen cebado en todos los alcoholes: para los trioles, 2,9 CH<sub>2</sub> sobre 3 han sido cebados. Esta medida se determina por espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H por integración de los CH<sub>2</sub>-O-PLA (y CH-O-PLA para el glicerol) con respecto a las señales observadas alrededor de 3,5 ppm (región característica de los grupos CH<sub>2</sub>-OH y CH-OH de los cebadores). El estudio por espectrometría de masas por ionización por electropulverización en modo positivo confirma el cebado exclusivo para el poliol inicial por el trimetilolpropano y el pentaeritritol.

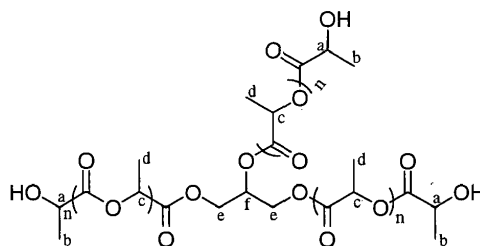
30 **Los ejemplos 5 a 7 se han preparado según el modo de operación general siguiente:**

La lactida (LA) y el cebador prótico (poliol, 1 equivalente) se disuelven en diclorometano recientemente destilado ([LA]<sub>0</sub> = 1 mol·L<sup>-1</sup>). A continuación se añade el ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico) (0,05 equivalentes por -

OH) y el medio de reacción se agita vigorosamente a  $T = 26^{\circ}\text{C}$  hasta que la lactida se consume totalmente, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ .

- 5 Se añaden 4 equivalentes (con respecto al ácido trifílico) de resina Amberlyst A21 (4,6 meq/g), previamente secada sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ . El medio de reacción se agita durante 45 minutos y después se filtra. Por dos veces se añaden 2 equivalentes de resina Amberlyst A21 al medio de reacción que se agita durante 45 minutos y después se filtra. A continuación se evapora a vacío el disolvente de reacción y el polímero obtenido se precipita en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heptano 5/90. Se retira el sobrenadante y el polímero se seca a vacío a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas.

**Ejemplo 5: Polímero cebado con glicerol en presencia de 4,5 equivalentes de *D,L*-lactida.**



- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300,1 MHz): 5,48 (3H, m, OH), 5,30-5,05 (7,6H, m,  $\text{CH}_c$  y  $\text{CH}_f$ ), 4,41-4,05 (7H, m,  $\text{CH}_{2e}$  y  $\text{CH}_a$ ), 1,47 (19,7H, m,  $\text{CH}_{3d}$ ), 1,30 (9,1H, m,  $\text{CH}_{3b}$ ) ppm.

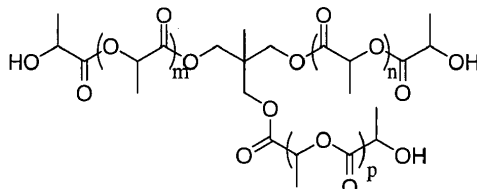
RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ , 75,5 MHz): 174,0 (CO), 169,6-169,1 (CO), 69,9-67,7 (CHpol), 65,7 (CHOH), 65,4 (CHOH), 62,6-62,3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 59,1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 20,4-20,2 ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 16,6-16,4 ( $\text{CH}_3\text{pol}$ ) ppm.

$\text{GP}_{\text{RMN}} = 4,5$

- 15 % de lactida residual (HPLC): 0,6%

SEC (THF):  $M_n = 1.055$ ,  $M_w/M_n = 1,09$ .

**Ejemplo 6: Polímero cebado con trimetiloletano en presencia de 6 equivalentes de *D,L*-lactida.**



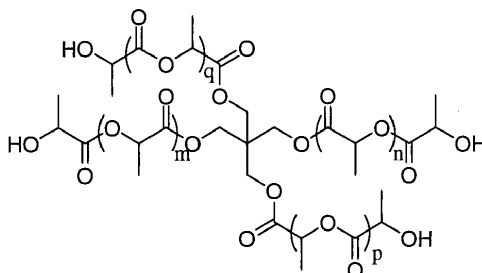
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 5,25-5,11 (9H, m, CH), 5,05 (3H, br s, OH), 4,37 (3H, m, CH-OH), 4,11-4,05 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,59-1,47 (35,2H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1,02 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

% de lactida residual (HPLC): 0,6%

$\text{GP}_{\text{RMN}} = 5,9$

SEC (THF):  $M_n = 1.258$ ,  $M_w/M_n = 1,15$ .

