

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 839**

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2014** **PCT/EP2014/053600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14131747**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2014** **E 14708514 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 2961786**

54 Título: **Nuevo procedimiento de purificación de poliésteres**

30 Prioridad:

26.02.2013 FR 1351657

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

09.10.2017

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 y
THILLAYE DU BOULLAY, OLIVIER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 636 839 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

Nuevo procedimiento de purificación de poliésteres

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de purificación de poliésteres que contienen impurezas. La presente invención se refiere también a un nuevo procedimiento de preparación de poliésteres.

5 Hoy en día, 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 en cuestión deben respetar una serie de criterios y, en particular, deben ser biocompatibles. El carácter biodegradable es una ventaja suplementaria si el polímero se debe eliminar después de un período apropiado de implantación en un organismo. A este respecto, los poliésteres, y, en particular, los copolímeros a base de ácido láctico y glicólico (PLGA) presentan un enorme
10 interés ya que son sensibles a la hidrólisis y se deterioran *in vivo* con liberación de subproductos no tóxicos. El ámbito de aplicación de los PLGA es muy amplio (Adv. Mater. 1996, 8, 305 y Chemosphere 2001, 43, 49). En el ámbito quirúrgico, se utilizan para la síntesis de hilos multi-hebras, de suturas, de implantes, de prótesis... En farmacología, permiten la encapsulación, la transferencia y la liberación controlada de principios activos.

15 Sin embargo y de manera general la estabilidad de estos poliésteres puede ser alterada por la presencia de impurezas y, en particular, de monómero residual. Estas impurezas proceden del procedimiento de síntesis de estos poliésteres.

Más concretamente, la estabilidad de los polímeros para aplicaciones médicas es primordial con el fin de limitar al máximo la degradación prematura del sistema y los efectos nocivos que pueden resultar de ello.

20 En particular, se conoce que la presencia de lactida residual en un PLA (o un PLGA) tiene una influencia directa sobre las propiedades del polímero.

Esto puede tener un impacto sobre:

- las propiedades mecánicas del polímero y en particular una disminución de la elasticidad;
- el empleo. En efecto, al final de la síntesis del polímero, generalmente efectuada a alta temperatura, la lactida residual puede sublimar durante la extrusión y venir a contaminar la herramienta industrial;
- 25 - la estabilidad del polímero. En presencia de humedad, la lactida se hidroliza fácilmente y el ácido láctico generado, a causa de la disminución local del pH, autocataliza la degradación del PLA;
- la formación de nuevos subproductos en las formulaciones. La lactida puede reaccionar con funciones del principio activo que presentan funciones nucleófilas (en particular, funciones de aminas primarias) para formar los lactil-lactatos correspondientes.

30 Este efecto se observa también en los otros poliésteres tales como, por ejemplo, la policaprolactona.

La preparación de los PLAs por los procedimientos industriales corrientes (alta temperatura, sin disolvente y en presencia de sales de estaño) se acompaña inevitablemente de una tasa de lactida residual del orden de 2 a 5%. En efecto la reacción de polimerización de la lactida se equilibra y, por lo tanto, es imposible consumir la totalidad del monómero.

35 Se conocen varias técnicas para disminuir la tasa de lactida residual de los PLAs de altos pesos moleculares. La solicitud de patente US5496923 propone someter el polímero fundido a una presión reducida. La lactida residual es eliminada por sublimación.

En la solicitud de patente EP 2.221.333, el polímero fundido es barrido por una corriente gaseosa seca que arrastra la lactida residual fuera del reactor.

40 Pero estas dos técnicas presentan el inconveniente de conservar el catalizador (neutralizado o no) en el polímero final.

Ahora bien el catalizador de polimerización puede también catalizar la despolimerización, y en consecuencia la formación de lactida.

45 En la solicitud de patente US 2011021742 el polímero en estado sólido, dividido en granos, se pone en contacto con un disolvente (en particular, con el isopropanol) que arrastra la lactida hasta el agotamiento. Además la adición del ácido láctico permite también la eliminación del catalizador.

Todos estos procedimientos conducen a PLAs con tasas de lactida residual superiores a 0,2%.

