

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 836**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/08** (2006.01)

**C08G 63/685** (2006.01)

**C08G 63/82** (2006.01)

**C08G 63/81** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2011 E 11794202 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2640767**

54 Título: **Procedimiento de preparación de polímeros con arquitectura variada e iniciación con amida**

30 Prioridad:

**15.11.2010 FR 1004428**

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

**15.04.2015**

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 2 533 836 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 con arquitectura variada e iniciación con amida

**Campo de la invención**

5 La presente solicitud tiene por objeto un procedimiento de preparación de polímeros de arquitecturas variadas (lineal y de estrella), a base de lactida y/o glicolida, así como nuevos polímeros que se pueden obtener eventualmente por este procedimiento. Estos polímeros poseen propiedades físico-químicas interesantes. Este procedimiento se puede controlar fácilmente y presenta una mejor modulación de los polímeros y por lo tanto de sus propiedades que los procedimientos de la técnica anterior.

**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 2.001, 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 glicolida (PLGA) presentan un interés muy grande porque son  
15 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. 1.996, 8, 305 y Chemosphere 2.001, 43, 49). En el campo quirúrgico, se usan para la síntesis 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 Para obtener nuevas propiedades, puede ser interesante modificar la estructura de los PLGA. Sin embargo, las modificaciones posibles son muy limitadas y algunas ya han sido descritas: masa molar, tacticidad ... Uno de los parámetros ha sido poco explorado: la modificación de los extremos. Se ha descrito, sin embargo, que las propiedades físicas y las velocidades de degradación de PLGA con extremo éster son diferentes de las de un PLGA con extremo ácido (Patente Internacional WO 200804963). En efecto, una nueva función podría aportar propiedades interesantes.

25 La solicitante ha constatado que los PLGA que presentan un extremo amida podrían ser particularmente interesantes. O la mayor parte de los procedimientos actuales no tienen en cuenta los iniciadores con función hidroxil (alcohol / agua), que permiten obtener los PLGA con extremo éster/ácido. Un ejemplo de obtención de una estructura de polilactida (PLA) por catálisis nucleófila de polimerización de la lactida a partir de un iniciador de tipo amina primaria (RNH<sub>2</sub>), se describe en O. Coulembier, M. K. Kiesewetter, A. Mason, P. Dubois, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, Angew. Chem. Int. Ed. 2.007, 46, 4.719. A partir de un poli(etilenglicol) funcionalizado con aminas primarias, la polimerización por apertura de ciclo (ROP o Polimerización de apertura de Anillo, por sus siglas en inglés) de la lactida catalizada por carbenos proporciona acceso a los PLA de arquitecturas complejas. Sobre cada amina primaria, hay crecimiento de dos brazos PLA. No es posible, por lo tanto, por este procedimiento injertar una sola rama sobre una amina primaria. J. Liu, L. Liu, Macromolecules 2.004, 37, 2.674 describen la obtención de un poliéster lineal simple con extremo amido. Solamente se describe con policaprolactonas (PCL) (24 a 48 horas de polimerización en masa a 160°C).

30 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.

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 iniciadores poliólicos que comprenden n funciones alcohol para producir estrellas de n ramas.

35 Además, los polímeros en estrella presentan temperaturas de transición vítrea, así como una viscosidad en estado vítreo, ligeramente más débiles que 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 más débil que sus equivalentes lineales. Sin embargo, la fase cristalina sigue siendo de la misma naturaleza en las dos arquitecturas.

40 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. Así, la velocidad de liberación y de degradación se debe correlacionar con la estructura de la matriz polimérica. 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 iniciador, liberando así polímeros lineales de masas moleculares más pequeñas. Por el contrario, existe un ejemplo de un polímero de estrella con núcleo de PEG unido a amida-PLA donde las primeras rupturas se hacen sobre los enlaces éster y las uniones amida se hidrolizan más tardíamente (Biomacromolecules 2.010, 11, 224).

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 para los PLGA ha sido descrita en A. Breitenbach, Y. X. Li, T. Kissel, Journal of Controlled Release 2.000, 64, 167.

5 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. Los polímeros en estrella 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 2.002, 13, 969; A. Finne, A.-C. Albertsson, Biomacromolecules 2.002, 3, 684; H. R. Kricheldorf, H. Hachmann-Thiessen, G. Schwarz, Biomacromolecules 2.004, 5, 492; I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, E. Psomiadou, N. Kawasaki, N. Yamamoto, Polymer 1.996, 37, 651).

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

La solicitante ha desarrollado igualmente nuevos polímeros lineales con extremo amida o una arquitectura en estrella con núcleo amida.

### 15 Resumen de la invención

La invención tiene por objeto, por lo tanto, un procedimiento de preparación de polímeros lineales con extremo amida o con una arquitectura de estrella con núcleo amida por apertura de ciclo a base de monómeros de lactida y glicolida o un monómero de lactida, que comprende las etapas que consisten en:

20 (i) hacer reaccionar el o los monómeros en exceso con un iniciador en un disolvente, eligiéndose dicho iniciador entre una amina y un aminoalcohol, dado que el iniciador presenta al menos una función amina primaria o secundaria,

(ii) añadir un catalizador, siendo dicho catalizador una base no nucleófila y comprendiendo al menos un átomo de nitrógeno de tipo sp<sup>2</sup>,

(iii) neutralizar la mezcla de reacción.

25 y constando las etapas preferentemente de:

(iv) hacer reaccionar el o los monómeros en exceso con un iniciador en un disolvente, eligiéndose dicho iniciador entre una amina y un aminoalcohol, dado que el iniciador presenta al menos una función amina primaria o secundaria,

30 (v) añadir un catalizador, siendo dicho catalizador una base no nucleófila y comprendiendo al menos un átomo de nitrógeno neutro de tipo sp<sup>2</sup>,

(vi) neutralizar la mezcla de reacción.

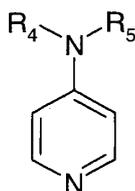
Preferentemente, el monómero es lactida.

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

Preferentemente, la etapa (ii) se efectúa después de incorporación completa del iniciador.