**Ejemplo 7: Polímero cebado con pentaeritritol en presencia de 8 equivalentes de *D,L*-lactida.**



- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 5,23-5,09 (12H, m, CH), 4,35 (4H, m, CH-OH), 4,22-4,16 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,58-1,47 (50,4H, m,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

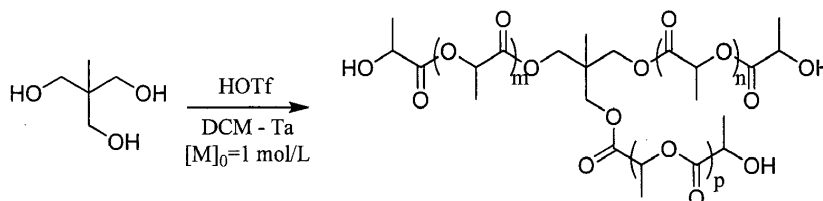
$\text{GP}_{\text{RMN}} = 8,4$

SEC (THF):  $M_n = 1.576$ ,  $M_w/M_n = 1,26$ .

**Ejemplos 8 a 10: Síntesis de PLA de varias masas.**

En los ejemplos 8 a 10 siguientes, se ha elegido el trimetiloletano como cebador. Para todas las polimerizaciones, se usa el trimetiloletano después de sublimación. La lactida se usa bien en forma racémica (D,L) o bien en forma enantioméricamente pura (L).

La longitud del polímero depende de la relación inicial  $[Monomero M]_0/[Cebador I]_0$ . Se fijan diferentes relaciones  $[M]_0/[I]_0$  para cada polimerización con el objetivo de obtener polímeros de varias masas.



Ej.	$[M]_0/[I]_0/[HOTf]_0$	Lactida	Tiempo	Conversión	$M_w$	$I_p$	GP <sub>RMN</sub> por rama	$n(CH_2-OPLA) / n(CH_2-OH)_0$
8	30/1/3	D,L	1 hora 30 min	96%	5.292	1,25	7,5	3/3
9	50/1/3	L	3 horas	94%	10.108	1,10	14	3/3
10	100/1/3	L	7 horas 30 min	96%	17.934	1,17	30	3/3

10 La incorporación de los grupos  $CH_2OH$  del cebador es total (controlada por espectroscopía de RMN de  $^1H$ ) para cada polímero.

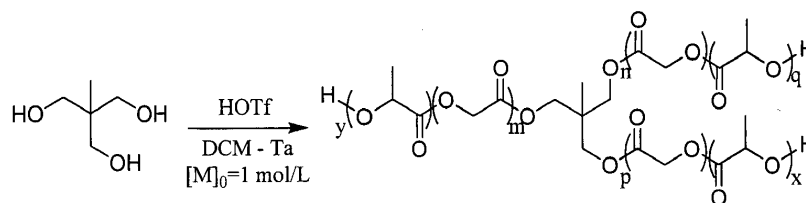
Además se observa que cuanto más elevada sea esta relación, mayor es la masa del polímero obtenido.

**Protocolo general de síntesis:**

15 La lactida y el polioli (1 equivalente) se disuelven en diclorometano recientemente destilado ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). A continuación se añade el ácido triflico (1 equivalente por  $-OH$ ) y el medio de reacción se agita vigorosamente a  $T = 26^\circ\text{C}$  hasta que la lactida se consume totalmente, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1H$ . Al final de la polimerización, se añaden 4 equivalentes (con respecto al ácido triflico) de resina Amberlyst A21 (4,6 meq/g), previamente secada sobre  $P_2O_5$ . El medio de reacción se agita durante 45 minutos y después se filtra. Por dos veces se añaden 2 equivalentes de resina Amberlyst A21 al medio de reacción que se agita durante 45 minutos y después se filtra. El disolvente de reacción se evapora a continuación a vacío.

**Ejemplo 11: Síntesis de un copolímero PLGA 80/20 en forma de estrella**

Se sintetiza un copolímero de PLGA en forma de estrella y con una relación lactida/glicolida = 80/20 a partir de trimetiloletano.