50 WO2007/088135 revela un procedimiento en el cual el polímero se solubiliza en un disolvente (diclorometano, acetona) luego se reprecipita por la adición de la solución sobre un gran volumen de no disolvente (metanol, agua). Se elimina la solución que contiene la lactida. Este último método permite obtener tasas de lactida residual inferiores a los límites de detecciones (< 0,01%) y se utiliza generalmente para los polímeros que son objetivos de

farmacéuticos y médicos.

Sin embargo, estos métodos presentan varios inconvenientes: utilización de condiciones drásticas (altas temperaturas, vacío a presión) y/o grandes cantidades de disolventes.

- 5 La puesta a punto de un procedimiento que permite a la vez obtener poliésteres que presentan un tasa baja de monómero residual utilizando al mismo tiempo métodos “suaves” desde un punto de vista económico y medioambiental constituye un desafío mayor.

El problema que resuelve la presente invención consiste en poner a punto un procedimiento industrializable que permite llevar la tasa del monómero residual en los polímeros a valores inferiores a 0,1%, e incluso inferiores a 0,06%.

- 10 La firma solicitante propone por lo tanto un nuevo procedimiento de purificación de poliésteres, que permite obtener un tasa reducida de monómero(s) residual(es) respetando al mismo tiempo las propiedades originales del polímero y proponiendo condiciones de las reacciones económica y medioambientalmente interesantes.

La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto un procedimiento de purificación de poliéster que incluye impurezas, conteniendo estas impurezas al menos 0,1% en peso de poliéster del o de los monómeros residuales. La presente invención incluye al menos la etapa de:

- 15 (ii) añadir al poliéster en un disolvente un material funcionalizado elegido entre una resina funcionalizada por una o varias funciones de amina primaria y/o secundaria.

Por poliéster, se entiende un polímero cuyo al menos un resto contiene una función éster. Por ejemplo, se entienden los policaprolactonas (PCL), los polímeros de ácido láctico (PLA), los polímeros de ácido láctico y glicólico (PLGA), los polímeros de ácido glicólico (PGA).

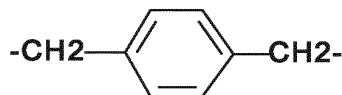
- 20 Por disolvente, se entiende cualquier disolvente o mezcla de disolventes apropiados. Preferentemente, el disolvente o la mezcla de disolventes es tal que el poliéster es soluble. Preferentemente, el disolvente se elige entre los disolventes halogenados, las cetonas (tales como la acetona, el metiletil cetona (MEK), el metilisobutilcetona (MIBUK)), los éteres cíclicos (el THF, el metilTHF) y los disolventes aromáticos. Por ejemplo, el disolvente se elige entre el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo y el tolueno. Preferentemente, el disolvente es el diclorometano.

Por impurezas, se entiende, en particular, toda impureza que resulta del procedimiento de síntesis del poliéster, por ejemplo un catalizador o un monómero que no ha sido consumido por la reacción.

Por ejemplo, se entiende un poliéster que comprende al menos de 0,1 a 1,0% de impurezas en peso total de poliéster y preferentemente de 0,2 a 0,5% de impurezas en peso total de poliéster.

- 30 Por resina, se entiende cualquier resina sintética o natural, estable químicamente, que puede servir de soporte al espaciador y/o para una de las funciones injertadas en la presente invención. Por ejemplo, la resina puede ser una resina de poliestireno, o de poliestireno-divinilbenceno.

- 35 Por resina funcionalizada, se entiende una resina sobre la cual se injerta una o varias funciones, directamente o por medio de un espaciador. Por espaciador, se entiende, por ejemplo, una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅, lineal o ramificada, o una cadena de aralquilo, por ejemplo, una cadena



Preferentemente, el espaciador es una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅, lineal o ramificada. Se entienden también una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅, lineal o ramificada, o una cadena de aralquilo, en la cual uno o varios átomos de carbono pueden ser sustituidos por un átomo de nitrógeno.

- 40 Por aralquilo, se entienden una cadena de aril-alquilo o una cadena de alquilo-arilo-alquilo.

Por arilo, se entiende, en particular, un radical fenil. Por alquilo, se entiende aquí, en particular, una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅, lineal o ramificada, por ejemplo, un radical metilo o un radical etilo.