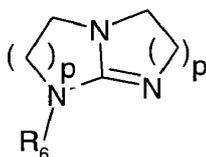
35 Preferentemente, el catalizador básico se elige entre:

- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),
- 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN),
- un compuesto de 4-amino-piridina de fórmula:



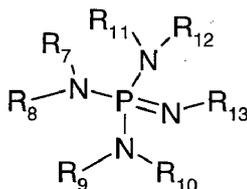
40 en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno que los soporta un heterociclo saturado;

- una guanidina cíclica de fórmula:



en la que p es 1 ó 2 y R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

- un fosfaceno de fórmula:



5

en el que R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan independientemente un radical alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>,

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o bien R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman junto con los átomos de nitrógeno que los soportan un heterociclo saturado,

R<sub>13</sub> representa un radical alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

- 10 Preferentemente, la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico, preferentemente en un disolvente halogenado u aromático.

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

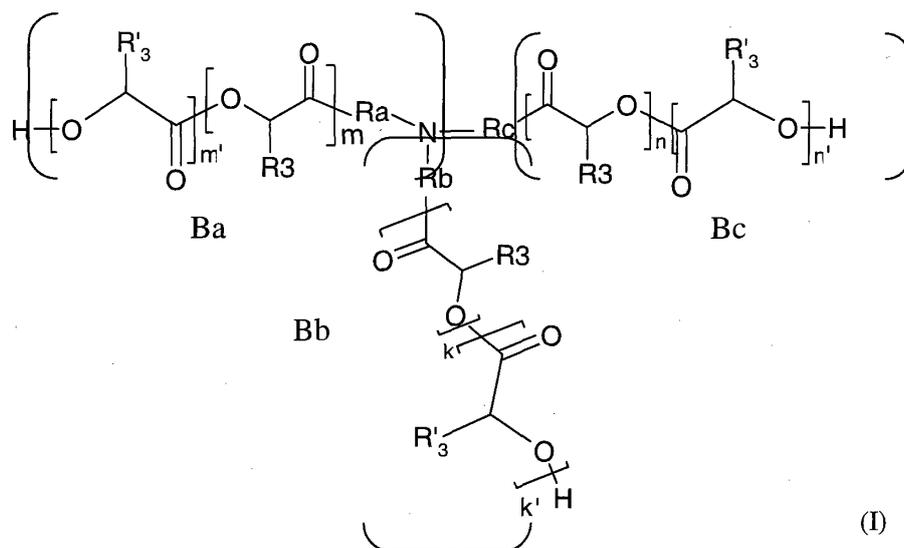
Preferentemente, el iniciador es una amina.

Preferentemente, el iniciador es un aminoalcohol.

- 15 Preferentemente, la temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferentemente de 20 a 45°C.

Este procedimiento presenta la ventaja de permitir la incorporación completa del iniciador en las cadenas poliméricas como extremo amido y por lo tanto producir una eficacia de iniciación muy buena.

La invención tiene igualmente por objeto nuevos polímeros de fórmula I:



(I)

- 20 en la que:

n, n', m, m', k y k' representan independientemente un entero de 0 a 12,

Ra representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino, un radical alquiloxi, un radical arilo o aralquilo, entendiéndose que si Ra es un radical arilo o aralquilo entonces m y m' son nulos,

5 Rb representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

Rc representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

R3 representa un átomo de hidrógeno y R'3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n', m' y k' es diferente de cero;

10 o bien R'3 representa un átomo de hidrógeno y R3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n, m y k es diferente de cero;

y entendiéndose que:

- a lo sumo una de las ramas Ba, Bb y Bc representa un átomo de hidrógeno

15 • si una de las ramas Ba, Bb y Bc representa el átomo de hidrógeno, entonces al menos una de las otras dos ramas está ligada al átomo de nitrógeno por un radical alquilamino.

Preferentemente, R3 representa un radical alquilo y n', m' y k' valen cero.

Preferentemente, una de las ramas Ba, Bb y Bc representa el átomo de hidrógeno.

Preferentemente, al menos uno de los Ra, Rb y Rc representa un radical alquilamino.

Preferentemente, al menos uno de los Ra, Rb y Rc representa un radical alquiloxi.

20 La invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende al menos un polímero según la invención.

#### Breve descripción de las figuras.

La figura 1 representa la fotografía al microscopio electrónico del polímero con extremo CO-NCH3-alquil C12 (ejemplo 8).

25 La figura 2 representa la fotografía al microscopio electrónico del polímero con extremo CO-NH-alquil C12 (ejemplo 1).

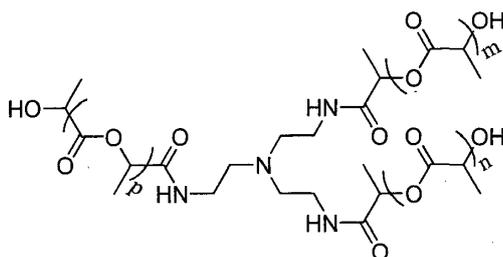
#### Descripción detallada de los modos de realización de la invención.

La invención tiene por objeto por lo tanto un procedimiento de preparación de polímeros lineales con extremo amido o una arquitectura de estrella con núcleo amida.

30 Por polímero de estrella, se entiende un polímero que presenta un sólo punto de ramificación de donde emanan diversas cadenas lineales (ramificaciones). Por « núcleo amida », se entiende que el punto de ramificación es un átomo de nitrógeno y que al menos una de las cadenas lineales comprende al menos otro átomo de nitrógeno (en el « núcleo » del polímero) ligado a un radical -C(=O)- para formar una función amida. Sobre la cadena o las cadenas lineales que comprenden la función amida, hay a lo sumo 10 átomos sucesivos que separan el átomo de nitrógeno

35 punto de ramificación del átomo de nitrógeno de la función amida, preferentemente, a lo sumo 5 átomos, de manera más preferida, a lo sumo 3 átomos, de manera incluso más preferida, a lo sumo 2 átomos.

