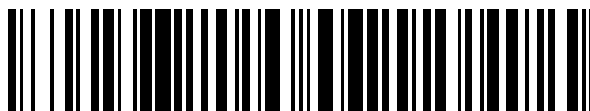


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 806**

51 Int. Cl.:

B01J 31/10 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2005 PCT/FR2005/000616**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2005 WO05100439**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2005 E 05739463 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1732970**

54 Título: **Uso de un sistema catalítico para la (co)oligomerización de lactida y glicolida**

30 Prioridad:

16.03.2004 FR 0402671

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

12.01.2017

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**BEN, FRÉDÉRIC;
BOURISSOU, DIDIER;
CHERIF-CHEIKH, ROLAND;
DE SOUSA DELGADO, ANNE;
GRAULLIER, MAGALIE y
MARTIN-VACA, BLANCA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 596 806 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

Uso de un sistema catalítico para la (co)oligomerización de lactida y glicolida

La presente invención se refiere al uso de un sistema constituido por una resina de intercambio iónico de carácter ácido fuerte como catalizador y un aditivo de (co)oligomerización como sistema catalítico de (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo. La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida que comprende el uso de dicho sistema catalítico.

Actualmente, recae una atención creciente en 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 eliminarse después de un periodo apropiado de implantación en un organismo. A este respecto, los copolímeros basados en ácido láctico y glicólico (PLGA) presentan un muy gran interés, pues 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, transferencia y liberación controlada de principios activos.

Para todas estas aplicaciones, el factor clave es la velocidad de degradación de los PLGA, que depende ciertamente de su estructura (longitud de cadena, dispersidad, proporción, estereoquímica y secuencia de los monómeros...). En estos últimos años, se han dedicado numerosos trabajos por tanto a la puesta a punto de catalizadores y/o cebadores de (co)polimerización, es decir, de polimerización o copolimerización, de lactida y glicolida que permitan preparar PLGA de estructura controlada.

El uso de sistema metálicos conduce lo más a menudo 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 consideradas. La puesta a punto de sistemas no metálicos que permitan la (co)polimerización controlada de lactida y glicolida constituye por tanto una meta importante. La presente invención se inscribe en ese marco y se refiere más particularmente a (co)polímeros de lactida y glicolida de masa baja, es decir, (co)oligómeros de lactida y glicolida. La solicitante propone por tanto el uso de un sistema catalítico sencillo, constituido por un catalizador y un aditivo de (co)oligomerización, y que permite controlar la longitud de cadena pero igualmente la naturaleza de los extremos de cadena de los (co)oligómeros preparados. El uso de una resina de intercambio iónico como catalizador permite separar los oligómeros del catalizador de forma sencilla y eficaz, pudiendo reutilizarse el catalizador sin pérdida de actividad.

El documento US 6.355.772 describe la polimerización de lactidas. En el ejemplo 8, se usa un catalizador de tipo Amberlyst.

La presente invención tiene por tanto como objeto el uso de un sistema catalítico constituido por

- (a) un catalizador polimérico de tipo resina de intercambio iónico de tipo ácido fuerte (1) y
- (b) un aditivo de (co)oligomerización de fórmula general (2)



en la que

E representa un elemento del grupo 16;

R^1 representa un átomo de hidrogeno o de deuterio;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o de deuterio o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;

E_{14} es un elemento del grupo 14;

R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, y en los que dicho o dichos sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, cicloalcoxilo, arilo, ariloxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo y ariloxycarbonilo,

para la (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo.

La expresión halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo, y de preferencia cloro. La expresión alquilo representa un radical alquilo de 1 a 20 átomos de carbono. Esta expresión cubre los radicales alquilo que van de 1 a 6 átomos de carbono lineales o ramificados y en particular los radicales alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. La expresión cubre igualmente los radicales que comprenden más de 6 átomos de carbono tales como los radicales heptilo, octilo,

nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo y eicosilo.