- 45 Por amina primaria, se entiende una función amina en la cual el átomo de nitrógeno está unido a 2 átomos de hidrógeno. Por amina secundaria, se entiende una función amina en la cual el átomo de nitrógeno está unido a un único átomo de hidrógeno.

Preferentemente, el procedimiento incluye por otro lado las etapas de:

(iii) eliminar el material funcionalizado;

(iv) eliminar el disolvente.

La etapa (iii) puede ser realizada por cualquier método de separación conocido y adaptado para eliminar un material según la invención. Preferentemente, la eliminación del material se efectúa por filtración.

5 La etapa (iv) se puede realizar por cualquier método de separación conocido y adaptado para eliminar el disolvente utilizado. Por ejemplo, la eliminación del disolvente se realiza por evaporación al vacío.

Preferentemente, la invención tiene por objeto la purificación de poliésteres elegidos entre un policaprolactona (PCL), un polímero de ácido láctico (PLA), un polímero de ácido láctico y glicólico (PLGA), un polímero de ácido glicólico (PGA).

10 Preferentemente, el poliéster es un polímero de ácido láctico (PLA) o un polímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA).

De manera más preferente, el poliéster es un polímero que tiene un peso comprendido entre 500 y 50.000 Dalton, más concretamente entre 1.000 y 20.000 Dalton.

De manera aún más preferente, el poliéster es un PLA.

15 Preferentemente, el material funcionalizado es una resina funcionalizada por una o varias funciones de amina primaria.

Preferentemente, la resina funcionalizada utilizada en la etapa (ii) es de fórmula (I)



en la cual L es una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅ lineal o ramificada,

20 en la cual uno o varios átomos de carbono es sustituida por un átomo de nitrógeno, siendo dado que dos átomos de carbono sucesivos no pueden ser sustituidos los dos por un átomo de nitrógeno, y

siendo dado que al menos un átomo de carbono terminal es sustituido por un átomo de nitrógeno,

y S es un soporte adaptado.

Se entiende que se respeta la valencia de los átomos. Por ejemplo, un grupo -(CH₂)-, un grupo



25 o un grupo -(CH₃) de la cadena de alquilo se puede sustituir respectivamente por un grupo -(NH)-,



o -(NH₂).

En todos los casos, se entiende que el punto de fijación de L al soporte S es un átomo de carbono.

30 Se entiende que también dos átomos de carbono sucesivos no pueden ambos ser sustituidos por un átomo de nitrógeno.

Preferentemente, uno a cuatro átomos de carbono se sustituyen por un átomo de nitrógeno. Preferentemente, un átomo de carbono es sustituido por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, dos átomos de carbono son sustituidos, cada uno, por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, tres átomos de carbono son sustituidos, cada uno, por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, cuatro átomos de carbono son sustituidos, cada uno, por un átomo de nitrógeno.

35

Por átomos de carbono sucesivos, se entienden dos átomos de carbono unidos directamente por un enlace covalente.

Por átomo de carbono terminal, se entiende un átomo de carbono al final de la cadena. Por ejemplo, en el caso de la cadena de alquilo lineal -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, se entiende el átomo de carbono del grupo CH₃. Por ejemplo, en el caso de una cadena de alquilo -CH₂-CH(CH₃)₂, se entienden los dos carbonos de los grupos CH₃.

40

Por soporte adaptado, se entiende por ejemplo un soporte de poliestireno o de poliestireno-divinilbenceno. Preferentemente, se entiende un soporte de poliestireno.

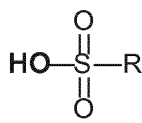
Preferentemente, la cantidad de material funcionalizado añadido en (ii) es de 2 a 10 equivalentes con respecto al monómero residual, preferentemente de 4 a 6 equivalentes. Preferentemente, la etapa (ii) va seguida de una etapa de agitación comprendida entre 4 h y 48 h, preferentemente, de 4 h a 24 h, de manera más preferente de 15 a 20 h.

5 Preferentemente, la etapa (ii) (así como la etapa preferente de agitación) se realiza a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C, preferentemente, entre 15 y 25°C, preferentemente a temperatura ambiente.

