

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 136**

51 Int. Cl.:

C08G 18/24	(2006.01)	C08G 18/22	(2006.01)
C08G 18/40	(2006.01)	C08G 18/28	(2006.01)
A61B 5/145	(2006.01)	C08G 18/48	(2006.01)
A61B 5/1473	(2006.01)	C08G 18/79	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)	C09D 175/04	(2006.01)
A61L 31/12	(2006.01)		
C08G 18/61	(2006.01)		
C08G 18/75	(2006.01)		
C09D 175/08	(2006.01)		
C08G 18/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2017 PCT/IB2017/000636**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17195035**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2017 E 17795688 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2023 EP 3455269**

54 Título: **Sensores de glucosa implantables que tienen una superficie bioestable**

30 Prioridad:

10.05.2016 US 201662334188 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2024

73 Titular/es:

**EVONIK CANADA INC. (100.0%)
3380 South Service Road
L7N3J5 Burlington, ON, CA**

72 Inventor/es:

**STEEDMAN, MARK, A.;
HO, JEANNETTE;
SWENOR, JAMIE, ROBERT y
MULLICK, SANJOY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 965 136 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

Sensores de glucosa implantables que tienen una superficie bioestable

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a sensores de glucosa implantables que tienen una superficie bioestable.

10 **Antecedentes**

Se han desarrollado numerosas técnicas para monitorizar los niveles de glucosa en un sujeto. Estas técnicas incluyen enfoques implantables, mínimamente invasivos, y no invasivos.

15 Por ejemplo, el documento EP 2295132 A1 describe circuitos sanguíneos extracorpóreos y componentes de los mismos (por ejemplo, membranas de fibra hueca, haces en macetas, y tubos para sangre), que incluyen 0,005% a 10% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie que incluye un grupo polifluoroorgano. Los circuitos sanguíneos extracorpóreos tienen una superficie antitrombogénica, y pueden usarse en hemofiltración, hemodiálisis, hemodiafiltración, hemoconcentración, oxigenación de la sangre, y usos relacionados.

20 El documento US 2015/157248 A1 describe una membrana de biointerfaz para uso con un dispositivo implantable que interfiere con la formación de una capa de células barrera que incluye; un primer dominio distal al dispositivo implantable, en el que el primer dominio soporta la unión al tejido e interfiere con la formación de la capa de células barrera, y un segundo dominio proximal al dispositivo implantable, en el que el segundo dominio es resistente a la unión celular y es impermeable a las células. Además, la referencia describe sensores que incluyen la membrana de biointerfaz, dispositivos implantables que incluyen estos sensores o membranas de biointerfaz, y métodos para monitorizar los niveles de glucosa en un hospedante usando el dispositivo implantable de detección de analitos según la referencia. También se proporcionan otros dispositivos implantables que incluyen la membrana de biointerfaz descrita en la solicitud, tales como dispositivos para trasplante de células, dispositivos de administración de fármacos, y dispositivos de medida o administración de señales eléctricas.

30 El documento US 2014/275900 A1 describe una membrana de biointerfaz para un dispositivo implantable, que incluye una porción sólida no reabsorbible con una pluralidad de cavidades interconectadas en la misma adaptadas para soportar el crecimiento interno de tejido in vivo, y un agente bioactivo incorporado en la membrana de biointerfaz y adaptado para modificar la respuesta del tejido. Los agentes bioactivos se pueden escoger para inducir vascularización y/o prevenir la formación de una capa de células barrera in vivo, y son ventajosos cuando se usan con dispositivos implantables en los que los solutos se transportan a través de la interfaz dispositivo-tejido.

40 Entre estas técnicas, los enfoques implantables suelen ser más adecuados para la monitorización continua de los niveles de glucosa en un sujeto, lo que permite alertar a un sujeto de una hipoglucemia o incluso hiperglucemia inminente, permitiendo así al sujeto evitar excursiones extremas de hipoglucemia o hiperglucemia y minimizar las desviaciones fuera del intervalo normal de los niveles de glucosa. Estas alertas en tiempo real pueden prevenir tanto eventos que ponen en peligro la vida como las complicaciones debilitantes asociadas con la diabetes.

45 La detección electroquímica de glucosa es una técnica de detección de glucosa particularmente atractiva en el contexto de sensores de glucosa implantables, debido a su especificidad para la glucosa y su alta sensibilidad.

50 Sin embargo, por razones de biocompatibilidad, la implementación práctica de la detección electroquímica en sensores de glucosa implantables se complica por la necesidad, tras la implantación en un sujeto, de proteger un electrodo y una enzima oxidante de glucosa, si está presente, del entorno intracorpóreo, al tiempo que se mantiene el acceso del electrodo a la glucosa y, en algunos enfoques de detección electroquímica, al oxígeno. Normalmente, los electrodos de los sensores electroquímicos de glucosa implantables están protegidos del entorno intracorpóreo mediante el uso de una membrana semipermeable exterior. Las membranas semipermeables usadas actualmente en los sensores electroquímicos de glucosa implantables son a menudo susceptibles a la acumulación de proteínas en la superficie y a la formación de una capa de células barrera que dificulta la difusión de glucosa y oxígeno al electrodo de un sensor electroquímico de glucosa implantable, reduciendo así la precisión y vida útil del sensor electroquímico de glucosa implantable. La reducción de la precisión de los sensores electroquímicos de glucosa implantables requiere una recalibración frecuente del sensor. De hecho, algunos fabricantes de sensores electroquímicos de glucosa implantables disponibles comercialmente recomiendan hasta tres o cuatro recalibraciones de sensores por día. La precisión de un sensor electroquímico de glucosa implantable puede verse aún más exacerbada por el ensuciamiento del electrodo de trabajo asociado con la presencia de interferencias electroquímicas en el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, se sabe que agentes tales como paracetamol, ácido salicílico, tetraciclina, dopamina, efedrina, ibuprofeno, L-DOPA, metil-DOPA, tolazamida, ácido ascórbico, bilirrubina, colesterol, creatinina, triglicéridos, y ácido úrico sufren oxidación en el electrodo de trabajo que produce una señal amperométrica interferente que conduce a una lectura de glucosa elevada que no refleja los niveles reales de glucosa.

65

Otra tecnología de detección de glucosa usada actualmente en sensores de glucosa implantables implica una detección óptica de los niveles de glucosa. Normalmente, los sensores ópticos de glucosa implantables también pueden sufrir una reducción en su precisión con el tiempo debido a la acumulación de proteínas en la superficie y la formación de una capa de células barrera, lo que reduce el acceso del sensor a la glucosa.

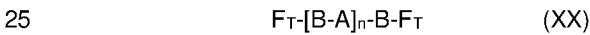
Tanto la tecnología de detección electroquímica como óptica de glucosa también pueden ser susceptibles a imprecisiones en la detección de glucosa asociadas con las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas en un tejido como parte de la respuesta de un cuerpo extraño a la implantación del dispositivo.

Existe la necesidad de sensores de glucosa implantables que tengan una superficie bioestable.

Sumario de la Invención

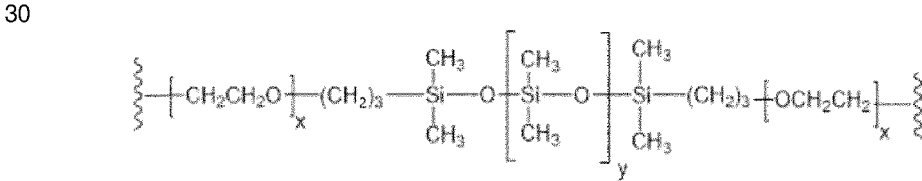
En general, la invención presenta sensores de glucosa implantables. Los sensores de glucosa implantables incluyen un detector de glucosa y un recinto que define un límite entre un espacio interior y un espacio exterior. El detector de glucosa está dispuesto en el espacio interior. El recinto incluye una película de biointerfaz semipermeable que contiene un polímero base y un aditivo bioestabilizador. La película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable, y es permeable a la glucosa. La superficie bioestable está orientada hacia el espacio exterior. En algunas realizaciones, ambas superficies opuestas de la película de biointerfaz semipermeable son bioestables. Por lo tanto, una superficie bioestable de la película de biointerfaz semipermeable puede estar orientada tanto hacia el espacio interior como hacia el espacio exterior del sensor de glucosa.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (XX):



en la que

(i) A comprende



(ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo);

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

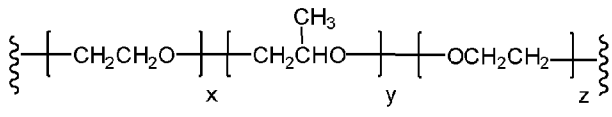
(iv) x es un número entero de 8 a 12, y es un número entero de 6-9, y n es un número entero de 1 a 10, opcionalmente en la que n es 1 o 2;

un compuesto de fórmula (XXI):



en la que

(i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:



en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, comprende de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, y comprende de 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno;

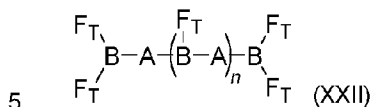
(ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo);

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero de 1 a 10,

opcionalmente en la que n es 1 o 2; o

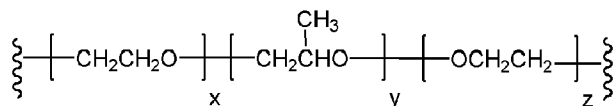
un compuesto de fórmula (XXII):



en la que

(i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:

10



en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, comprende de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, y comprende de 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno;

15

(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret formado a partir de un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI);

20

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero de 0 a 10.

25

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un sensor de glucosa implantable que comprende: un detector de glucosa y un recinto que define un límite entre un espacio interior y un espacio exterior, comprendiendo dicho recinto una película de biointerfaz semipermeable que comprende un polímero base y un aditivo bioestabilizador que comprende el compuesto según la presente invención;

30

en el que dicha película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable y es permeable a la glucosa; en el que dicho detector de glucosa está dispuesto dentro de dicho espacio interior, y dicha superficie bioestable está orientada hacia dicho espacio exterior o tanto a dicho espacio interior como a dicho espacio exterior.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

35

En algunas realizaciones, los sensores de glucosa implantables de la invención tienen una vida útil *in vivo* que es mayor que la vida útil de un sensor de referencia que difiere del sensor de glucosa implantable de la invención sólo por la ausencia del aditivo bioestabilizador en el sensor de referencia. Por ejemplo, la mejora de la vida útil de los sensores de glucosa implantables de la invención puede ser de al menos 5%, de al menos 10%, de al menos 20%, o de al menos 50%, en comparación con un sensor de glucosa implantable de referencia que se diferencia del sensor de glucosa implantable de la invención sólo por la ausencia de un aditivo bioestabilizador.

40

En ciertas realizaciones, los sensores de glucosa implantables de la invención exhiben una diferencia relativa absoluta media (MARD) reducida en comparación con un sensor de referencia que difiere del sensor de glucosa implantable de la invención sólo por la ausencia del aditivo bioestabilizador en el sensor de referencia.

45

En realizaciones adicionales, la superficie bioestable exhibe una deposición reducida de proteínas y células en comparación con una película de referencia que difiere de la película de biointerfaz semipermeable sólo por la ausencia del aditivo bioestabilizador en la película de referencia.

50

En realizaciones particulares, la superficie bioestable exhibe una humectabilidad acuosa sustancialmente similar o mejorada en comparación con una película de referencia que difiere de la película de biointerfaz semipermeable sólo por la ausencia del aditivo bioestabilizador en la película de referencia.

55

En realizaciones adicionales, la película de biointerfaz semipermeable tiene un grosor de 1 a 1000 micrómetros (por ejemplo, de 1 a 200 micrómetros, de 1 a 150 micrómetros, de 1 a 100 micrómetros, o de 1 a 50 micrómetros).

En otras realizaciones, la película de biointerfaz semipermeable contiene de 0,05% (p/p) a 15% (p/p) (por ejemplo, de 0,1% (p/p) a 10% (p/p), de 0,5% (p/p) a 10% (p/p), de 1% (p/p) a 10% (p/p), de 0,1% (p/p) a 5% (p/p), de 0,5% (p/p) a 5% (p/p), o de 1% (p/p) a 5% (p/p)) del aditivo bioestabilizador.

En aún otras realizaciones, el polímero base es una silicona, poliolefina, poliéster, policarbonato, polisulfona, poliamida, poliéter, poliurea, poliuretano, polieterimida, o polímero celulósico, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos. En ciertas otras realizaciones, el polímero base es una silicona, policarbonato, polipropileno (PP), policloruro de vinilo (PVC), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilamida (PAAM), polióxido de etileno, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (polyHEMA), politereftalato de etileno (PET), politereftalato de butileno (PBT), polimetacrilato de metilo (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poliuretano, polímero celulósico, polisulfona, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos. En todavía otras realizaciones, el polímero base es polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilamida (PAAM), polióxido de etileno, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (poliHEMA), poliéter-*b*-poliamida, o poliuretano. En realizaciones adicionales, el polímero base es un termoplástico.

Según la presente invención, el aditivo bioestabilizador comprende un compuesto según la fórmula (XX), (XXI), o (XXII).

En otras realizaciones, la película de biointerfaz semipermeable contiene además uno o más agentes biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, anestésicos, agentes inflamatorios, factores de crecimiento, factores angiogénicos, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la ECA, agentes citotóxicos, moléculas antisentido, y mezclas de los mismos.

En aún otras realizaciones, el sensor de glucosa implantable es un sensor electroquímico de glucosa implantable, y el detector de glucosa es un electrodo de trabajo. En todavía otras realizaciones, la película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable, y es permeable al oxígeno. En ciertas otras realizaciones, el sensor de glucosa implantable incluye una capa de enzima oxidante de glucosa dispuesta entre el electrodo de trabajo y la película de biointerfaz semipermeable.

En aún otras realizaciones, el sensor de glucosa implantable es un sensor óptico de glucosa implantable, y el detector de glucosa es un elemento de reconocimiento de glucosa que contiene un fluoróforo de unión a glucosa.

En algunas realizaciones, la película de biointerfaz semipermeable es una película bicapa que contiene un revestimiento de biointerfaz y una membrana, en la que el revestimiento de biointerfaz incluye la superficie bioestable, y el revestimiento de biointerfaz contiene el aditivo bioestabilizador. En realizaciones adicionales, el revestimiento de biointerfaz contiene el polímero base. En ciertas realizaciones, la membrana contiene un segundo polímero base, que es igual o diferente que el polímero base en el revestimiento. En realizaciones particulares, la membrana incluye un aditivo bioestabilizador.

En otras realizaciones, la película de biointerfaz semipermeable es una membrana monocapa que incluye el polímero base y el aditivo bioestabilizador.

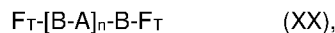
En aún otras realizaciones, el sensor de glucosa implantable es un sensor de glucosa implantable por vía subcutánea.

Se describe un método para monitorizar los niveles de glucosa en un sujeto (i) implantando el sensor de glucosa implantable de la invención en el sujeto, y (ii) detectando glucosa en el sujeto.

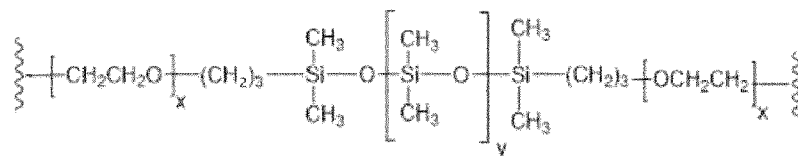
Además, se describe un método para preparar el sensor de glucosa implantable de la invención que tiene una película de biointerfaz semipermeable bicapa revistiendo una membrana semipermeable con una mezcla que contiene un agente bioestabilizador (por ejemplo, que contiene un agente bioestabilizador y un polímero base). La etapa de revestimiento puede incluir, por ejemplo, revestimiento por inmersión o revestimiento por pulverización.

Además, se describe un método para preparar el sensor de glucosa implantable que tiene una película de biointerfaz semipermeable monocapa formando la membrana monocapa a partir de una mezcla de un polímero base y un agente bioestabilizador. La etapa de formación puede incluir, por ejemplo, moldear con disolvente, moldeo, o moldear por rotación.

La invención presenta un compuesto de fórmula (XX):



en la que, (i) A comprende

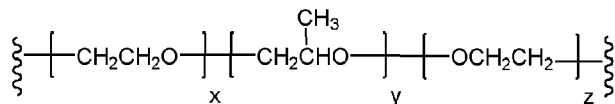


(ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo); (iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y (iv) x es un número entero de 8 a 12, y es un número entero de 6-9, y n es un número entero de 1 a 10. En realizaciones particulares, n es 1 o 2. En todavía otras realizaciones, el compuesto de fórmula (XX) es el compuesto 37 o el compuesto 38.

La invención presenta un compuesto de fórmula (XXI):

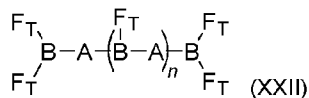


en la que, (i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:

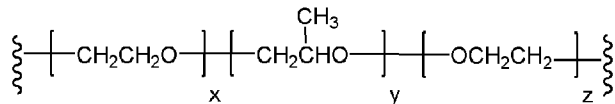


en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, incluye de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, e incluye 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno; (ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo); (iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y (iv) n es un número entero de 1 a 10. En realizaciones particulares, n es 1 o 2. En algunas realizaciones, A tiene un PM promedio de alrededor de 8.000 Da, e incluye alrededor de 80% (p/p) de óxido de polietileno y alrededor de 20% (p/p) de óxido de polipropileno. En aún otras realizaciones, el compuesto de fórmula (XX) es el compuesto 40.

La invención presenta un compuesto de fórmula (XXII):



en la que, (i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:



en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, incluye de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, e incluye 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno; (ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret formado a partir de un trímero de diisocianato de isofozona (IPDI); (iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y (iv) n es un número entero de 0 a 10.

En una realización de cualquiera de los compuestos anteriores, F_T se selecciona del grupo que consiste en radicales de fórmula general CH_mF_(3-m)(CF₂)_rCH₂CH₂- y CH_mF_(3-m)(CF₂)_s(CH₂CH₂O)_x-, en la que m es 0, 1, 2 o 3; r es un número entero entre 1-10; s es un número entero entre 2-20; y s es un número entero entre 1-20. En ciertas realizaciones, m es 0 o 1.

En otra realización de cualquiera de los compuestos anteriores, el compuesto tiene un peso molecular teórico de menos de 40.000 Da, menos de 20.000 Da, o menos de 10.000 Da.

Definiciones

El término "alrededor de", como se usa aquí, se refiere a un valor que es ±20% del número citado.

La expresión "capa de células barrera", como se usa aquí, es un término amplio, y se usa en su sentido habitual, incluyendo, sin limitación, referirse a una parte de una respuesta a un cuerpo extraño que puede conducir a la formación de una monocapa cohesiva de células (por ejemplo, macrófagos y células gigantes de cuerpos extraños) que bloquea sustancialmente el transporte de moléculas y otras sustancias al dispositivo implantable.

La expresión "polímero base", como se usa aquí, se refiere a un polímero que tiene un peso molecular teórico mayor o igual a 50 kDa (por ejemplo, mayor o igual a 60 kDa, mayor o igual a 75 kDa, mayor o igual a 100 kDa, mayor o igual a 150 kDa, o mayor a 200 kDa). Los ejemplos no limitativos de polímeros base incluyen: silicona, poliolefina, poliéster, policarbonato, polisulfona, poliamida, poliéter, poliurea, poliuretano, polieterimida, polímero celulósico, y copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos. Otros ejemplos no limitativos de polímeros base incluyen una silicona, policarbonato, polipropileno (PP), policloruro de vinilo (PVC), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona

(PVP), poli(acrilamida (PAAM), poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (polyHEMA), politereftalato de etileno (PET), politereftalato de butileno (PBT), polimetacrilato de metilo (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poliuretano, polímero celulósico, polisulfona, y copolímeros de los mismos, o mezclas de los mismos. Los copolímeros poliméricos base incluyen, por ejemplo, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), y poliéter-*b*-poliamida (por ejemplo, PEBAX).

La expresión "película de biointerfaz", como se usa aquí, se refiere a una película que funciona como una interfaz entre el tejido hospedante y la porción restante de un dispositivo implantable. La película puede ser una película monocapa que es una membrana semipermeable no revestida, o una película bicapa que es una membrana semipermeable revestida.

La expresión "aditivo bioestabilizador", como se describe aquí, se refiere a un compuesto segmentado de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), y (XVII). Ciertos aditivos bioestabilizadores descritos aquí pueden tener un peso molecular teórico menor o igual a 50 kDa (por ejemplo, menor o igual a 10 kDa). Ciertos aditivos bioestabilizadores descritos aquí pueden tener un peso molecular teórico mayor o igual a 200 Da (por ejemplo, mayor o igual a 300 Da). Los ejemplos no limitativos de aditivos bioestabilizadores descritos aquí incluyen aquellos que tienen un peso molecular teórico de 500 a 40.000 Dalton, de 500 a 20.000 Dalton, de 500 a 15.000 Dalton, de 1.000 a 12.000 Dalton, de 1.000 a 6.000 Dalton o de 1.500 a 8.000 Dalton. Un experto en la técnica reconocerá que estas fórmulas estructurales representan estructuras teóricas idealizadas. Específicamente, los segmentos se hacen reaccionar en estequiometrías específicas para proporcionar un aditivo bioestabilizador como una distribución de moléculas que tienen relaciones variables de segmentos. En consecuencia, la variable *n* en las fórmulas (I)-(XVII) indica la estequiometría teórica de los segmentos. El aditivo bioestabilizador según la presente invención comprende un compuesto según la fórmula (XX), (XXI), o (XXII).

La expresión "superficie bioestable", como se usa aquí, se refiere a una superficie de una película semipermeable que presenta una deposición reducida de proteínas y células en la superficie, en comparación con la deposición de proteínas y células en las mismas condiciones sobre una superficie de referencia de una película semipermeable de referencia que se diferencia de la película semipermeable que tiene una superficie bioestable sólo por la ausencia de un aditivo bioestabilizador.

Como se usa aquí, "C" se refiere a un grupo terminador de cadena. Los grupos terminadores de cadena ejemplares incluyen grupos monofuncionales que contienen una funcionalidad amina, alcohol, o ácido carboxílico. La expresión "EnlaceB", como se usa aquí, se refiere a un segmento de acoplamiento que une dos segmentos oligoméricos y un grupo tensioactivo. Normalmente, EnlaceB tiene un peso molecular que oscila de 40 a 700. Preferiblemente, EnlaceB se puede seleccionar del grupo de diaminas, diisocianatos, ácidos disulfónicos, ácidos dicarboxílicos, cloruros de diácidos, y dialdehídos, funcionalizados, en el que el componente funcionalizado tiene un grupo funcional secundario, a través del cual se une un grupo tensioactivo. Tales grupos funcionales secundarios pueden ser ésteres, sales de ácidos carboxílicos, sales de ácidos sulfónicos, sales de ácidos fosfónicos, tioles, vinilos, y aminas primarias o secundarias. Los hidroxilos, aminas o ácidos carboxílicos terminales de un intermedio de segmento oligomérico pueden reaccionar con una diamina para formar una oligoamida; reaccionar con un diisocianato para formar un oligoureterano, una oligourea, o una oligoamida; reaccionar con un ácido disulfónico para formar un oligosulfonato o una oligosulfonamida; reaccionar con un ácido dicarboxílico para formar un oligoéster o una oligoamida; reaccionar con un dicloruro de diácido para formar un oligoéster o una oligoamida; o reaccionar con un dicarboxaldehído para formar un oligoacetal o una oligoimina.

La expresión "enlazador con dos carbonilos terminales", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente que tiene un peso molecular de entre 56 Da y 1.000 Da, en el que la primera valencia pertenece a un primer carbonilo, y una segunda valencia pertenece a un segundo carbonilo. Dentro de este enlazador, el primer carbonilo está enlazado a un primer átomo de carbono, y el segundo carbonilo está enlazado a un segundo átomo de carbono. El enlazador con dos carbonilos terminales puede ser un dicarbonilo de molécula pequeña (por ejemplo, norborneno-dicarbonilo, benceno-dicarbonilo, bifenil-dicarbonilo, alquilen-dicarbonilo (por ejemplo, succinoílo, glutarilo, adipoiólo, pimeloílo, suberoílo, etc.)

La expresión "peso molecular", como se usa aquí, se refiere a un peso teórico de un número de Avogadro de moléculas de composición idéntica. Como la preparación de un aditivo bioestabilizador puede implicar la generación de una distribución de compuestos, la expresión "peso molecular" se refiere a una masa molar de una estructura idealizada determinada por la estequiometría de los ingredientes reactivos. Por tanto, la expresión "peso molecular", como se usa aquí, se refiere a un peso molecular teórico.

La expresión "enlazador oligomérico", como se usa aquí, se refiere a un grupo divalente que contiene de dos a cincuenta restos químicos idénticos enlazados entre sí. El resto químico puede ser un óxido de alquileno (por ejemplo, óxido de etileno).

La expresión "segmento oligomérico", como se usa aquí, se refiere a una longitud relativamente corta de una unidad o unidades repetitivas, generalmente menos de alrededor de 50 unidades monoméricas, y pesos moleculares teóricos menores de 10.000 Daltons, pero preferiblemente <7.000 Daltons, y en algunos ejemplos, <5.000 Daltons. En ciertas

realizaciones, el oligo se selecciona del grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamida, polióxido de alquileo, policarbonato, poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, polivinilo, polipéptido, polisacárido, y segmentos unidos a éter y amina de los mismos.

5 La expresión "enlace oxicarbonilo", como se usa aquí, se refiere a un enlace que conecta un átomo de oxígeno a un grupo carbonilo. Se pueden encontrar enlaces oxicarbonilo ejemplares en ésteres y uretanos. Preferiblemente, el enlace oxicarbonilo es un enlace en un éster.

10 El término "polisulfona", como se usa aquí, se refiere a una clase de polímeros que incluyen como subunidad repetitiva el resto -aril-SO₂-arilo-. Las polisulfonas incluyen, sin limitación, polietersulfonas y poli(oxi-1,4-fenilensulfonil-1,4-fenilenoxi-1,4-fenilensopropiliden-1,4-fenileno).

15 El término "polialquileo", cuando se usa aquí en referencia a un polímero base, se refiere a un polímero base compuesto de unidades repetitivas de alquileo lineal o ramificado que tienen de 2 a 4 átomos de carbono y/u opcionalmente una olefina cíclica de 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, norborneno o tetraciclododeceno). Cada unidad repetitiva de alquileo está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxietoxicarbonilo, pirrolidona, hidroxilo, acetoxi, ciano, y fenilo. Los ejemplos no limitativos de polímeros base de polialquileo incluyen poliestireno, un polímero de olefina cíclica (COP), un copolímero de olefina cíclica (COC), MABS, SAN, SMMA, MBS, SB, y poliacrilato (por ejemplo, PMMA).

20 La expresión "grupo polifluoroorgano", como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado que puede estar opcionalmente interrumpido por uno, dos o tres átomos de oxígeno no contiguos, en el que de dos a cincuenta y nueve átomos de hidrógeno se reemplazaron por átomos de flúor. El grupo polifluoroorgano contiene de uno a treinta átomos de carbono. El grupo polifluoroorgano puede contener grupos alquilo lineal, alquilo ramificado, o arilo, o cualquier combinación de los mismos. El grupo polifluoroorgano (por ejemplo, polifluoroalquilo) puede ser un "polifluoroacilo", en el que el átomo de carbono, a través del cual el grupo polifluoroorgano (por ejemplo, polifluoroalquilo) está unido al resto de la molécula, está sustituido con oxo. La cadena alquílica dentro del grupo polifluoroorgano (por ejemplo, polifluoroalquilo) puede estar interrumpida por hasta nueve átomos de oxígeno, siempre que dos átomos de oxígeno más cercanos dentro del polifluoroorgano estén separados por al menos dos átomos de carbono. Cuando el polifluoroorgano consiste en un alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido con oxo y/u opcionalmente interrumpido con átomos de oxígeno, como se define aquí, tal grupo puede denominarse grupo polifluoroalquilo. Algunos grupos polifluoroorgano (por ejemplo, polifluoroalquilo) pueden tener un peso molecular teórico de 100 Da a 1.500 Da. Un polifluoroalquilo puede ser CF₃(CF₂)_r(CH₂CH₂)_p-, en el que p es 0 o 1, r es de 2 a 20, o CF₃(CF₂)_s(CH₂CH₂O)_χ-, en el que χ es de 0 a 10, y s es de 1 a 20. Alternativamente, polifluoroalquilo puede ser CH_mF_(3-m)(CF₂)_rCH₂CH₂- o CH_mF_(3-m)(CF₂)_s(CH₂CH₂O)_χ-, en el que m es 0, 1, 2 o 3; χ es de 0 a 10; r es un número entero de 2 a 20; y s es un número entero de 1 a 20. En realizaciones particulares, χ es 0. En ciertas realizaciones, el polifluoroalquilo se forma a partir de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol; 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol; 1H,1H,5H-perfluoro-1-pentanol; o 1H,1H, perfluoro-1-butanol, y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, polifluoroalquilo es perfluoroheptanoílo. En aún otras realizaciones, polifluoroalquilo es (CF₃)(CF₂)₅CH₂CH₂O-, (CF₃)(CF₂)₇CH₂CH₂O-, (CF₃)(CF₂)₅CH₂CH₂O-, CHF₂(CF₂)₃CH₂O-, (CF₃)(CF₂)₂CH₂O-, o (CF₃)(CF₂)₅-. En otras realizaciones más, el grupo polifluoroalquilo es (CF₃)(CF₂)₅-, por ejemplo cuando el grupo polifluoroalquilo está unido a un carbonilo de un grupo éster. En ciertas realizaciones, polifluoroorgano es -(O)_q-[C(=O)]-(CH₂)_o(CF₂)_pCF₃, en el que q es 0 y r es 1, o q es 1 y r es 0; o es de 0 a 2; y p es de 0 a 10.

45 El término "semipermeable", como se usa aquí, se refiere a una membrana que permite la difusión de glucosa desde un lado de la membrana al lado opuesto de la misma membrana.

50 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita una monitorización de la glucosa debido a que tiene una enfermedad o afección asociada con la reducción o pérdida de control sobre la homeostasis de la glucosa. Por ejemplo, tal sujeto puede ser diabético.

La expresión "sustancialmente similar", como se usa aquí, se refiere a una propiedad medida que es ±20% de una medida de referencia.

55 La expresión "grupo tensioactivo", como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrófobo unido a un segmento de un aditivo bioestabilizador. Por ejemplo, el grupo tensioactivo se puede colocar para proteger dos, tres o cuatro extremos de la porción polimérica central segmentada del aditivo bioestabilizador, y/o se puede unir a una o más cadenas laterales presentes en la porción polimérica central del modificador de superficie. Ejemplos de grupos tensioactivos incluyen, sin limitación, polidimetilsiloxanos, hidrocarburos, polifluoroalquilo, poliéteres fluorados, y combinaciones de los mismos.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de los dibujos, la descripción detallada, y las reivindicaciones.

65

Breve descripción de los dibujos

Las FIGs. 1 a 27, 33 y 34 no son según la presente invención.

La FIG. 1A muestra una estructura del compuesto 1.

5 La FIG. 1B muestra una estructura del compuesto 2.

La FIG. 2A muestra una estructura del compuesto 3.

10 La FIG. 2B muestra una estructura del compuesto 4.

La FIG. 3A muestra una estructura del compuesto 5.

La FIG. 3B muestra una estructura del compuesto 6.

15 La FIG. 4A muestra una estructura del compuesto 7.

La FIG. 4B muestra una estructura del compuesto 8.

20 La FIG. 5A muestra una estructura del compuesto 9.

La FIG. 5B muestra una estructura del compuesto 10.

La FIG. 6A muestra una estructura del compuesto 11.

25 La FIG. 6B muestra una estructura del compuesto 12.

La FIG. 7 muestra una estructura del compuesto 13.

30 La FIG. 8 muestra una estructura del compuesto 14.

La FIG. 9 muestra una estructura del compuesto 15.

La FIG. 10 muestra una estructura del compuesto 16.