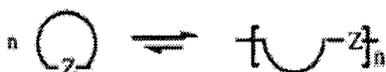
Por ejemplo, el polímero:



es un polímero con núcleo amida: el punto de ramificación del que emanan tres cadenas lineales es un átomo de nitrógeno; dos átomos separan el átomo de nitrógeno de una función amida del átomo de nitrógeno punto de ramificación.

- 5 Por polímeros lineales con extremo amida, se entiende un polímero lineal que tiene uno de sus dos extremos de tipo amida no sustituido, N-monosustituido o N,N-disustituido. Por ejemplo, se entiende un polímero lineal que tiene un extremo  $-C(=O)-NH-C_{12}H_{25}$ .

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



- 10 siendo n el número de monómeros.

La reacción se realiza a partir de un monómero de lactida y un monómero de glicolida o bien a partir de un monómero de lactida sólo. 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 glicolida.

- 15 El procedimiento comprende una primera etapa (i) que consiste en hacer reaccionar el monómero o los monómeros con un iniciador en un disolvente. El monómero o los monómeros deben estar en exceso con respecto al iniciador, preferentemente, de 1/1 a 100/1, de manera más preferida, de 1/1 a 30/1, de manera incluso más preferida de 1/1 a 6/1.

El iniciador se elige entre una amina y un aminoalcohol.

- 20 Por amina, se entiende todo compuesto que comprende al menos una función amina primaria, secundaria o terciaria. Se incluye por ejemplo alquilaminas, diaminoalquilos o triaminoalquilos. Por ejemplo, se incluye tris(2-aminoetil)amina.

Por aminoalcohol, se entiende todo compuesto que comprende al menos una función amina primaria, secundaria o terciaria y al menos una función -OH. Por ejemplo, se incluye dietanolamina.

Se entiende que el iniciador presenta al menos una función amina primaria o secundaria.

- 25 El procedimiento comprende una segunda etapa (ii) que consiste en añadir un catalizador.

Preferentemente, la etapa (ii) se efectúa después de que se haya incorporado todo el iniciador en la etapa (i), es decir, que no queda más iniciador en la mezcla de reacción.

- 30 No queda más iniciador en la mezcla de reacción cuando la reacción entre el iniciador adicionado y la cantidad estequiométrica de lactida se acaba. La reacción puede estar seguida por RMN de protón y en este caso, se adiciona catalizador cuando no se ven más señales de iniciador.

Por ejemplo, la etapa (ii) se efectúa después de una duración comprendida entre 5 y 30 minutos después del comienzo de la etapa (i), preferentemente, de 10 a 20 minutos.

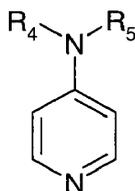
Esto permite obtener una excelente eficacia del iniciador.

- 35 El catalizador es una base no nucleófila, preferentemente una base fuerte no nucleófila. El catalizador comprende al menos un átomo de nitrógeno de tipo  $sp^2$ , es decir que el nitrógeno es de tipo  $=N-$ , es decir ligado por un lado (a un primer átomo adyacente) por un enlace doble y por otro lado (a un segundo átomo adyacente) por un enlace simple. Preferentemente, el catalizador comprende al menos un átomo de nitrógeno neutro de tipo  $sp^2$ . El catalizador, base no nucleófila, reacciona preferentemente como base de Brønsted y no como nucleófilo.

- 40 El catalizador es una base no nucleófila que se puede elegir entre los derivados diazacicloalceno; derivados de amino-piridina tales como los derivados de 4-amino-piridinas; derivados de guanidina cíclica o bien derivados de fosfaceno.

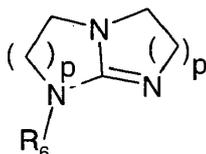
El catalizador es una base no nucleófila que se puede elegir preferentemente entre:

- derivados de diazacicloalceno tal como diazabicicloundeceno, diazabiciclononeno;
- derivados de 4-amino-piridina tal como derivados de 4-amino-piridinas de fórmula:



en la que R4 y R5 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C12 o bien R4 y R5 forman junto con el átomo de nitrógeno que los soporta un heterociclo saturado;

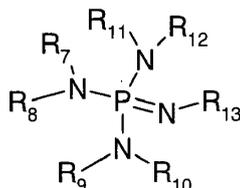
- derivados de guanidina cíclica de fórmula:



5

en la que p es 1 ó 2 y R6 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4

- o bien derivados de fosfaceno de fórmula:



en la que R7, R10, R11 y R12 representan independientemente un radical alquilo en C1 a C6,

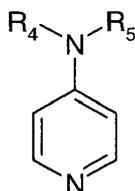
10 R8 y R9 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1 a C6 o bien R8 y R9 forman junto con los átomos de nitrógeno que los soportan un heterociclo saturado,

R13 representa un radical alquilo en C1 a C6.

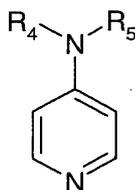
15 El catalizador es una base no nucleófila que se puede elegir preferentemente entre: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (o DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); N',N'-dimetilamino-4-piridina (o DMAP), 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (o BEMP).

Por ejemplo, el catalizador es DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).

Preferentemente, el catalizador es un compuesto de 4-amino-piridina de fórmula:

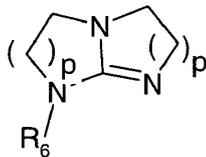


20 en la que R4 y R5 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C12 o bien R4 y R5 forman junto con el átomo de nitrógeno que los soporta un heterociclo saturado. Por un compuesto 4-amino-piridina de fórmula:



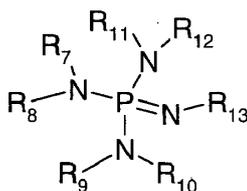
se incluye por ejemplo la N',N'-dimetilamino-4-piridina (o DMAP).

Preferentemente, el catalizador es una guanidina cíclica de fórmula:



en la que p es 1 ó 2 y R6 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4. Como guanidina cíclica, se incluye por ejemplo 1,5,7-triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-eno (TBD).