Preferentemente, el procedimiento de purificación de poliéster que incluye impurezas, incluyendo estas impurezas por otro lado al menos 0,1% en peso de poliéster de catalizador ácido residual, incluye por otro lado la etapa de:

(I) añadir al poliéster en un disolvente una resina intercambiadora de aniones de tipo base débil.

10 Por catalizador ácido residual, se entiende por ejemplo un sistema catalítico tal como se describe en la solicitud WO 2004/067602. Por ejemplo, la reacción se efectúa en presencia de un catalizador de fórmula



en la cual R representa un haloalquilo. Por haloalquilo, se entiende un radical alquil sustituido por uno o varios átomos de halógeno. El radical de alquilo incluye 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 C₂F₅ o CF₃.
15 Preferentemente, el haloalquilo es CF₃.

Por resina intercambiadora de anión de tipo base débil, se entiende todo tipo de resina intercambiadora de anión que permite eliminar el catalizador ácido residual. Por ejemplo, la resina se elige entre las siguientes resinas comerciales: Amberlyst® A21, Dowex™ 66, Dowex Monosphere™ 66, Dowex Monosphere 77, Dowex Marathon™ WBA, Dowex Marathon WBA-2, Dowex Upcore™ Mono WB-500, Dowex M-43, Dowex M4195, Amberlite™ FPA51, 20 Amberlite FPA53, Amberlite FPA55, Amberlite IRA67, Amberlite IRA96, Amberlite IRA96SB, Amberlite PWA7, Amberlite PWA8, Amberlite PWA10, Amberlite CR5550, IMAC HP661, o la XUS 43568.00, preferentemente entre las resinas Amberlyst® A21, Dowex™ 66, Amberlite FPA53, Amberlite FPA55, Amberlite CR5550 o IMAC HP661.

Preferentemente, la resina intercambiadora de anión es de tipo amina terciaria, es decir que la resina es funcionalizada por una o varias funciones de aminas terciarias. Estas resinas permiten un excelente respeto de las 25 propiedades del poliéster.

Por amina terciaria, se entiende una función amina que no está unida a ningún átomo de hidrógeno.

Por ejemplo, la resina intercambiadora de anión de tipo amina terciaria se elige entre el Amberlyst® A21, Dowex™ 66, Amberlite FPA53, Amberlite FPA55, Amberlite CR5550 o el IMAC HP661

Por ejemplo, la resina es el Amberlyst® A21.

30 Preferentemente, la resina se prepara antes de la utilización de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Por ejemplo, la resina se puede acondicionar con el disolvente de la mezcla que se debe tratar, por ejemplo, con el diclorometano. Por ejemplo, la resina se puede secar según cualquier procedimiento de secado utilizado tradicionalmente, por ejemplo, un secado al vacío o por lavado mediante un disolvente o mezcla de disolventes tal como un alcohol (metanol, etanol, 2-propanol) o un hidrocarburo saturado tal como el heptano.

35 Preferentemente, la resina intercambiadora de anión es eliminada a continuación por filtración.

Preferentemente, la etapa (I) se repite una segunda vez.

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de (co)polimerización de poliésteres que incluyen las etapas de:

- (a) poner en presencia el o los monómeros con un catalizador ácido en un disolvente;
- 40 (b) tratar el poliéster obtenido según la etapa (I) tal como se define anteriormente;
- (c) tratar el poliéster obtenido según las etapas (ii) a (iv) tales como se definen anteriormente.

Según el poliéster deseado, la reacción se realiza a partir de un monómero lactida y de un monómero glicolida, a partir de un monómero solo lactida, a partir de un monómero ε-caprolactona, o de cualquier otro monómero apropiado. Según un modo de realización, el monómero es la lactida. Según otro modo de realización, la reacción es 45 una copolimerización y se realiza la reacción a partir de lactida y glicolida.

Preferentemente, la etapa (a) se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente, es decir,

aproximadamente a 25°C, y la temperatura de ebullición del disolvente elegido. La temperatura de reacción se elige de tal manera para ser inferior a la temperatura de degradación del polímero formado. Los polímeros formados tienen generalmente una temperatura de degradación comprendida entre 250 y 350°C, en función de su masa molar. Por ejemplo, la temperatura de reacción es de 0 a 150°C. Preferentemente, la temperatura es de 10 a 90°C. Preferentemente también, la temperatura es de 15 a 45°C, preferentemente de 20 a 30°C. Por ejemplo, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

La reacción se detiene en la etapa (b) una vez que se obtiene el grado de polimerización deseado. Por ejemplo, la reacción se detiene cuando el consumo del monómero inicial es de 90 al 100%. De manera preferente, la reacción se detiene cuando el consumo del monómero inicial es superior a 94%.