35 La FIG. 11 muestra una estructura del compuesto 17.

La FIG. 12 muestra una estructura del compuesto 18.

40 La FIG. 13 muestra una estructura del compuesto 19.

La FIG. 14 muestra una estructura del compuesto 20.

La FIG. 15 muestra una estructura del compuesto 21.

45 La FIG. 16 muestra una estructura del compuesto 22.

La FIG. 17 muestra una estructura del compuesto 23.

50 La FIG. 18 muestra una estructura del compuesto 24.

La FIG. 19 muestra una estructura del compuesto 25.

La FIG. 20 muestra una estructura del compuesto 26.

55 La FIG. 21A muestra una estructura del compuesto 27.

La FIG. 21B muestra una estructura del compuesto 28.

60 La FIG. 22 muestra una estructura del compuesto 29.

La FIG. 23A muestra una estructura del compuesto 30.

La FIG. 23B muestra una estructura del compuesto 31.

65 La FIG. 24A muestra una estructura del compuesto 32.

La FIG. 24B muestra una estructura del compuesto 33.

La FIG. 25 muestra una estructura del compuesto 34.

5 La FIG. 26 muestra una estructura del compuesto 35.

La FIG. 27 muestra una estructura del compuesto 36.

10 La FIG. 28A muestra una estructura del compuesto 37.

La FIG. 28B muestra una estructura del compuesto 38.

La FIG. 29 muestra una estructura del compuesto 39.

15 La FIG. 30 muestra una estructura del compuesto 40.

La FIG. 31A es un dibujo de un ejemplo no limitativo de un sensor de glucosa implantable de la invención. Como se ilustra en esta figura, el recinto (100) incluye una película de biointerfaz semipermeable (101), y el electrodo de trabajo (102) está dispuesto internamente dentro del recinto (100). En esta configuración, el electrodo de trabajo (102) puede ser una lámina metálica (por ejemplo, una lámina de plata) o una superficie plástica metalizada. El dibujo no está a escala.

20 La FIG. 31B es un dibujo de otro ejemplo no limitativo de un sensor de glucosa implantable de la invención. Como se ilustra en esta figura, el recinto (100) incluye una película de biointerfaz semipermeable (101), y el electrodo de trabajo (102) está dispuesto internamente dentro del recinto (100). En esta configuración, el electrodo de trabajo (102) puede ser un alambre (por ejemplo, un alambre de oro) o un hilo plástico metalizado. El dibujo no está a escala.

30 La FIG. 32A es un dibujo que explica la relación espacial relativa entre la capa de película de biointerfaz semipermeable monocapa (101), la capa de electrodo de trabajo (102), y la capa de enzima oxidante de glucosa (103). En esta disposición, la capa (101) está orientada hacia el exterior, y la capa (102) está contenida dentro de un recinto. La capa (101) incluye un aditivo bioestabilizador. El dibujo no está a escala.

35 La FIG. 32B es un dibujo que explica la relación espacial relativa entre la película de biointerfaz semipermeable bicapa (101), la capa de electrodo de trabajo (102), y la capa de enzima oxidante de glucosa (103). La película (101) incluye una capa de membrana semipermeable (104) y una capa de revestimiento (105). En esta disposición, la capa (105) está orientada hacia el exterior, y la capa (102) está contenida dentro de un recinto. La capa de revestimiento (105) incluye un aditivo bioestabilizador. La capa de membrana (104) también puede incluir un aditivo bioestabilizador. El dibujo no está a escala.

40 La FIG. 33 es un gráfico que compara la adhesión de proteínas en varillas preparadas con y sin un aditivo bioestabilizador. Número de muestras = 2. Los valores a lo largo del eje Y corresponden a los valores de adhesión de BCA normalizados a la varilla de referencia.

45 La FIG. 34 es un gráfico que compara la trombosis observada en varillas preparadas con y sin un aditivo bioestabilizador. Número de muestras = 21.

Descripción detallada

50 La invención presenta el compuesto específico de fórmula (XX), (XXI) o (XXII), así como un sensor de glucosa implantable específico, que comprende, entre otros, una película de biointerfaz semipermeable que comprende un polímero base y un aditivo bioestabilizador que comprende al menos uno de estos compuestos. El detector de glucosa está dispuesto en el espacio interior. El recinto incluye una película de biointerfaz semipermeable que contiene un polímero base y un aditivo bioestabilizador específico, en el que la película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable y es permeable a la glucosa y, opcionalmente, al oxígeno. La superficie bioestable está orientada hacia el espacio exterior, o tanto hacia el espacio interior como hacia el espacio exterior.

60 El sensor de glucosa implantable de la invención está configurado para incluir la película de biointerfaz semipermeable entre un tejido de un sujeto y el detector de glucosa, y el detector de glucosa no entra en contacto con un tejido de un sujeto tras la implantación del sensor de glucosa implantable en el sujeto. El sensor de glucosa implantable de la invención está configurado para colocar la superficie bioestable en contacto con un tejido de un sujeto tras la implantación del sensor de glucosa implantable en el sujeto.

65 El sensor de glucosa implantable de la invención puede ser un sensor de glucosa subcutáneo, intravascular (por ejemplo, intravenoso), o transcutáneo.

Ventajosamente, los sensores de glucosa implantables de la invención pueden tener una vida útil *in vivo* prolongada (por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, o al menos 50% más de vida útil) en comparación con un sensor de glucosa implantable de referencia que se diferencia del sensor de glucosa de la invención únicamente por la ausencia del aditivo bioestabilizador en el sensor de glucosa de referencia.

5 Los sensores de glucosa implantables de la invención también pueden exhibir una diferencia relativa absoluta media (MARD) reducida en comparación con un sensor de glucosa implantable de referencia que difiere del sensor de glucosa de la invención sólo por la ausencia del aditivo bioestabilizador en el sensor de glucosa de referencia. Normalmente, los sensores de glucosa implantables de la invención pueden exhibir una MARD inicial de menos de 13% (por ejemplo, menos de 12%, menos de 11%, menos de 10%, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, o 10 menos de 6%). En algunas realizaciones, el sensor de glucosa implantable de la invención muestra una MARD inicial de menos de 9%. Normalmente, los sensores de glucosa implantables de la invención pueden exhibir una MARD inicial de, por ejemplo, más de 0,1% (por ejemplo, más de 1%, más de 2%, más de 3%, más de 4%, más de 5%, o 15 más de 6%).

Además, la superficie bioestable de la película de biointerfaz semipermeable en los sensores de glucosa de la invención puede presentar una deposición reducida de proteínas y células en comparación con una película de referencia que difiere de la película de biointerfaz semipermeable en los sensores de glucosa de la invención sólo por la ausencia de la aditivo bioestabilizador en la película de referencia. La deposición de proteínas y células se puede 20 medir usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la deposición de proteínas se puede medir usando un ensayo de ácido bicinonínico, por ejemplo como se describe aquí. La deposición celular se puede medir comparando imágenes de SEM de las superficies de películas de biointerfaz semipermeables explantadas que se implantaron previamente en un modelo animal.

La superficie bioestable de la película de biointerfaz semipermeable en los sensores de glucosa de la invención puede presentar una humectabilidad acuosa sustancialmente similar en comparación con una película de referencia que difiere de la película de biointerfaz semipermeable en los sensores de glucosa de la invención sólo por la ausencia de 25 el aditivo bioestabilizador en la película de referencia. Normalmente, la humectabilidad acuosa se mide por el diámetro de un círculo húmedo producido al colocar una cantidad predeterminada de agua como una sola gota sobre una película de biointerfaz semipermeable de un grosor predeterminado.

La superficie bioestable de la película de biointerfaz semipermeable de la invención puede exhibir una hidratación sustancialmente similar en comparación con una superficie de referencia de una membrana de referencia que difiere 35 de la membrana de biointerfaz semipermeable de la invención sólo por la ausencia de un aditivo bioestabilizador. La hidratación de una película de biointerfaz semipermeable se puede medir como un aumento porcentual en la masa de una película de biointerfaz semipermeable de un tamaño predeterminado después de su inmersión en agua durante un período de tiempo predeterminado. Normalmente, la hidratación de la película de biointerfaz de la invención puede ser al menos alrededor de 5% (p/p) (por ejemplo, al menos alrededor de 10% (p/p), al menos alrededor de 20% (p/p), 40 al menos alrededor de 50% (p/p), al menos alrededor de 100% (p/p), al menos alrededor de 300% (p/p) (por ejemplo, de alrededor de 10% (p/p) a alrededor de 1000% (p/p), de alrededor de 50% (p/p) a alrededor de 1000% (p/p), de alrededor de 100% (p/p) a alrededor de 1000% (p/p), de alrededor de 10% (p/p) a alrededor de 500% (p/p), de alrededor de 50% (p/p) a alrededor de 500% (p/p), o de alrededor de 100% (p/p) a alrededor de 500% (p/p)).

La superficie bioestable de la membrana de biointerfaz semipermeable de la invención puede presentar una reducción 45 en la respuesta inflamatoria en un tejido que está en contacto con la superficie bioestable, en comparación con una superficie de referencia de una membrana de referencia que difiere de la membrana de biointerfaz semipermeable de la invención sólo por la ausencia de un aditivo bioestabilizador.

Sin desear estar ligados a una teoría, la inclusión de los aditivos bioestabilizadores en las películas de biointerfaz 50 semipermeables de la invención puede reducir la unión proteica y celular a las películas de biointerfaz semipermeables, y puede reducir la tasa de formación de la capa de células barrera (por ejemplo, cápsula fibrótica), mejorando así la vida útil general del dispositivo sin comprometer la permeabilidad a la glucosa de las películas de biointerfaz.

La membrana de biointerfaz semipermeable de la invención puede presentar una permeabilidad reducida (por ejemplo, 55 en al menos alrededor de 5%, en al menos alrededor de 10%, en al menos alrededor de 20%, en al menos alrededor de 50%, o en al menos alrededor de 70% (por ejemplo, de alrededor de 5% a alrededor de 80%, de alrededor de 10% a alrededor de 80%, de alrededor de 20% a alrededor de 80%, o de alrededor de 50% a alrededor de 80%)) para ciertas interferencias electroquímicas (por ejemplo, acetaminofeno), en comparación con una membrana de biointerfaz semipermeable de referencia que difiere de la membrana de biointerfaz semipermeable de la invención sólo por la 60 ausencia de un aditivo bioestabilizador. Los interferentes electroquímicos típicos conocidos en la técnica incluyen paracetamol, ácido salicílico, tetraciclina, dopamina, efedrina, ibuprofeno, L-DOPA, metil-DOPA, tolazamida, ácido ascórbico, bilirrubina, colesterol, creatinina, triglicéridos, y ácido úrico.

65

Enfoques de detección de glucosa***Detección electroquímica de glucosa***

Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden ser sensores electroquímicos de glucosa implantables que detectan glucosa en un sujeto usando enfoques enzimáticos o no enzimáticos conocidos en la técnica.

5 Un enfoque enzimático normalmente implica una reacción de oxidación mediada por una enzima oxidante de glucosa (por ejemplo, mediada por glucosa oxidasa) entre glucosa y un oxidante (por ejemplo, oxígeno) para dar gluconolactona y una forma reducida del oxidante (por ejemplo, peróxido de hidrógeno). En estos enfoques, un electrodo de trabajo del sensor de glucosa detecta típicamente una señal amperométrica obtenida por oxidación electroquímica del mediador reducido (por ejemplo, oxidación electroquímica de peróxido de hidrógeno a oxígeno). En
10 algunos enfoques enzimáticos, la reacción de oxidación es una oxidación electroquímica de glucosa a gluconolactona mediada por una enzima oxidante de glucosa (por ejemplo, mediada por glucosa oxidasa), en la que el papel de oxidante lo desempeña un electrodo de trabajo unido a la enzima. En estos enfoques, un electrodo de trabajo del sensor de glucosa detecta típicamente una señal amperométrica obtenida mediante una oxidación electroquímica de glucosa a gluconolactona mediada por una enzima oxidante de glucosa (por ejemplo, mediada por glucosa oxidasa).
15 Otros ejemplos no limitativos de las enzimas que pueden usarse en los enfoques enzimáticos incluyen glucosa deshidrogenasas y glucosa deshidrogenasas basadas en quinoproteínas.

Los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención que se basan en el enfoque enzimático de detección de glucosa (por ejemplo, mediado por glucosa oxidasa) normalmente incluyen además una capa de glucosa oxidasa dispuesta entre el electrodo de trabajo y la película de biointerfaz semipermeable. Los electrodos de trabajo usados en sensores electroquímicos de glucosa implantables que utilizan un enfoque enzimático para la detección de glucosa pueden ser aquellos conocidos en la técnica por ser útiles en el campo de los sensores electroquímicos de glucosa implantables.

25 Un enfoque no enzimático para la detección de glucosa implica típicamente detectar una señal amperométrica obtenida mediante oxidación electroquímica directa de glucosa a gluconolactona. Un electrodo de trabajo utilizado en estos enfoques es típicamente un electrodo nanoestructurado que tiene una alta área superficial y actividad electrocatalítica. Los electrodos de nanoestructura que se pueden usar en los sensores electroquímicos de glucosa implantables son conocidos en la técnica (por ejemplo, nanobosques de platino, nanocables de aleación de platino-plomo, nanopartículas de oro, o nanoestructuras de aleación (por ejemplo, que contienen platino, plomo, oro, paladio, y/o rodio)).
30

Deseablemente, los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención producen una respuesta lineal a niveles de glucosa de hasta al menos alrededor de 400 mg/dl.
35

Los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención se pueden usar con recuperadores y procesadores de datos conocidos en la técnica para procesar señales amperométricas producidas por sensores de glucosa implantables. Por ejemplo, tales recuperadores y procesadores de datos se describen en las patentes de EE. UU. núms. 8.844.057 y 8.251.906.
40

Detección óptica de glucosa

Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden ser sensores ópticos de glucosa implantables que utilizan un elemento de reconocimiento de glucosa para la detección de glucosa. Normalmente, un elemento de reconocimiento de glucosa incluye un fluoróforo que se une a glucosa. En el documento US 2014/0088383 se describen ejemplos no limitativos de los fluoróforos que se unen a glucosa y elementos de reconocimiento de glucosa que pueden usarse en los sensores ópticos de glucosa implantables de la invención.
45

Sistemas de electrodos

50 Los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención incluyen un sistema de electrodos capaz de producir una señal amperométrica que permite la detección de niveles de glucosa. Los sistemas de electrodos usados en los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención pueden ser los conocidos en la técnica. Los sistemas de electrodos típicos incluyen un electrodo de trabajo (ánodo), un contraelectrodo (cátodo), y un electrodo de referencia. En la técnica se conocen diversas configuraciones de sistemas de electrodos. Un ejemplo no limitativo de una configuración de sistema de electrodos se describe en el documento US 2005/0245799. Normalmente, el electrodo de trabajo y el contraelectrodo de un sensor electroquímico de glucosa implantable basado en glucosa oxidasa requieren acceso a oxígeno intracorpóreo. En consecuencia, en estas realizaciones, el sensor electroquímico de glucosa implantable incluye un contraelectrodo que está configurado para estar en comunicación de oxígeno con
55 el espacio exterior a través de una película de biointerfaz semipermeable. En algunas realizaciones del sistema de tres electrodos, los tres electrodos están configurados para estar en comunicación de glucosa y oxígeno con el espacio exterior a través de una película de biointerfaz semipermeable.
60

65

Capa de enzima oxidante de glucosa

Los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención pueden incluir una capa de enzima oxidante de glucosa (por ejemplo, una capa de glucosa oxidasa) entre la película de biointerfaz semipermeable y un electrodo de trabajo. La capa de enzima oxidante de glucosa normalmente contiene una cantidad eficaz de una enzima oxidante de glucosa (por ejemplo, enzima glucosa oxidasa, una glucosa deshidrogenasa, o una glucosa deshidrogenasa basada en quinoproteína). La capa de enzima oxidante de glucosa se puede formular como una matriz polimérica que incluye una cantidad eficaz de una enzima oxidante de glucosa y un polímero solubilizante de oxígeno (por ejemplo, una silicona, un polímero de fluorocarbono, un polímero de perfluorocarbono, o un polímero de perfluoroéter). Además, la matriz polimérica puede incluir un aditivo (por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, pirrolidona, un éster, una amida, o un carbonato). El grosor de la capa de enzima oxidante de glucosa puede ser de alrededor de 0,5 micrómetros (por ejemplo, de alrededor de 1 micrómetro) a alrededor de 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100 micrómetros. Por ejemplo, el grosor de la capa de enzima oxidante de glucosa puede estar entre alrededor de 1, 2, 3, 4, o 5 micrómetros y 13, 14, 15, 20, 25, o 30 micrómetros. Los principios que pueden utilizarse para incluir una capa de enzima oxidante de glucosa en sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención son conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichos principios se describen en la patente de EE. UU. núm. 8.255.030.

Capa de control del flujo de glucosa

Los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención pueden incluir además una capa de control del flujo de glucosa, dispuesta entre la película de biointerfaz semipermeable y la capa de enzima oxidante de glucosa. Las capas de control del flujo de glucosa son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. nº 8.744.546. La capa de control del flujo de glucosa se puede usar para controlar el flujo de glucosa a través de las películas de biointerfaz semipermeables, para reducir la cantidad de glucosa que pasa a través de la capa de enzima oxidante de glucosa. Deseablemente, el control del flujo de glucosa se logra sin comprometer una respuesta lineal de los sensores electroquímicos de glucosa implantables de la invención a glucosa hasta al menos alrededor de 400 mg/dl. La inclusión de una capa de control del flujo de glucosa puede ser beneficiosa en los sensores de glucosa que muestran un control insuficiente sobre el flujo de glucosa a través de las películas de biointerfaz semipermeables, lo que puede dar como resultado insuficiencia de oxígeno a altas concentraciones de glucosa, produciendo así una respuesta no lineal a niveles más altos de glucosa.

Alternativamente, las películas de biointerfaz semipermeables de la invención pueden mejorar el flujo de oxígeno a través de la película y/o reducir el flujo de glucosa, reduciendo así o incluso eliminando la necesidad de capas de control del flujo de glucosa. En consecuencia, algunos de los sensores electroquímicos de glucosa implantables pueden estar libres de capas de control del flujo de glucosa.

Películas de biointerfaz semipermeables

Las películas de biointerfaz semipermeables de la invención contienen un aditivo bioestabilizador y un polímero base (por ejemplo, el aditivo bioestabilizador es de 0,05% (p/p) a 15% (p/p) (por ejemplo, de 0,05% (p/p) a 10% (p/p)) con respecto a la masa total de la película de biointerfaz semipermeable). Las películas de biointerfaz semipermeables son películas monocapa o bicapa, en las que una de las capas es una membrana semipermeable que contiene un polímero base (por ejemplo, un termoplástico). En una película bicapa, la segunda capa puede ser un revestimiento sobre la membrana semipermeable. Normalmente, los aditivos bioestabilizadores usados en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención pueden dejar las propiedades en masa del material de polímero base sustancialmente sin cambios.

Normalmente, una película de biointerfaz semipermeable de la invención puede tener un grosor de 1 a 200 micrómetros (por ejemplo, de 1 a 150 micrómetros, de 1 a 100 micrómetros, de 1 a 50 micrómetros, de 5 a 150 micrómetros, de 5 a 100 micrómetros, de 5 a 50 micrómetros, de 10 a 150 micrómetros, de 10 a 100 micrómetros, de 10 a 50 micrómetros, de 1 a 20 micrómetros, de 20 a 50 micrómetros, de 50 a 100 micrómetros, de 100 a 150 micrómetros, o de 150 a 200 micrómetros).

Las películas de biointerfaz semipermeables de la invención pueden incluir además un agente biológicamente activo. El agente biológicamente activo puede incluirse, por ejemplo, en el revestimiento usado en las películas de biointerfaz semipermeables bicapa de la invención. Los agentes bioactivos incorporados en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención pueden mejorar aún más la bioestabilidad de la superficie de contacto con el tejido de la película de biointerfaz semipermeable.

Polímeros base

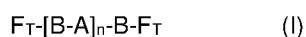
El polímero base de la membrana semipermeable puede ser una silicona, poliolefina, poliéster, policarbonato, polisulfona, poliamida, poliéter, poliurea, poliuretano, polieterimida, o polímero celulósico, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos (por ejemplo, una silicona, policarbonato, polipropileno (PP), policloruro de vinilo (PVC), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(acrilamida) (PAAM), óxido de polietileno, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (poliHEMA), tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno (PBT), polimetacrilato de metilo (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poliuretano, polímero celulósico, polisulfona, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos).

Un polímero base usado en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención puede ser, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilamida (PAAM), óxido de polietileno, polióxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (poliHEMA), poliéter-*b*-poliamida (por ejemplo, PEBAX), o poliuretano. Un polímero base usado en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención puede ser un polímero termoplástico (por ejemplo, un poliuretano termoplástico). Los polímeros base de la membrana semipermeable también pueden estar reticulados.

Aditivos bioestabilizadores

Los aditivos bioestabilizadores comprendidos en el sensor de glucosa implantable de la presente invención comprenden cualquier compuesto de fórmulas (XX), (XXI), y (XXII). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden comprender además un compuesto descrito por la estructura de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), y (XVII) mostradas a continuación.

(1) Fórmula (I):



en la que

(i) A incluye polibutadieno hidrogenado, poli(carbonato de (2,2-dimetil)-1,3-propileno), polibutadieno, poli(adipato de dietilenglicol), poli(carbonato de hexametileno), poli(etileno-co-butileno), poliéster de (neopentilglicol-anhídrido ortoftálico), poliéster de (dietilenglicol-anhídrido ortoftálico), poliéster de (1,6-hexanodiol-anhídrido ortoftálico), o etoxilato de bisfenol A;

(ii) B es un segmento que incluye un uretano; y

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano, y

(iv) n es un número entero de 1 a 10.

(2) Fórmula (II):



en la que

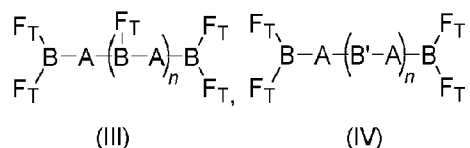
(i) B incluye un uretano;

(ii) A incluye óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero de 1 a 10.

(3) Fórmula (III) o Fórmula (IV):



en la que

(i) A es un segmento oligomérico que contiene un enlace de éter, un enlace de éster, un enlace de carbonato, o un polialquileno, y que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.500 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);

(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret; B', cuando está presente, es un segmento que incluye un uretano;

(iii) cada F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero entre 0 a 10.

(4) Fórmula (V):



5 en la que

(i) A es un segmento oligomérico que incluye óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno, y que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.000 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);

10

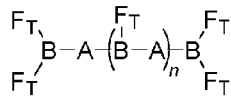
(ii) B es un segmento formado a partir de un diisocianato;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

15

(iv) n es un número entero de 1 a 10.

(5) Fórmula (VI):



(VI)

20

en la que

(i) A es un segmento oligomérico que incluye óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de politetrametileno, o una mezcla de los mismos, y que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.000 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);

25

(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

30

(iv) n es un número entero de 0 a 10.

(6) Fórmula (VII):



35

en la que

(i) A es un policarbonato polioli que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.000 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);

40

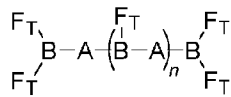
(ii) B es un segmento formado a partir de un diisocianato;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

45

(iv) n es un número entero de 1 a 10.

(7) Fórmula (VIII):



(VIII)

50

en la que

(i) A es un segmento oligomérico que incluye un policarbonato polioli que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.000 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);

55

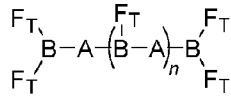
(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero de 0 a 10.

5

(8) Fórmula (IX):



(IX)

10

en la que

(i) A incluye un primer segmento de bloques seleccionado de óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, o una mezcla de los mismos, y un segundo segmento de bloques que incluye un polisiloxano o polidimetilsiloxano, en la que A tiene un peso molecular teórico de 1.000 a 5.000 Daltons (por ejemplo, de 1.000 a 3.000 Daltons, de 2.000 a 5.000 Daltons, o de 2.500 a 5.000 Daltons);

15

(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret;

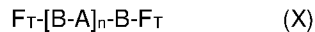
20

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

(iv) n es un número entero de 0 a 10.

(9) Fórmula (X):

25



en la que

30

(i) A es un segmento seleccionado del grupo que consiste en polibutadieno hidrogenado (por ejemplo, HLBH), polibutadieno (por ejemplo, LBHP), poliisopreno hidrogenado (por ejemplo, HHTPI), copolímero de bloques de polisiloxano-polietilenglicol, y poliestireno, y tiene un peso molecular teórico de 750 a 3.500 Daltons (por ejemplo, de 750 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.500 Daltons, o de 1.000 a 3.500 Daltons);

35

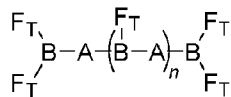
(ii) B es un segmento formado a partir de un diisocianato;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

40

(iv) n es un número entero de 1 a 10.

10. (10) Fórmula (XI):



(XI)

45

en la que

(i) A es polibutadieno hidrogenado (por ejemplo, HLBH), polibutadieno (por ejemplo, LBHP), poliisopreno hidrogenado (por ejemplo, HHTPI), o poliestireno, y tiene un peso molecular teórico de 750 a 3.500 Daltons (por ejemplo, de 750 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.500 Daltons, o de 1.000 a 3.500 Daltons);

50

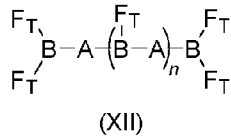
(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret;

(iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y

55

(iv) n es un número entero de 0 a 10.

(11) Fórmula (XII):



en la que

- 5
- (i) A es un poliéster que tiene un peso molecular teórico de 500 a 3.500 Daltons (por ejemplo, de 500 a 2.000 Daltons, de 1.000 a 2.000 Daltons, o de 1.000 a 3.000 Daltons);
- 10
- (ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret;
- (iii) F_T es un grupo polifluoroorgano; y
- (iv) n es un número entero de 0 a 10.

15

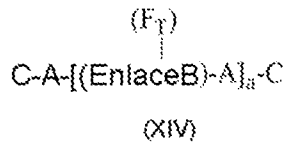
(12) Fórmula (XIII):



en la que F_T es un grupo polifluoroorgano, y A es un segmento oligomérico.

20

(13) Fórmula (XIV):

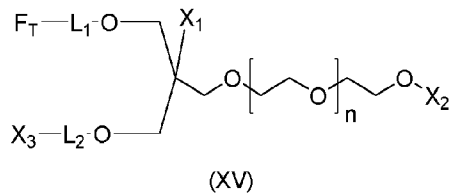


25

en la que

- (i) F_T es un grupo polifluoroorgano unido covalentemente a EnlaceB;
- (ii) C es un grupo terminador de la cadena;
- 30
- (iii) A es un segmento oligomérico;
- (iv) EnlaceB es un segmento de acoplamiento; y
- 35
- (v) a es un número entero mayor que 0.

(14) Fórmula (XV):



40

en la que

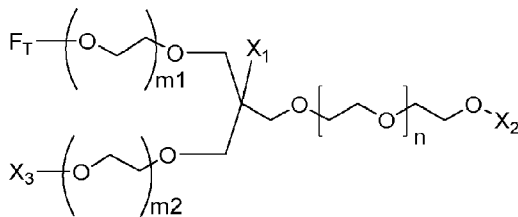
- (i) cada F_T es independientemente un grupo tensioactivo seleccionado de polidimetilsiloxanos, hidrocarburos, y grupos polifluoroorgano, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, cada F_T es independientemente un polifluoroorgano);
- 45
- (ii) X_1 es H, CH_3 , o CH_2CH_3 ;
- (iii) cada uno de X_2 y X_3 es independientemente H, CH_3 , CH_2CH_3 , o F_T ;
- 50
- (iv) cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace, un enlazador oligomérico, o un enlazador con dos carbonilos terminales; y

- 5 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (V), B puede ser un segmento formado a partir de isocianato de 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilo; 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo); 4,4'-metilen bis(isocianato de fenilo); 2,4-diisocianato de tolueno; diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno. En el aditivo bioestabilizador de fórmula (V), el segmento A puede ser polióxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno). La variable n puede ser un número entero de 1 a 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (V).
- 10 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (VI), B es un segmento formado haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A. El triisocianato puede ser trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), o trímero de diisocianato de hexametileno (HDI). En el aditivo bioestabilizador de fórmula (VI), el segmento A puede ser polióxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno). La variable n puede ser 0, 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (VI).
- 15 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (VII), Oligo puede incluir poli(carbonato de (2,2-dimetil)-1,3-propileno) (PCN). B puede ser un segmento formado a partir de isocianato de isocianato de 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilo; 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo); 4,4'-metilen bis(isocianato de fenilo); 2,4-diisocianato de tolueno; diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno. La variable n puede ser 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (VII).
- 20 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (VIII), B es un segmento formado haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, el segmento oligomérico). El triisocianato puede ser un trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), o un trímero de diisocianato de hexametileno (HDI). El segmento A puede incluir poli(carbonato de (2,2-dimetil)-1,3-propileno) (PCN) o poli(carbonato de hexametileno) (PHCN). La variable n puede ser 0, 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (VIII).
- 25 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (IX), B es un segmento formado haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A. En el segmento A, el número de primeros segmentos de bloques y de segundos segmentos de bloques puede ser cualquier número entero o no entero para proporcionar la peso molecular teórico aproximado del segmento. El segmento A puede incluir óxido de polipropileno y polidimetilsiloxano. El triisocianato puede ser un trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), o un trímero de diisocianato de hexametileno (HDI). La variable n puede ser 0, 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (IX).
- 30 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (X), B es un segmento formado a partir de un diisocianato. El segmento A puede incluir polibutadieno hidrogenado. Alternativamente, el segmento A puede incluir copolímero de bloques de polisiloxano-poli(etilenglicol) (por ejemplo, PEG-PDMS-PEG). El segmento B se puede formar a partir de isocianato de isocianato de 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilo; 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo); 4,4'-metilen bis(isocianato de fenilo); 2,4-diisocianato de tolueno; diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno. La variable n puede ser 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (X).
- 35 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (XI), B es un segmento formado haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A. El segmento A puede ser polibutadieno hidrogenado (HLBH) o poliisopreno hidrogenado (HHTPI). El triisocianato puede ser un trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), o un trímero de diisocianato de hexametileno (HDI). La variable n puede ser 0, 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XI).
- 40 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (XII), B es un segmento formado haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, poliéster). El segmento A puede ser poli(adipato de dietilenglicol), poliéster de (neopentilglicol-anhídrido ortoftálico), poliéster de (dietilenglicol-anhídrido ortoftálico), o poliéster de (1,6-hexanodiol-anhídrido ortoftálico). El triisocianato puede ser un trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), y un trímero de diisocianato de hexametileno (HDI). La variable n puede ser 0, 1, 2, o 3. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XII).
- 45 En el aditivo bioestabilizador de fórmula (XIII) puede incluir un segmento A que es un segmento oligomérico ramificado o no ramificado de menos de 20 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 15 unidades, de 2 a 10 unidades, de 3 a 15

unidades, y de 3 a 10 unidades). En ciertas realizaciones, el aditivo bioestabilizador de fórmula (XIII) incluye un segmento oligomérico seleccionado de segmentos de poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileño, policarbonato, poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, derivado de polivinilo, polipéptido, polisacárido, polisiloxano, poldimetilsiloxano, polietilenobutileno, poliisobutileno, polibutadieno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, o polietilenobutileno. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XIII).

El aditivo bioestabilizador de fórmula (XIV) puede incluir un segmento A que es un segmento oligomérico ramificado o no ramificado de menos de 20 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 15 unidades, de 2 a 10 unidades, de 3 a 15 unidades, y de 3 a 10 unidades). En ciertas realizaciones, el aditivo bioestabilizador de fórmula (XIV) incluye un segmento oligomérico seleccionado de poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileño, policarbonato, poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, derivado de polivinilo, polipéptido, polisacárido, polisiloxano, poldimetilsiloxano, polietilenobutileno, poliisobutileno, polibutadieno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XIV).