5 El término alcoxilo designa radicales en los que el radical alquilo es un radical de 1 a 6 átomos de carbono tal como se define anteriormente como, por ejemplo, los radicales metoxilo, etoxilo, propiloxilo o isopropiloxilo, pero igualmente butoxilo lineal, secundario o terciario y pentiloxilo. El término alcoxicarbonilo designa de preferencia los radicales en los que el radical alcoxilo es tal como se define anteriormente como, por ejemplo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

10 Los radicales cicloalquilo se eligen entre los cicloalquilos monocíclicos saturados o insaturados. Los radicales cicloalquilo 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 cicloalquilo insaturados pueden elegirse entre los radicales ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno y ciclohexadieno. El término cicloalcoxilo designa los radicales en los que el radical cicloalquilo es tal como se define anteriormente como, por ejemplo, radicales ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, ciclobuteniloxilo, ciclopenteniloxilo, ciclohexeniloxilo, ciclopentadieniloxilo y ciclohexadieniloxilo. El término cicloalcoxycarbonilo designa los radicales en los que el radical cicloalcoxilo es tal como se define anteriormente como, por ejemplo, radicales ciclopropiloxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, cicloheptiloxycarbonilo, ciclobuteniloxycarbonilo, ciclopenteniloxycarbonilo, ciclohexeniloxycarbonilo.

20 Los radicales arilo pueden ser de tipo monocíclico o policíclico. Los radicales arilo monocíclicos pueden elegirse entre los radicales fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales alilo tales como toliilo, xililo, mesitilo y cumenilo. Los radicales arilo policíclicos pueden elegirse entre los radicales naftilo, antrilo y fenantrilo. El término ariloxilo designa los radicales en los que el radical arilo es tal como se define anteriormente como, por ejemplo, radicales feniloxilo, toliiloxilo, naftiloxilo, antriloxilo y fenantriloxilo. El término ariloxycarbonilo designa de preferencia radicales en los que el radical ariloxilo es tal como se define anteriormente como, por ejemplo, feniloxycarbonilo y toliiloxycarbonilo.

25 En la presente solicitud, el término (co)oligomerización significa oligomerización o cooligomerización con grados de polimerización (GP) inferiores a 30. Así, la (co)oligomerización de lactida y glicolida cubre la oligomerización de lactida, la oligomerización de glicolida pero igualmente la cooligomerización de lactida y glicolida.

30 En un sistema catalítico según la presente invención, la cantidad de monómero con relación al aditivo de (co)oligomerización está comprendida entre 2 y 30 equivalentes molares y, de manera más preferida, entre 4 y 10 equivalentes molares.

La invención tiene más particularmente como objeto el uso de un sistema catalítico tal como se define anteriormente, caracterizado porque el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada basada en estireno y divinilbenceno con funciones de ácido sulfónico.

35 De preferencia, en un sistema catalítico tal como se define anteriormente, el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada de tipo Amberlyst® o Dowex®, y muy preferiblemente una resina de tipo Amberlyst®.

40 Según la presente invención, el aditivo de (co)oligomerización de fórmula (2) así usado desempeña el papel de iniciador (o cebador) de la (co)oligomerización. Su presencia es indispensable, pues en ausencia de dicho compuesto de fórmula (2), las reacciones de (co)oligomerización son mucho más lentas, conduciendo a rendimientos mucho menores, no son reproducibles y no son por ello explotables industrialmente.

La invención tiene más particularmente como objeto el uso de un sistema catalítico tal como se define anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es tal que

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

45 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄);

E₁₄ es un átomo de carbono o de silicio;

R₁₄, R'₁₄ y R''₁₄ representan, independientemente, un 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: halógeno, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilo, carboxilo y alcoxicarbonilo,

50 y más particularmente,

E representa un átomo de oxígeno;

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;

E'_{14} es un átomo de carbono;

R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido o no sustituido en el que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre alilo, carboxilo y alcocarbonilo;

5 y de manera muy preferida

E representa un átomo de oxígeno;

R^1 un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$ en la que E_{14} representa un átomo de carbono y R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

10 La invención tiene más particularmente como objeto el uso de un sistema catalítico tal como se define anteriormente y caracterizado porque el aditivo de (co)oligomerización de fórmula general (2) es o bien agua o bien un alcohol. Según la presente invención, este alcohol tiene como fórmula R^2-OH en la que R^2 es como se define anteriormente. Entre los alcoholes, se pueden citar por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y pentan-1-ol, alcoholes de cadena más larga tales como dodecanol o bien alcoholes sustituidos tales como lactato de etilo. De
15 preferencia, el alcohol usado en un sistema catalítico tal como se define anteriormente es un alcohol alifático y muy preferiblemente el alcohol alifático se elige entre isopropanol, pentano-1-ol y dodecan-1-ol.