- 5 Preferentemente, el catalizador es un fosfaceno y preferentemente un monofosfaceno. Preferentemente, el catalizador es un monofosfaceno de fórmula:



en la que R7, R10, R11 y R12 representan independientemente un radical alquilo en C1 a C6,

- 10 R8 y R9 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1 a C6 o bien R8 y R9 forman junto con los átomos de nitrógeno que los soportan un heterociclo saturado,

R13 representa un radical alquilo en C1 a C6.

Como compuesto de monofosfaceno tal como se definió anteriormente, se incluye por ejemplo 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP).

- 15 De manera preferida, la relación de concentración inicial en función de NH2 del iniciador sobre la concentración de catalizador es de 1 a 1.000, de manera más preferida de 2 a 500, de manera incluso más preferida de 10 a 100.

El procedimiento comprende una tercera etapa (iii) que consiste en neutralizar la mezcla de reacción. La neutralización se puede efectuar por cualquier medio conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, la neutralización se efectúa por adición de ácido o una resina ácida tal como amberlyste™ A15.

- 20 La reacción tiene lugar en un disolvente. El término «disolvente» significa aquí 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 disolventes halogenados, éteres cíclicos y disolventes aromáticos. Por ejemplo, el disolvente se elige entre diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF) y tolueno. Preferentemente, el disolvente es el diclorometano.

- 25 Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente, es decir aproximadamente 25°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°C. Preferentemente, la temperatura es de 10 a 90°C. Preferentemente aún, la temperatura es de 20 a 45°C, preferentemente de 20 a 30°C. Por ejemplo, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

- 30 Alternativamente, la etapa (i) se realiza por calentamiento, preferentemente a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C, preferentemente por calentamiento para hervir a reflujo. Esto es preferido cuando el iniciador es una amina secundaria.

En esta alternativa, la etapa (ii) se realiza preferentemente a una temperatura de 15 a 35°C, preferentemente, a temperatura ambiente.

- 35 Preferentemente, la reacción se detiene por la etapa (iii) una vez obtenido el grado de polimerización deseado. Por ejemplo, la reacción se detiene cuando el consumo del monómero inicial es de 90 a 100%. De manera preferida la reacción se detiene cuando el consumo de monómero inicial es superior a 96%.

- 40 El procedimiento según la invención presenta numerosas ventajas. Especialmente, el procedimiento permite una gran selectividad. Este procedimiento tiene la ventaja de permitir la incorporación completa del iniciador en las cadenas de los polímeros como extremo amida y por lo tanto producir una eficacia muy buena del iniciador. Es posible gracias a este procedimiento obtener polímeros muy variados, presentando propiedades fácilmente modulables. Es posible obtener un polímero con 1, 2 ó 3 ramas con extremo amida.

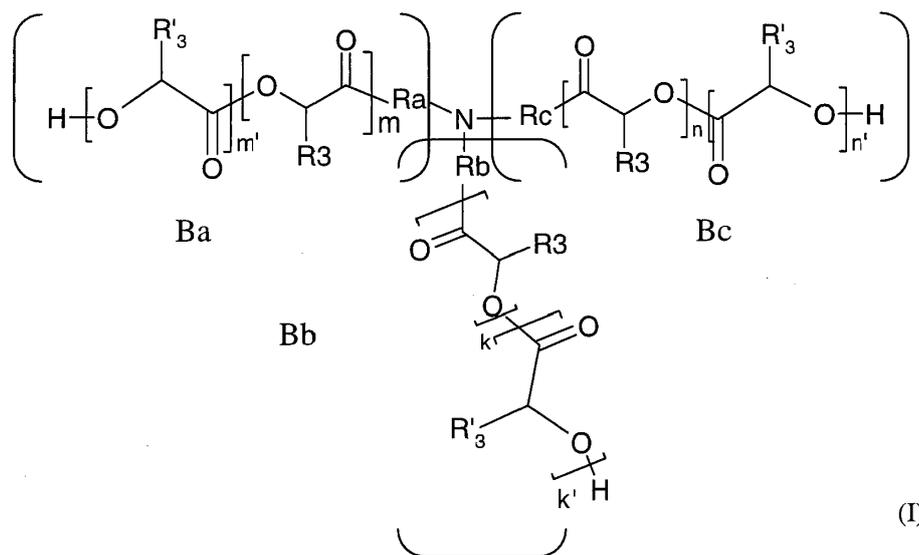
Preferentemente, el polímero obtenido es un polímero con una rama con extremo amida. Preferentemente, el polímero obtenido es un polímero con dos ramas con extremo amida. Preferentemente, el polímero obtenido es un polímero con tres ramas con extremo amida.

Las figuras 1 y 2 muestran estas diferencias de propiedades.

- 5 La figura 1 representa la fotografía bajo luz polarizada al microscopio electrónico del polímero con extremo CO-NCH<sub>3</sub>-alquil C12 (ejemplo 8). La fotografía, negra, muestra que el polímero es amorfo.

La figura 2 representa la fotografía bajo luz polarizada al microscopio electrónico del polímero con extremo CO-NH-alquil C12 (ejemplo 1). El polímero es cristalino.

La invención se refiere igualmente a un nuevo polímero de fórmula I:



10

en la que:

n, n', m, m', k y k' representan independientemente un entero de 0 a 12,

15

Ra representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino, un radical alquiloxi, un radical arilo o aralquilo, entendiéndose que si Ra es un radical arilo o aralquilo entonces m y m' son nulos,

Rb representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

Rc representa un enlace covalente, un radical alquilo en C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

20

R3 representa un átomo de hidrógeno y R'3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n', m' y k' es diferente de cero;

o bien R'3 representa un átomo de hidrógeno y R3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n, m y k es diferente de cero;

y entendiéndose que:

25

- a lo sumo una de las ramas Ba, Bb y Bc representa un átomo de hidrógeno
- si una de las ramas Ba, Bb y Bc representa el átomo de hidrógeno, entonces al menos una de las otras dos ramas está ligada al átomo de nitrógeno por un radical alquilamino.