El aditivo bioestabilizador de fórmula (XV) puede incluir un segmento L₁ que es un enlazador oligomérico (por ejemplo, de menos de 50 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 40 unidades, de 2 a 30 unidades, de 3 a 20 unidades, o de 3 a 10 unidades)). En algunas realizaciones de fórmula (XV), L₂ es un enlazador oligomérico (por ejemplo, de menos de 50 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 40 unidades, de 2 a 30 unidades, de 3 a 20 unidades, o de 3 a 10 unidades)). En realizaciones particulares de fórmula (XV), cada uno de L₁ y L₂ es un enlace. En ciertas realizaciones de fórmula (XV), el aditivo bioestabilizador incluye un segmento oligomérico (por ejemplo, en uno cualquiera de L₁ y L₂) seleccionado del grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileño (por ejemplo, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno), poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, derivado de polivinilo, polipéptido, polisacárido, polisiloxano, poldimetilsiloxano, poli(etileno-co-butileno), poliisobutileno, y polibutadieno. En algunas realizaciones de fórmula (XV), el aditivo bioestabilizador es un compuesto de fórmula (XV-A):



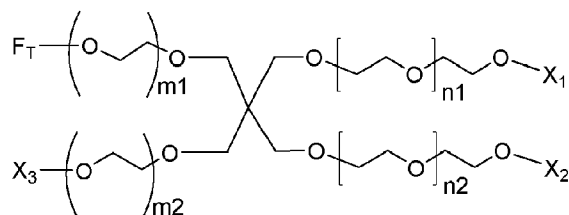
(XV-A),

en la que cada uno de m₁ y m₂ es independientemente un número entero de 0 a 50. En realizaciones particulares de fórmula (XV-A), m₁ es 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (por ejemplo, m₁ es 6). En algunas realizaciones de fórmula (XV-A), m₂ es 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (por ejemplo, m₂ es 6).

En ciertas realizaciones de fórmula (XV) o (XV-A), X₂ es F_T. En otras realizaciones, X₂ es CH₃ o CH₂CH₃. En realizaciones particulares de fórmula (XV) o (XV-A), X₃ es F_T. En otras realizaciones, cada F_T es independientemente un polifluoroorgano (por ejemplo, un polifluoroacilo, tal como -(O)_q-[C(=O)]_r-(CH₂)_o(CF₂)_pCF₃, en el que q es 0, r es 1; o es de 0 a 2; y p es de 0 a 10). En ciertas realizaciones de fórmula (XV) o (XV-A), n es un número entero de 5 a 40 (por ejemplo, de 5 a 20, tal como de 5, 6, 7, 8, 9, o 10). En algunas realizaciones de fórmula (XV) o (XV-A), cada F_T incluye (CF₂)₅CF₃. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XV). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XV-A).

El aditivo bioestabilizador de fórmula (XVI) puede incluir un segmento L₁ que es un enlazador oligomérico (por ejemplo, de menos de 50 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 40 unidades, de 2 a 30 unidades, de 3 a 20 unidades, o de 3 a 10 unidades)). En algunas realizaciones de fórmula (XVI), L₂ es un enlazador oligomérico (por ejemplo, de menos de 50 unidades repetitivas (por ejemplo, de 2 a 40 unidades, de 2 a 30 unidades, de 3 a 20 unidades, o de 3 a 10 unidades)). En realizaciones particulares de fórmula (XVI), cada uno de L₁ y L₂ es un enlace. En ciertas realizaciones de fórmula (XVI), el aditivo bioestabilizador incluye un segmento oligomérico (por ejemplo, en uno cualquiera de L₁ y L₂) seleccionado de poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileño (por ejemplo, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno), poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, derivado de polivinilo, polipéptido, polisacárido, polisiloxano, poldimetilsiloxano, poli(etileno-co-butileno), poliisobutileno, o

polibutadieno. En algunas realizaciones de fórmula (XVI), el aditivo bioestabilizador es un compuesto de fórmula (XVI-A):



(XVI-A),

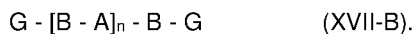
5 en la que cada uno de m1 y m2 es independientemente un número entero de 0 a 50. En realizaciones particulares de fórmula (XV-A), m1 es 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (por ejemplo, m1 es 6). En algunas realizaciones de fórmula (XV-A), m2 es 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (por ejemplo, m2 es 6).

10 En ciertas realizaciones de fórmula (XVI) o (XVI-A), X2 es F_T. En otras realizaciones de fórmula (XVI) o (XVI-A), X2 es CH₃ o CH₂CH₃. En realizaciones particulares de fórmula (XVI) o (XVI-A), X3 es F_T. En otras realizaciones de fórmula (XVI) o (XVI-A), cada F_T es independientemente un polifluoroorgano (por ejemplo, un polifluoroacilo, tal como -(O)_q-[C(=O)]_r-(CH₂)_o(CF₂)_pCF₃, en el que q es 0, r es 1; o es de 0 a 2; y p es de 0 a 10). En algunas realizaciones de fórmula (XVI) o (XVI-A), cada F_T incluye (CF₂)₅CF₃. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVI). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVI-A).

20 En algunas realizaciones de fórmula (XVII), m es 1. El aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII) puede ser un compuesto de fórmula (XVII-A):



25 En otras realizaciones de fórmula (XVII), m es 0. El aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII) puede ser un compuesto de fórmula (XVII-B):



30 En realizaciones particulares de fórmula (XVII), (XVII-A) o (XVII-B), cada B es un enlazador con dos carbonilos terminales. En ciertas realizaciones de fórmula (XVII), (XVII-A) o (XVII-B), cada B es un enlace. En algunas realizaciones de Fórmula (XVII), (XVII-A) o (XVII-B), el enlace que conecta G y B es un enlace oxicarbonilo (por ejemplo, un enlace oxicarbonilo en un éster). En otras realizaciones de fórmula (XVII), (XVII-A) o (XVII-B), n es 1 o 2.

35 El aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII) puede ser un compuesto de fórmula (XVII-C):



40 En la fórmula (XVII), (XVII-A), (XVII-B), o (XVII-C), G puede ser un grupo polifluoroorgano (por ejemplo, un polifluoroalquilo). En algunas realizaciones de fórmula (XVII), (XVII-A), (XVII-B), o (XVII-C), G es F_T (por ejemplo, cada F_T es independientemente un polifluoroorgano (por ejemplo, un polifluoroacilo, tal como -(O)_q-[C(=O)]_r-(CH₂)_o(CF₂)_pCF₃, en el que q es 0, r es 1; o es de 0 a 2; y p es de 0 a 10). En algunas realizaciones de fórmula (XVII), (XVII-A), (XVII-B), o (XVII-C), cada F_T incluye (CF₂)₅CF₃. Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII-A). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII-B). Los sensores de glucosa implantables de la invención pueden incluir una película de biointerfaz semipermeable (por ejemplo, una película monocapa o bicapa) que contiene un polímero base y el aditivo bioestabilizador de fórmula (XVII-C).

55 Para cualquiera de los aditivos bioestabilizadores de la invención formados a partir de un diisocianato, el diisocianato puede ser isocianato de 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilo; 4,4'-metilén bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI); 2,2'-, 2,4'-, y 4,4'-metilén bis(isocianato de fenilo) (MDI); 2,4-diisocianato de tolueno; isocianato alifático aromático, tal como diisocianato de 1,2-, 1,3- y 1,4-xileno; diisocianato de meta-tetrametilxileno (m-TMXDI); diisocianato de para-tetrametilxileno (p-TMXDI); diisocianato de hexametileno (HDI); diisocianato de etileno; 1,2-diisocianato de propileno;

diisocianato de tetrametileno; 1,4-diisocianato de tetrametileno; diisocianato de octametileno; diisocianato de decametileno; diisocianato de 2,2,4-trimetilhexametileno; diisocianato de 2,4,4-trimetilhexametileno; 1,12-diisocianato de dodecano; diisocianato de dicitclohexilmetano; 1,3-diisocianato de ciclobutano; 1,2-diisocianato de ciclohexano; 1,3-diisocianato de ciclohexano; 1,4-diisocianato de ciclohexano; diisocianato de metilciclohexileno (HTDI); diisocianato de 2,4-dimetilciclohexano; diisocianato de 2,6-dimetilciclohexano; diisocianato de 4,4'-dicitclohexilo; diisocianato de 2,4'-dicitclohexilo; triisocianato de 1,3,5-ciclohexano; isocianato de isocianatometilciclohexano; 1-isocianato-3,3,5-trimetil-5-isocianatometilciclohexano; isocianato de isocianatoetilciclohexano; bis(isocianatometil)-ciclohexano; 4,4'-bis(isocianatometil)dicitclohexano; 2,4'-bis(isocianatometil)dicitclohexano; diisocianato de isofoforona (IPDI); diisocianato de 2,4-hexahidrotolueno; diisocianato de 2,6-hexahidrotolueno; diisocianato de 3,3'-dimetil-4,4'-bifenileno (TODI); MDI polimérico; diisocianato de 4,4'-difenilmetano líquido modificado con carbodiimida; diisocianato de para-fenileno (PPDI); diisocianato de meta-fenileno (MPDI); 1,5-diisocianato de naftileno; diisocianato de 2,4'-, 4,4'-, o 2,2'-bifenilo; poliisocianato de polifenilpolimetileno (PMDI); mezclas de MDI y PMDI; mezclas de PMDI y TDI; uretdiona dimerizada de cualquier isocianato descrito aquí, tal como uretdiona de diisocianato de tolueno, uretdiona de diisocianato de hexametileno, o una mezcla de las mismas; o una mezcla sustituida o isomérica de los mismos.

Para cualquiera de los aditivos bioestabilizadores de la invención formados a partir de un trímero de isocianato, el trímero de isocianato puede ser biuret o trímero de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI), trímero de diisocianato de hexametileno (HDI); trímero de diisocianato de 2,2,4-trimetil-1,6-hexano (TMDI); un isocianurato trimerizado de cualquiera de los isocianatos descritos aquí, tal como isocianurato de diisocianato de tolueno, trímero de diisocianato de difenilmetano, trímero de diisocianato de tetrametilxileno, o una mezcla de los mismos; un biuret trimerizado de cualquiera de los isocianatos descritos aquí; isocianatos modificados derivados de los diisocianatos anteriores; o una mezcla sustituida o isomérica de los mismos.

El aditivo bioestabilizador puede incluir el grupo F_T que es un grupo polifluoroorgano que tiene un peso molecular teórico de 100 Da a 1.500 Da. Por ejemplo, F_T puede ser $CF_3(CF_2)_r(CH_2CH_2)_p-$, en el que p es 0 o 1, r es 2-20, y $CF_3(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x-$, en el que x es de 0 a 10 y s es de 1 a 20. Alternativamente, F_T puede ser $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_rCH_2CH_2-$ o $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x-$, en el que m es 0, 1, 2, o 3; x es un número entero de 0 a 10; r es un número entero de 2 a 20; y s es un número entero de 1 a 20. En ciertas realizaciones, F_T es 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol; 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol; 1H,1H,5H-perfluoro-1-pentanol; o 1H,1H-perfluoro-1-butanol, o una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, F_T es $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$, $(CF_3)(CF_2)_7CH_2CH_2O-$, $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$, $CHF_2(CF_2)_3CH_2O-$, $(CF_3)(CF_2)_2CH_2O-$, o $(CF_3)(CF_2)_5-$. En otras realizaciones más, el grupo polifluoroalquilo es $(CF_3)(CF_2)_s-$, por ejemplo cuando el grupo polifluoroalquilo está unido a un carbonilo de un grupo éster. En ciertas realizaciones, polifluoroorgano es $-(O)_q-[C(=O)]_r-(CH_2)_o(CF_2)_pCF_3$, en el que q es 0 y r es 1, o q es 1 y r es 0; o es de 0 a 2; y p es de 0 a 10.

Agentes biológicamente activos

La película de biointerfaz semipermeable de la invención (por ejemplo, un revestimiento en la película de biointerfaz semipermeable bicapa de la invención) puede incluir uno o más agentes biológicamente activos. Los ejemplos no limitativos de los agentes biológicamente activos que pueden incluirse en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención incluyen agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, anestésicos, agentes inflamatorios, factores de crecimiento, factores angiogénicos, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la ECA, agentes citotóxicos, moléculas antisentido, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de los agentes biológicamente activos que se pueden usar en las películas de biointerfaz semipermeables de la invención incluyen: agentes antiinflamatorios (por ejemplo, corticosteroides y AINE), agentes antiinfecciosos, agentes antiproliferativos, anestésicos, agentes angiogénicos, y antiespasmódicos.

Los agentes antiinflamatorios ejemplares incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como acetometafeno, ácido aminosalicílico, aspirina, celecoxib, trisalicilato de colina y magnesio, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, interleucina (IL)-10, muteína de IL-6, inhibidores de iNOS anti-IL-6 (por ejemplo, L-NAME o L-NMDA), interferón, ketoprofeno, ketorolaco, leflunomida, ácido melenámico, ácido micofenólico, mizoribina, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib, salsalato, sulindaco, y tolmetina; y corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato sódico de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, paclitaxel, tacrolimus, tranilast, acetónido de triamcinolona, betametasona, fluocinolona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, fluocinolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, propionato de clobetasol, y dexametasona.

Los agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores ejemplares incluyen antiproliferativos, inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, paclitaxel, citocalasina D, infiximab), taxol, actinomicina, mitomicina, tospromote VEGF, estradiolos, donantes de NO, QP-2, tacrolimus, tranilast, actinomicina, everolimus, metotrexato, ácido micofenólico, angiioeptina, vincristina, mitomicina, estatinas, C MYC antisentido, sirolimus (y análogos), RestenASE, 2-clorodesoxiadenosina, PCNA ribozima, batimstat, inhibidores de la prolil hidroxilasa, ligandos de PPAR γ (por ejemplo

troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona), halofuginona, inhibidores de la proteinasa C, probucol, BCP671, anticuerpos EPC, catchinas, agentes glicantes, inhibidores de endotelina (por ejemplo, ambrisentán, tesosentán, bosentán), estatinas (por ejemplo, cerivastatina), enterotoxina termolábil de *E. coli*, y revestimientos avanzados.

5 Los agentes antiinfecciosos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, antihelmínticos (mebendazol), antibióticos que incluyen aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, tobramicina), antibióticos antifúngicos (anfotericina b, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nistatina, micatina, tolnaftato), cefalosporinas (cefaclor, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina), antibióticos betalactámicos (cefotetán, meropenem), cloranfenicol, macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), penicilinas (sal sódica de penicilina G, amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina, piperacilina, ticarcilina), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina), bacitracina; 10 clindamicina; colistimetato de sodio; sulfato de polimixina b; vancomicina; antivirales que incluyen aciclovir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, ganciclovir, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, plata, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina; quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina); sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol); sulfonas (dapsona); furazolidona; metronidazol; pentamidina; sulfanilamidum cristalino; gatifloxacina; y sulfametoxazol/trimetoprima.

Los agentes angiogénicos ejemplares que se pueden usar en los métodos y composiciones de la invención incluyen, sin limitación, esfingosina-1-fosfato (S1P), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) (también conocido como factor II de crecimiento de unión a heparina y factor II de crecimiento de fibroblastos), factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF), (también conocido como factor I de crecimiento de unión a heparina y factor I de crecimiento de fibroblastos), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor BB de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (PDEGF-BB), angiopoyetina-1, factor de crecimiento transformante beta (TGF-Beta), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), factor de crecimiento de hepatocitos, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- 20 alfa), factor de crecimiento placentario (PLGF), angiogenina, Interleucina-8 (IL-8), factor I inducible por hipoxia (HIF-1), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), quinaprilato, angiotropina, trombospondina, péptido KGHK, baja tensión de oxígeno, ácido láctico, insulina, sulfato de cobre, estradiol, prostaglandinas, inhibidores de cox, agentes de unión a células endoteliales (por ejemplo, decorina o vimentina), glenipina, nicotina, y hormona del crecimiento.

30 Los principios generales según los cuales se pueden incluir uno o más agentes biológicamente activos en una película de biointerfaz semipermeable de la invención se describen en la patente de EE. UU. núm. 7.875.293.

Preparación de sensores de glucosa implantables

35 Los sensores de glucosa implantables pueden prepararse y usarse según los principios conocidos en la técnica para el ensamblaje de sensores de glucosa implantables y para su uso. Por ejemplo, tales principios se describen en las patentes de EE. UU. núms. 6.702.857; 6.413.393; 6.368.274; 5.786.439; 5.777.060; 5.391.250; 5.390.671; 5.322.063; 5.165.407; 4.890.620; 4.484.987; 5.390.671; 5.390.691; 5.391.250; 5.482.473; 5.299.571; 5.568.806; 7.310.544; 7.379.765; 7.875.293; 7.882.611; 8.050.731; 8.251.906; 8.255.030; y 8.844.057; publicaciones preconcedidas de EE. 40 UU. núms. 2002/0090738, 2005/0245799, 2014/0088383, 2015/0182115 y 2015/0025631; y publicaciones de solicitudes de patentes internacionales núms. WO 2001/58348, WO 2003/034902, WO 2003/035117, WO 2003/035891, WO 2003/023388, WO 2003/022128, WO 2003/022352, WO 2003/023708, WO 2 003/ 036255, WO 2003/036310, WO 2003/074107 y WO 2006/018425. Los principios típicamente utilizados para monitorizar las concentraciones de glucosa en un sujeto se describen adicionalmente en Shichiri et al., *Horm. Metab. Res., Suppl.* Ser. 20:17-20, 1988; Bruckel et al., *Klin. Wochenschr.* 67:491-495, 1989; Pickup et al., *Diabetologia* 32:213-217, 1989; y Vaddiraju et al., *J. Diabetes Sci. Tech.* 4:1540-1562, 2010.

Las películas de biointerfaz semipermeables para uso en los sensores de glucosa de la invención se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica para la preparación de membranas revestidas o no revestidas a partir de polímeros base con aditivos. Una membrana adaptada para uso en los sensores de glucosa de la invención se puede producir usando procedimientos conocidos para la fabricación de membranas semipermeables útiles en la fabricación de monitores continuos de glucosa. Estas membranas se obtienen a menudo de celulosa natural, derivados de celulosa (por ejemplo, acetatos de celulosa), o polímeros sintéticos (por ejemplo, silicona, policarbonato, polipropileno (PP), policloruro de vinilo (PVC), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilamida (PAAM), polióxido de etileno, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (polyHEMA), politereftalato de etileno (PET), politereftalato de butileno (PBT), polimetacrilato de metilo (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poliuretano, polisulfona, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos). Se pueden utilizar técnicas típicas de fabricación de membranas (por ejemplo, moldeo con disolvente, moldeo, o moldeo por rotación) en la preparación de una película de biointerfaz semipermeable para uso en los 60 sensores de glucosa de la invención.

Cuando la película de biointerfaz semipermeable es una película monocapa (una membrana de biointerfaz semipermeable sin revestir), la película monocapa se puede preparar a partir de una mezcla líquida (por ejemplo, una masa fundida o una disolución, suspensión o emulsión en un disolvente) de uno o más polímeros base y uno o más aditivos bioestabilizadores descritos aquí. Los ejemplos no limitativos de los métodos para la preparación de membranas de la invención incluyen moldeo con disolvente, moldeo, o moldeo por rotación.

Cuando la película de biointerfaz semipermeable es una película bicapa (una membrana semipermeable revestida), la película bicapa se puede formar revistiendo una membrana semipermeable con una composición de revestimiento que contiene uno o más aditivos bioestabilizadores descritos aquí. Las técnicas de revestimiento típicas que pueden usarse para la preparación de películas de biointerfaz semipermeables bicapa de la invención incluyen aquellas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitativos de técnicas de revestimiento incluyen deposición sólida, revestimiento por pulverización, impresión, y revestimiento por inmersión.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención. No pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de aditivos bioestabilizadores

Los aditivos bioestabilizadores usados en los sensores de glucosa de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica a partir de reactivos seleccionados apropiadamente, tales como diisocianatos/triisocianatos, ácidos dicarboxílicos, dioles, y alcoholes fluorados, para formar una amplia gama de aditivos bioestabilizadores. Los reactivos incluyen, pero no se limitan a, los componentes reactivos que se mencionan a continuación.

Diisocianatos

HMDI = 4,4'-metilen bis (isocianato de ciclohexilo)

IPDI = Diisocianato de isoforona

TMXDI = diisocianato de m-tetrametilenxileno

HDI = Diisocianato de hexametileno

Triisocianatos

Desmodur N3200 o Desmodur N-3200 = trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI) Desmodur Z4470A o Desmodur Z-4470A = trímero de diisocianato de isoforona (IPDI)

Desmodur N3300 = trímero de diisocianato de hexametileno (HDI)

Dioles/Polioles

HLBH = Polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado,

PCN = Poli(carbonato de 2,2-dimetil-1-3-propileno)diol

PHCN = Poli(carbonato de hexametileno)diol

PEB = Poli(etileno-co-butileno)diol

LBHP = Polibutadieno polioliol terminado en hidroxilo

PEGA = Poli(adipato de dietilenglicol)

PTMO = Poli(óxido de tetrametileno) diol

PDP = Poliéster polioliol de dietilenglicol-anhídrido ortoftálico

HHTPI = Poliisopreno hidrogenado terminado en hidroxilo

C22 = copolímero de bloques de polidimetilsiloxanos terminados en hidroxilo

C25 (Diol) = copolímero de bloques de polidimetilsiloxano (óxido de etileno-PDMS-óxido de etileno) terminado en hidroxilo

C10 (Diol) = copolímero de bloques de polidimetilsiloxano (óxido de etileno-PDMS-óxido de etileno) terminado en hidroxilo

PLN = Polímero de polietilenglicol)-*bloque*-poli(propilenglicol))-*bloque*-poli(etilenglicol)

(Polímeros plurónicos PEO-PPO-PEO)

5 PLN8K = Polímero de polietilenglicol)-*bloque*-poli(propilenglicol))-*bloque*-poli(etilenglicol) (polímeros plurónicos PEO-PPO-PEO)

DDD = 1,12-dodecanodiol

10 SPH = Poliéster poliol de 1,6-hexanodiol-anhídrido ortoftálico

SPN = Poliéster poliol de neopentilglicol-anhídrido ortoftálico

BPAE = Etoxilato de bisfenol A diol

15 YMer (Diol) = Éter monometílico de polietilenglicol terminado con hidroxilo

YMerOH(Triol) = Etoxilato de trimetilolpropano

20 XMer (Tetraol) = Etoxilato de pentaeritritol

GRUPOS FLUORADOS PROTECTORES DE LOS EXTREMOS

C6-FOH = $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2OH$ (1H,1H,2H,2H Perfluorooctanol)

25 C8-FOH = 1H,1H,2H,2H Perfluorooctanol

C6-C8 FOH = $(CF_3)(CF_2)_7CH_2CH_2OH$ y $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2OH$ (Mezclas de C6- FOH y C8-FOH; también denominadas BAL-D)

30 C10-FOH = 1H,1H,2H,2H Perfluorodecanol

C8-C10 FOH = mezclas de C8-FOH y C10-FOH

35 C5-FOH = 1 H,1H,5H-perfluoro-1-pentanol

C4-FOH = 1H,1H-perfluorobutanol

C3-FOH = $(CF_3)(CF_2)_2CH_2OH$ (1H,1H perfluorobutanol)

40 CATALIZADOR NO BASADO EN ESTAÑO

Bi348 - Carboxilato de bismuto tipo 1

45 Bi221- Carboxilato de bismuto tipo 2

Bi601- Carboxilato de bismuto tipo 3

50 Los catalizadores de bismuto enumerados anteriormente se pueden adquirir en King Industries (Norwalk CT). Para sintetizar los aditivos bioestabilizadores descritos aquí, se puede usar cualquier catalizador de bismuto conocido en la técnica. Además, para la síntesis de los aditivos bioestabilizadores descritos aquí, se pueden usar catalizadores a base de estaño útiles en la síntesis de poliuretanos en lugar de los catalizadores a base de bismuto.

Los compuestos 1 a 36 son sólo compuestos de referencia y no según la presente invención.

55 **Compuesto 1**

60 El compuesto 1 se sintetizó con PPO diol de peso molecular 1000, diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), y la fracción de bajo punto de ebullición del fluoroalcohol (BA-L). Las condiciones de la síntesis fueron las siguientes: Se hicieron reaccionar 10 gramos de PPO con 3,36 gramos de HDI durante dos horas, y después se añadieron a la reacción 5 gramos de BA-L (fracción de bajo punto de ebullición). La mezcla se hizo reaccionar con 42,5 mg del catalizador, dilaurato de dibutylestaño, en 130 ml de dimetilacetamida, y la temperatura de reacción para la etapa de prepolímero se mantuvo dentro de 60-70°C. El peso molecular medio ponderal equivalente del poliestireno es $1,6 \pm 0,2 \times 10^4$, y su contenido total en flúor es $18,87 \pm 2,38\%$ en peso. Las transiciones térmicas para el compuesto 1 son detectables mediante calorimetría diferencial de barrido. Se observaron dos transiciones térmicas de orden superior a aproximadamente 14°C y 85°C. La estructura química teórica del compuesto 1 se muestra en la Figura 1A.

Compuesto 2

5 Todo el material de vidrio utilizado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz secado en horno, de 1000 ml, de 3 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 175 g (72 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBH poliol, PM = 2000). El matraz con el poliol se desgasificó durante la noche, y después se purgó con N₂ seco. Una probeta graduada de 1000 ml se llenó con 525 ml de tolueno anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El tolueno se transfirió al matraz de 3 bocas mediante una aguja de doble filo, y el poliol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. El matraz se colocó en un baño de aceite a 65-70°C. Se añadieron 39,70 g (151 mmol) de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) a un matraz desgasificado de 250 ml equipado con una barra agitadora. A este matraz se le añadieron 150 ml de tolueno anhidro procedentes de una probeta sellada con tabique de 250 ml, desgasificada y purgada con N₂, usando también una aguja de doble filo, y la mezcla se agitó para disolver el HMDI en el disolvente. A un matraz de fondo redondo de 50 ml desgasificado se le añadieron 8,75 g (5,00% p/p basado en diol) del catalizador de carboxilato de bismuto, seguido de 26 ml de tolueno para disolver el catalizador. La disolución de HMDI se transfirió al matraz de 1000 ml que contenía el poliol. La disolución del catalizador de bismuto (20 ml) se añadió inmediatamente después de la adición del HMDI. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 h a 70°C para producir un prepolímero de HMDI-HLBH.

20 En otro matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 74,95 g (180 mmol) de C8-C10 FOH (mezcla de C8-FOH y C10-FOH), se tapó con un tabique, se desgasificó, y después se purgó con N₂. Esto se añadió al matraz de 1000 ml que contenía el prepolímero. Todas las adiciones y transferencias se realizaron cuidadosamente en una atmósfera de N₂ seco, para evitar cualquier contacto con el aire. La mezcla resultante se calentó a 45°C durante 18 horas para producir SMM (1) con el C8-C10 FOH protegido en los extremos. La disolución de SMM se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y formó una disolución lechosa. La disolución lechosa se precipitó en MeOH (metanol), y el precipitado resultante se lavó repetidamente con MeOH para formar un material viscoso blanco con una consistencia similar a una masa. Este material semisólido viscoso se lavó dos veces en THF/EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para eliminar el catalizador residual, seguido de dos lavados sucesivos adicionales en THF/MeOH para eliminar monómeros sin reaccionar, subproductos de bajo peso molecular, y residuos de catalizador. El SMM se secó primero en un horno de flujo a 40-120°C en un período de 10 horas elevando gradualmente la temperatura, y finalmente se secó a vacío a 120°C (24 horas) y se almacenó en un desecador como un semi-sólido gomoso incoloro. La estructura química teórica del compuesto 2 se muestra en la Figura 1B.

Compuesto 3

35 La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 2, usando 180 g (74 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBL poliol, PM = 2000) y 30,14 g (115 mmol) de 4,4'-metilen-bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) para formar el prepolímero. El prepolímero se protegió en sus extremos con 40,48 g (111,18 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 3 como un semisólido gomoso incoloro. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 3 se lavó de manera similar al compuesto 2 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 3 se muestra en la Figura 2a.

Compuesto 4

45 La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 3, usando 10 g (4 mmol) de poli(etileno-co-butileno) (PEB poliol, PM = 2500) y 2,20 g (8,4 mmol) de 4,4'-metilen-bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) para formar el prepolímero. El prepolímero se protegió con 3,64 g (10 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 4. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 4 se lavó de manera similar al compuesto 2 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 4 se muestra en la Figura 2B.

Compuesto 5

55 La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 4, excepto que el disolvente se cambió de tolueno a DMAc. En este caso, 100 g (100 mmol) de poli(carbonato de 2,2-dimetil-1,3-propileno)diol (PCN, PM 1000) y 40,7 g (155 mmol) de 4,4'-metilen-bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) para formar un prepolímero. El prepolímero se protegió en sus extremos con 45,5 g (125 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 5. El tratamiento posterior a la reacción y los procedimientos de lavado posteriores se modifican a partir de la síntesis del compuesto 4 como sigue. El compuesto 5 de la mezcla de reacción en DMAc se precipitó en agua destilada y se lavó sucesivamente en una disolución de IPA/EDTA (isopropanol/ácido etilendiaminotetraacético), seguido de otro lavado en IPA/hexanos para eliminar los monómeros sin reaccionar, los subproductos de bajo peso molecular y los residuos del catalizador, para producir el compuesto 5 como un polvo amorfo blanco. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y se secaron a vacío antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 5 se muestra en la Figura 3A.

65

Compuesto 6

La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 5, usando 6,0 g (6,0 mmol) de poli(carbonato de 2,2-dimetil-1,3-propileno)diol (PM 1000) y 1,90 g (8,5 mmol) de diisocianato de isoforona (IPDI) para formar el prepolímero. El prepolímero se protegió en sus extremos con 1,4 g (6,0 mmol) de 1H,1H,5H-perfluoro-1-pentanol (C5-FOH) para formar el compuesto 6 como un sólido amorfo blanco. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 6 se lavó de manera similar al compuesto 5 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 6 se muestra en la Figura 3B.

Compuesto 7

La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 5, usando 10,0 g (10,0 mmol) de poli(carbonato de 2,2-dimetil-1,3-propileno)diol (PM 1000) y 4,07 g (15,5 mmol) de 4,4'-metilen-bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) para formar el prepolímero. El prepolímero se protegió en sus extremos con 2,5 g (12,5 mmol) de 1H,1H-perfluoro-1-butanol (C4-FOH) para formar el compuesto 8 como un sólido amorfo blanco. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 7 se lavó de manera similar al compuesto 5 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 7 se muestra en la Figura 4A.

Compuesto 8

La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 5, usando 180 g (84,8 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo (LBHP poliol, PM 2000) y 29,21 g (131,42 mmol) de diisocianato de isoforona (IPDI) para formar el prepolímero. El prepolímero se protegió con 46,31 g (127,18 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 8 como un líquido viscoso opaco blanquecino. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 8 se lavó de manera similar al compuesto 5 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 8 se muestra en la Figura 4B.

Compuesto 9

La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 5 usando 10 g (3,92 mmol) de poli(adipato de dietilenglicol) (PEGA poliol, PM = 2500) y 1,59 g (6,08 mmol) de 4,4'-metilen-bis(isocianato de ciclohexilo) (HMDI) para formar un prepolímero. El prepolímero se encaperuzó con 2,14 g (5,88 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 9 como un líquido viscoso opaco blanquecino. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 9 se lavó de manera similar al compuesto 5 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 9 se muestra en la Figura 5A.

Compuesto 10

La reacción se llevó a cabo como se describe para el compuesto 5, usando 10 g (5,06 mmol) de poliéster poliol basado en ortoftalato-dietilenglicol (PDP poliol, PM = 2000) y 1,92 g (7,85 mmol) de diisocianato de m-tetrametilenxileno (TMXDI) para formar un prepolímero. El prepolímero se protegió con 2,76 g (7,59 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol (C8-FOH) para formar el compuesto 10 como un sólido incoloro. Como se describió anteriormente, los acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de un catalizador de carboxilato de bismuto, y el compuesto 10 se lavó de manera similar al compuesto 5 y se secó antes de su uso. La estructura química teórica del compuesto 10 se muestra en la Figura 5B.