La invención tiene igualmente como objeto un procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo, procedimiento que consiste en poner en presencia del monómero o monómeros considerados un sistema catalítico tal como se define anteriormente, constituido por un catalizador polimérico de tipo resina
20 intercambiadora de iones de carácter ácido fuerte (1) y un aditivo de (co)oligomerización de fórmula general (2) en un disolvente de oligomerización.

El disolvente de la reacción se elige entre disolventes que no interfieran con la reacción catalítica misma. A modo de ejemplo de dichos disolventes, se pueden citar hidrocarburos aromáticos (tales como tolueno, un xileno o mesitileno), eventualmente sustituidos con uno o varios agrupamientos nitro (tales como nitrobenceno), éteres (tales
25 como metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano o dioxano), halogenuros alifáticos o aromáticos (tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano o un diclorobenceno).

Según el procedimiento de la presente solicitud, las reacciones se conducen a temperaturas comprendidas entre -20 y aproximadamente 150 °C, de preferencia entre 20 y 80 °C. Las duraciones de reacción están comprendidas entre
30 1 hora y 64 horas, y de preferencia entre 14 horas y 48 horas. La cantidad de monómero con relación al aditivo de (co)oligomerización está comprendida entre 2 y 30 equivalentes molares y, de manera más preferida, entre 4 y 10 equivalentes molares. El rendimiento de un procedimiento de (co)oligomerización según la presente invención es en general superior al 80 % y puede incluso alcanzar el 100 % en condiciones relativamente suaves (40 °C, varias horas) como se ilustra en los ejemplos.

La invención tiene más particularmente como objeto igualmente un procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida tal como se define anteriormente, con un sistema catalítico tal como se define anteriormente, y por tanto el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada basada en estireno y divinilbenceno con funciones ácido sulfónico. De preferencia, el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada de tipo Amberlyst® o Dowex®,
35 y muy preferiblemente una resina de tipo Amberlyst®.

La invención tiene más particularmente como objeto igualmente un procedimiento de (co)oligomerización tal como se define anteriormente, con un sistema catalítico tal como se define anteriormente y el compuesto de fórmula general (2) en la que
40

E representa un átomo de oxígeno o de azufre;

R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;

45 E_{14} es un átomo de carbono o de silicio;

R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o uno de los radicales no sustituidos o sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, en los que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre: halógeno, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilo, carboxilo y alcocarbonilo,

y más particularmente,

50 E representa un átomo de oxígeno;

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄);

E₁₄ es un átomo de carbono;

5 R₁₄, R'₁₄ y R''₁₄ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido o no sustituido en el que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre alquilo, carboxilo y alcoxicarbonilo;

y de manera muy preferida

E representa un átomo de oxígeno;

R¹ un átomo de hidrógeno;

10 R² un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) en la que E₁₄ representa un átomo de carbono y R₁₄, R'₁₄ y R''₁₄ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

La invención tiene más particularmente como objeto un procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida tal como se define anteriormente, con un sistema catalítico cuyo aditivo de (co)oligomerización es o bien agua o bien un alcohol. De preferencia, el alcohol es un alcohol alifático y muy preferiblemente el alcohol alifático se elige entre isopropanol, pentan-1-ol y dodecan-1-ol.

15 El procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo según la presente invención permite por tanto controlar la naturaleza de los extremos de cadena de los (co)oligómeros y conviene particularmente bien para la obtención de (co)oligómeros de extremos ácido-alcohol o éster-alcohol, como se ilustra en la parte experimental. Al final de la reacción, la resina puede separarse del oligómero por filtración sencilla del medio y la resina así recuperada puede reutilizarse sin pérdida de actividad.

20 El procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida según la presente invención conviene particularmente bien para la obtención de (co)oligómeros de masa comprendida entre 300 y 5.000 Da, más particularmente entre 500 y 3.000 Da.