30

Cuando no se dan más precisiones, el término alquilo en el sentido de la presente invención representa un radical alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 12 átomos de carbono, tales como: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. Se entiende que en la presente solicitud el radical alquilo puede ser de tipo C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> y presentar dos puntos de enlace, al principio y al final de la cadena (denominado también alcanodiilo. De manera preferente, el radical alquilo será un radical alquilo (C1-C6), es decir representando un radical alquilo que

tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente o un radical alquilo (C1-C4) que representa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como por ejemplo los radicales: metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isopropilo, sec-butilo y terc-butilo.

5 El término alquilo en las expresiones alquiloxi (o alcoxi), alquilamino, dialquilamino, aralquilo representa un radical alquilo tal como se definió anteriormente.

Más en particular, por alquilamino, se entiende un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por una función amina, preferentemente, se incluye un radical alquilo en que al menos uno de los átomos de hidrógeno terminal, es decir en un extremo de la cadena alquímica, es reemplazado por una función amina, como por ejemplo, y preferentemente un radical  $-(CH_2)_2-NH$  o un radical  $-(CH_2)_3-NH$ .

10 Más en particular, por alcoxi, se entiende un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno terminal, es decir en un extremo de la cadena alquímica, es reemplazado por un átomo de oxígeno, como por ejemplo, y preferentemente un radical  $-(CH_2)_2-O-$ , o un radical  $-(CH_2)_3-O-$ .

15 En el sentido de la presente invención, los radicales arilo pueden ser de tipo mono- o policíclicos aromáticos. Los radicales arilo monocíclicos pueden elegirse entre los radicales fenilo, toliilo, xililo, mesitilo, cumenilo y preferentemente fenilo. Los radicales arilo policíclicos pueden elegirse entre los radicales naftilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo. Opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes tales como alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo o arilcarbonilo.

20 El término arilo en la expresión aralquilo representa un radical arilo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, se entiende por aralquilo un radical bencilo.

Por heterociclo saturado, cuando no se proporciona más precisión, se entiende un radical cíclico carbonado saturado que comprende al menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, tal como oxirano, aziridina, azetidina, piperidina. Preferentemente, el heterociclo saturado comprende de 3 a 7 cadenas, preferentemente de 3 a 6 cadenas, preferentemente de 4 a 6 cadenas, de manera más preferida de 5 a 6 cadenas.

25 Por compuesto de diazacicloalceno, se entiende un compuesto bicíclico condensado que comprende 2 átomos de nitrógeno y al menos un doble enlace.

La invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende al menos un polímero según la invención.

30 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

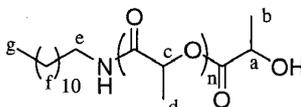
35 Ejemplos 1 y 2:

Modo de operación general

40 La lactida (LA) y el iniciador aminado (1 equivalente) se disuelven en diclorometano recién destilado ( $[LA]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 20 minutos a  $T = 26^\circ\text{C}$  (hasta incorporación completa de la amina, controlada por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$ ) después se añade DBU (0,01 equivalentes) y se agita el medio de reacción a  $T = 26^\circ\text{C}$ , entre 3 y 10 minutos, hasta el consumo total de la lactida (igualmente controlada por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ ).

45 10 equivalentes (con respecto a la DBU) de resina Amberlyst A15 ( $\sim 5 \text{ meq/g}$ ), previamente lavada y secada, se añaden para eliminar el catalizador. El medio de reacción se agita durante 10 minutos y después se filtra. Se añaden de nuevo 5 equivalentes de resina Amberlyst A15 al medio de reacción que se agita 10 minutos, después se filtra. Se evapora a continuación el disolvente de reacción a vacío, después se seca a vacío el polímero obtenido durante 48 horas a  $50^\circ\text{C}$  para los poliésteres lineales y a  $60^\circ\text{C}$  para los de estrella.

Ejemplo 1: polímero iniciado con dodecilamina y de  $DP=3,5$



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 6,15 (1H, a s, NH), 5,20-5,13 (6,2H, m,  $\text{CH}_c$ ), 4,35 (1H, c,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_a$ ), 3,20 (2H, m,  $\text{CH}_{2e}$ ), 1,60-1,54 (16H, m,  $\text{CH}_{3d}$ ), 1,48 (8H, m,  $\text{CH}_{3d}$ ,  $\text{CH}_{3b}$  y  $\text{CH}_{2f}$ ), 1,25 (18H, m,  $\text{CH}_{2f}$ ), 0,88 (3H, t,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_{3g}$ ) ppm.

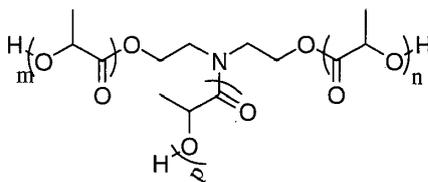
5 RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 169,6 (CO), 71,8 (CH) 69,8-68,5 (CH), 66,7 (CH-OH), 39,4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 31,9 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7-29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 29,4-29,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,9-26,8 ( $\text{CH}_2$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 21,4 ( $\text{CH}_3$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,8 ( $\text{CH}_3$ ), 16,8-16,7 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 3,6$

% amina incorporada > 99 %

SEC (THF):  $M_n = 1.056$ ,  $M_p/M_n = 1,14$ .

10 Ejemplo 2: polímero iniciado con dietanolamina en presencia de 6 equivalentes de D,L-lactida



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 5,21-5,14 (8,3H, m, CH), 4,35-4,23 (7H, m, CH-OH y  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 2,87 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 1,60-1,50 (23, m,  $\text{CH}_3$ ), 1,46-1,48 (9,1H, m,  $\text{CH}_3\text{-OH}$ ) ppm.

15 RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 169,6 (CO), 69,4-69,0 (CH), 66,6 (CH), 64,6 ( $\text{CH}_2$ ), 47,4 ( $\text{CH}_2$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3$ ), 16,6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 5,7$

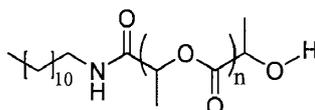
% amina incorporada > 99 %

SEC (THF):  $M_n = 1.134$ ,  $M_p/M_n = 1,25$ .

Ejemplo 3: síntesis de un D,L-PLA de DP=30 iniciado por dodecilamina.