25

Ej.	$[M]_0/[I]_0/[HOTf]_0$	Tiempo	Conversión	$M_w$	$I_p$	$GP_{RMN}$ por rama	$n(CH_2-OPLA) / n(CH_2-OH)_0$
11	9/1/0,3	5 horas	95%	1.898	1,16	3	3/3

Después de 5 horas de agitación, la glicolida se ha consumido completamente y hay poca lactida residual. El  $GP_{RMN}$  por rama es cercano al GP teórico (igual a 3) y la espectroscopía de RMN de  $^1H$  permite confirmar que el cebado ha tenido lugar sin duda en todos los alcoholes del trimetiloetano.

#### Protocolo de síntesis:

La lactida (7,8 equivalentes), la glicolida (1,2 equivalentes) y el polioliol (1 equivalente) se ponen en suspensión en diclorometano recién destilado ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). A continuación se añade el ácido trifílico (0,1 equivalente por -OH) y el medio de reacción se agita vigorosamente a  $T = 26^\circ\text{C}$  hasta que la lactida se consume totalmente, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1H$ . Al final de la polimerización, se añaden 4 equivalentes (con respecto al ácido trifílico) de resina Amberlyst A21 (4,6 meq/g), previamente secada sobre  $P_2O_5$ . El medio de reacción se agita durante 45 minutos y después se filtra. La operación se repite una vez y a continuación se evapora a vacío el disolvente de reacción.

RMN de  $^1H$  ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ , 300,1 MHz): 5,30-5,10 (11,4H, m, CH), 4,90-4,70 (7H, m,  $CH_2$ ), 4,36 (3H, m, CH), 4,07 (6H, m,  $CH_2$ ), 3,82 (3H, br s, OH), 1,60-1,48 (41,4H, m,  $CH_3$ ), 1,01 (3H, m,  $CH_3$ ) ppm.

$GP_{RMN} = 8,95$

Relación lactida/glicolida = 80/20 (por RMN de  $^1H$ )

SEC (THF):  $M_w = 1.898$ ,  $M_w/M_n = 1,16$

#### Ejemplo 12: Síntesis de un PLA en estrella en tolueno a $80^\circ\text{C}$

En este ejemplo, el tolueno se usa como disolvente después de la destilación y la mezcla de reacción se calienta a  $80^\circ\text{C}$ .

Ej.	$[M]_0/[I]_0/[HOTf]_0$	Tiempo	Conversión	$M_w$	$I_p$	$GP_{RMN}$ por rama	$n(CH_2-OPLA) / n(CH_2-OH)_0$
12	9/1/0,3	30 min	97%	2.284	1,25	3	3/3

#### Protocolo de síntesis:

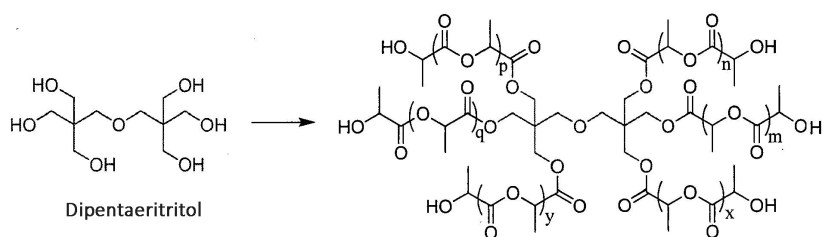
La lactida (LA) y el cebador prótico (polioliol, 1 equivalente) se ponen en suspensión en tolueno destilado recientemente ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) y el medio de reacción se calienta a  $80^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón. A continuación se añade el ácido trifílico (0,1 equivalente por -OH) y el medio de reacción se agita vigorosamente a  $T = 26^\circ\text{C}$  durante 30 minutos (consumo total de la lactida, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1H$ ). Se añaden 4 equivalentes (con respecto al ácido trifílico) de resina Amberlyst A21 (4,6 meq/g), previamente secada sobre  $P_2O_5$ . El medio de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se filtra. El disolvente de reacción se evapora a continuación a vacío.

Los datos analíticos del polímero así obtenido son similares a los del ejemplo 1.

#### Ejemplo 13: Síntesis de un PLA en estrella con 6 ramas

Se seca a vacío previamente el dipentaeritritol en presencia de  $P_2O_5$ . La lactida se usa en forma enantioméricamente pura (L) en diclorometano ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol/L}$ ), en presencia de 0,1 equivalentes de ácido trifílico por alcohol. Las polimerizaciones se realizan a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el catalizador se neutraliza por tratamiento con la resina básica Amberlyst™ A21.