La tasa de conversión va seguida según cualquier método conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, la conversión del monómero inicial en polímero va seguida por extracciones regulares de una muestra de solución que es concentrada, redisolta en el CDCl_3 , y controlada por RMN ^1H o por UPLC.

En la presente invención, la reacción de polimerización se detiene por adición de la resina según la etapa (i).

Preferentemente, la resina según la etapa (i) es eliminada a continuación por filtración.

Preferentemente, se repite la etapa (i) y la resina intercambiadora de anión de nuevo es eliminada por filtración.

El procedimiento de purificación según la invención se puede adaptar a cualquier procedimiento de síntesis de poliésteres que presentan el mismo problema de monómero y/o catalizador residual.

En particular, se puede adaptar a los procedimientos de preparaciones de polímeros tales como se describen en las solicitudes de patentes WO2012/066194, WO2012/066195 o WO2004/067602.

La parte experimental siguiente se presenta para ilustrar los procedimientos citados más arriba y no debe, en ningún caso, ser considerada como un límite del alcance de la invención.

Parte experimental

La síntesis del polímero se realiza en solución (mezcla diclorometano (DCM)/tolueno) en presencia de un cebador y de un catalizador ácido. Al final de la reacción el catalizador se elimina por tratamiento del medio de la reacción con una resina básica (Amberlyst® 21). Se añade por lo tanto una etapa con una resina que incluye una función amino. El PLA, libre de catalizador y de monómero, se recupera después de la filtración y la eliminación bajo presión reducida de los disolventes de reacción.

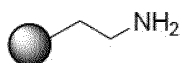
Ejemplo 1

Se ensayaron tres resinas diferentes sobre un lote de PLA de muy bajos pesos molecular que contienen 0,41% de lactida residual:

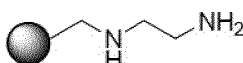
La resina (2-aminoetil) poliestireno (resina 1,0,8-1,2 mmol/g)

La resina N-(2-aminoetil)-aminometil poliestireno (resina 2,3,1-3,5 mmol/g)

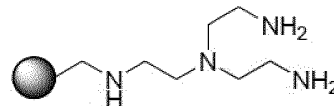
La resina Tris-(2-aminoetil)-amina poliestireno (resina 3,3,0 mmol/g)



Resina 1



Resina 2



Resina 3

Las muestras de PLA, en solución en una mezcla DCM/tolueno 7/3, se agitan durante 18 h en presencia de 4 equivalentes de resina con respecto a la cantidad de lactida residual. El análisis por SEC de los polímeros tratados no muestra ninguna evolución de las masas medias. El análisis por RMN ^1H no permite más detectar la lactida y confirma la conservación de la integridad estructural del PLA.

Resina	1	2	3
Tasa lactida (%)	0,02	0,11	0,08

Este método de purificación se validó sobre un procedimiento completo de síntesis de PLA a escala de 40 mmoles (5,76 g de lactida). Al final de la reacción, el catalizador es eliminado por dos lavados con la resina Amberlyst® 21. A este nivel la tasa de lactida residual es de 0,40%. Un lavado suplementario con la resina 1 lleva la tasa de lactida

residual a 0,03% (dosis UPLC).

Ejemplo 2

Se agita un gramo de PLA en solución en 10 mL de una mezcla DCM/tolueno 7/3 a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h en presencia de 50 mg (4,0 equivalentes) de resina 3 del ejemplo 1.

- 5 La resina es eliminada por filtración y el disolvente eliminado bajo presión reducida hasta sequedad.

La lactida residual en el PLA se dosifica por UPLC. La figura 1 da la tasa de lactida en función del tiempo de agitación.

Después de 18 h la tasa de lactida se reduce del 0,35% a 0,07%.