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

25 – el sistema catalítico está constituido por una resina de intercambio iónico de carácter ácido fuerte y un aditivo de (co)oligomerización que son fácilmente accesibles y económicos;

– el uso de un aditivo como iniciador de (co)oligomerización permite no solamente mejorar muy significativamente el desarrollo de la (co)oligomerización, sino igualmente controlar precisamente la longitud de cadena, que es prácticamente igual a la relación inicial de monómero a iniciador;

30 – el uso de un aditivo como iniciador de (co)oligomerización permite igualmente controlar la naturaleza de los extremos de cadena de los (co)oligómeros preparados;

– la (co)oligomerización puede efectuarse en condiciones de temperatura relativamente suaves, tales como 40 °C, sin que los tiempos de reacción necesarios para un conversión casi total del monómero o monómeros superen varias horas o como máximo 48 horas;

35 – la distribución de masa de los (co)oligómeros obtenidos es muy estrecha; los índices de polidispersidad de los (co)oligómeros obtenidos según la presente invención están efectivamente comprendidos entre 1,0 y 1,4;

– los (co)oligómeros obtenidos pueden purificarse fácil, rápida y eficazmente sin modificación de sus propiedades, eliminándose la resina cuantitativamente por filtración sencilla.

40 – la resina así recuperada mantiene sus propiedades y puede reutilizarse sin que se observe una pérdida de actividad.

La invención se refiere finalmente a oligómeros o cooligómeros de lactida y glicolida obtenidos o susceptibles de obtenerse mediante la puesta en marcha de un procedimiento tal como se describe anteriormente. Dichos (co)oligómeros son de masa baja comprendida entre 300 y 5.000 Da, y más particularmente entre 500 y 3.000 Da.
45 Dichos (co)oligómeros pueden presentar igualmente extremos controlados de ácido-alcohol o éster-alcohol.

Los productos de fórmula general (1) y (2) son comerciales o pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos por el especialista en la materia.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente solicitud

tienen el mismo significado que el comprendido corrientemente por un especialista en el campo al que pertenezca la invención. Igualmente, todas las publicaciones, solicitudes de patente y cualquier otra referencia mencionada en la presente solicitud, se incorporan como referencia.

5 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 oligómero de (D,L-lactida) de extremos éster-alcohol (Mw cercana a 1.000 Da)

10 En un tubo de Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 3,00 g de D,L-lactida (0,021 mol), 20 ml de diclorometano, 3,00 g de resina Amberlyst® 15 (0,0135 mol de ácido) y 0,41 ml de pentan-1-ol (0,0037 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a 40 °C durante 45 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión del monómero es superior al 95 %. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (1 ml) y se vierte con agitación sobre pentano (15 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 2,8 g de oligómeros (al 83%) en forma de líquido incoloro viscoso. Según un análisis por GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400.000, la muestra está compuesta por oligómeros que tienen masas cercanas (Mw= 1.036 Da, Mw/Mn= 1,22). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 2: Preparación de un oligómero de (D,L-lactida) de extremos ácido-alcohol (Mw cercano a 1.000 Da)

20 En un tubo de Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 23,80 g de D,L-lactida (0,165 mol), 200 ml de diclorometano, 23,73 g de resina Amberlyst® 15 (0,111 mol de ácido) y 0,74 ml de agua (0,041 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a 40 °C durante 48 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión del monómero es superior al 95 %. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (6 ml) y se vierte con agitación en pentano (120 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 20,1 g de oligómeros (al 82 %) en forma de un líquido incoloro viscoso. Según un análisis por GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400.000, la muestra está compuesta por oligómeros que tienen masas cercanas (Mw= 917 Da, Mw/Mn = 1,16). La naturaleza de los extremos de cadena ácido-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 3: Preparación de un oligómero de (D,L-lactida) de extremos éster-alcohol (Mw < 1.000 Da)

35 En un tubo de Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 3,00 g de D,L-lactida (0,021 mol), 20 ml de diclorometano, 3,12 g de resina Amberlyst® 15 (0,014 mol de ácido) y 0,59 ml de pentan-1-ol (0,0054 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a 40 °C durante 40 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión del monómero es superior al 95 %. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (1 ml) y se vierte con agitación en pentano (15 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 3,2 g de oligómeros (al 89 %) en forma líquida incolora viscosa. Según un análisis por GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400.000, la muestra está compuesta por oligómeros que tienen masas cercanas (Mw = 597 Da, Mw/Mn = 1,3). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 4: Preparación de un cooligómero de (D,L-lactida/glicolida) 80/20 de extremos éster-alcohol (Mw < 1.000 Da)