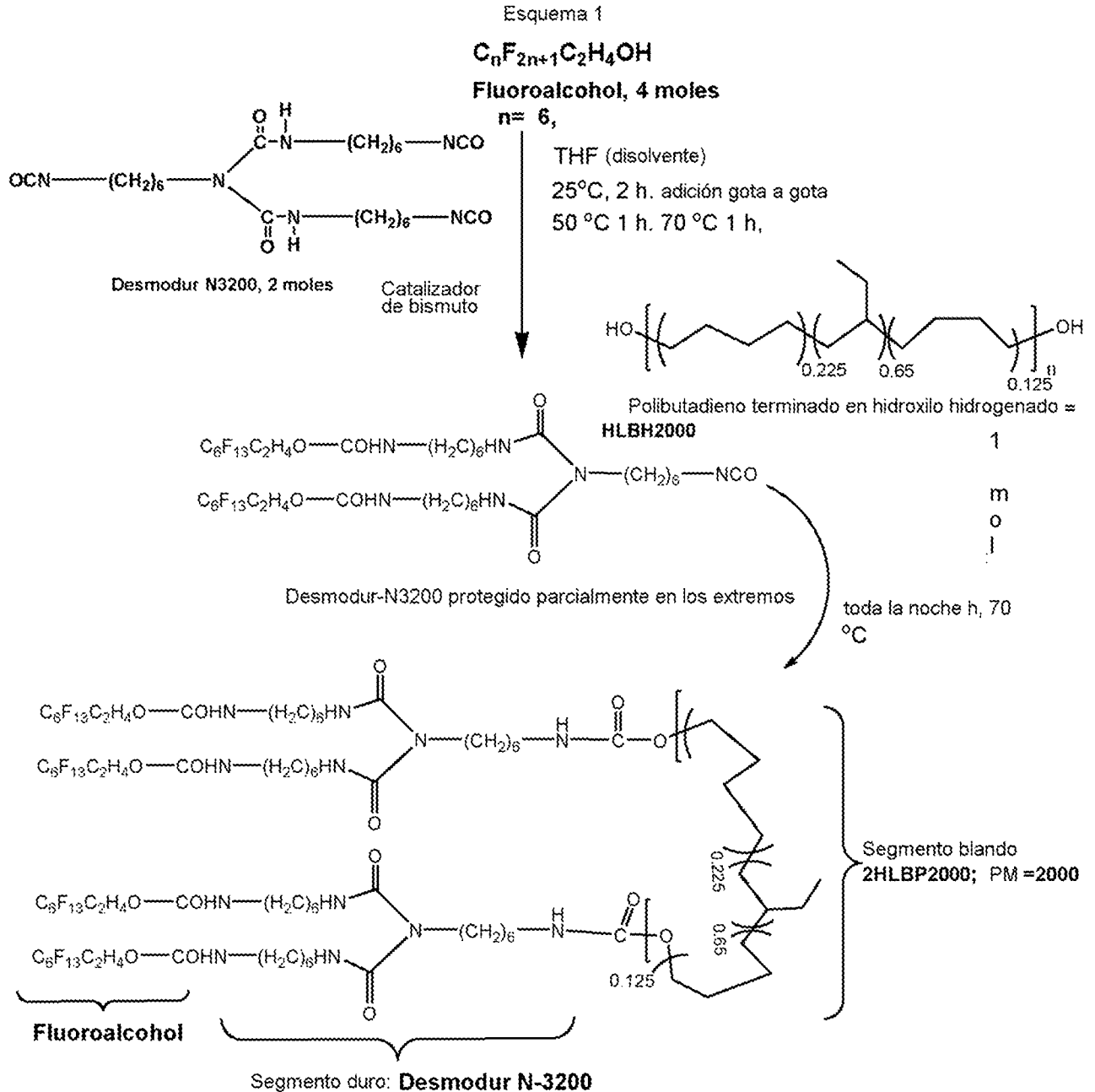
Compuesto 11

El compuesto 11 se sintetizó con PTMO diol de peso molecular 1000, diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), y la fracción de bajo punto de ebullición del fluoroalcohol (BA-L). Las condiciones de la síntesis fueron las siguientes: Se hicieron reaccionar 10 gramos de PTMO con 3,36 gramos de HDI durante dos horas, y después se añadieron a la reacción 9 gramos de BA-L (fracción de bajo punto de ebullición). La mezcla se hizo reaccionar con 60 ml del catalizador, dilaurato de dibutilestaño, en 70 ml de dimetilacetamida (DMAc), y la temperatura de reacción para la etapa de prepolímero se mantuvo dentro de 60-70°C. El peso molecular medio ponderal equivalente del poliestireno es $3,0 \times 10^4$, y su contenido total en flúor es 7,98% en peso. La estructura química teórica del compuesto 11 se muestra en la Figura 6A.

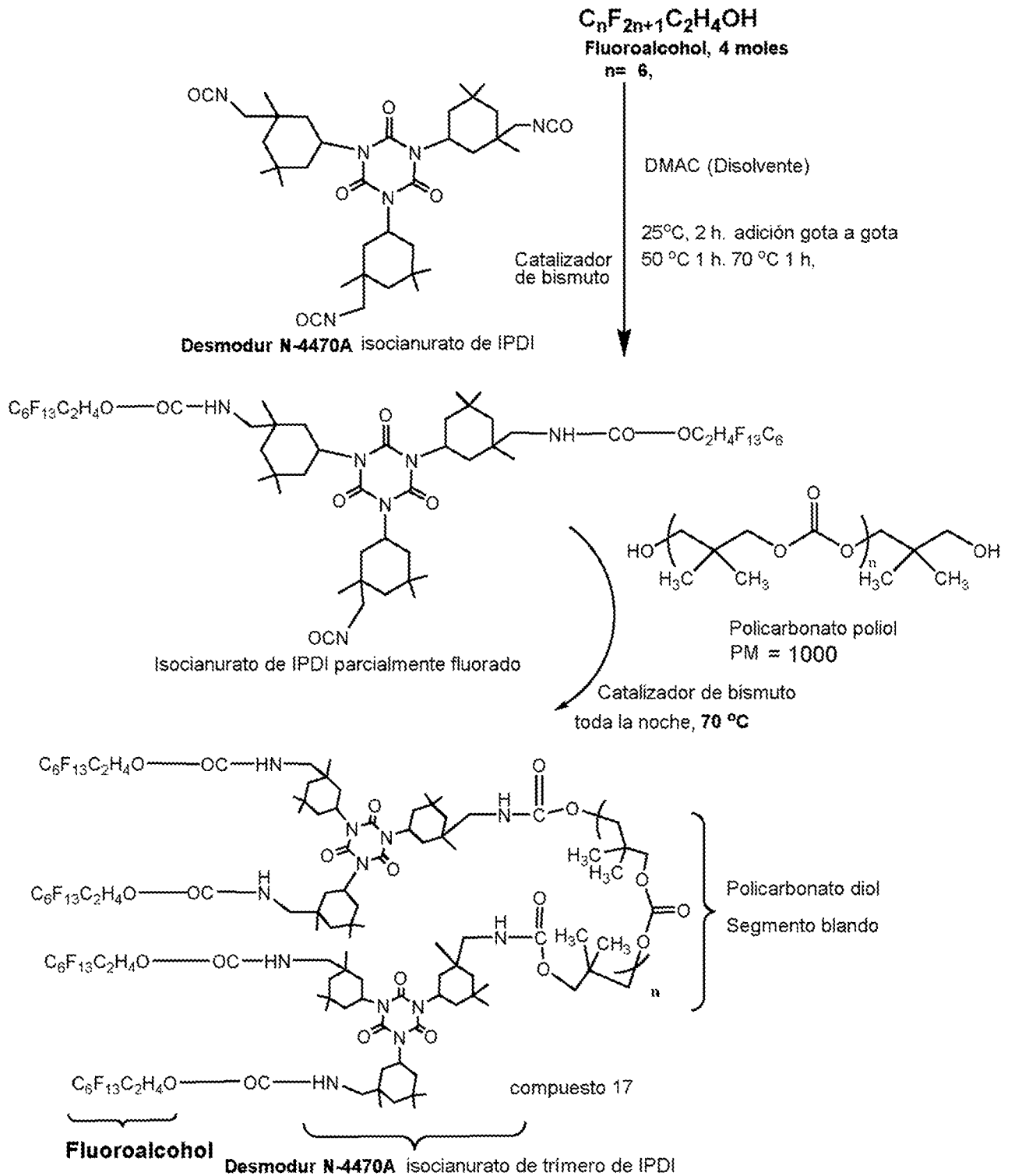
Compuestos 12-26

Los modificadores de superficie de la invención, tales como el compuesto 15 y el compuesto 17, se pueden sintetizar mediante un método convergente de 2 etapas según los esquemas representados en los esquemas 1 y 2. Brevemente, el poliisocianato tal como Desmodur N3200 o Desmodur 4470 se hace reaccionar gota a gota con el grupo tensioactivo (por ejemplo, un fluoroalcohol) en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF anhidro o dimetilacetamida (DMAc)) en presencia de un catalizador a 25°C durante 2 horas. Después de la adición del fluoroalcohol, se continúa la agitación durante 1 hora a 50°C, y durante 1 hora más a 70°C. Estas etapas conducen a la formación de un intermedio

parcialmente fluorado que entonces se acopla con el polioli (por ejemplo, polibutadieno terminado en hidroxilo
 5 hidrogenado, o poli(carbonato de 2,2-dimetil-1,3-propileno)diol) a 70°C durante un periodo de 14 horas para
 proporcionar el SMM. Debido a que las reacciones son sensibles a la humedad, se llevan a cabo bajo una atmósfera
 inerte de N₂ y condiciones anhidras. El perfil de temperatura también se mantiene cuidadosamente, especialmente
 durante la fluoración parcial, para evitar reacciones secundarias no deseadas. El producto de reacción se precipita en
 MeOH y se lava varias veces con más MeOH. Los residuos del catalizador se eliminan disolviendo primero el aditivo
 bioestabilizador en THF caliente o en IPA caliente, seguido de la reacción del aditivo bioestabilizador con una
 10 disolución de EDTA, seguido de la precipitación en MeOH. Finalmente, el aditivo bioestabilizador se seca en un
 rotavapor a 120-140°C antes de su uso. La estructura química teórica de los compuestos 15 y 17 se muestra en las
 Figuras 9 y 11, respectivamente.



Esquema 2



5 Todo el material de vidrio se secó en el horno durante la noche a 110°C. A un reactor de 5000 ml de tres bocas equipado con una barra agitadora y un condensador de reflujo se le añadieron 300 g (583 mmol) de Desmodur N3300. La mezcla se desgasificó durante la noche a temperatura ambiente. El polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBH polioli PM = 2000) se midió en un matraz de 2000 ml, y se desgasificó a 60°C durante la noche. El catalizador de bismuto K-Kat 348 (un carboxilato de bismuto; disponible en King Industries) se midió en un matraz de 250 ml, y se desgasificó durante la noche a temperatura ambiente. El alcohol perfluorado se midió en un matraz de 1000 ml, y se desgasificó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la desgasificación, todos los recipientes se purgaron con nitrógeno.

10

Entonces se añadieron 300 ml de THF (o DMAc) al recipiente que contenía Desmodur N3300, y la mezcla se agitó para disolver el poliisocianato. De manera similar, se añadieron 622 ml de THF al HLBH polioliol, y la mezcla se agitó para disolver el polioliol. Asimismo, se añadieron 428 ml de THF (o DMAc) al alcohol perfluorado, y la mezcla se agitó para disolverla. Lo mismo ocurrió con K-Kat 348, que se disolvió en 77 ml de THF o DMAc. Se continuó agitando para asegurar que todos los reactivos se disolvieran en sus respectivos recipientes.

La mitad de la disolución de K-Kat se transfirió a la disolución perfluorada, que se agitó durante 5 minutos. Esta disolución se añadió al recipiente de reacción que contenía la disolución de Desmodur N3300 gota a gota durante un período de 2 horas a temperatura ambiente (25°C) a través de una cánula (aguja de dos extremos) bajo presión positiva de nitrógeno. Después de la adición, la temperatura se elevó hasta 50°C durante 1 hora, y hasta 70°C durante 1 hora más. Se mantuvo una agitación adecuada en todo momento. El catalizador K-Kat 348 restante se transfirió al matraz de HLBH-2000; después de agitar para disolver, se añadió al reactor que contenía el N3300. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante la noche durante 14 horas a 70°C para producir el compuesto 16 con cuatro grupos terminales fluorados. La estructura química teórica del compuesto 16 se muestra en la Figura 10.

En las Figuras 6B y 11-20 se ilustran aditivos bioestabilizadores ejemplares que se pueden preparar según los procedimientos descritos para los compuestos 15-17.

Descripción general de la síntesis de aditivos bioestabilizadores a base de ésteres

Un diol tal como Ymero diol, polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo, o polioles tales como etoxilato de trimetilolpropano o etoxilato de pentaeritritol, se hacen reaccionar en una reacción de una sola etapa con un precursor de grupo tensioactivo (por ejemplo, cloruro de perfluoroheptanoilo) a 40°C en un disolvente orgánico clorado, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno, en presencia de un depurador de ácido como piridina o trietilamina, durante 24 h. Esta reacción protege en los extremos los grupos hidroxilo con grupos polifluoroorgano. Debido a que las reacciones son sensibles a la humedad, las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno usando disolventes anhidros. Después de la reacción, el disolvente se evapora por rotación, y el producto se disuelve en tetrahidrofurano (THF), que disuelve el producto y precipita las sales de piridina, que se separan por filtración, y el filtrado se evapora por rotación adicionalmente hasta sequedad. A continuación, el producto se purifica disolviéndolo en THF mínimo y precipitando en hexanos. Esto se realiza 3 veces, y tras lo cual el producto final se evapora nuevamente por rotación y finalmente se seca en un horno de vacío a 60°C durante la noche.

Compuesto 27

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno de 1.000 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 85 g (24 mmol) de C25-diol (PM = 3500). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N₂ seco al día siguiente. La calefacción se apagó. Una probeta graduada de 1000 ml se cargó con 320 ml de CHCl₃ anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El CHCl₃ se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Se añadió piridina anhidra (11,53 g, 146 mmol) a la disolución de C25-diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Otro matraz de 1000 ml, de 2 bocas, secado en horno, se cargó con 32,51 g (85 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoilo. El matraz se selló con tabiques de caucho y se desgasificó durante 5 minutos, después se purgó con nitrógeno. En este momento, se añadieron 235 ml de CHCl₃ anhidro mediante una cánula al matraz de 2 bocas de 1000 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoilo. Agite a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Este matraz se equipó con un embudo de adición, y la disolución de C25-Diol-piridina en CHCl₃ se transfirió mediante una cánula al embudo de adición. El caudal de N₂ a través del reactor se ajustó a un ritmo lento y constante. La adición gota a gota continua de disolución de C25-diol-piridina a la disolución de cloruro de ácido se inició a temperatura ambiente, y se continuó durante un período de ~ 4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición de la disolución C25-Diol-piridina, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 40°C, y la reacción continuó a esta temperatura en atmósfera de N₂ durante 24 h.

El producto se purificó evaporando CHCl₃ en un evaporador rotatorio y filtrando las sales de piridina después de la adición de THF. El producto bruto se precipitó entonces dos veces en una mezcla de isopropanol/hexanos. El aceite procedente de IPA/hexano que precipitó se sometió a lavado adicional con hexanos calientes como sigue. Se añadieron alrededor de 500 ml de hexanos al aceite en un vaso de precipitados de 1 litro con una barra agitadora. La mezcla se agitó mientras los hexanos se calentaban hasta ebullición. Se apagó el calentamiento, y la mezcla se dejó enfriar durante 5 minutos. El aceite se deposita en el fondo, momento en el que se decanta la capa superior de hexano. El aceite aislado se disuelve adicionalmente en THF, se transfiere a un matraz de fondo redondo, y entonces los disolventes se evaporan por rotación. Finalmente, el aceite se seca en un horno de vacío a 40°C durante 24 h. El producto purificado (una mezcla de productos di- y monosustituidos) se caracterizó mediante GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, RMN ¹⁹F, RMN ¹H, FTIR, y TGA. Aspecto: aceite viscoso. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 5791 g/mol. Polidispersidad: 2,85. Análisis

elemental: F: 7,15% (teoría: 10,53%). ^{19}F RMN (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ -80,78 (m, CF_3), -118,43 (m, CF_2), -121,85 (m, CF_2), -122,62 (m, CF_2), -126,14 (m, CF_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm = 0,0 (m, CH_3Si), 0,3 (a m, CH_2Si), 1,4 (a m, CH_2), 3,30 (m, $\text{CH}_2\text{'s}$), 4,30 (m, $\text{CH}_2\text{COO-}$). FTIR, puro (cm^{-1}): 3392 (OH), 2868 (CH_2), 1781 (O-C=O, éster), 1241, 1212, 1141, 1087 (CF_3 , CF_2). La estructura química teórica del compuesto 27 se muestra en la Figura 21A. El compuesto 28 se puede sintetizar usando una relación diferente de agentes reaccionantes en condiciones similares a las descritas anteriormente.

Compuesto 29

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo, secado en horno, de 100 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 10 g (5 mmol) de PDMS C22 - Diol (C22 diol, PM = 3000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N_2 seco al día siguiente. El calentamiento se apagó. Una probeta graduada de 100 ml se llenó con 50 ml de CHCl_3 anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N_2 seco. El CHCl_3 se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Entonces se añadió piridina anhidra (0,53 g, 7 mmol) a la disolución de C22-diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Otro matraz de 250 ml, de 2 bocas, secado en horno, se cargó con 3,19 g (8 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoílo. El matraz se selló entonces con un tabique de caucho, y la mezcla en el matraz se desgasificó durante 5 minutos y se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron 22 ml de CHCl_3 anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 250 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoílo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. El matraz se equipó entonces con un embudo de adición, y la disolución de C22 diol/piridina en CHCl_3 se transfirió al embudo de adición usando una cánula. El caudal de N_2 a través del reactor se ajustó a un ritmo lento y constante. Entonces se añadió continuamente gota a gota una disolución de C22 diol/piridina a la disolución de cloruro de ácido a temperatura ambiente durante un período de ~ 4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición del C22 diol, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 50°C , y la mezcla de reacción se dejó a esta temperatura en atmósfera de N_2 durante 24 h.

Después, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz se retiró, y su contenido se vertió en un matraz de fondo redondo. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto, y las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración usando un papel de filtro Whatman grueso (N° 4), ya que las sales de piridina son insolubles en THF. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se disolvió entonces en 100 ml de CHCl_3 , y se vertió en un embudo de decantación. Se añadieron 150 ml de agua y 5 ml de HCl 5N, para neutralizar cualquier piridina restante. El embudo se agitó, y el producto se extrajo en CHCl_3 . La capa de CHCl_3 inferior, que contenía el producto, se lavó entonces en un embudo de decantación secuencialmente con agua, 5 ml de disolución de NaHCO_3 al 5% (p/v), para neutralizar cualquier HCl restante, y con agua destilada. La capa de CHCl_3 se separó y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto, que entonces se disolvió en 10 ml de isopropanol. La disolución resultante se añadió gota a gota a un vaso de precipitados de 1 l que contenía 200 ml de agua desionizada con MeOH al 1% (v/v), con agitación continua. El producto se separó en forma de aceite, momento en el cual la disolución se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos, y la capa acuosa superior se decantó. El aceite se disolvió en THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 200 ml. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a un máximo de 80°C y 4 mbar, para eliminar los disolventes residuales. El producto resultante se secó en un horno de vacío a 60°C durante 24 h para dar un producto purificado en forma de un aceite transparente de color amarillo claro (~64% de rendimiento). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno) y análisis elemental (para flúor). Aspecto: Aceite transparente de color amarillo claro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) $P_m = 5589$, Polidispersidad $PD = 1,15$. Análisis elemental F: 12,86% (teoría: 13,12%). La estructura química teórica del compuesto 29 se muestra en la Figura 22.

Compuesto 30

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 250 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 20 g (8,0 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBH diol, PM = 2000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N_2 seco al día siguiente. En ese momento, la calefacción se apagó. Una probeta graduada de 200 ml se cargó con 104 ml de CHCl_3 anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N_2 seco. El CHCl_3 se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. En este momento, se añadió piridina anhidra (3,82 g, 48 mmol) a la disolución de HLBH diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 100 ml, de 2 bocas, secado en horno, con cloruro de trans-5-norborneno-2,3-dicarbonilo ("NCl"; 3,70 g, 17 mmol), se selló con tabiques de caucho, se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. En este momento, se añadieron 52 ml de CHCl_3 anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 100 ml que contenía NCl. La mezcla resultante se agitó para disolver el NCl. El matraz de 2 bocas, de 250 ml, se equipó entonces con un embudo de adición, y la disolución

de NCl en CHCl_3 se transfirió al embudo de adición usando una cánula. El caudal de N_2 se ajustó a través del reactor a un ritmo lento y constante. La disolución de NCl se añadió continuamente gota a gota a la disolución de HLBH-piridina a temperatura ambiente durante un período de ~1 hora para formar un prepolímero. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos.

En paralelo, otro matraz de 50 ml, secado en horno, se cargó con reactivo perfluorado Capstone™ Al-62 (5,45 g, 15 mmol). El matraz se selló con tabiques de caucho, se desgasificó durante 15 minutos, y se purgó con N_2 . Se añadieron CHCl_3 anhidro (17 ml) y piridina anhidra (1,9 g, 24 mmol). La mezcla se agitó para disolver todos los reactivos. Una vez completada la adición de la disolución de NCl al matraz de 2 bocas de 250 ml, a este matraz se añadió la disolución de reactivo perfluorado Capstone™ Al-62 usando una cánula con agitación. El embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas de 250 ml se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 50°C , y la reacción continuó a esta temperatura en N_2 durante 24 h.

Después de la reacción, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz de reacción se retiró, y sus contenidos se vertieron en un matraz de fondo redondo. El CHCl_3 se eliminó mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto, y las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración usando un papel de filtro Whatman grueso (Nº 4). Las sales de piridina son insolubles en THF. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se disolvió en 100 ml de CHCl_3 , y se vertió en un embudo de decantación. Se añadieron 100 ml de agua, seguido de la adición de 5 ml de HCl (5N), para neutralizar cualquier piridina restante. El embudo se agitó, y el producto se extrajo en CHCl_3 . La capa de CHCl_3 inferior, que contenía el producto, se aisló y se lavó en un embudo de decantación con agua (se añadieron 5 ml de disolución de NaHCO_3 al 5% para neutralizar cualquier HCl restante). La capa orgánica se lavó entonces una vez más con agua destilada. La capa de CHCl_3 aislada se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en 10 ml de isopropanol (IPA), y entonces se añadió gota a gota a un vaso de precipitados que contenía 200 ml de agua desionizada que contenía MeOH al 1% (v/v) con agitación continua. El producto se separó como un aceite. La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos, y la capa de agua superior se decantó. El aceite se disolvió en THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 200 ml. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria a una temperatura máxima de 80°C y 4 mbar, para eliminar todos los disolventes residuales. El producto resultante se secó en un horno de vacío a 60°C durante 24 h para dar un producto purificado en forma de un aceite viscoso (~55% de rendimiento). El producto purificado (una mezcla de productos di- y monosustituídos) se caracterizó mediante GPC, análisis elemental para flúor, y TGA de alta resolución. Aspecto: líquido viscoso de color amarillo claro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 12389 g/mol. Polidispersidad, PD: 1,43. Análisis elemental: F: 10,6% (teoría: 14,08%). La estructura química teórica del compuesto 30 se muestra en la Figura 23A.

Compuesto 31

El compuesto 31 se preparó según un procedimiento similar al compuesto 30. El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 250 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 15 g (6,0 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBH diol, PM = 2000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N_2 seco al día siguiente. En ese momento, la calefacción se apagó. Una probeta graduada de 100 ml se cargó con 12 ml de CHCl_3 anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N_2 seco. El CHCl_3 se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. En este momento, se añadió piridina anhidra (0,95 g, 12 mmol) a la disolución de HLBH diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 100 ml, de 2 bocas, secado en horno, con cloruro de tereftaloilo (2,57 g, 13 mmol), se selló con tabique de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. En este momento, se añadieron 85 ml de CHCl_3 anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 100 ml. La mezcla resultante se agitó para disolver el cloruro de tereftaloilo. El matraz de 2 bocas, de 250 ml, se equipó entonces con un embudo de adición, y la disolución de cloruro de tereftaloilo en CHCl_3 se transfirió al embudo de adición usando una cánula. El caudal de N_2 se ajustó a través del reactor a un ritmo lento y constante. La disolución de cloruro de tereftaloilo se añadió continuamente gota a gota a la disolución de HLBH-piridina a temperatura ambiente durante un período de ~1 hora para formar un prepolímero. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos.

En paralelo, otro matraz de 50 ml, secado en horno, se cargó con reactivo perfluorado Capstone™ Al-62 (5,45 g, 15 mmol). El matraz se selló con tabiques de goma, se desgasificó durante 15 minutos, y se purgó con N_2 . Se añadieron CHCl_3 anhidro (12 ml) y piridina anhidra (0,95 g, 12 mmol). La mezcla se agitó para disolver todos los reactivos. Una vez completada la adición de la disolución de cloruro de tereftaloilo al matraz de 2 bocas de 250 ml, la disolución de reactivo perfluorado Capstone™ Al-62 se añadió a este matraz usando una cánula con agitación. El embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas de 250 ml se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 50°C , y la reacción continuó a esta temperatura en N_2 durante 24 h.

Después de la reacción, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz de reacción se retiró, y sus contenidos se vertieron en un matraz de fondo redondo. El CHCl_3 se eliminó mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto, y las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración usando un papel de filtro Whatman grueso (Nº 4). Las sales de piridina son insolubles en THF. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se disolvió en 100 ml de CHCl_3 , y se vertió en un embudo de decantación. Se añadieron 100 ml de agua, seguido de la adición de 5 ml HCl (5N), para neutralizar cualquier piridina restante. El embudo se agitó, y el producto se extrajo en CHCl_3 . La capa de CHCl_3 inferior, que contenía el producto, se aisló y se lavó en un embudo de decantación con agua (se añadieron 5 ml de disolución de NaHCO_3 al 5% para neutralizar cualquier HCl restante). La capa orgánica se lavó entonces una vez más con agua destilada. La capa de CHCl_3 aislada se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en 10 ml de isopropanol (IPA), y entonces se añadió gota a gota a un vaso de precipitados que contenía 200 ml de agua desionizada que contenía MeOH al 1% (v/v) con agitación continua. El producto se separó como un aceite. La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos, y la capa de agua superior se decantó. El aceite se disolvió en THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 200 ml. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria a una temperatura máxima de 80°C y 4 mbar, para eliminar todos los disolventes residuales. El producto resultante se secó en un horno de vacío a 60°C durante 24 h para dar un producto purificado en forma de un aceite viscoso (~87% de rendimiento). El producto purificado (una mezcla de productos di- y monosustituídos) se caracterizó mediante GPC, análisis elemental para flúor, y TGA de alta resolución. Aspecto: líquido viscoso blanquecino. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 10757 g/mol. Polidispersidad, PD: 1,33. Análisis elemental: F: 11,29% (teoría: 14,21%). La estructura química teórica del compuesto 31 se muestra en la Figura 23B.

Compuesto 32

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 100 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 10 g (5 mmol) de poliisopreno terminado en hidroxilo hidrogenado (HHTPI diol, PM = 2000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N_2 seco al día siguiente. En ese momento, la calefacción se apagó. Una probeta graduada de 100 ml se cargó con 50 ml de CHCl_3 anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N_2 seco. El CHCl_3 se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. En este momento, se añadió un exceso de piridina anhidra (0,75 g, 9 mmol) a la disolución de HHTPI diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 250 ml, de 2 bocas, secado en horno, con cloruro de perfluoroheptanoilo (4,51 g, 12 mmol), se selló con tabique de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. En este momento, se añadieron 22 ml de CHCl_3 anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 250 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Se ajustó un embudo de adición a este matraz, y se añadió la disolución de HHTPI-piridina en CHCl_3 al embudo de adición. El caudal de N_2 se ajustó a través del reactor a un ritmo lento y constante. Se añadió continuamente gota a gota disolución de HHTPI-piridina a la disolución de cloruro de ácido a temperatura ambiente durante un período de ~4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición del HHTPI diol, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite en un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 50°C, y la reacción continuó a esta temperatura en N_2 durante 24 h.

Después de la reacción, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz de reacción se retiró, y sus contenidos se vertieron en un matraz de fondo redondo. El CHCl_3 se eliminó mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto, y las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración usando un papel de filtro Whatman grueso (Nº 4). Las sales de piridina son insolubles en THF. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se disolvió en 100 ml de CHCl_3 , y se vertió en un embudo de decantación. Se añadieron 150 ml de agua, seguido de la adición de 5 ml HCl (5N), para neutralizar cualquier piridina restante. El embudo se agitó, y el producto se extrajo en CHCl_3 . La capa de CHCl_3 inferior, que contenía el producto, se aisló y se lavó en un embudo de decantación con agua (se añadieron 5 ml de disolución de NaHCO_3 al 5% para neutralizar cualquier HCl restante). La capa orgánica se lavó entonces una vez más con agua destilada. La capa de CHCl_3 aislada se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en 10 ml de isopropanol (IPA), y se añadió gota a gota a un vaso de precipitados de 1 l que contenía 200 ml de agua desionizada que contenía MeOH al 1% (v/v) con agitación continua. El producto se separó como un aceite. La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos, y la capa de agua superior se decantó. El aceite se disolvió en THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 200 ml. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria a una temperatura máxima de 80°C y 4 mbar, para eliminar todos los disolventes residuales. El producto resultante se secó en un horno de vacío a 60°C durante 24 h para dar un producto purificado en forma de un aceite viscoso incoloro (~99,9% de rendimiento). El producto purificado (una mezcla de productos di- y monosustituídos) se caracterizó mediante GPC, análisis elemental para flúor, y TGA de alta resolución. Aspecto: líquido viscoso incoloro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 12622 g/mol. Polidispersidad, PD: 1,53. Análisis elemental: F: 13,50% (teoría: 17,13%). La estructura química teórica del compuesto 32 se muestra en la Figura 24A.

Compuesto 33

5 El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 1000 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 100 g (40 mmol) de polibutadieno terminado en hidroxilo hidrogenado (HLBH diol, PM = 2000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N₂ seco al día siguiente. En ese momento, la calefacción se apagó. Una probeta graduada de 1000 ml se cargó con 415 ml de CHCl₃ anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El CHCl₃ se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Ahora, se añadió piridina anhidra en exceso (19,08 g, 241 mmol) a la disolución de HLBH diol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 1000 ml, de 2 bocas, secado en horno, con 38,45 g (101 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoílo, se selló con tabiques de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. En este momento, se añadieron 277 ml de CHCl₃ anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 1000 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoílo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Se ajustó un embudo de adición a este matraz, y la disolución de HLBH-piridina en CHCl₃ se añadió al embudo de adición usando una cánula. El caudal de N₂ se ajustó a través del reactor a un ritmo lento y constante. La adición gota a gota continua de disolución de HLBH-piridina a la disolución de cloruro de ácido se inició a temperatura ambiente durante un período de ~4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición del HLBH, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite en un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 50°C, y la reacción continuó a esta temperatura en N₂ durante 24 h.