El mismo experimento se realiza en presencia de 6 equivalentes de resina (75 mg para 1,0 g de PLA). Después de 18 h la tasa de lactida se mejora ligeramente y se reduce a 0,06%.

- 10 El análisis de las muestras por SEC no muestra ninguna modificación de las masas medias del PLA después del tratamiento por la resina (18 h).

	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	IP
Antes del tratamiento	990	1170	1,17
4 equiv	980	1150	1,18
6 equiv	980	1160	1,18

El análisis por RMN ^1H (300 MHz) de las muestras de PLA tratadas no permite detectar los restos de lactida < 0,1%.

- 15 La estructura del polímero no se ve afectada por el lavado con la resina. El espectro RMN ^1H no cambia después del tratamiento.

Ejemplo 3

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una solución de 850 mg de PLGA 50/50 que contiene 1,0% en peso de D, Lactida (Mn = 5680, PDI = 1,72) en una mezcla DCM/tolueno 5/3 en presencia de 75 mg (3 equivalentes) de resina 2.

- 20 El análisis por RMN ^1H (300 MHz) de la muestra de PGLA así tratada muestra un contenido en lactida residual < 0,1% (umbral de detección de la RMN)

Ejemplo 4

- 25 El tolueno y el diclorometano se secan sobre tamiz molecular activado bajo atmósfera inerte. La lactida se recrystaliza bajo atmósfera inerte en el tolueno destilado. El dodecanol se seca bajo presión reducida. El ácido trifluorometanosulfónico se destila al vacío. La resina Amberlyst®21 se seca al vacío en presencia de P_2O_5 luego se almacena bajo atmósfera inerte.

Se añade el ácido triflico (50 μL , 0,5 mmol) a una solución de lactida (4,32 g, 30,0 mmoles) y dodecanol (1,86 g, 10,0 mmoles) en el diclorometano (15 mL). El medio de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h.

- 30 Se añade 1,0g de resina Amberlyst® 21. Luego el medio se agita durante 1 h, luego se filtra. Se añaden 0,5 g de resina a la solución anterior. El medio se agita durante 1 h luego se filtra.

RMN ^1H : Conforme. Detección de lactida residual.

SEC Mw = 957 g/mol, IP = 1,18.

UPLC Tasa de lactida residual: 0,37%

- 35 La solución de PLA libre de catalizador se agita con 1,5 g de resina PS-A-NH₂ (resina 1 del ejemplo 1) durante 17 h. La resina es eliminada por filtración y los disolventes son eliminados bajo presión reducida. El PLA se seca a continuación al vacío a 50°C durante la noche (m = 6,10 g, 98,7%).

RMN ^1H : Conforme. Lactida no detectable.

SEC Mw = 952 g/mol, IP = 1,18.

UPLC Tasa de lactida residual: 0,08%

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento de purificación de poliéster que incluye impurezas, incluyendo estas impurezas al menos 0,1% en peso de poliéster del o de los monómeros residuales, que incluyen al menos la etapa de:
 - (ii) añadir al poliéster en un disolvente un material funcionalizado elegido entre una resina funcionalizada por una o varias funciones de amina primaria y/o secundaria.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 que incluye por otro lado las etapas de:
 - (iii) eliminar el material funcionalizado;
 - (iv) eliminar el disolvente.
- 3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual el poliéster se elige entre un policaprolactona (PCL), un polímero de ácido láctico (PLA), un polímero de ácido láctico y glicólico (PLGA), y un polímero de ácido glicólico (PGA).
- 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el poliéster es un polímero de ácido láctico (PLA) o un polímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA).
- 5.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el material funcionalizado es una resina, preferentemente una resina funcionalizada por una o varias funciones de amina primaria.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el cual la resina funcionalizada utilizada en la etapa (ii) es de fórmula (I):