45 En un tubo de Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 1,40 g de D,L-lactida (0,0097 mol), 0,30 g de glicolida (0,0026 mol), 15 ml de diclorometano, 1,20 g de resina Amberlyst® 15 (0,006 mol de ácido) y 0,23 ml de pentan-1-ol (0,002 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a 40 °C durante 40 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión del monómero es superior al 95 %. La relación de las integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,2 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permite evaluar la composición del copolímero en 79 % de lactida y 21 % de glicolida. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (1 ml) y se vierte con agitación en pentano (15 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 1,45 g de oligómeros (86 %) en forma de líquido incoloro viscoso. Según un análisis por GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400.000, la muestra está comprendida por oligómeros que tienen masas cercanas (Mw= 568 Da, Mw/Mn= 1,28). La naturaleza de los extremos de la cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de

masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 5: Preparación de un cooligómero de (DL-lactida/glicolida) 50/50 de extremos éster n-pentílico-alcohol (Mw > 1.000 Da)

5 En un matraz Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 5,00 g de D,L-lactida (0,035 mol), 5,00 g de glicolida (0,043 mol), 60 ml de diclorometano, 10,00 g de resina Amberlyst®15 (0,050 mol de ácido) y 1,83 ml de pentan-1-ol (0,0168 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a reflujo (45 °C) durante 40 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión de los monómeros es superior al 95 %. La relación de integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,20 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permite evaluar la composición del copolímero en 49 % de lactida y 51 % de glicolida. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (3 ml) y se vierte con agitación en pentano (44 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 7,50 g de oligómeros (al 65 %) en forma de líquido incoloro-blanquecino viscoso. Según un análisis de GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400000, la muestra se compone de oligómeros que tienen masas molares cercanas (Mw= 1550 Da, Mw/Mn= 1,19). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 6: Preparación de un cooligómero de (D,L-lactida/glicolida) 50/50 de extremos éster n-dodecílico-alcohol (Mw > 1.000 Da)

20 En un matraz Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 5,00 g de D,L-lactida (0,035 mol), 5,00 g de glicolida (0,043 mol), 60 ml de diclorometano, 10,00 g de resina Amberlyst® 15 (0,050 mol de ácido) y 3,82 ml de dodecan-1-ol (0,0168 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a reflujo (4-5 °C) durante 40 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión del monómero es superior al 95 %. La relación de integrales de las señales correspondientes a la parte polilactida (5,20 ppm) y poliglicolida (4,85 ppm) permite evaluar la composición del copolímero en 53 % de lactida y 47 % de glicolida. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (3 ml) y se vierte con agitación en pentano (44 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 9,50 g de oligómeros (al 72 %) en forma de líquido incoloro-blanquecino viscoso. Según un análisis de GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400.000, la muestra está compuesta por oligómeros que tienen masas molares cercanas (Mw= 1470 Da, Mw/Mn= 1,17). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 7: Preparación de un oligómero de (D,L-lactida) de extremos éster n-dodecílico-alcohol (Mw > 1.000 Da)

35 En un matraz Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 5,00 g de D,L-lactida (0,035 mol), 30 ml de diclorometano, 5,00 g de resina Amberlyst®15 (0,025 mol de ácido) y 1,42 ml de dodecan-1-ol (0,0063 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a reflujo (45 °C) durante 40 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión de los monómeros es superior al 95 %. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (1,5 ml) y se vierte con agitación en pentano (22 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 4,70 g de oligómeros (al 76 %) en forma de líquido incoloro viscoso. Según un análisis de GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 400000, la muestra se compone de oligómeros que tienen masas molares cercanas (Mw= 1209 Da, Mw/Mn= 1,3). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

Ejemplo 8: Preparación de un oligómero de (D,L-lactida) de extremos éster n-pentílico-alcohol (Mw > 2.000 Da)