25 Después de la reacción, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz de reacción se retiró, y sus contenidos se vertieron en un matraz de fondo redondo. El CHCl₃ se eliminó mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto, y las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración usando un papel de filtro Whatman grueso (Nº 4). Las sales de piridina son insolubles en THF. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se disolvió en 400 ml de CHCl₃, y se vertió en un embudo de decantación. Se añadieron 500 ml de agua, seguido de la adición de 20 ml HCl (5N), para neutralizar cualquier piridina restante. El embudo se agitó, y el producto se extrajo en CHCl₃. La capa de CHCl₃ inferior, que contenía el producto, se aisló y se lavó en un embudo de decantación con agua (se añadieron 20 ml de disolución de NaHCO₃ al 5% para neutralizar cualquier HCl restante). La capa orgánica se lavó entonces una vez más con agua destilada. La capa de CHCl₃ aislada se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en 20 ml de THF, y entonces se añadió gota a gota a un vaso de precipitados de 4 l que contenía 1200 ml de agua desionizada que contenía MeOH al 1% (v/v) con agitación continua. El producto se separó como un aceite. La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos, y la capa de hexano superior se decantó. El aceite se disolvió en THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria a una temperatura máxima de 80°C y 4 mbar, para eliminar todos los disolventes residuales. El producto resultante se secó en un horno de vacío a 60°C durante 24 h para dar un producto purificado en forma de un aceite viscoso amarillo (~80% de rendimiento). El producto purificado (una mezcla de productos di- y monosustituídos) se caracterizó mediante GPC, análisis elemental para flúor, y TGA de alta resolución. Aspecto: líquido viscoso de color amarillo claro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 6099 g/mol. Polidispersidad, PD: 1,08. Análisis elemental: F: 12,84% (teoría: 15,54%). La estructura química teórica del compuesto 33 se muestra en la Figura 24B.

Compuesto 34

50 El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 1000 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 65 g (63 mmol) de YMer-diol (PM = 1000). El matraz con el diol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N₂ seco al día siguiente. En ese momento, la calefacción se apagó. Una probeta graduada de 1000 ml se cargó con 374 ml de CHCl₃ anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El CHCl₃ se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el diol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Se añadió un exceso de piridina anhidra (30 g, 375 mmol) a la disolución de YMer-diol usando una jeringa de plástico, y el resultado se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 1000 ml, de 2 bocas, secado en horno, con 59,82 g (156 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoílo, se selló con tabiques de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. En este momento se añadieron 250 ml de CHCl₃ anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 1000 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoílo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Se ajustó un embudo de adición en este matraz y, usando una cánula, la disolución de YMer-diol-piridina en CHCl₃ se transfirió al embudo de adición. El caudal de N₂ a través del reactor se ajustó a un ritmo lento y constante. Se añadió gota a gota disolución de Y-mer-diol-piridina, de forma continua, a la disolución de cloruro de ácido a temperatura ambiente durante un período de ~4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición de la disolución de YMer-diol-piridina, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite colocado

sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 40°C, y la reacción continuó a esta temperatura en atmósfera de N₂ durante 24 h.

Después de la reacción, el calentamiento y la agitación se apagaron. El matraz de reacción se retiró, y los contenidos se vertieron en un matraz de fondo redondo. El CHCl₃ se eliminó mediante evaporación rotatoria. Tras concentrar, se formó un precipitado denso (sales de piridina). Se añadió THF para disolver el producto. El matraz se enfrió en un baño de hielo durante 20 minutos, momento en el cual las sales de piridina precipitadas se eliminaron mediante filtración por gravedad usando un papel de filtro Whatman grueso (No 4). Las sales de piridina son insolubles en THF. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto resultante se disolvió en una cantidad mínima de isopropanol (IPA), y esta disolución se añadió a 700 ml de hexanos en un vaso de precipitados con una barra agitadora. Se separó un aceite. La capa superior se decantó y se lavó una vez con 200 ml de hexanos. El residuo se disolvió entonces en 200 ml de THF, y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml. La evaporación rotatoria de los disolventes a una temperatura máxima de 75°C y un vacío de 4 mbar proporcionó un aceite, que entonces se transfirió a un frasco de boca ancha y se secó durante 24 h a 60°C a vacío para producir el producto puro que solidifica al enfriar a temperatura ambiente hasta obtener un semisólido ceroso blanquecino (Rendimiento 82%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, RMN ¹⁹F, RMN ¹H, FTIR y TGA. Aspecto: semisólido ceroso. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 2498 g/mol. Polidispersidad: 1,04. Análisis elemental: F: 27,79% (teoría: 28,54%). ¹⁹F RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm -81,3 (m, CF₃), -118,88 (m, CF₂), -122,37 (m, CF₂), -123,28 (m, CF₂), -126 (m, CF₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 0,83 (t, CH₃CH₂), 1,44 (c, CH₂CH₃), 3,34 (m, CH₂), 3,51 (m, CH₂), 3,54 (m, CH₂), 4,30 (m, CH₂COO-). FTIR, puro (cm⁻¹): 2882 (CH₂), 1783 (O=C=O, éster), 1235, 1203, 1143, 1104 (CF₃, CF₂). La estructura química teórica del compuesto 34 se muestra en la Figura 25.

Compuesto 35

El compuesto 35 se preparó según un procedimiento similar al usado para la preparación del compuesto 34.

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 1000 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 60 g (59 mmol) de YMerOH-diol (PM = 1014). El matraz con el triol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N₂ seco al día siguiente. El calentamiento se apagó. Una probeta graduada de 1000 ml se cargó con 435 ml de CHCl₃ anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El CHCl₃ se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el triol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Se añadió un exceso de piridina anhidra (37 g, 473 mmol) a la disolución de YMer-triol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 1000 ml, de 2 bocas, secado en horno, con 84,88 g (222 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoílo, se selló con tabiques de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. Se añadieron 290 ml de CHCl₃ anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 1000 ml que contenía el cloruro de perfluoroheptanoílo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Se ajustó un embudo de adición a este matraz, y la disolución de YMerOH-triol-piridina en CHCl₃ se transfirió al embudo de adición usando una cánula. El caudal de N₂ a través del reactor se ajustó a un ritmo lento y constante. Se añadió continuamente gota a gota disolución de Y-MerOH-triol-piridina a la disolución de cloruro de ácido a temperatura ambiente durante un período de ~4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición de la disolución de YMer-triol-piridina, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 40°C, y la reacción se continuó a esta temperatura en N₂ durante 24 h.

El producto resultante se purificó de manera similar al compuesto 7 descrito anteriormente. La purificación implicó la evaporación rotatoria de CHCl₃, la adición de THF, y la separación de las sales de piridina mediante filtración. Después, el producto se precipitó en isopropanol (IPA)/hexanos, se lavó como se describió anteriormente para el compuesto 7, y se secó a 75°C y 4 mbar. El secado final también se realizó a vacío a 60°C durante 24 h para producir un aceite (rendimiento 78,2%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, RMN ¹⁹F, RMN ¹H, FTIR, y TGA. Aspecto: aceite viscoso de color amarillo claro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 2321 g/mol. Polidispersidad: 1,06. Análisis elemental: F: 35,13% (teoría: 36,11%). ¹⁹F RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm -81,30 (m, CF₃), -118,90 (m, CF₂), -122,27 (m, CF₂), -123,07 (m, CF₂), -126,62 (m, CF₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 0,83 (t, CH₃CH₂), 1,44 (c, CH₂CH₃), 3,34 (m, CH₂O), 3,41 (m, CH₂'s), 3,74 (m, CH₂), 4,30 (m, CH₂COO-). FTIR, puro (cm⁻¹): 2870 (CH₂), 1780 (O=C=O, éster), 1235, 1202, 1141, 1103 (CF₃, CF₂). La estructura química teórica del compuesto 35 se muestra en la Figura 26.

Compuesto 36

El compuesto 36 se preparó según un procedimiento similar al usado para la preparación del compuesto 34.

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. A un matraz de fondo redondo secado en horno, de 1000 ml, de 2 bocas, equipado con una barra agitadora, se le añadieron 50 g (65 mmol) de XMer-Tetraol (PM = 771). El matraz con el tetraol se desgasificó durante la noche a 60°C con agitación suave, y después se purgó con N₂ seco al día siguiente. El calentamiento se apagó. Una probeta graduada de 1000 ml se cargó con 400 ml de CHCl₃ anhidro, se selló con un tabique de caucho, y se purgó con N₂ seco. El CHCl₃ se transfirió al matraz de 2 bocas mediante una cánula, y el tetraol se agitó vigorosamente para disolverlo en el disolvente. Se añadió un exceso de piridina anhídrica (51,30 g, 649 mmol) a la disolución de XMer-Tetraol usando una jeringa de plástico, y la mezcla resultante se agitó para disolver todos los materiales. Se cargó otro matraz de 1000 ml, de 2 bocas, secado en horno, con 111,63 g (292 mmol) de cloruro de perfluoroheptanoilo, se selló con tabiques de caucho, y se desgasificó durante 5 minutos, y después se purgó con nitrógeno. Se añadieron 300 ml de CHCl₃ anhidro usando una probeta graduada y una cánula para transferir el disolvente al matraz de 2 bocas de 1000 ml que contenía cloruro de perfluoroheptanoilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente para disolver el cloruro de ácido. Se ajustó un embudo de adición a este matraz, y la disolución de XMer-tetraol-piridina en CHCl₃ se transfirió al embudo de adición a través de una cánula. El caudal de N₂ a través del reactor se ajustó a un ritmo lento y constante. Se añadió continuamente gota a gota disolución de XMer-tetraol-piridina a la disolución de cloruro de ácido a temperatura ambiente durante un período de ~4 horas. La agitación se mantuvo a una velocidad suficiente para lograr un buen mezclamiento de los reactivos. Después de completar la adición de la disolución de XMer-tetraol-piridina, el embudo de adición se reemplazó por un condensador de aire, y el matraz de 2 bocas se sumergió en un baño de aceite colocado sobre un calentador equipado con una unidad de termopar. La temperatura se elevó hasta 40°C, y la reacción continuó a esta temperatura en atmósfera de N₂ durante 24 h.

El producto resultante se purificó de manera similar al compuesto 7 descrito anteriormente, en el que el CHCl₃ se eliminó mediante evaporación rotatoria, adición de THF, y separación de sales de piridina mediante filtración después de añadir THF. Después, el producto se precipitó en isopropanol (IPA)/hexanos, se lavó como se describe para el compuesto 7, y se secó a 75°C y 4 mbar. El secado final también se realizó a vacío a 60°C durante 24 h para producir un aceite (rendimiento 80,9%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, RMN ¹⁹F, RMN ¹H, FTIR, y TGA. Aspecto: aceite viscoso de color amarillo claro. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 2410 g/mol. Polidispersidad: 1,04. Análisis elemental: F: 44,07% (teoría: 45,85%). RMN ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm -81,37 (m, CF₃), -118,89 (m, CF₂), -122,27 (m, CF₂), -123,06 (m, CF₂), -26,64 (m, CF₂). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 3,36 (m, CH₂'s), 3,75 (m, CH₂O), 4,39 (m, CH₂O), 4,49 (m, CH₂COO-). FTIR, puro (cm⁻¹): 2870 (CH₂), 1780 (O-C=O, éster), 1235, 1202, 1141, 1103 (CF₃, CF₂). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a pérdida de *aprox.* 10 % (p/p) = 327°C. La estructura química teórica del compuesto 36 se muestra en la Figura 27.

Compuestos 37 y 38

El material de vidrio usado para la síntesis se secó en un horno a 110°C durante la noche. Se pesaron 25,04 g (9,7 mmol) de polidimetilsiloxanodiol pegilado (C10-diol) en un matraz de 2 bocas de 250 ml, se calentó hasta 50°C, y se desgasificó durante la noche con agitación. El diol se purgó entonces con nitrógeno, y se disolvió en 25 ml de THF anhidro. A la mezcla resultante se le añadieron 36 mg de catalizador de carboxilato de bismuto en THF (concentración de 0,02 g/ml), seguido de una disolución de diisocianato de HMDI en THF (5,34 g, 20,4 mmol), que se desgasificó previamente durante 30 minutos seguido de una purga con nitrógeno. La adición se realizó usando una jeringa. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de aire, y la mezcla se dejó reaccionar a 60°C con agitación durante 4 h. Mientras estaba en marcha la reacción del prepolímero, Capstone C6-FOH (fluoroalcohol) (8,82 g, 24,2 mmol) se desgasificó durante 15 minutos en un matraz separado, y después se purgó con nitrógeno. El fluoroalcohol se disolvió en THF, y se le añadieron otros 24 mg de catalizador de carboxilato de bismuto en THF. Esta mezcla se añadió entonces al recipiente de reacción del prepolímero mediante una jeringa. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante la noche a 45°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la reacción, el disolvente THF se eliminó en un evaporador rotatorio, y el residuo bruto se disolvió en cloroformo. Los residuos del catalizador de bismuto se extrajeron usando una disolución de EDTA (pH ~ 9). La disolución que contenía EDTA se lavó con agua desionizada en un embudo de decantación, y la capa orgánica se concentró en un rotavapor para dar el producto como un líquido viscoso de color ámbar. El secado final se realizó a vacío a 60°C durante 24 h, para producir un aceite viscoso (rendimiento 74%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, y TGA. Aspecto: aceite viscoso, ámbar. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 13583 g/mol. Polidispersidad: 1,73. Análisis elemental: F: 12,20% (teoría: 12,88%). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a pérdida de *aprox.* < 5% (p/p) = 231°C. La estructura química teórica del compuesto 37 se muestra en la Figura 28A.

Compuesto 38

El compuesto 38 se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al que se usó en la preparación del compuesto 37. Así, se hicieron reaccionar 25,01 g (9,7 mmol) de C10-diol con 4,07 g (15,5 mmol) de HMDI en THF en presencia de catalizador de carboxilato de bismuto para formar el prepolímero. Después, los extremos del prepolímero se protegieron con 5,29 g (14,5 mmol) de Capstone C6-FOH (fluoroalcohol), para producir el producto en forma de un aceite viscoso (rendimiento, 59%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, y TGA. Aspecto: aceite viscoso, ámbar. Peso molecular medio ponderal

(equivalente de poliestireno) = 19279 g/mol. Polidispersidad: 1,79. Análisis elemental: F: 6,51% (teoría: 7,39%). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a pérdida de *aprox.* < 5% (p/p) = 244°C. La estructura química teórica del compuesto 38 se muestra en la Figura 28B.

5 **Compuesto 39**

El compuesto 39 se sintetizó mediante un método convergente de 2 etapas según el esquema 2. Brevemente, el poliisocianato desmodur 4470 (11,45 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con capstone C6-FOH (7,65 g, 21 mmol) en THF anhidro en presencia de catalizador de carboxilato de bismuto a 25°C durante 10 minutos. Después de la adición gota a gota del fluoroalcohol al poliisocianato, la agitación se continuó durante 4 horas a 40°C. Estas etapas conducen a la formación de un intermedio parcialmente fluorado, que entonces se acopla con el PLN8K diol (40 g, 5 mmol) a 70°C durante un período de 14 horas para proporcionar el compuesto 39. Debido a que las reacciones son sensibles a la humedad, se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte (N₂) y condiciones anhidras. El perfil de temperatura también se mantiene cuidadosamente, especialmente durante la fluoración parcial, para evitar reacciones secundarias no deseadas. Durante el transcurso de la reacción, la mezcla de reacción se vuelve muy viscosa, y debe mantenerse una agitación continua para evitar el calentamiento localizado.

Después de la reacción, el disolvente THF se evaporó en un evaporador rotatorio para producir el producto bruto. El producto se purificó disolviéndolo en cloroformo y añadiendo la disolución de EDTA (pH ~ 9,0). La mezcla se transfirió entonces a un embudo de decantación, y los residuos del catalizador se separaron con la capa acuosa. La capa orgánica se concentró, y el producto se disolvió en isopropanol y se precipitó en hexanos para producir un sólido blanco con trozos que se secó a vacío (rendimiento: 66%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, y TGA. Aspecto: Sólido blanco con trozos. Peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 31806 g/mol. Polidispersidad: 1,32. Análisis elemental: F: 3,6% (teoría: 8,0%). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a pérdida de *aprox.* < 5% (p/p) = 295°C. La estructura química teórica del compuesto 39 se muestra en la Figura 29.

Compuesto 40

El compuesto 40 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al que se usó en la preparación del compuesto 37. Así, se hicieron reaccionar 50,0 g (5,7 mmol) de PLN8K diol con 4,5 g (17,1 mmol) de HMDI en THF en presencia de catalizador de carboxilato de bismuto para formar el prepolímero. Después, los extremos del prepolímero se protegieron con 7,28 g (20 mmol) de Capstone C6-FOH (fluoroalcohol), para producir el producto bruto. Los lavados con EDTA para eliminar los residuos del catalizador fueron similares. La purificación final se realizó disolviendo en isopropanol y precipitando con hexanos para producir un sólido blanco (rendimiento, 86%). El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, y TGA. Aspecto: Mientras está sólido, peso molecular medio ponderal (equivalente de poliestireno) = 9253 g/mol. Polidispersidad: 1,28. Análisis elemental: F: 3,14% (teoría: 4,94%). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a pérdida de *aprox.* < 5% (p/p) = 303°C. La estructura química teórica del compuesto 40 se muestra en la Figura 30.

Compuesto 41

El compuesto 41 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al que se usó en la preparación del compuesto 27. La estructura química teórica del compuesto 41 se muestra en la Figura 21A, con la excepción de que el copolímero de tribloques central se forma a partir de un C10-diol.

El producto purificado se caracterizó por GPC (peso molecular basado en patrones de poliestireno), análisis elemental para flúor, y TGA. Aspecto: líquido viscoso incoloro. Peso molecular medio ponderal (equivalente a poliestireno) = 5858 g/mol. Polidispersidad: 1,21. Análisis elemental: F: 18,39% (teoría: 15,08%). Temperatura de descomposición térmica (TGA), N₂, a una pérdida de *aprox.* <10 % (p/p) = 310°C.

Los ejemplos 2 a 9 que contienen cualquiera de los compuestos 1 a 36 son sólo ejemplos comparativos no según la invención.

Ejemplo 2. Preparación de una membrana de biointerfaz semipermeable

Una película de biointerfaz semipermeable de la invención se puede moldear a partir de una mezcla líquida. En un ejemplo, la mezcla líquida se prepara mezclando una disolución de dimetilacetamida (DMAc) de un aditivo bioestabilizador (por ejemplo, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I)-(XVII) o uno cualquiera de los compuestos 1-40; el porcentaje de peso seco buscado de un aditivo bioestabilizador en la película de biointerfaz semipermeable final es de 0,05% (p/p) a 15% (p/p)) con una disolución de polieteruretano (por ejemplo, Chronothane H (Cardiotech International, Inc., Woburn, MA), una disolución de polímero de mayor viscosidad (por ejemplo, alrededor de 30000 cP). A esta mezcla se le puede añadir otra polieteruretano (por ejemplo, Chronothane 1020 (Cardiotech International, Inc., Woburn, MA), una disolución de polímero de menor viscosidad (por ejemplo, alrededor de 6500 cP). El bol se ajusta entonces en una mezcladora planetaria con cuchilla de tipo paleta, y los

5 contenidos se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las disoluciones de revestimiento preparadas de esta manera se revisten entonces a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta alrededor de 70°C sobre un forro antiadherente de PET usando un juego de cuchilla sobre rodillo en un espacio que proporciona alrededor de 40 µm de grosor seco. La película se seca continuamente a una temperatura de alrededor de 120°C a alrededor de 150°C.

10 **Ejemplo 3. Evaluación de la humectabilidad**

Se puede probar la humectabilidad de la membrana del Ejemplo 2 aplicando a la membrana una cantidad predeterminada (por ejemplo, 10 µl) de un fluido (por ejemplo, agua destilada o desionizada (que puede contener un tinte para mejorar la visualización) para la evaluación de la humectabilidad acuosa), y midiendo el diámetro o área de la superficie húmeda resultante después de un tiempo de permanencia predeterminado (por ejemplo, 5 s).

15 **Ejemplo 4. Determinación de la permeabilidad a la glucosa**

Puede usarse un glucómetro comercialmente disponible con tiras reactivas correspondientes para evaluar la permeabilidad a la glucosa de la membrana del Ejemplo 2. En este experimento, se puede colocar una membrana del Ejemplo 3 sobre una tira reactiva, y se puede empujar un volumen predeterminado de disolución de glucosa (por ejemplo, de 1 µl a 10 µl) a través de la membrana con una pipeta. La cantidad de glucosa que llega a la tira puede determinarse entonces utilizando el glucómetro comercialmente disponible.

20 **Ejemplo 5. Determinación de la permeabilidad al oxígeno**

En este experimento se puede usar un electrodo de oxígeno comercial capaz de medir el oxígeno disuelto.

25 La sonda de oxígeno se sumerge en una disolución de PBS, que se purga con nitrógeno hasta que se obtiene una lectura de 0% de oxígeno. Después, tras una purga adicional de nitrógeno (por ejemplo, durante alrededor de 2 min), el caudal de nitrógeno se detiene, y la difusión del oxígeno atmosférico en la disolución de PBS se registra usando el medidor de oxígeno durante un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, 30 min) a intervalos de tiempo predeterminados (por ejemplo, cada 10 s) bajo agitación.

30 El experimento se repite entonces envolviendo la película de biointerfaz semipermeable de la invención (por ejemplo, como se produce en el Ejemplo 3) alrededor de la punta de la sonda de oxígeno. Todo el oxígeno se elimina entonces de la disolución de prueba mediante purga con nitrógeno, y después se detiene el caudal de nitrógeno. La difusión del oxígeno atmosférico se mide durante un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, 30 min) a intervalos de tiempo predeterminados (por ejemplo, cada 10 s) con agitación.

35 Los experimentos pueden repetirse entonces con una película de referencia que difiere de la película de biointerfaz semipermeable usada anteriormente sólo en que la película de referencia carece del aditivo bioestabilizador.

40 **Ejemplo 6. Determinación de la permeabilidad al peróxido de hidrógeno**

La permeabilidad al peróxido de hidrógeno de las películas de biointerfaz semipermeables de la invención (por ejemplo, una película de biointerfaz semipermeable del Ejemplo 2) se puede evaluar usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un enfoque para la medida de la permeabilidad al peróxido de hidrógeno de una película se describe en Vaddiraju et al., Biosensors and Bioelectronics, 24:1557-1562, 2009, la descripción del procedimiento de medida de la permeabilidad al peróxido de hidrógeno se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

45 **Ejemplo 7. Ensayo BCA para la deposición de proteínas**

50 Se preparan una película de referencia y una película de biointerfaz semipermeable de la invención (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2), y se incuban en disoluciones proteicas de concentraciones variables. Ejemplos de proteínas que pueden usarse en este ensayo incluyen fibrinógeno, albúmina, y lisozima. Las concentraciones de proteínas están típicamente dentro del intervalo de 1 mg/ml a 5 mg/ml. El tiempo de incubación es típicamente de alrededor de 2 h a alrededor de 3 h. Una vez completada la incubación, las muestras de película se enjuagan con PBS. La adhesión de proteínas sobre las muestras se puede cuantificar entonces usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo un kit de ensayo de ácido bicinonínico (BCA) (Pierce, Rockford, IL). Brevemente, las muestras se incuban en una disolución de dodecilsulfato de sodio (SDS) durante hasta alrededor de 24 h (con sonicación si es necesario), para eliminar las proteínas de las superficies. Entonces se prepara una disolución de trabajo usando el kit que facilita la reducción de iones de cobre y la interacción con el BCA. Las disoluciones de proteínas de muestra se añaden a la disolución de trabajo, y las proteínas de las disoluciones de muestra forman un complejo púrpura que se puede cuantificar utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 570 nm. Para la cuantificación, se prepara de manera similar una curva de calibración de concentraciones de proteínas conocidas. Según el área de superficie de la muestra, los resultados normalmente se expresan en µg/cm².

En la Figura 33 se proporcionan los resultados de un ensayo de BCA ejemplar en varillas de carbothane 85A preparadas con y sin aditivos bioestabilizadores. La varilla de referencia no contiene aditivo bioestabilizador. En la Figura 33, la columna etiquetada (A) es para la varilla de referencia, la columna etiquetada (B) es para la varilla que contiene 2% (p/p) del compuesto 16, y la columna etiquetada (C) es para la varilla que contiene 1% (p/p) del compuesto 41.

Ejemplo 8. Ensayo de deposición en sangre

Se prepararon varillas de poliuretano Carbothane, con y sin el compuesto 1. La muestra de varilla preparada sin el compuesto 1 se usó en este experimento como varilla de referencia. Se usó sangre bovina reciente con una concentración de heparina de 0,75 a 1 U/ml en un bucle de sangre circulante. Para cuantificar la trombosis en las varillas o tubos de muestra, las plaquetas autólogas se marcaron radioactivamente con ^{111}In oxiquinolína (oxina) antes del comienzo del experimento. Se colocaron muestras de varilla o tubo (15-20 cm) dentro de un segmento de la tubería del circuito, y ambos extremos del circuito se colocaron en el depósito de sangre. La sangre se hizo circular entonces a un caudal de 200 ml/min, y la temperatura se mantuvo a 37°C. La circulación sanguínea se mantuvo durante 60 a 120 minutos. Cuando terminó el experimento, la sección de tubería que contenía las varillas o tubos de muestra se separó del circuito de prueba y se enjuagó suavemente con disolución salina. Las varillas o tubos de muestra se retiraron de la tubería y se analizaron adicionalmente para determinar el recuento visual y radiactivo. Las diferencias porcentuales, que normalizan las variaciones en el recuento de plaquetas y la captación de ^{111}In en múltiples experimentos, se usan como indicadores de trombosis. Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 34.

Ejemplo 9. Humectabilidad de películas de poliuretano hidrófilas modificadas.

Se pueden utilizar películas de poliuretano hidrófilas en los sensores de monitorización continua de glucosa de la invención. Se pueden añadir aditivos bioestabilizadores para mejorar el rendimiento de los sensores. Este ejemplo demuestra el efecto de ciertos aditivos bioestabilizadores hidrófilos sobre dos resinas de polímero base hidrófilas disponibles comercialmente, HydroThane® y Tecophilic®, como películas moldeadas con disolvente. Las películas se evaluaron para determinar (i) la modificación de la superficie usando medidas de XPS, y (ii) las propiedades de hidratación utilizando el porcentaje de absorción de agua (también una medida de humectabilidad).

Preparación de la película: HydroThane® (AL 25 80A de AdvanSource) y Tecophilic® (SP-60D-60 de Lubrizol) se modificaron con 2% en peso de un aditivo bioestabilizador hidrófilo seleccionado del compuesto 37, el compuesto 38, el compuesto 40, el compuesto 39, y el compuesto 22.

Se prepararon películas de control pesando 2,4 g de polímero base en viales de vidrio de 40 ml. Al vial se le añadieron 30 g de dimetilacetamida (DMAC) para dar disoluciones de material base al 8% (p/p). Las disoluciones se mezclaron en un agitador a 100 rpm en una habitación cálida (37°C) durante cinco días. Las películas se moldearon en bandejas de pesaje de aluminio de 7 cm en volúmenes de 1 a 3 ml, y entonces se secaron durante 48 horas a 40°C.

Se prepararon películas modificadas pesando 2,4 g de polímero base en viales de vidrio de 40 ml. Al vial se le añadieron 28 g de dimetilacetamida (DMAC) a cada vial. Los polímeros base se disolvieron agitando durante la noche a 37°C, calentando después en un horno de flujo de aire a 65°C durante 72 horas. Se prepararon disoluciones de aditivos bioestabilizadores combinando 48 mg de cada aditivo en 2 g de DMAC. Cada disolución de 2 g de aditivo bioestabilizador se añadió a un vial distinto que contenía la disolución de polímero base. Esto proporcionó una mezcla final de 8% de polímero base con respecto al disolvente y 2% de aditivo bioestabilizador con respecto al polímero base. Las mezclas resultantes se calentaron durante 48 horas más a 65°C. Se moldearon cinco películas (una para cada aditivo bioestabilizador hidrófilo) para cada uno de los polímeros base en bandejas de pesaje de aluminio de 7 cm previamente pesadas, que entonces se secaron a 37°C durante al menos 48 horas. Después de moldear y secar las películas, las películas seleccionadas se retiraron de sus bandejas, y se midieron los grosores. Los grosores de las películas no modificadas fueron similares entre los dos materiales base, y cayeron entre 0,03 y 0,07 mm, dependiendo de la posición de los pie de rey en la película.

XPS: Las películas moldeadas se analizaron mediante espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) para determinar la composición química de la superficie a profundidades <10 nm y confirmar la presencia de aditivos bioestabilizadores. Para cada aditivo bioestabilizador, se analizaron dos muestras de película de 2 porciones diferentes. El análisis de XPS se realizó en un espectrómetro de fotoelectrones de rayos X Thermo Scientific K-Alpha. Los espectros de estudio se realizaron en un tamaño de punto máximo de 400 μm en un ángulo de despegue de 90°.

XPS mostró que todas las películas modificadas con aditivo bioestabilizador, excepto las del compuesto 38, tenían flúor en la superficie aprox. 15-40% atm. en películas Tecophilic y películas HydroThane, respectivamente, lo que indica que las superficies habían sido modificadas. El compuesto 38 es un aditivo hidrófilo a base de silicio que presenta bajo contenido de flúor en la superficie, pero tiene un alto contenido de silicio en la superficie, aprox. 8 atm. %, lo que podría ser una indicación de alguna forma de reorientación superficial del aditivo. Los datos de XPS sugieren que todos los aditivos han migrado y son capaces de modificar la superficie del polímero.

5 *Pruebas de hidratación:* Antes de la prueba, cada película seca se pesó en su bandeja, para determinar la masa inicial de la película. Se cortaron papeles de filtro Fisher 417 en círculos de 5 cm de diámetro. Cada papel de filtro se saturó con agua MilliQ por inmersión, después se retiró con unas pinzas y se agitó suavemente para eliminar el exceso de gotitas de agua. Los papeles de filtro empapados se colocaron entonces sobre cada película, y se expusieron durante 30 minutos. Los papeles de filtro húmedos se retiraron entonces, después de lo cual la película se secó con un papel de filtro seco para eliminar las gotas de agua en la superficie, y se volvió a pesar para determinar el cambio de masa. Este procedimiento se repitió dos veces para cada una de las tres películas en cada grupo de muestra.

10 Los resultados de las pruebas de hidratación de la película se resumen en la Tabla 1. Cada valor de hidratación fue el promedio de seis medidas realizadas sobre tres películas. Las excepciones fueron: Hydrothane + compuesto 37 (cuatro de seis medidas incluidas), Tecophilic + compuesto 22 (cinco de seis medidas incluidas), y Tecophilic + compuesto 39 (cinco de seis medidas incluidas). En los tres casos, las medidas excluidas fueron valores atípicos estadísticos.