20 Se disuelven D,L-lactida (30 equivalentes) y dodecilamina (1 equivalente) en diclorometano recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 20 minutos a temperatura ambiente, después se añade DBU (0,05 equivalentes). Se agita vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente hasta consumo total de la lactida, controlado por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ . Al cabo de 5 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico. Se pueden lavar la fase orgánica con agua, después una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente, con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  para eliminar el catalizador. Se seca a continuación la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora para producir el polímero.

25



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 6,19 (1H, a s, NH), 5,17-5,14 (57 H, m, CH), 4,35 (1H, c, CH), 3,27-3,05 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,58-1,53 (178 H, m, CH), 1,24 (18H, a s,  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

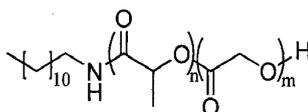
30  $\text{DP}_{\text{RMN}} = 29$

% amina incorporada > 99 %

SEC (THF):  $M_p = 6.608$ ,  $M_p/M_n = 1,18$

Ejemplo 4: Síntesis de un copolímero PLGA 80/20 de DP=3,5 iniciado por dodecilamina.

35 La lactida (2,8 equivalentes), glicolida (0,7 equivalentes) y dodecilamina (1 equivalente) se disuelven en diclorometano recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 25 minutos a temperatura ambiente, después se añade DBU (0,05 equivalentes) y se agita vigorosamente el medio de reacción. Al cabo de 3 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico y se verifica el consumo total del monómero por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ .



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 6,28 (1H, a s, NH), 5,25-5,15 (4,5H, m,  $\text{CH}_{\text{pol}}$ ), 4,90-4,67 (3,0H, m,  $\text{CH}_{2\text{pol}}$ ), 4,35 (1H, m, CH), 3,32-3,21 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,60-1,48 (18,4H, m,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$ ), 1,24 (18h, a s,  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 3,5$

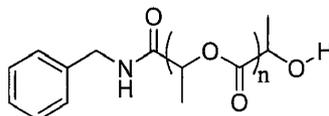
5 % amina incorporada : > 99%

Relación lactida/glicolida = 79/21 (por RMN de  $^1\text{H}$ )

SEC (THF):  $M_p = 1.008$ ,  $M_p/M_n = 1,19$

Ejemplo 5: Síntesis de un D,L-PLA de DP=30 iniciado por bencilamina.

10 Se disuelven D,L-lactida (30 equivalentes) y bencilamina (1 equivalente) en diclorometano recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 30 minutos a temperatura ambiente, después se añade DBU (0,06 equivalentes). Se agita vigorosamente la mezcla. Al cabo de 5 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico y se verifica el consumo total del monómero por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ .



15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 7,42-7,27 (5H, m, CH), 6,62 (1H, a s, NH), 5,25-5,15 (52H, c,  $J=7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{pol}}$ ), 4,48 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,39 (1H, c,  $J=6,9 \text{ Hz}$ , CH), 1,61-1,47 (160 H, m,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 169,6 (CO), 129,2 (C), 128,6 (CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 71,8 (CH), 69,8 (CH), 69,0 (CH), 66,7 (CHOH), 43,2 ( $\text{CH}_2$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,8 ( $\text{CH}_3$ ), 16,6 ( $\text{CH}_{3\text{pol}}$ ) ppm. No se observa CO de amida.

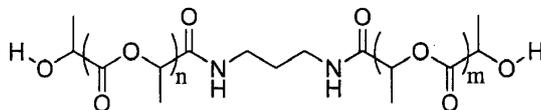
$\text{DP}_{\text{RMN}} = 26$

% amina incorporada : > 99%

20 SEC (THF):  $M_p = 8.114$ ,  $M_p/M_n = 1,12$

Ejemplo 6: Síntesis de L-PLA de DP=30 iniciado por 1,3 propanodiamina.

25 Se disuelven L-lactida (30 equivalentes) y la 1,3 propanodiamina (1 equivalente) en diclorometano recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 20 minutos a temperatura ambiente, después se añade DBU (0,02 equivalentes) y se agita vigorosamente la mezcla. Al cabo de 3 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico y se verifica el consumo total del monómero por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ .



30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 6,81 (2H, a s, NH), 5,16 (63H, c,  $J=7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{pol}}$ ), 4,37 (2H, c,  $J=6,9 \text{ Hz}$ , CH), 3,48 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,25 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,58 (195 H, d,  $J=7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 169,6 (CO), 71,7 (CH), 69,1 (CH), 66,7 (CHOH), 35,5 ( $\text{CH}_2$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,8 ( $\text{CH}_3$ ), 16,7 ( $\text{CH}_{3\text{pol}}$ ) ppm. No se observa CO de amida y el  $\text{CH}_2$  central.

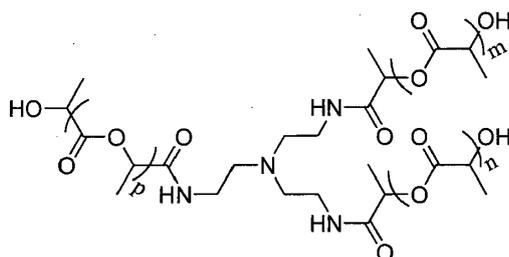
$\text{DP}_{\text{RMN}} = 32,5$

% amina incorporada : > 99%

SEC (THF):  $M_p = 8.709$ ,  $M_p/M_n = 1,12$

Ejemplo 7: Síntesis de D,L-PLA de DP=30 iniciado por tris(2-aminoetil)amina.

35 Se disuelven D,L-lactida (30 equivalentes) y tris(2-aminoetil)amina (1 equivalente) en diclorometano recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 30 minutos a temperatura ambiente, después se añade DBU (0,1 equivalentes) y se agita vigorosamente la mezcla. Al cabo de 10 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico y se verifica el consumo total del monómero por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ .



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 6,91-6,71 (3H, a s, NH), 5,20-5,14 (72H, m,  $\text{CH}_{\text{pol}}$ ), 4,35 (3H, c,  $J = 6,9$  Hz, CH), 3,44-3,04 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,64-2,48 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,61-1,48 (225H, m,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

5 RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 175,1 (CO), 169,6 (CO), 69,1 (CH), 69,0 (CH), 66,7 (CHOH), 54,4 ( $\text{CH}_2$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,6 ( $\text{CH}_3$ ), 16,6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

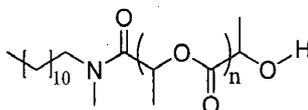
$\text{GP}_{\text{RMN}} = 37,5$

% amina incorporada > 99 %

SEC (THF):  $M_p = 8.514$ ,  $M_p/M_n = 1,09$

Ejemplo 8: Síntesis de *D,L*-PLA de  $\text{DP}=3,5$  iniciado por *N*-metildodecilamina, en THF a  $70^\circ\text{C}$ .

- 10 Se disuelven *D,L*-lactida (3,2 equivalentes) y *N*-metildodecilamina (1 equivalente) en THF recién destilado ( $[\text{LA}]_0 = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ ). Se agita el medio de reacción 3 horas a  $T = 70^\circ\text{C}$ , después se añade DBU (0,05 equivalentes) y se agita vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente. Al cabo de 4 minutos, se neutraliza el medio de reacción por adición de ácido benzoico (1,5 eq., 21 mg). Se evapora el THF y se recoge el medio de reacción en 70 ml de diclorometano. Se lava la fase orgánica 2 veces con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , una vez con agua, una vez con una disolución saturada de sal, después se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora. Se seca el polímero obtenido 48 h a  $50^\circ\text{C}$ , después se almacena en argón.
- 15



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300,1 MHz): 5,37 (1H, m, CH), 5,20 (4,8H, m,  $\text{CH}_{\text{pol}}$ ), 4,37 (1H, m, CH) 3,45 (0,6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,23 (1,4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,99-2,91 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1,59-1,48 (22H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1,26 (18H, a s,  $\text{CH}_2$ ), 0,88 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

- 20 RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 175,1 (CO), 169,6 (CO), 169,4 (CO), 69,0 (CH), 67,8 (CH), 66,7 (CHOH), 49,6 ( $\text{CH}_2$ ), 48,2 ( $\text{CH}_2$ ), 34,7 ( $\text{CH}_3$ ), 33,8 ( $\text{CH}_3$ ), 31,9 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 29,5 ( $\text{CH}_2$ ), 29,3 ( $\text{CH}_2$ ), 28,3 ( $\text{CH}_2$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ), 26,8 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 17,2 ( $\text{CH}_3$ ), 16,6 ( $\text{CH}_3$ ), 16,3 ( $\text{CH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 3,4$

% amina incorporada > 96 %

- 25 Rendimiento= 75%

SEC (THF):  $M_p = 1.162$ ,  $M_p/M_n = 1,24$

### Ejemplos comparativos

Para demostrar las ventajas del procedimiento según la invención, se han realizado ejemplos comparativos.

- 30 Se ha sintetizado un primer polímero a partir de un iniciador alcohol (1-dodecanol). Los otros polímeros sintetizados a partir de un iniciador de amina, según la invención, son los de los ejemplos 1 y 8.

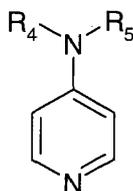
Se han obtenido las siguientes propiedades:

	Mm medio (g/mol)	Tg (°C)	Aspecto
Comparativo (éster)	1.324	-30	Fluido
Ejemplo 1 (amina primaria )	1.372	-25	Meseta (cristalino)
Ejemplo 8 (amina secundaria)	1.067	-36	Fluido (Amorfo)

5 Esta modulación de propiedades del polímero no es posible con PLA/PLGA iniciado con un alcohol. La iniciación con las aminas permite modular la fluidez y cristalinidad en función del tipo de amina utilizado. En efecto, es posible la creación de enlace o enlaces de hidrógeno entre las cadenas, lo que no es posible con iniciación con alcohol.

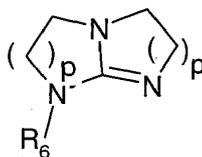
**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de polímeros lineales con extremo amida o con una arquitectura de estrella con núcleo amida por abertura de ciclo a base de monómeros de lactida y glicolida o un monómero de lactida, que comprende las etapas que consisten en:
- 5 (i) hacer reaccionar el o los monómeros en exceso con un iniciador en un disolvente, eligiéndose dicho iniciador entre una amina y un aminoalcohol, dado que el iniciador presenta al menos una función amina primaria o secundaria,
- (ii) añadir un catalizador, siendo dicho catalizador una base no nucleófila y comprendiendo al menos un átomo de nitrógeno neutro de tipo  $sp^2$ ,
- 10 (iii) neutralizar la mezcla de reacción.
2. Procedimiento de preparación de polímeros según la reivindicación 1, en el que el monómero es la lactida.
3. Procedimiento de preparación de polímeros 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 según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (ii) se efectúa después de incorporación completa del iniciador.
- 15 5. Procedimiento de preparación de polímeros según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el catalizador básico se elige entre:
- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno,
  - 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno,
- 20 - un compuesto de 4-amino-piridina de fórmula:



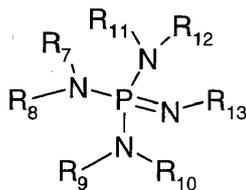
en el que  $R_4$  y  $R_5$  se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1-C_{12}$  o bien  $R_4$  y  $R_5$  forman junto con el átomo de nitrógeno que los soporta un heterociclo saturado;

- una guanidina cíclica de fórmula:



- 25 en la que  $p$  es 1 ó 2 y  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1-C_4$

- un fosfaceno de fórmula:



en el que  $R_7$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan independientemente un radical alquilo en  $C_1$  a  $C_6$ ,

- 30  $R_8$  y  $R_9$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1$  a  $C_6$  o bien  $R_8$  y  $R_9$  forman junto con los átomos de nitrógeno que los soportan un heterociclo saturado,

R<sub>13</sub> representa un radical alquilo en C1 a C6.