50 En un matraz Schlenk provisto de una barra imantada y purgado con argón, se introducen sucesivamente 10,00 g de D,L-lactida (0,070 mol), 69 ml de diclorometano, 6,50 g de resina Amberlyst®15 (0,0326 mol de ácido) y 0,50 ml de pentan-1-ol (0,0046 mol). Se deja la mezcla de reacción con agitación a reflujo (45 °C) durante 168 horas. Se caracterizan los oligómeros por RMN de protón; la conversión de los monómeros es superior al 95 %. Se filtra el medio de reacción para eliminar la resina y se evapora el disolvente a presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano (3 ml) y se vierte con agitación en pentano (44 ml). Se elimina el sobrenadante y, después de secado a vacío, se obtienen 8,20 g de oligómeros (al 79 %) en forma de polvo blanco. Según un análisis de GPC (cromatografía de permeación en gel) con la ayuda de un calibrado realizado a partir de patrones de poliestireno (PS) de masas 400 a 5000, la muestra se compone de oligómeros que tienen masas molares cercanas (Mw= 2096

Da, Mw/Mn= 1,27). La naturaleza de los extremos de cadena éster-alcohol se determina por espectrometría de masas (ionización por electropulverización, detección en modo iónico positivo, muestra disuelta en acetonitrilo con trazas de hidróxido de amonio).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un sistema catalítico constituido por
- (a) un catalizador polimérico de tipo resina de intercambio iónico de carácter ácido fuerte (1) y
- (b) un aditivo de (co)oligomerización de fórmula general (2)
- 5 R^1-E-R^2 (2)
- en la que
- E representa un elemento del grupo 16;
- R^1 representa un átomo de hidrogeno o de deuterio;
- R^2 representa un átomo de hidrógeno o de deuterio o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;
- 10 E_{14} es un elemento del grupo 14;
- R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, uno de los radicales sustituidos o no sustituidos siguientes: alquilo, cicloalquilo o arilo, y en los que dicho o dichos sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, cicloalcoxilo, arilo, ariloxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo y ariloxicarbonilo,
- 15 para la (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo;
- caracterizado porque la cantidad de monómero con relación al aditivo de (co)oligomerización está comprendida entre 2 y 30 equivalentes molares.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de monómero con relación al aditivo de (co)oligomerización está comprendida entre y 10 equivalentes molares.
- 20 3. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada basada en estireno y divinilbenceno con funciones de ácido sulfónico.
4. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el catalizador polimérico (1) es una resina macrorreticulada de tipo Amberlyst® o Dowex®.
- 25 5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado porque el catalizador polimérico (1) es una resina de tipo Amberlyst®.
6. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es tal que
- E representa un átomo de oxígeno o de azufre;
- R^1 representa un átomo de hidrógeno;
- 30 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;
- E_{14} es un átomo de carbono o de silicio;
- R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un 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: halógeno, alquilo, cicloalquilo, fenilo, naftilo, carboxilo y alcoxicarbonilo.
- 35 7. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es tal que
- E representa un átomo de oxígeno;
- R^1 representa un átomo de hidrógeno;
- R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;
- 40 E_{14} es un átomo de carbono;
- R_{14} , R'_{14} y R''_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido o no sustituido en el que dicho o dichos sustituyentes se eligen entre alquilo, carboxilo y alcoxicarbonilo.

8. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es tal que
- E representa un átomo de oxígeno;
- R¹ representa un átomo de hidrógeno;
- 5 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) en la que E₁₄ representa un átomo de carbono y R₁₄, R'₁₄ y R''₁₄ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.
9. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (2) es o bien agua o bien un alcohol.
10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque el alcohol es un alcohol alifático.
- 10 11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque el alcohol alifático se elige entre isopropanol, pentan-1-ol y dodecan-1-ol.
12. Procedimiento de (co)oligomerización de lactida y glicolida por apertura de ciclo, procedimiento que consiste en poner en presencia del monómero o monómeros considerados un sistema catalítico tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, y un disolvente de oligomerización.
- 15 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -20 y aproximadamente 150 °C.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el procedimiento se efectúa en solución a una temperatura comprendida entre 20 y 80 °C.
- 20 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque la duración de la reacción está comprendida entre 1 hora y 64 horas, y de preferencia entre 14 horas y 48 horas.