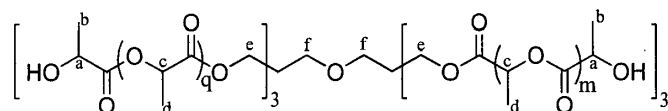
Ej.	$[M]_0/[I]_0/[HOTf]_0$	Tiempo	Conversión	$M_w$	$I_p$	$GP_{RMN}$ por rama	$n(CH_2-OPLA) / n(CH_2-OH)_0$
13	18/1/0,6	8 horas 30 min	94%	4.320	1,20	3,1	3/3

5 El polímero obtenido está bien controlado, incluso para una relación monómero/cebador pequeña. el  $GP_{RMN}$  por rama es cercano al GP teórico (igual a 3) y por espectroscopía de RMN de  $^1H$ , la integración para los 12 H de los grupos  $CH_2-O-PLA$  junto con la ausencia de señal alrededor de 3,5 ppm (región característica de los grupos  $CH_2-OH$  del cebador) permite afirmar que el cebado en todos los grupos alcohol del dipentaeritritol es completo.

**Protocolo de síntesis:**

10 La lactida (LA, 18 equivalentes) y el dipentaeritritol (1 equivalente) se ponen en suspensión en diclorometano recién destilado ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). A continuación se añade el ácido triflico (0,05 equivalentes por -OH) y el medio de reacción se agita vigorosamente a  $T = 26^\circ\text{C}$  hasta que la lactida se consume totalmente, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1H$ .

Se añaden 4 equivalentes (con respecto al ácido triflico) de resina Amberlyst A21 (4,6 meq/g), previamente secada sobre  $P_2O_5$ . El medio de reacción se agita durante 45 minutos y después se filtra.



15 RMN de  $^1H$  ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ , 300,1 MHz): 5,22-5,07 (30H, m,  $CH_c$ ), 4,35 (6H, q,  $CH_a$ ), 4,14 (12H, br s,  $CH_{2e}$ ), 3,35 (4H, br s,  $CH_{2f}$ ), 1,61-1,47 (111H, m,  $CH_3$ ) ppm.

RMN de  $^{13}C$  ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ , 75,5 MHz): 175,1 (CO), 169,6 (CO), 69,9-67,7 ( $CH_{pol} + CH_2$ ), 66,7 (CHOH), 62,8-62,7 ( $CH_2$ ), 59,1 ( $CH_2OH$ ), 20,5-20,3 ( $CH_3$ ), 16,7-16,6 ( $CH_{3pol}$ ) ppm.

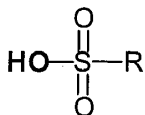
$GP_{RMN} = 18$

20 SEC (THF):  $M_w = 4.320$ ,  $M_w/M_n = 1,20$

## REIVINDICACIONES

**1.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella a base de un monómero de lactida y de un monómero de glicolida o de un monómero de lactida, por apertura del ciclo en presencia de un catalizador, caracterizado porque:

- el catalizador tiene por fórmula:



5

en la que R es un haloalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

- el cebador es un poliol que comprende de 3 a 6 funciones hidroxilo.

**2.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 1, en el que el monómero es la lactida.

10 **3.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 1, en el que los polímeros se preparan a base de un monómero de lactida y un monómero de glicolida.

**4.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico, preferentemente en un disolvente halogenado o aromático.

15 **5.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente es un disolvente halogenado, preferentemente el disolvente es el diclorometano.

**6.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cebador es un poliol que comprende de 3 a 4 funciones hidroxilo.

**7.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 6, en el que el cebador es el glicerol.

20 **8.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catalizador es el ácido trifluorometanosulfónico.

**9.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferentemente de 20 a 45°C.

25 **10.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 200/1 a 1/1.

**11.** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 10, en el que la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 100/1 a 2/1.

**12.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 11, en el que la relación inicial concentración de monómero/concentración de funciones -OH en el cebador es de 20/1 a 4/1.

30 **13.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,1 a 20.

**14.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 13, en el que la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,2 a 10.

35 **15.-** Procedimiento de preparación de polímeros en estrella según la reivindicación 14, en el que la relación inicial concentración de catalizador/concentración de funciones -OH en el cebador es de 0,3 a 6.