6. Procedimiento de preparación de polímeros según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico, preferentemente en un disolvente halogenado o aromático.

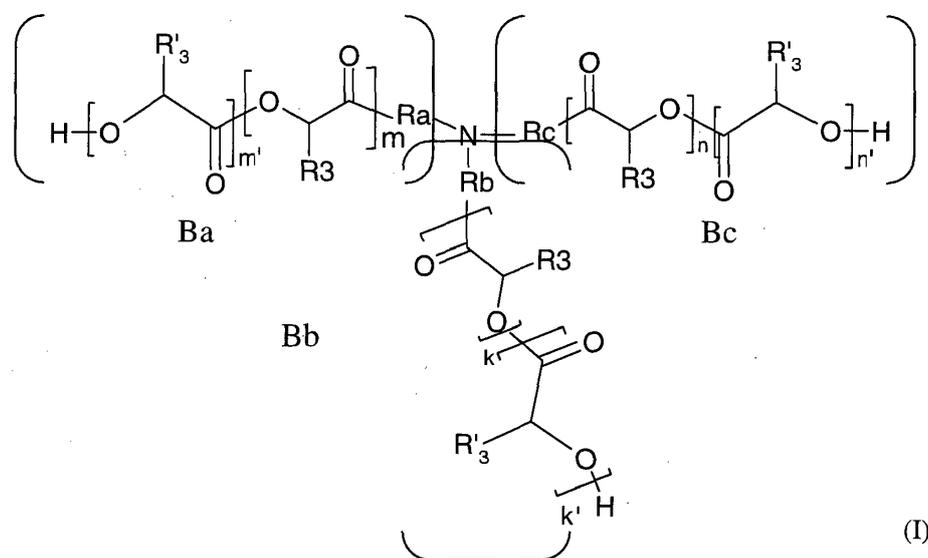
5 7. Procedimiento de preparación de polímeros según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente es un disolvente halogenado, preferentemente el disolvente es el diclorometano.

8. Procedimiento de preparación de polímeros según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el iniciador es una amina.

9. Procedimiento de preparación de polímeros según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el iniciador es un aminoalcohol.

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

11. Polímero de fórmula (I):



en la que:

15 n, n', m, m', k y k' representan independientemente un entero de 0 a 12,

Ra representa un enlace covalente, un radical alquilo C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino, un radical alquiloxi, un radical arilo o aralquilo, entendiéndose que si Ra es un radical arilo o aralquilo entonces m y m' son nulos,

20 Rb representa un enlace covalente, un radical alquilo C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

Rc representa un enlace covalente, un radical alquilo C5 a C14 lineal o ramificado, un radical alquilamino o un radical alquiloxi,

R3 representa un átomo de hidrógeno y R'3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n', m' y k' es diferente de cero

25 o bien R'3 representa un átomo de hidrógeno y R3 representa un radical alquilo, entendiéndose que al menos uno de los n, m y k es diferente de cero

y entendiéndose que:

- a lo sumo una de las ramas Ba, Bb y Bc representa un átomo de hidrógeno

30 - si una de las ramas Ba, Bb y Bc representa el átomo de hidrógeno, entonces al menos una de las otras dos ramas está ligada al átomo de nitrógeno por un radical alquilamino.

12. Polímero según la reivindicación 11, en el que R3 representa un radical alquilo y n', m' y k' valen cero.

13. Polímero según la reivindicación 11 ó 12, en el que una de las ramas Ba, Bb y Bc representa el átomo de hidrógeno.
14. Polímero según una de las reivindicaciones 11 a 13, en el que al menos uno de los Ra, Rb y Rc representa un radical alquilamino.
- 5 15. Polímero según una de las reivindicaciones 11 a 14, en el que al menos uno de los Ra, Rb y Rc representa un radical alquiloxi.
16. Composición farmacéutica que comprende al menos un polímero según una de las reivindicaciones 11 a 15.

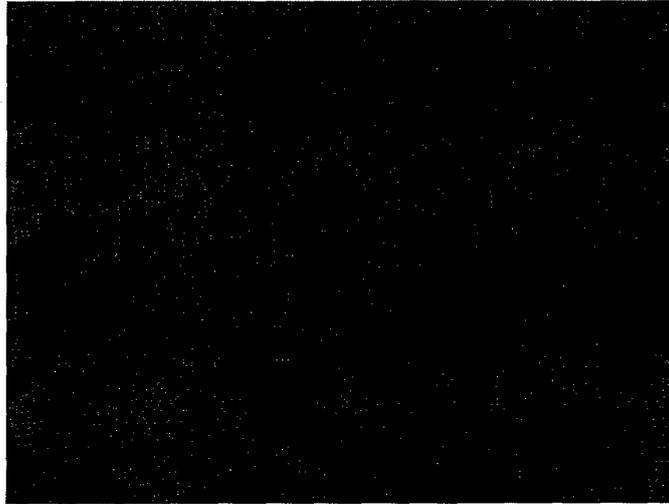


Figura 1

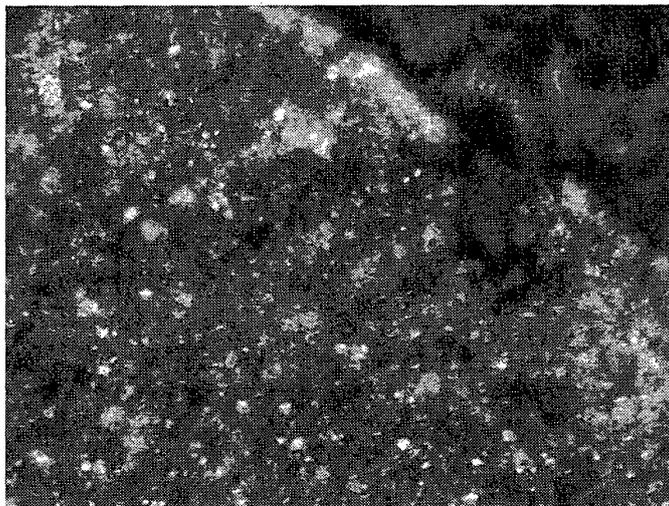


Figura 2