15 Tabla 1

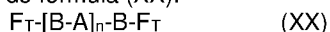
Material base	Formulación de Endexo	Hidratación (%)
Hydrothane	Control	12,7±0,8
	Compuesto 37	12±2
	Compuesto 22*	16,1±0,7
	Compuesto 39	16,1±0,6
	Compuesto 40	15±4
	Compuesto 38	16±2
Tecophilic	Control	23±2
	Compuesto 37	25±2
	Compuesto 22*	28±2
	Compuesto 39	21±3
	Compuesto 40	24±3
	Compuesto 38	29±2

* = ejemplo comparativo

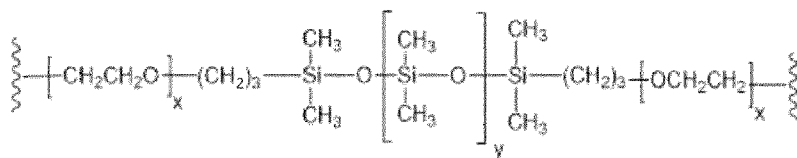
20 El control HydroThane® y Tecophilic® mostraron una absorción de agua de aprox. 13% y 23%, respectivamente, según las medidas. Los datos de hidratación de las películas modificadas no indicaron cambios significativos en las propiedades de hidratación en los polímeros base de control con la adición de 2% en peso de aditivo bioestabilizador. Por tanto, los aditivos bioestabilizadores conservaron la hidrofilia y la humectabilidad de los polímeros base hidrófilos. Es importante destacar que los materiales modificados con aditivo bioestabilizador pueden presentar una deposición reducida de células y/o proteínas sin reducir significativamente la naturaleza hidrófila del polímero base usado para fabricar el material.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (XX):

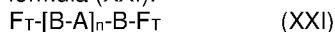


5 en la que
(i) A comprende

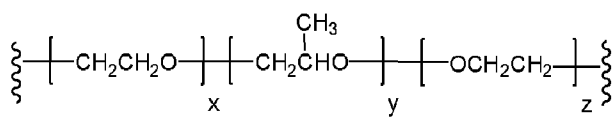


10 (ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo);
(iii) FT es un grupo polifluoroorgano; y
(iv) x es un número entero de 8 a 12, y es un número entero de 6-9, y n es un número entero de 1 a 10, opcionalmente en la que n es 1 o 2;

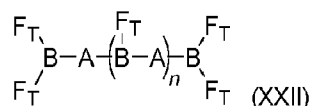
15 un compuesto de fórmula (XXI):



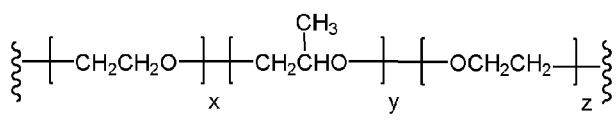
en la que
(i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:



20 en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, comprende de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, y comprende de 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno;
(ii) B es un segmento que incluye un uretano formado a partir de 4,4'-metilen bis(isocianato de ciclohexilo);
(iii) FT es un grupo polifluoroorgano; y
25 (iv) n es un número entero de 1 a 10, opcionalmente en la que n es 1 o 2; o un compuesto de fórmula (XXII):



30 en la que
(i) A comprende un segmento que tiene la fórmula:



35 en la que dicho segmento tiene un PM de 7.000 a 9.000 Da, comprende de 75% a 85% (p/p) de óxido de polietileno, y comprende de 15% a 25% (p/p) de óxido de polipropileno;
(ii) B es un segmento que incluye un trímero de isocianurato o un trímero de biuret formado a partir de un trímero de diisocianato de isoforona (IPDI);
40 (iii) FT es un grupo polifluoroorgano; y
(iv) n es un número entero de 0 a 10.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto de fórmula (XX).

45 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto de fórmula (XXI).

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto de fórmula (XXII).

50 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que FT se selecciona del grupo que consiste en radicales de la fórmula general $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_rCH_2CH_2-$ y $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x-$, en las que m es 0, 1, 2, o 3; opcionalmente en las que m es 0 o 1;

χ es un número entero entre 1-10;
 r es un número entero entre 2-20; y
 s es un número entero entre 1-20;
 opcionalmente en el que dicho compuesto tiene un peso molecular teórico menor que 40.000 Da.

- 5
6. Un sensor de glucosa implantable que comprende: un detector de glucosa y un recinto que define un límite entre un espacio interior y un espacio exterior, comprendiendo dicho recinto una película de biointerfaz semipermeable que comprende un polímero base y un aditivo bioestabilizador que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5;
- 10
- en el que dicha película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable y es permeable a la glucosa; en el que dicho detector de glucosa está dispuesto dentro de dicho espacio interior, y dicha superficie bioestable está orientada hacia dicho espacio exterior o tanto a dicho espacio interior como a dicho espacio exterior.
- 15
7. El sensor de glucosa implantable de la reivindicación 6, en el que
 (a) dicha película de biointerfaz semipermeable tiene un grosor de 1 a 1000 micrómetros; y/o
 (b) dicha película de biointerfaz semipermeable comprende de 0,05% (p/p) a 15% (p/p) de dicho aditivo bioestabilizador.
- 20
8. El sensor de glucosa implantable de la reivindicación 6 o 7, en el que
 (a) dicho polímero base es una silicona, poliolefina, poliéster, policarbonato, polisulfona, poliamida, poliéter, poliurea, poliuretano, polieterimida, o polímero celulósico, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos; o
 (b) dicho polímero base es una silicona, policarbonato, polipropileno (PP), policloruro de vinilo (PVC), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(acrilamida (PAAM), poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (polyHEMA), politereftalato de etileno
- 25
- (PET), politereftalato de butileno (PBT), polimetacrilato de metilo (PMMA), poliéter éter cetona (PEEK), poliamida, poliuretano, polímero celulósico, polisulfona, o un copolímero de los mismos, o una mezcla de los mismos, opcionalmente en el que dicho polímero base es un termoplástico.
- 30
9. El sensor de glucosa implantable de la reivindicación 8, en el que dicho polímero base es polivinilpirrolidona (PVP), poli(acrilamida (PAAM), poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno)-*b*-poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de hidroxietilo) (poliHEMA), poliéter-*b*-poliamida, o poliuretano.
- 35
10. El sensor de glucosa implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicho aditivo bioestabilizador es un aditivo bioestabilizador hidrófilo y/o un aditivo bioestabilizador fluorado.
- 40
11. El sensor de glucosa implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que dicha película de biointerfaz semipermeable comprende además uno o más agentes biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, anestésicos, agentes inflamatorios, factores de crecimiento, factores angiogénicos, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la ECA, agentes citotóxicos, moléculas antisentido, y mezclas de los mismos.
- 45
12. El sensor de glucosa implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que dicho sensor de glucosa implantable es un sensor electroquímico de glucosa implantable, y en el que dicho detector de glucosa es un electrodo de trabajo; opcionalmente en el que dicha película de biointerfaz semipermeable tiene una superficie bioestable y es permeable al oxígeno.
- 50
13. El sensor de glucosa implantable de la reivindicación 12, que comprende además una capa de enzima oxidante de glucosa dispuesta entre dicho electrodo de trabajo y dicha película de biointerfaz semipermeable.
- 55
14. El sensor de glucosa implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que dicho sensor de glucosa implantable es un sensor óptico de glucosa implantable, y en el que dicho detector de glucosa es un elemento de reconocimiento de glucosa que comprende un fluoróforo que se une a glucosa.
- 60
15. El sensor de glucosa implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en el que dicha película de biointerfaz semipermeable es
 (a) una película bicapa que comprende un revestimiento de biointerfaz y una membrana, en la que dicho revestimiento de biointerfaz comprende dicha superficie bioestable, y en la que dicho revestimiento de biointerfaz comprende dicho aditivo bioestabilizador;
 opcionalmente en la que dicho revestimiento de biointerfaz comprende dicho polímero base; en la que dicha membrana comprende un segundo polímero base que es igual o diferente de dicho polímero base en dicho revestimiento; y/o en la que dicha membrana comprende un aditivo bioestabilizador;
 o
 (b) una membrana monocapa que comprende dicho polímero base y dicho aditivo bioestabilizador.

FIG. 1A

Compuesto 1

PPO = poli(óxido de propileno)

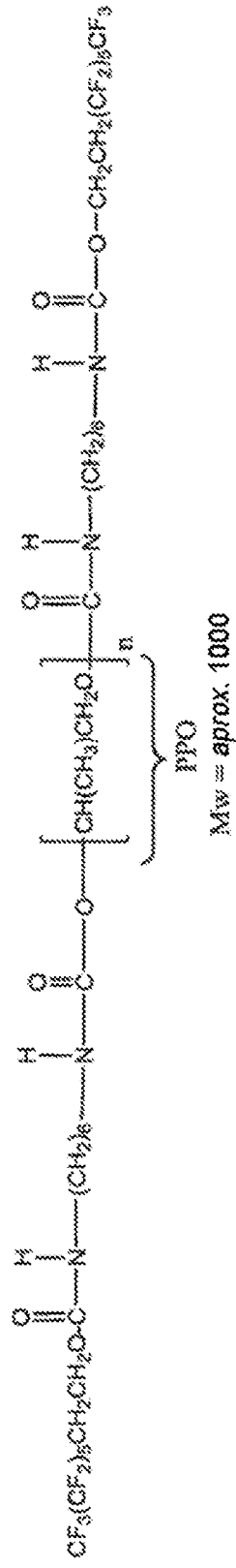


FIG. 1B

Compuesto 2

HLBH = polibutadieno hidrogenado

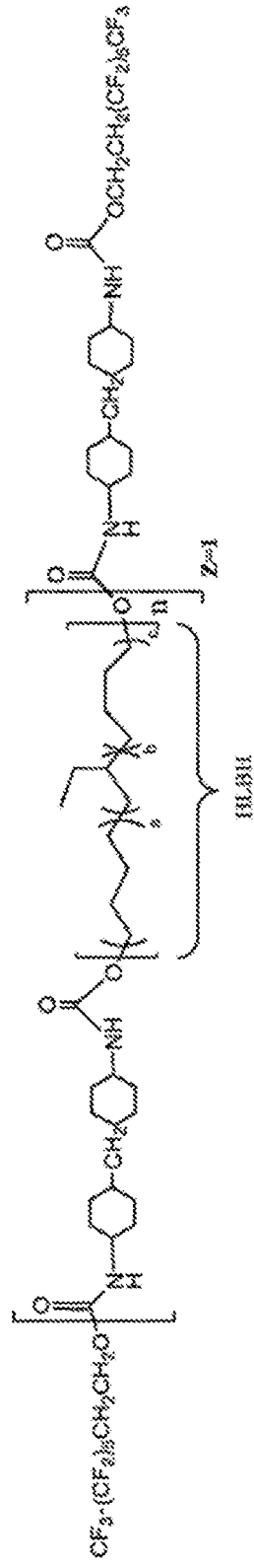


FIG. 2A

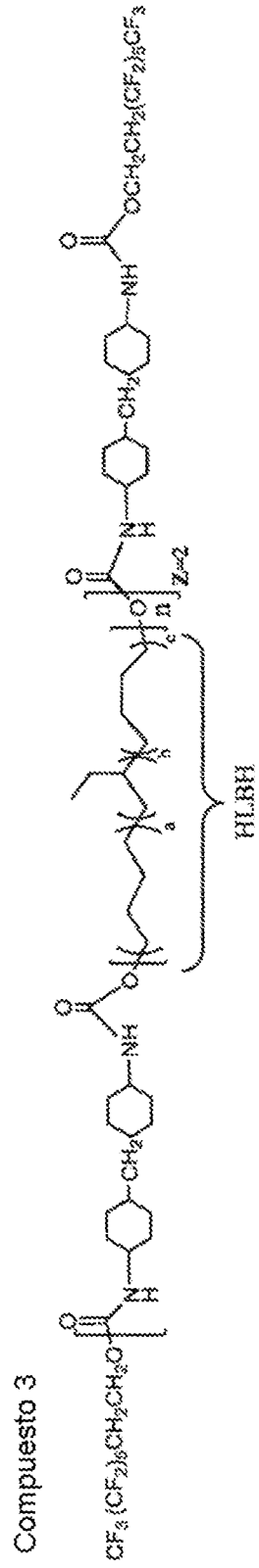


FIG. 2B

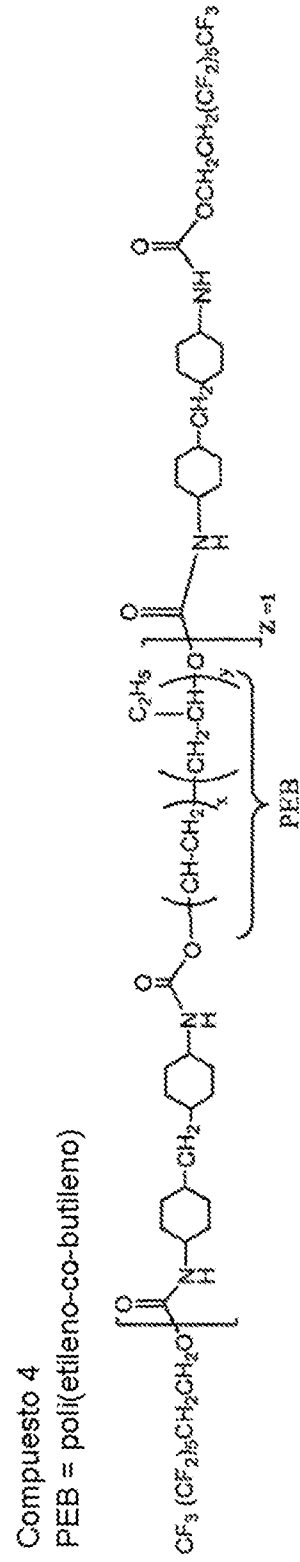


FIG. 3A

Compuesto 5
 PCN = poli(carbonato de 2,2-dimetil-1,3-propileno)

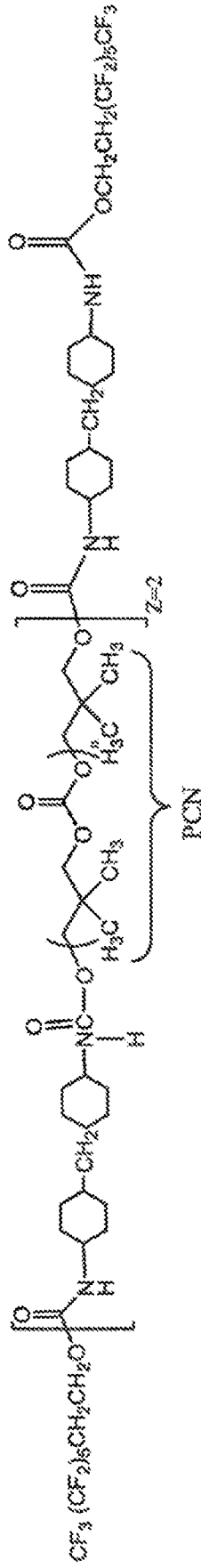


FIG. 3B

Compuesto 6

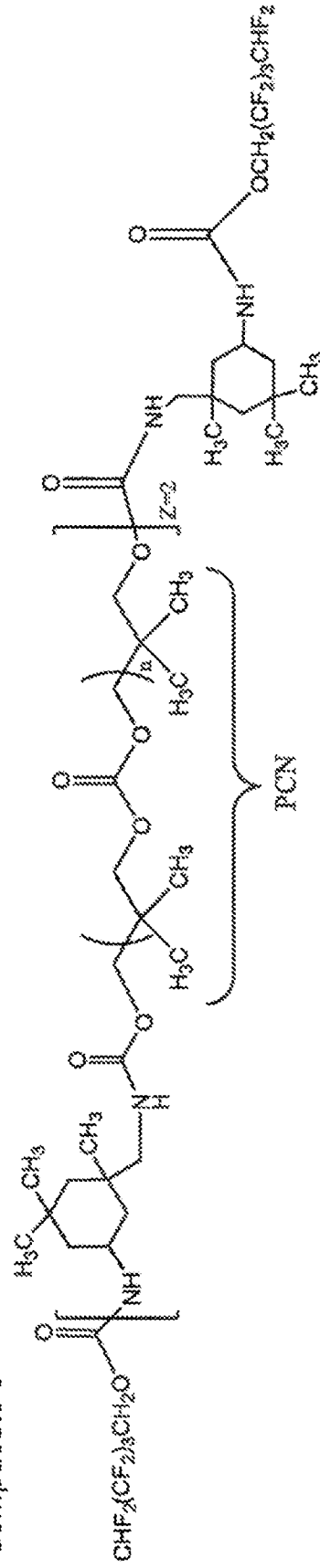


FIG. 4A

Compuesto 7

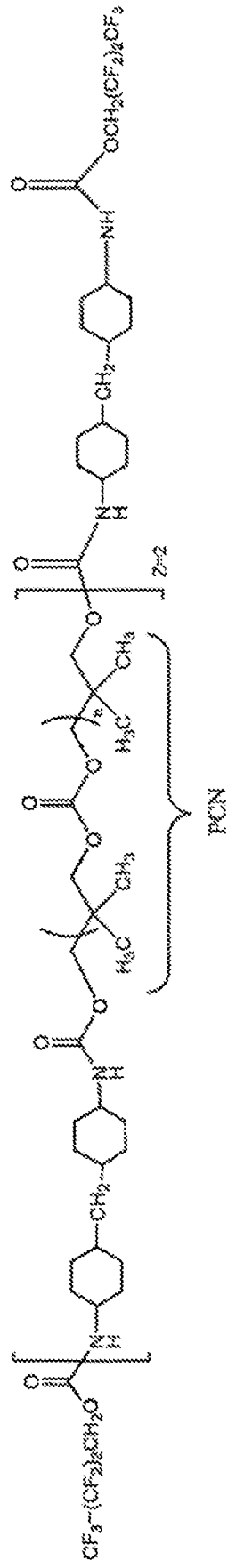


FIG. 4B

Compuesto 8

LBHP = polibutadieno

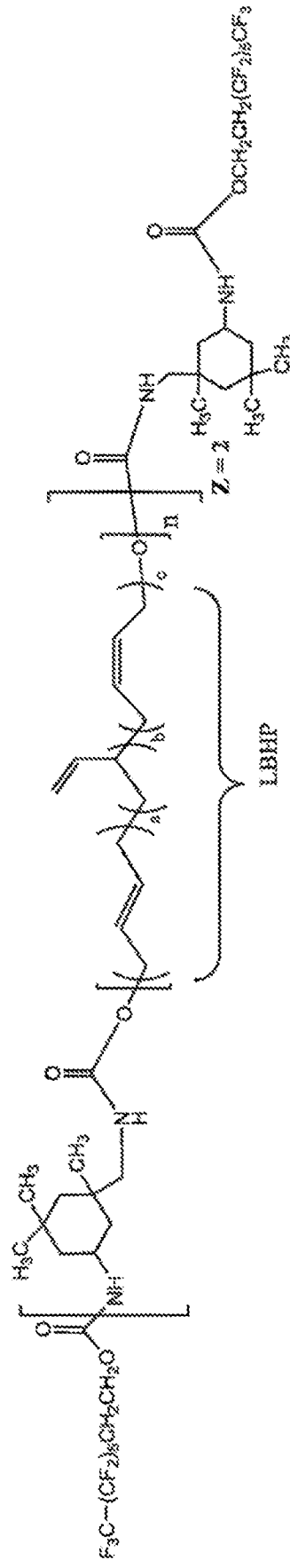


FIG. 5A

Compuesto 9
 PEGA = poli(adipato de dietilenglicol)

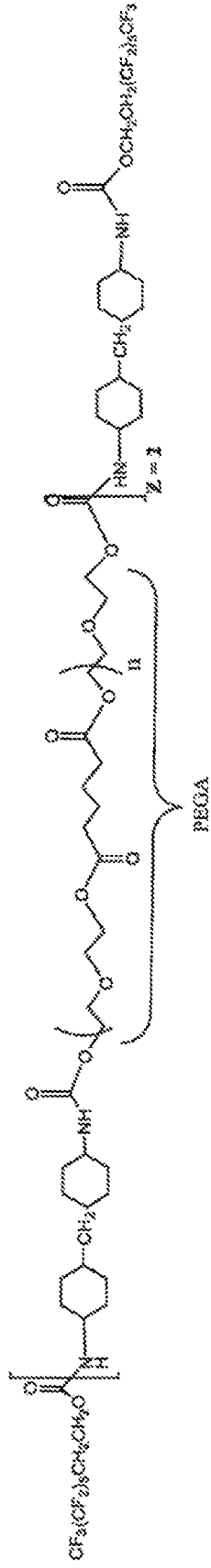


FIG. 5B

Compuesto 10
 PDP = poliéster de (dietilenglicol-anhídrido ortoftálico)

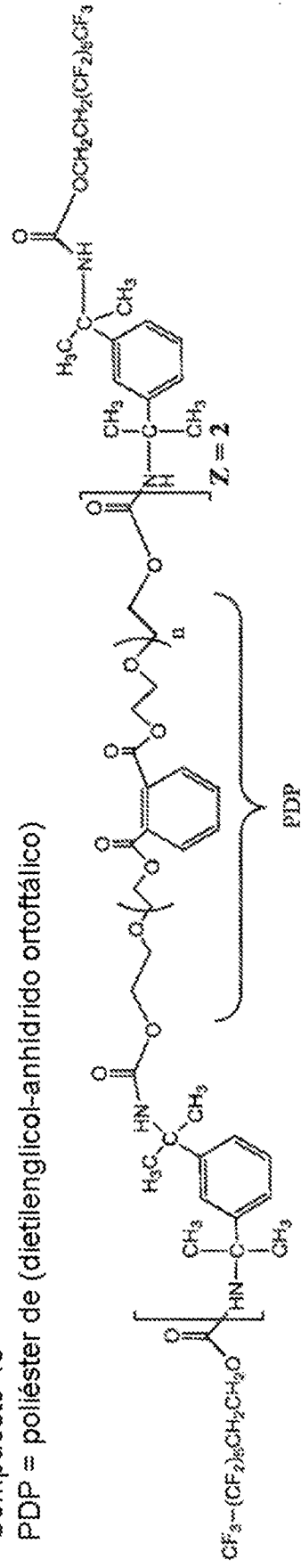


FIG. 6A

Compuesto 11

PTMO = polióxido de tetrametileno

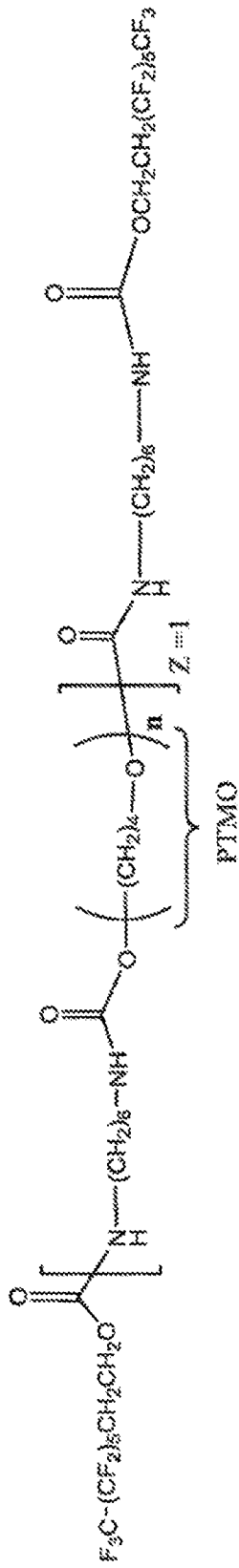


FIG. 6B

Compuesto 12

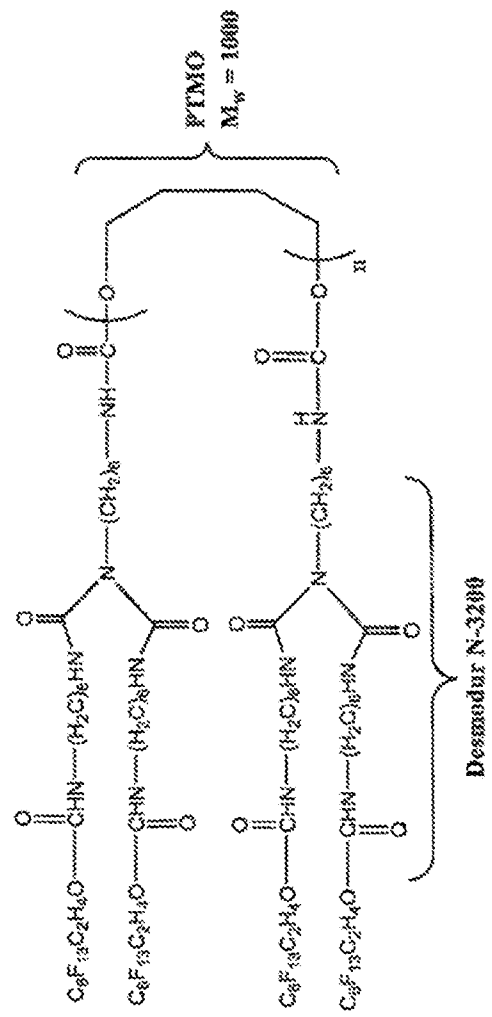
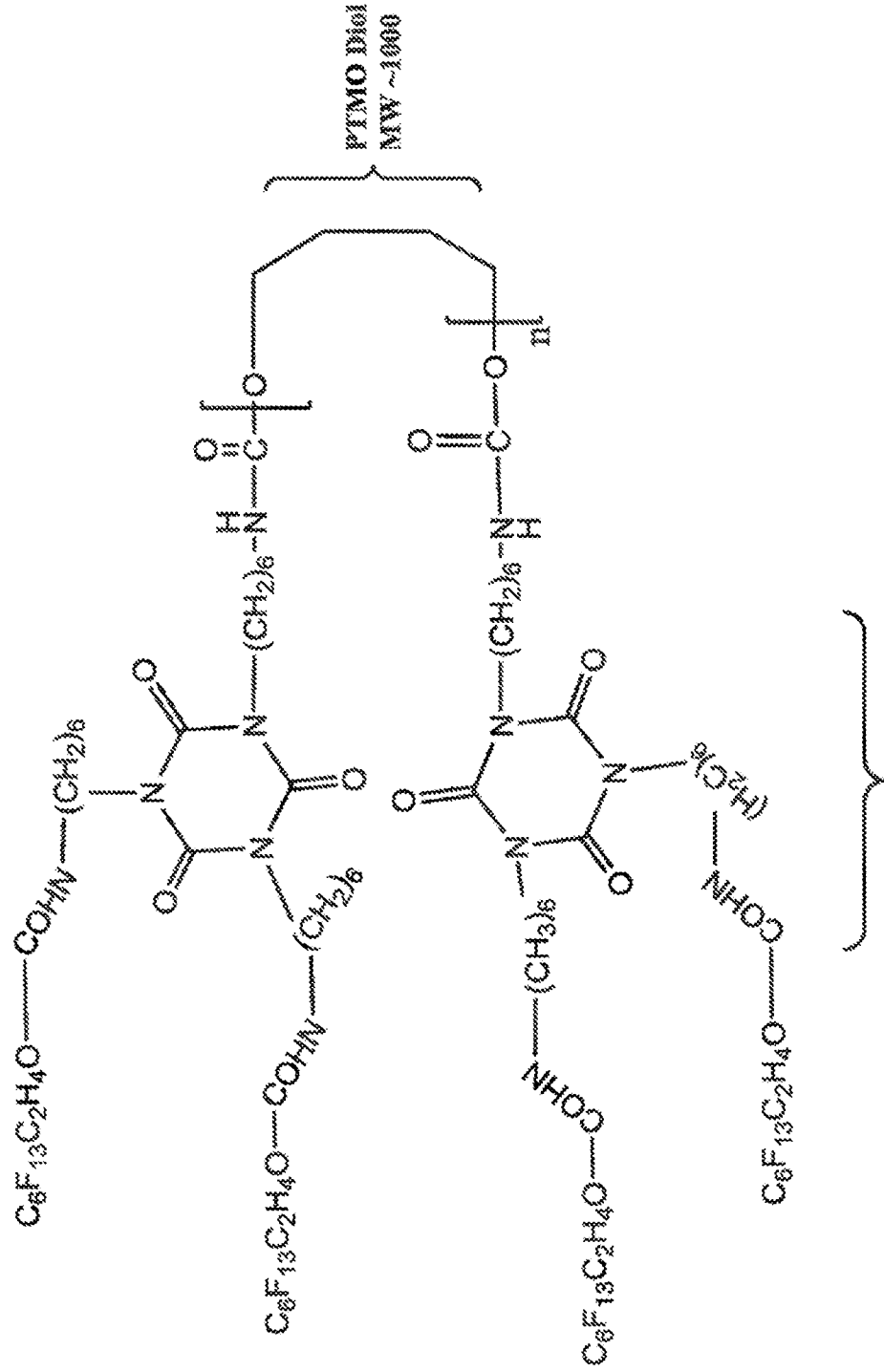


FIG. 7

Compuesto 13



Desmodur^(R) N3300A- isocianuratos de HDI (Trímero)