$$\text{S-L} \quad (I)$$

en la cual L es una cadena de alquilo en C₁ a C₁₅ lineal o ramificada o una cadena aralquilo, en la cual uno o varios átomos de carbono son sustituidos por un átomo de nitrógeno,
siendo dado que dos átomos de carbono sucesivos no pueden ser sustituidos los dos por un átomo de nitrógeno, y
siendo dado que al menos un átomo de carbono terminal es sustituido por un átomo de nitrógeno,
y S es un soporte adaptado.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, en el cual S es un soporte poliestireno, o polistireno-divinilbenceno.
- 8.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual la etapa (iii) es realizada por filtración.
- 9.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual la etapa (iv) es realizada por secado, preferentemente por evaporación al vacío.
- 10.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 de purificación de poliéster que incluye impurezas, incluyendo estas impurezas por otro lado al menos 0,1% en peso de poliéster de catalizador residual, que incluye por otro lado la etapa:
 - (i) añadir al poliéster en un disolvente una resina intercambiadora de aniones de tipo base débil.
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el cual la etapa (i) se repite una segunda vez.
- 12.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el cual la resina intercambiadora de anión es eliminada a continuación por filtración.
- 13.- Procedimiento de (co)polimerización de poliésteres que incluyen las etapas de:
 - (a) poner en presencia el o los monómeros con un catalizador ácido en un disolvente;
 - (b) tratar según la etapa (i) tal como se define en las reivindicaciones 10 a 12 el poliéster obtenido;
 - (c) tratar según las etapas (ii) a (iv) tales como se definen en las reivindicaciones 1 a 9 el poliéster obtenido.

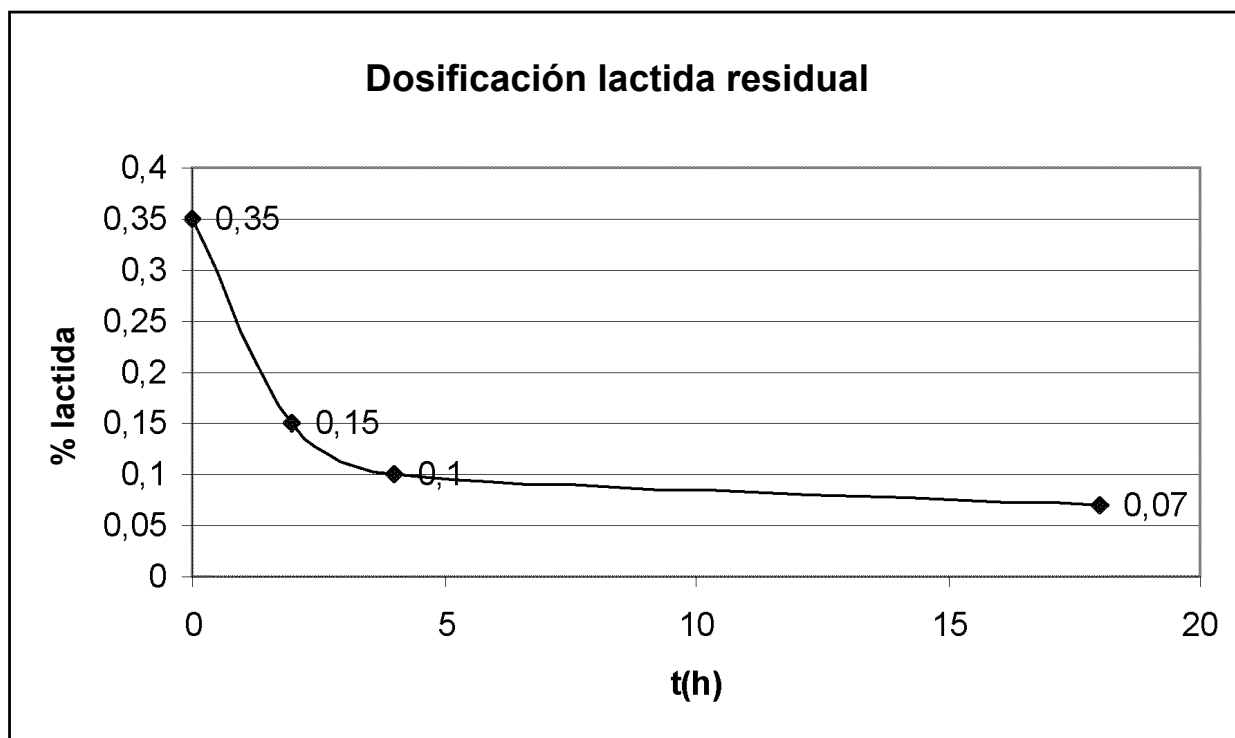


Fig. 1