FIG. 8

Compuesto 14

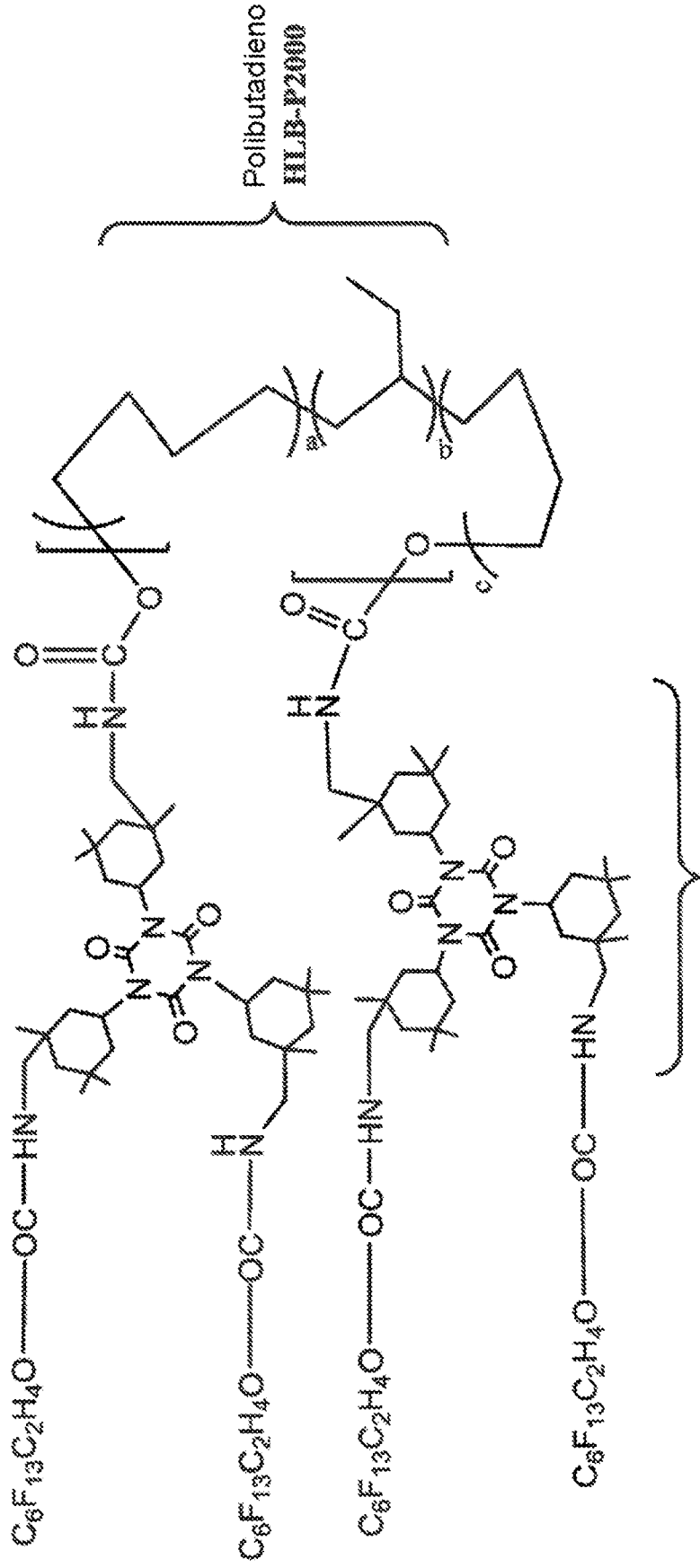


FIG. 9

Compuesto 15

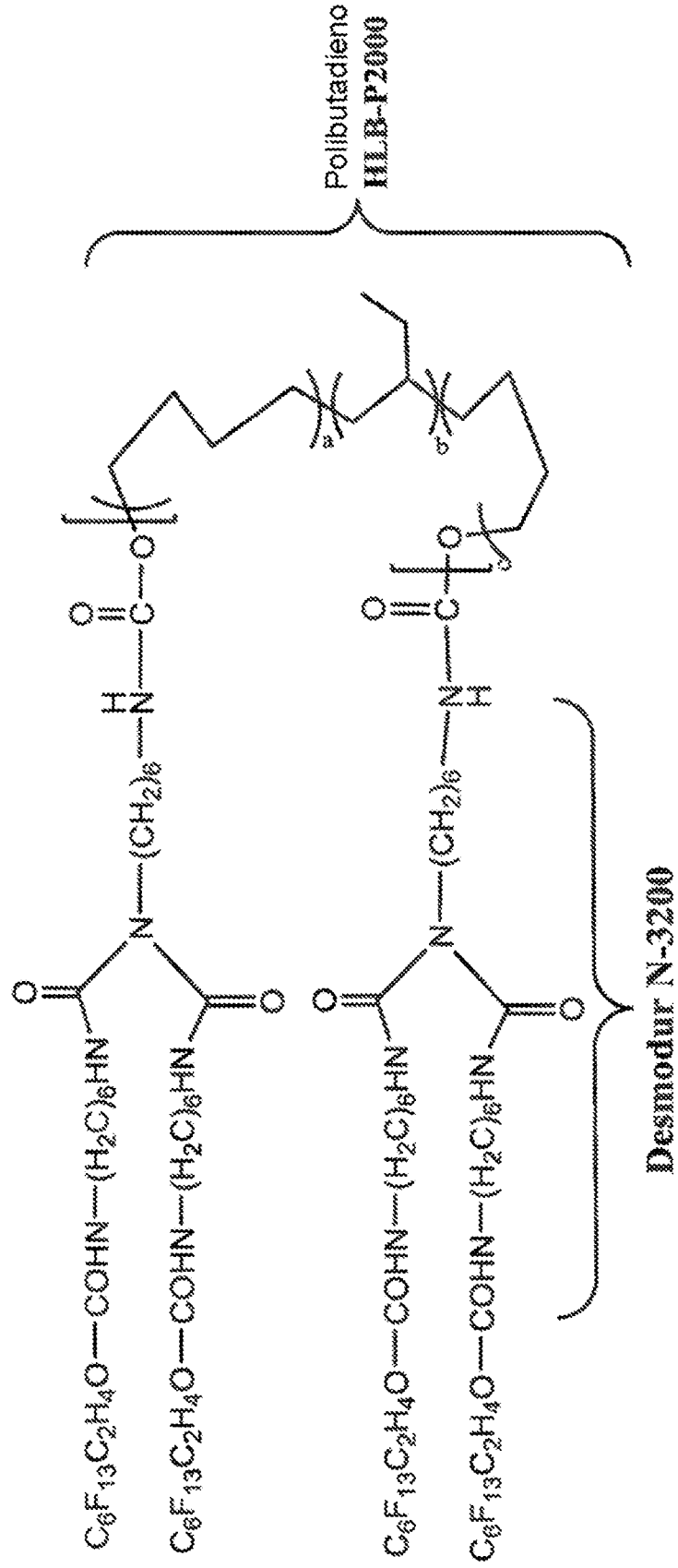


FIG. 10

Compuesto 16

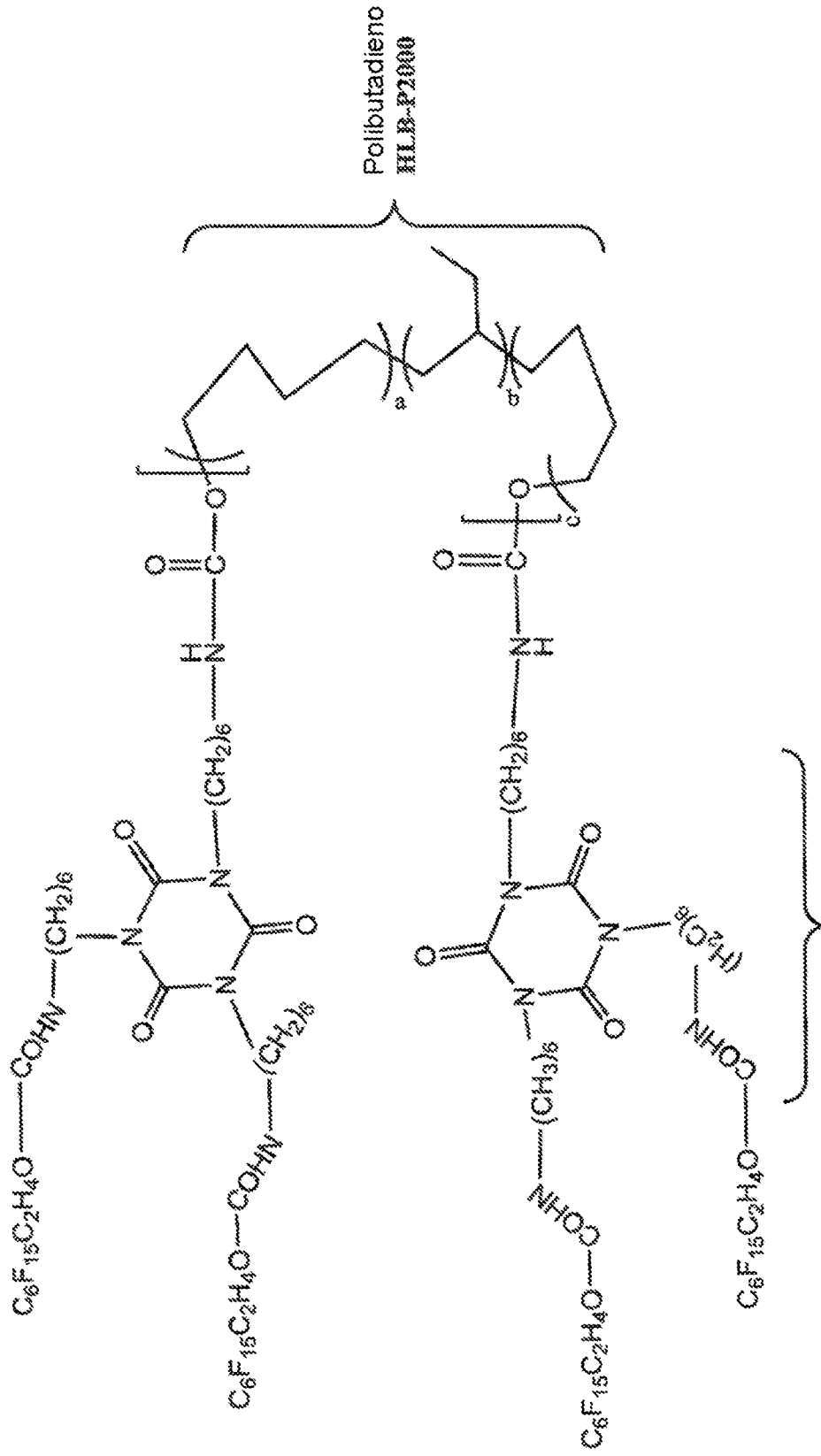


FIG. 11

Compuesto 17

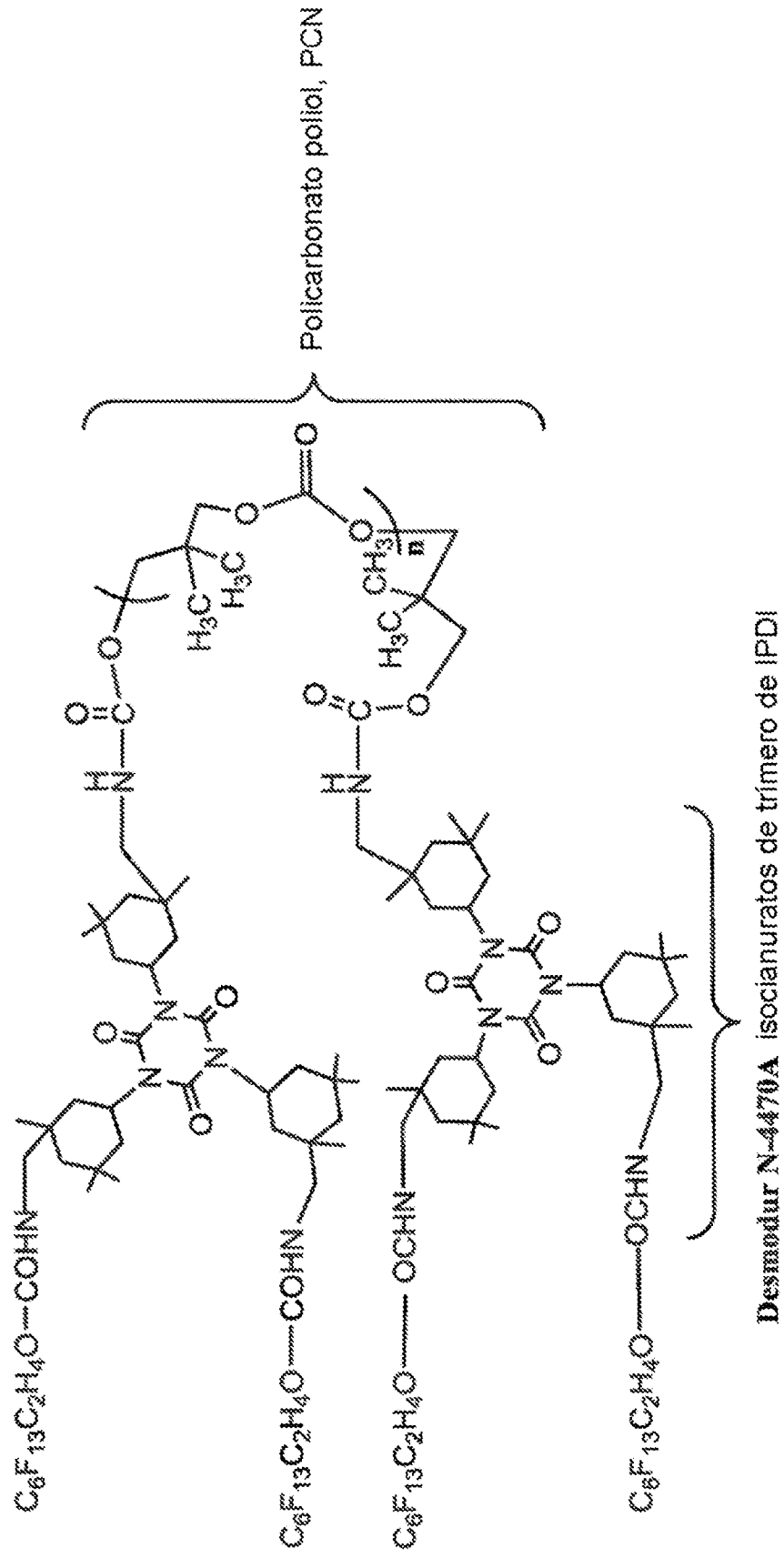


FIG. 12

Compuesto 18

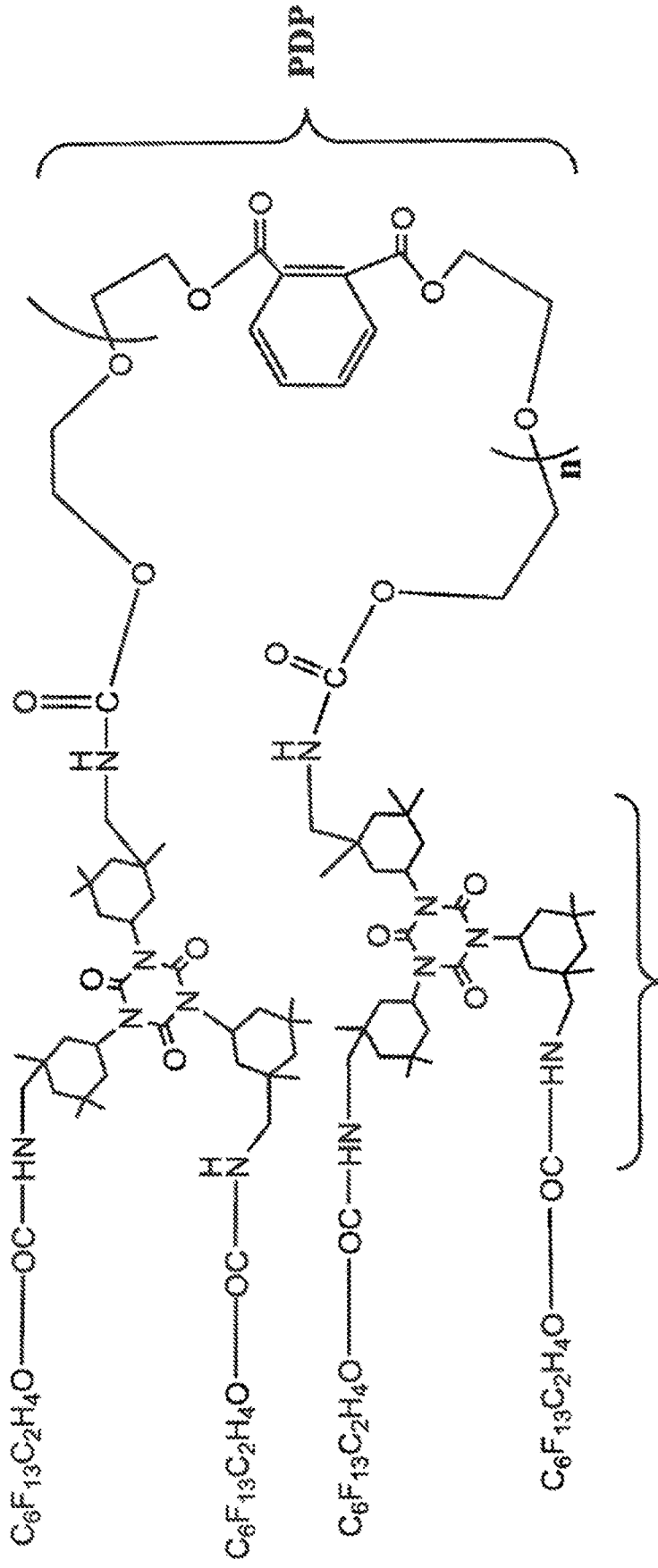


FIG. 13

Compuesto 19

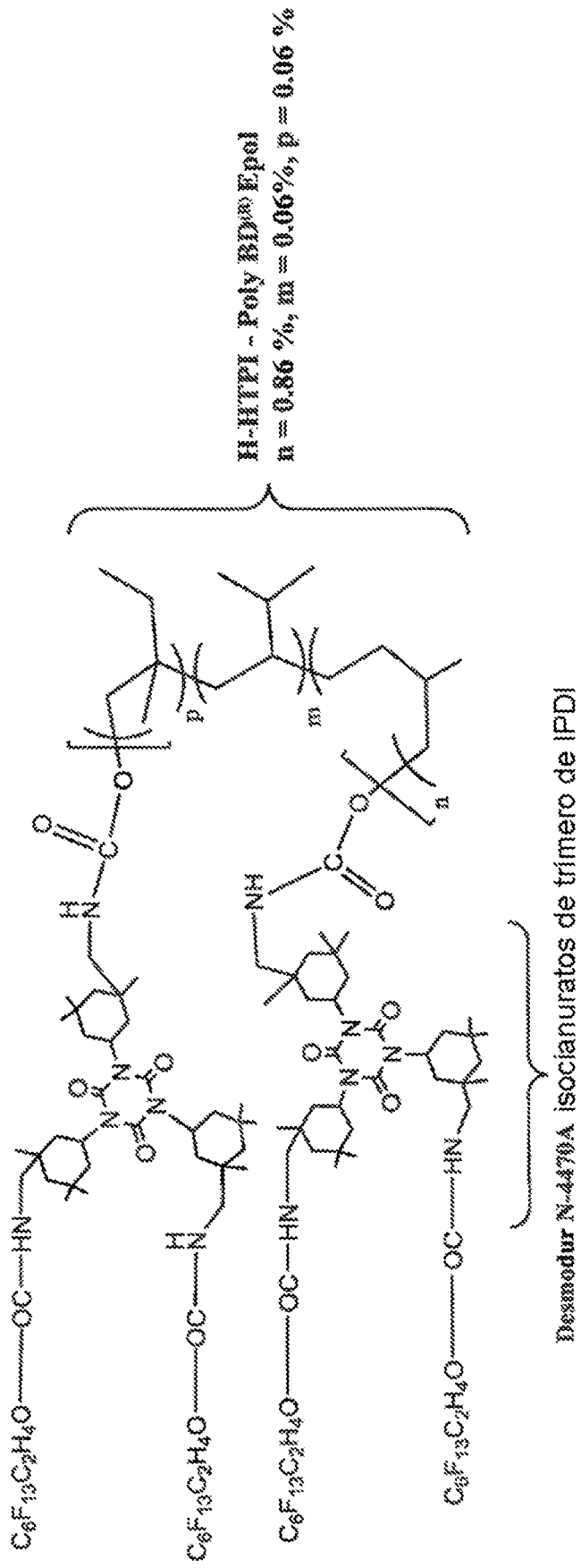


FIG. 14

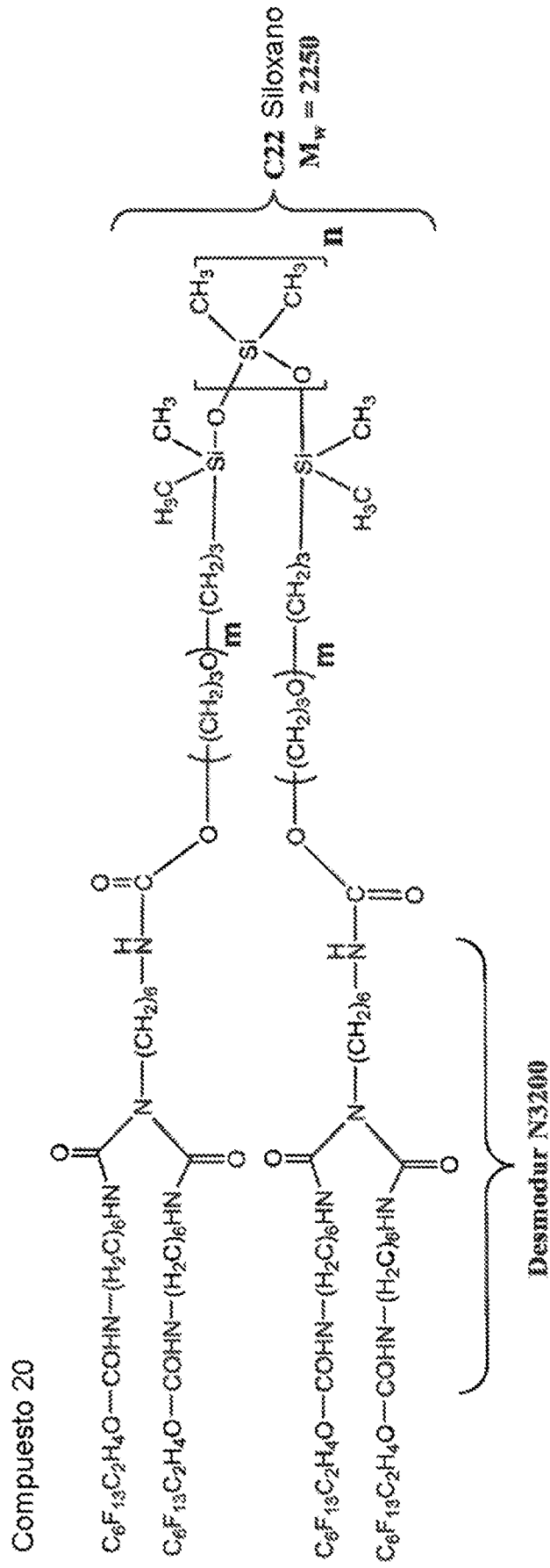
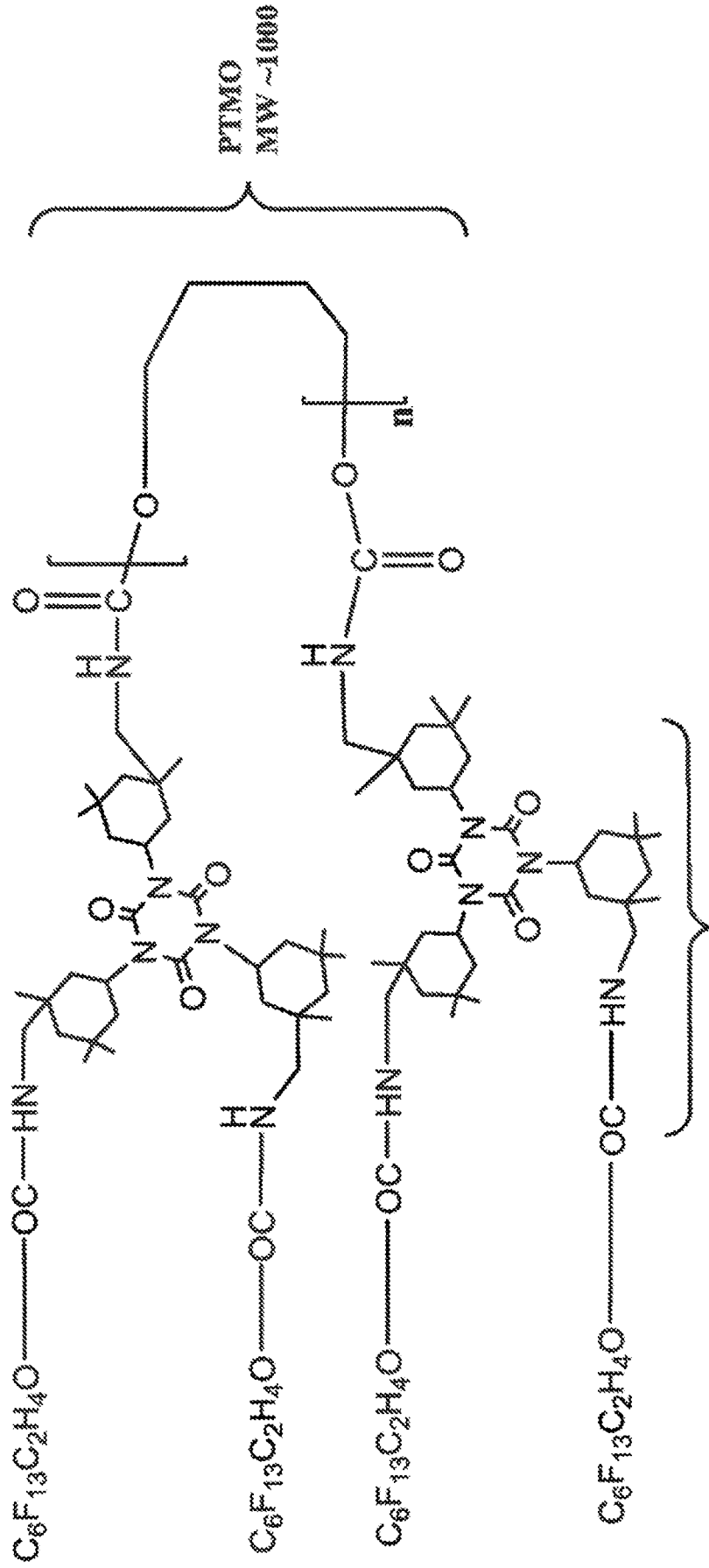


FIG. 15

Compuesto 21



Desmodur N-4470A isocianuratos de trimero de IPDI

FIG. 16

Compuesto 22

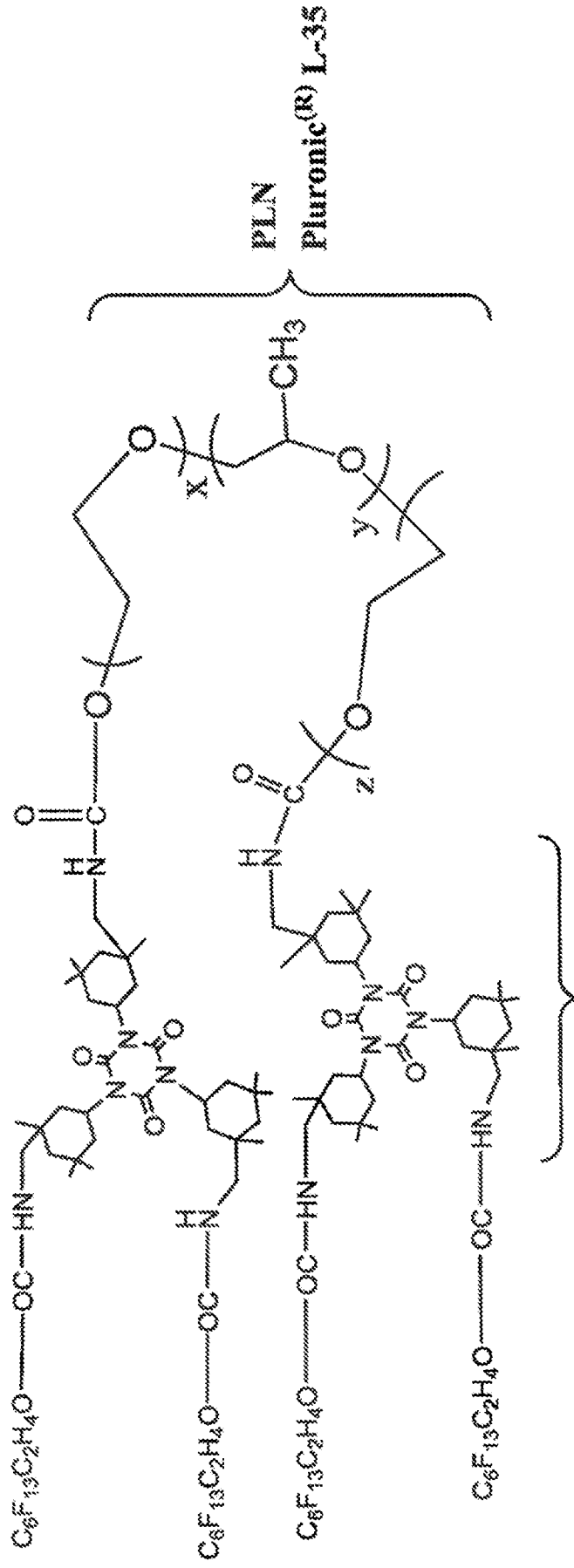


FIG. 17

Compuesto 23

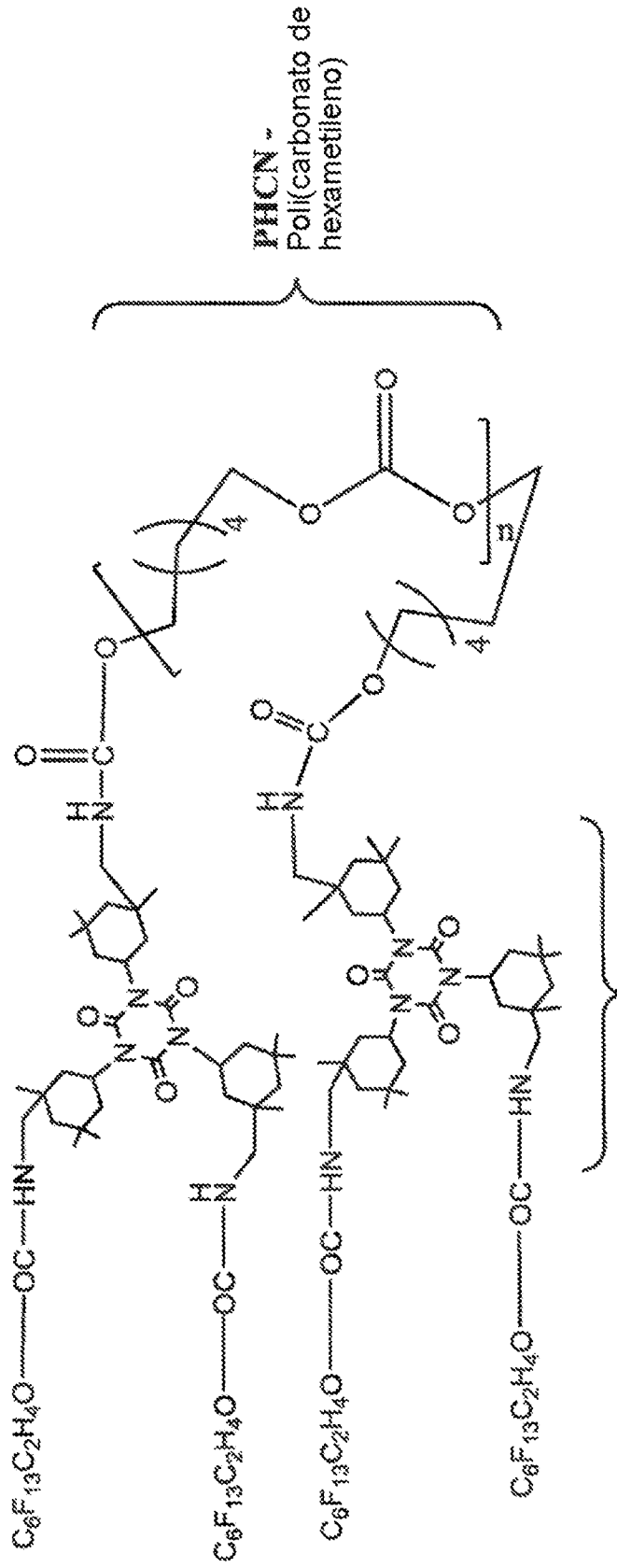
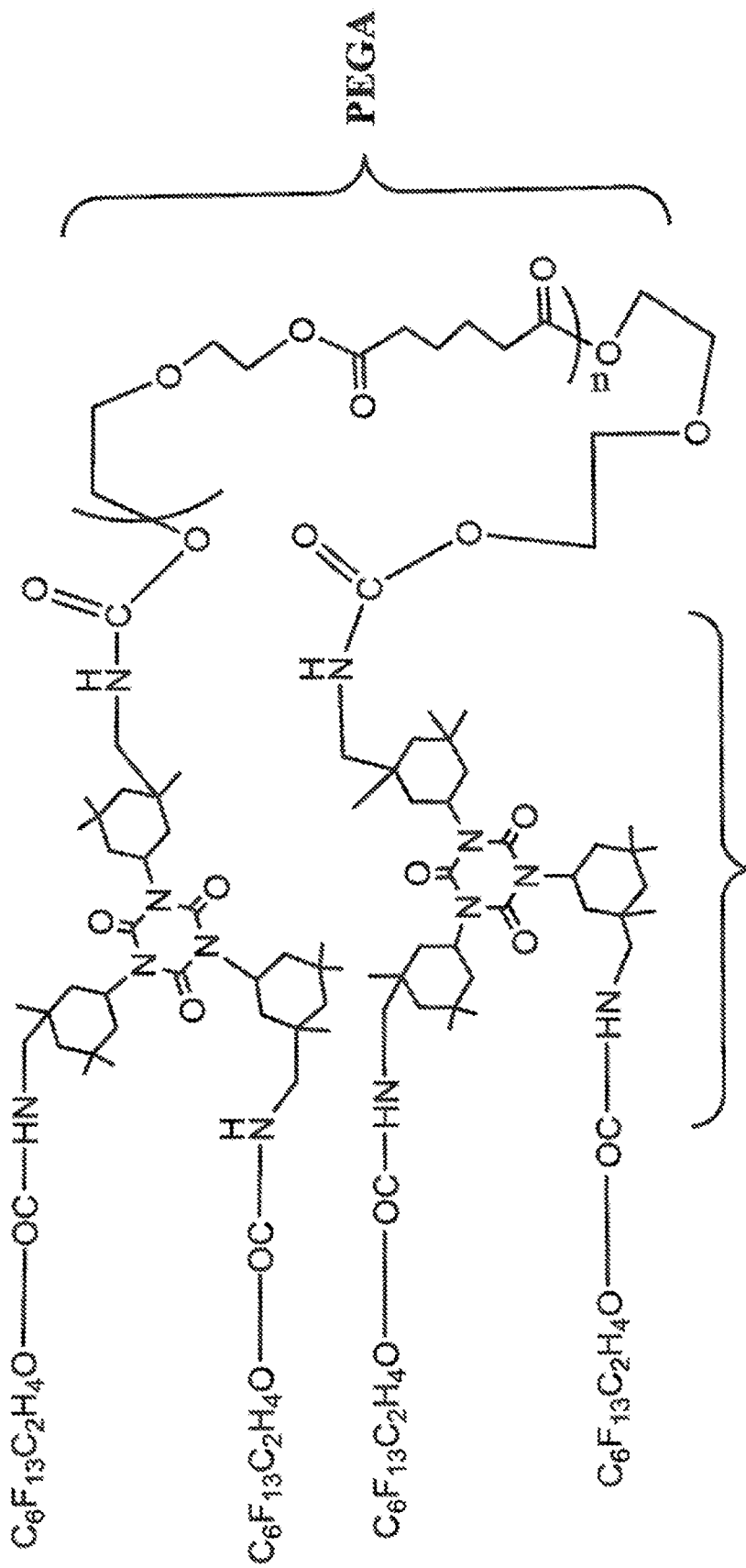


FIG. 18

Compuesto 24



Desmodur N-4470A isocianuratos de trímoro de IPDI

FIG. 19

Compuesto 25

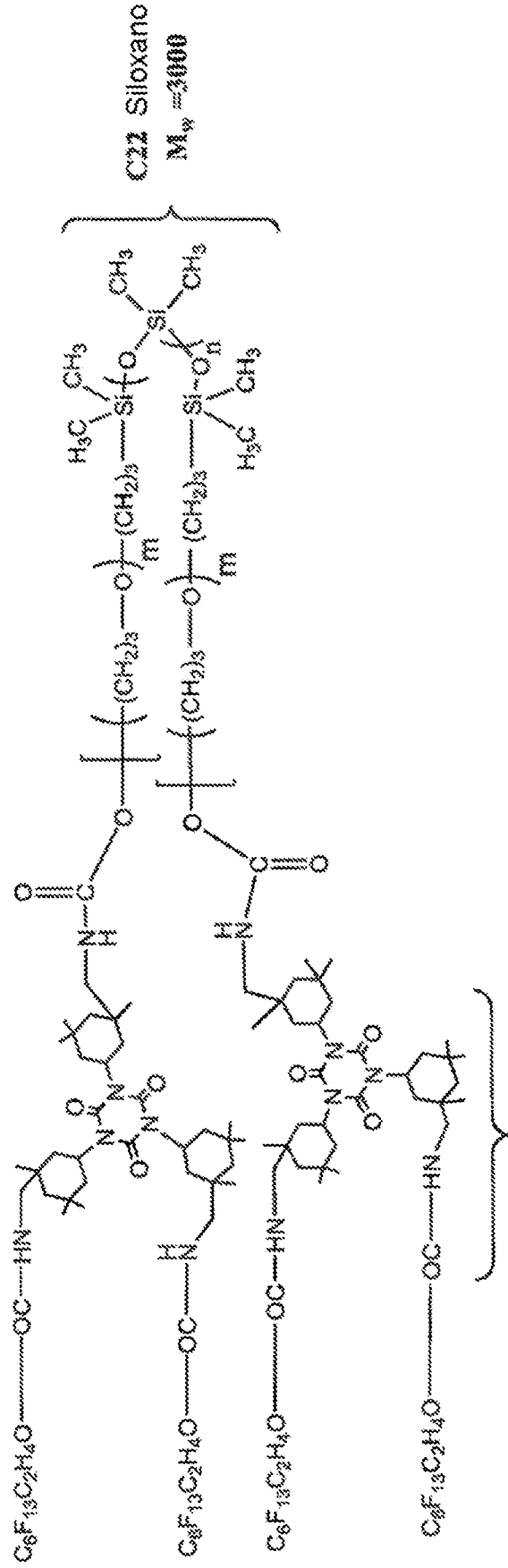
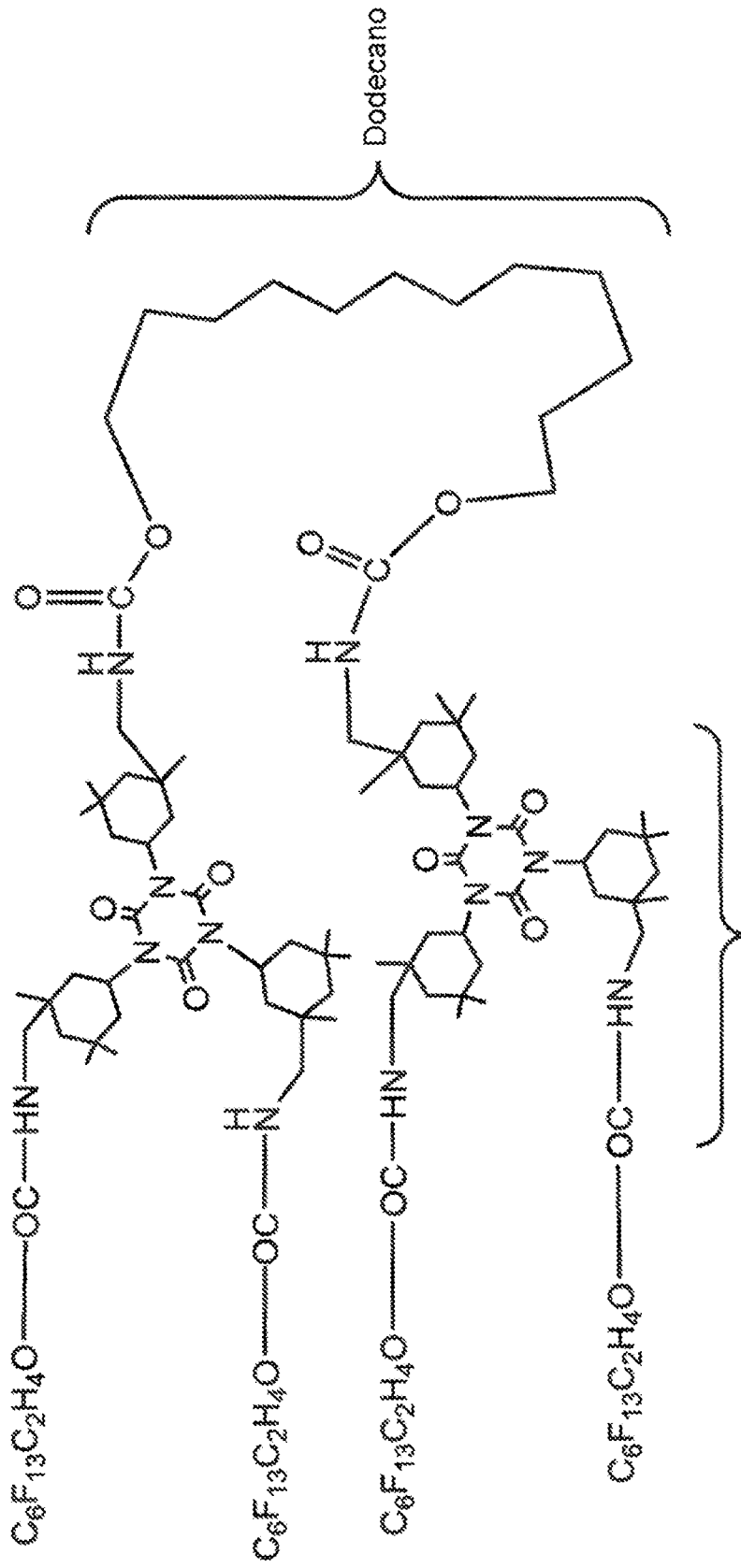


FIG. 20

Compuesto 26



Desmodur N-4470A isocianuratos de trimero de IPDI

FIG. 21A

Compuesto 27 (m = 25)

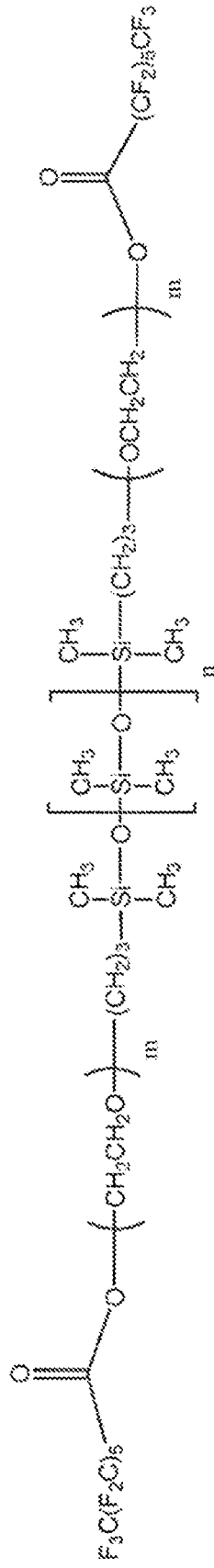
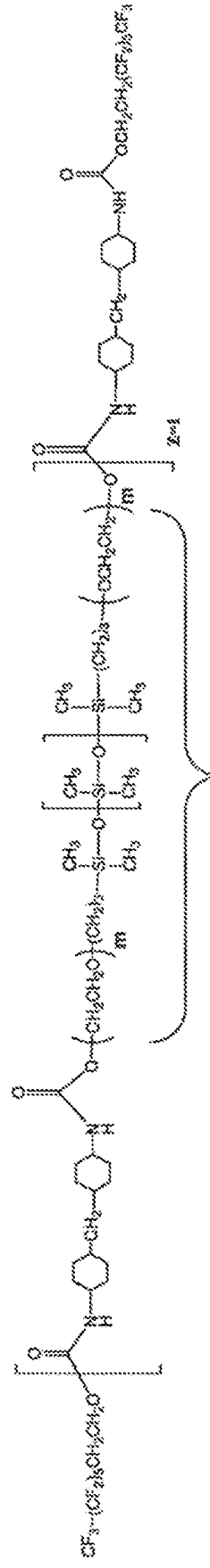


FIG. 21B

Compuesto 28



Copolimero de bloques de polidimetilsiloxano (EIO-PDMS-EIO), DMS-C13, m=1, MW = 1000

FIG. 22

Compuesto 29

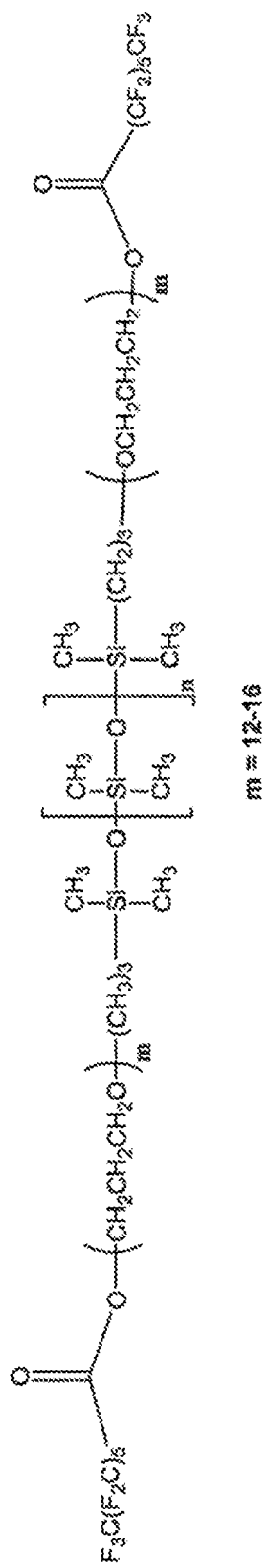


FIG. 23A

Compuesto 30

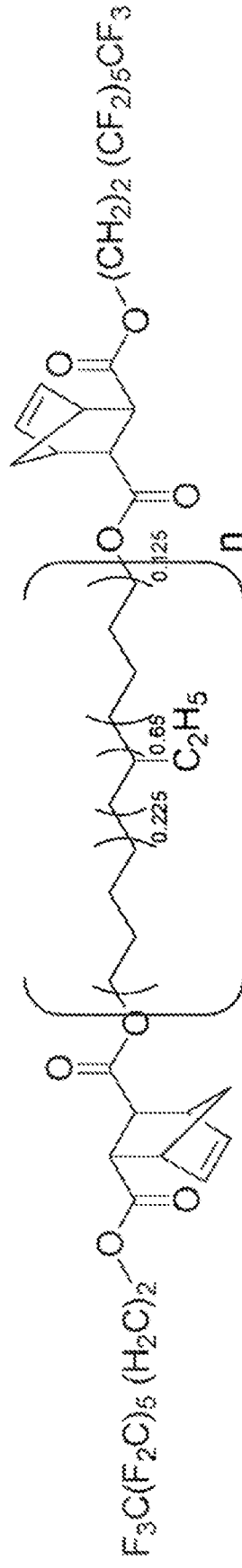


FIG. 23B

Compuesto 31

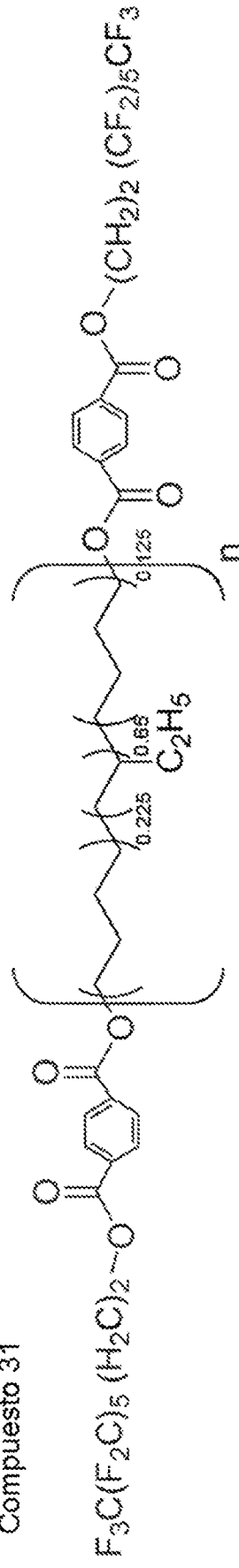


FIG. 24A

Compuesto 32

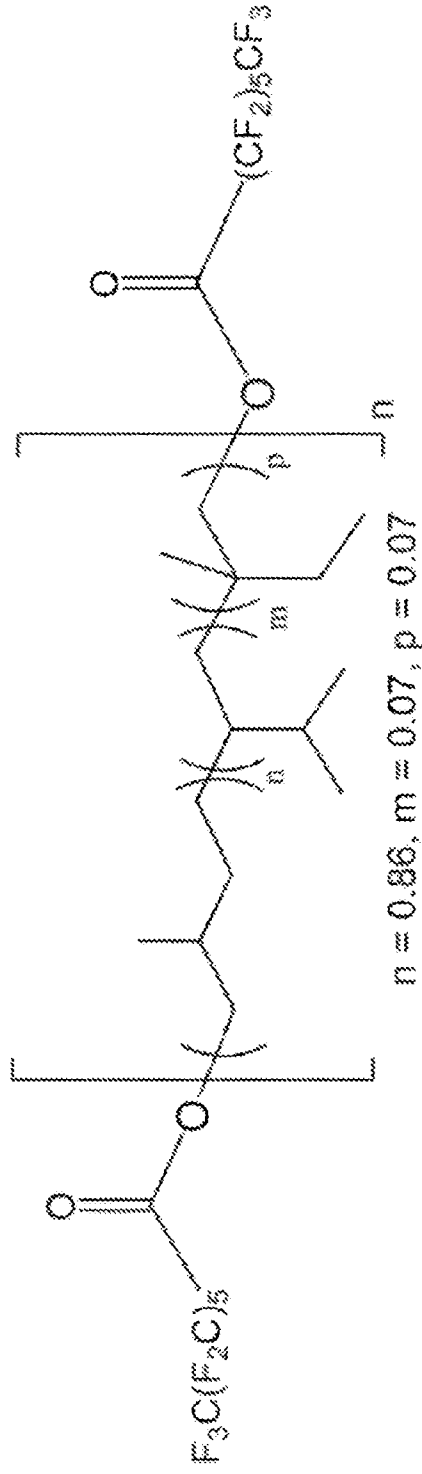


FIG. 24B

Compuesto 33

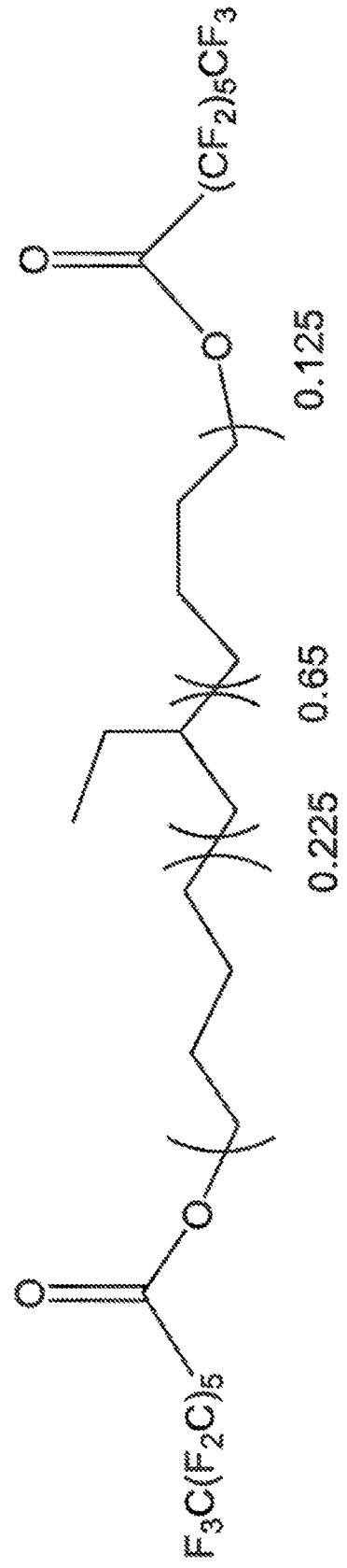


FIG. 25

Compuesto 34

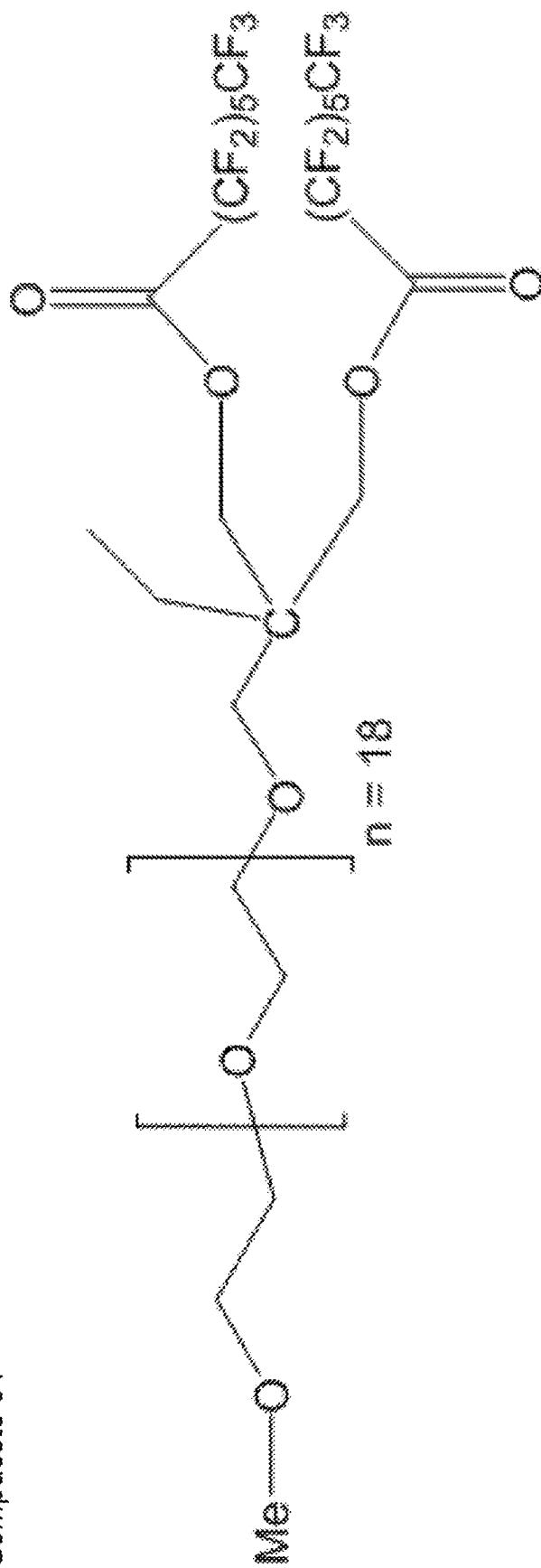


FIG. 26

Compuesto 35

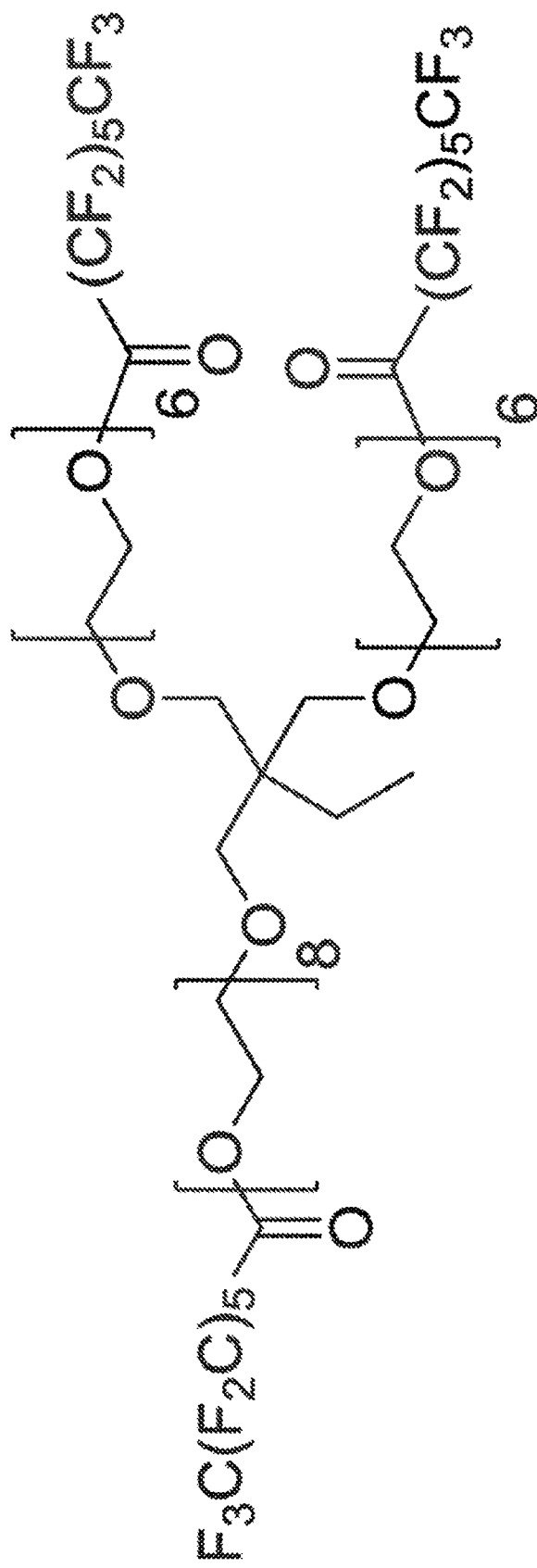


FIG. 27

Compuesto 36

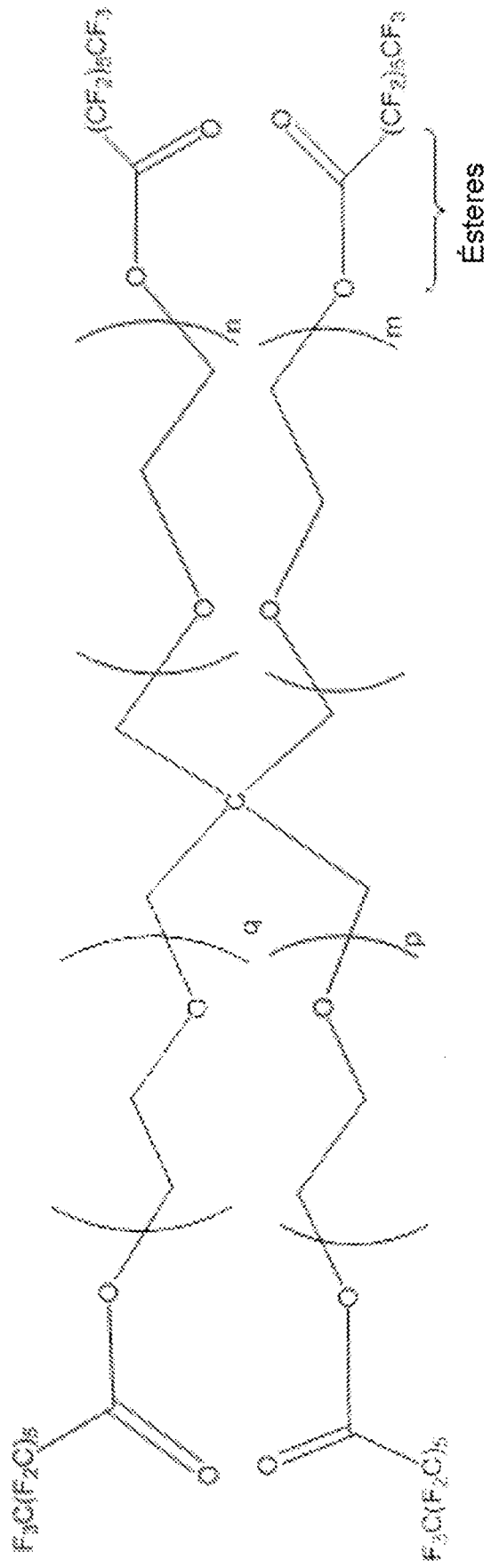


FIG. 29

Compuesto 39

PM del diol = 8000 Da, PEG = 80%, PPG = 20%

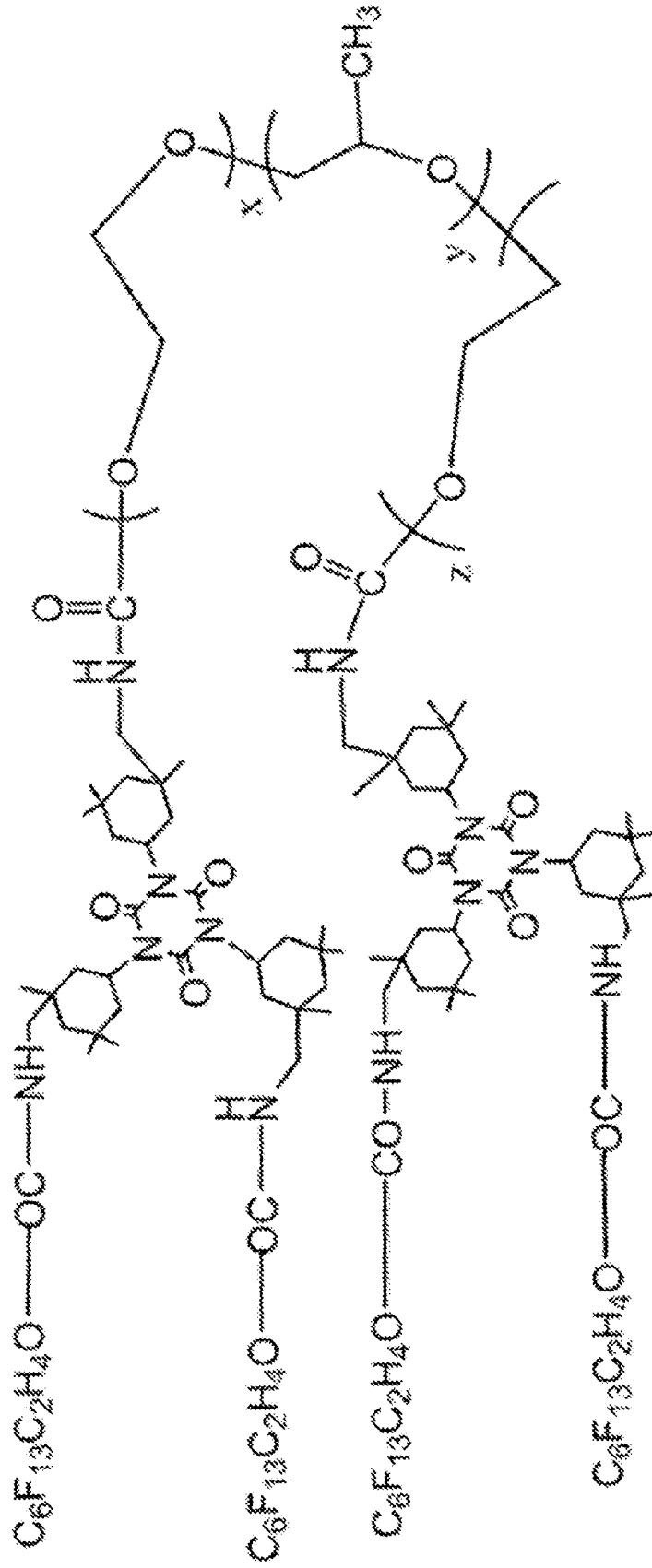


FIG. 30

Compuesto 40

PM del diol = 8000 Da, PEG = 80%, PPG = 20%

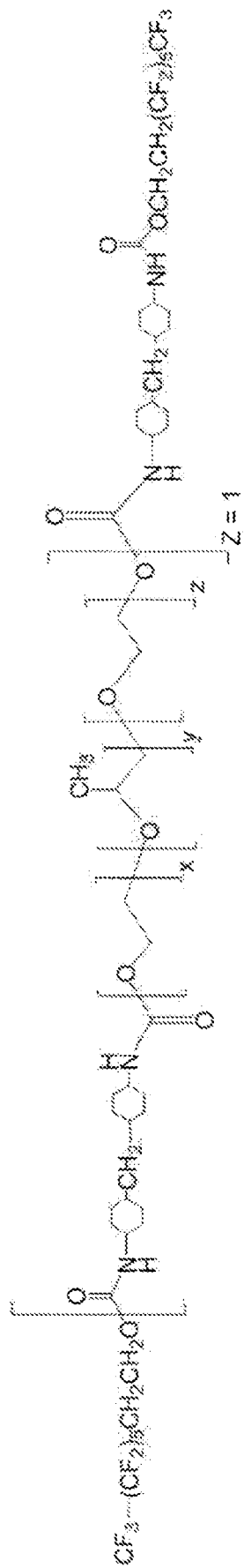


FIG. 31A

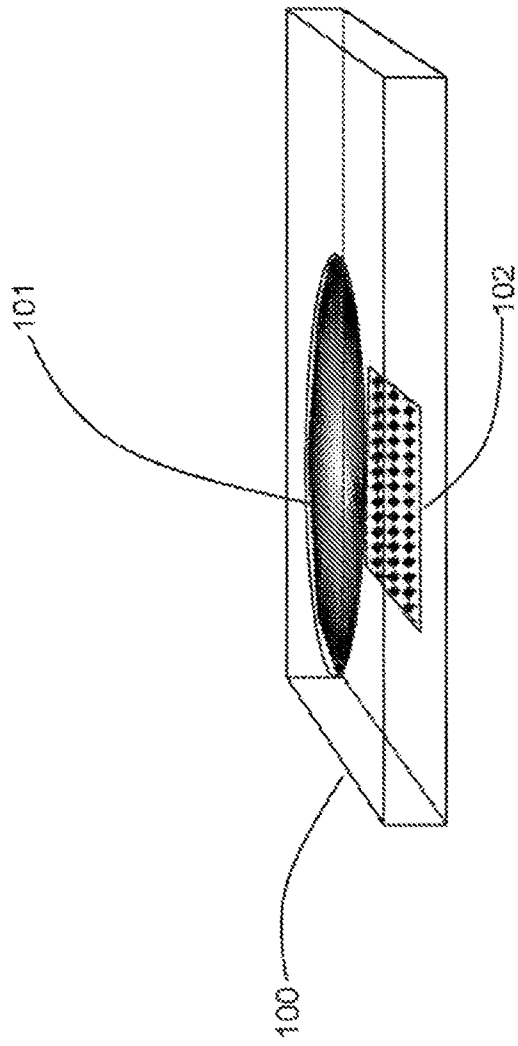


FIG. 31B

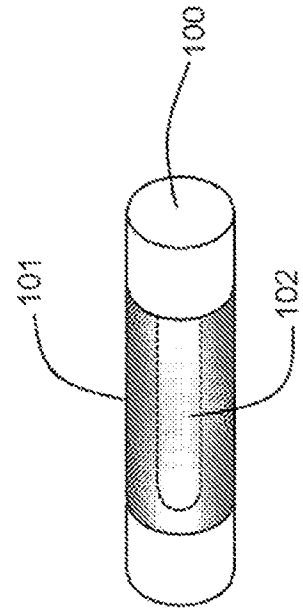


FIG. 32B

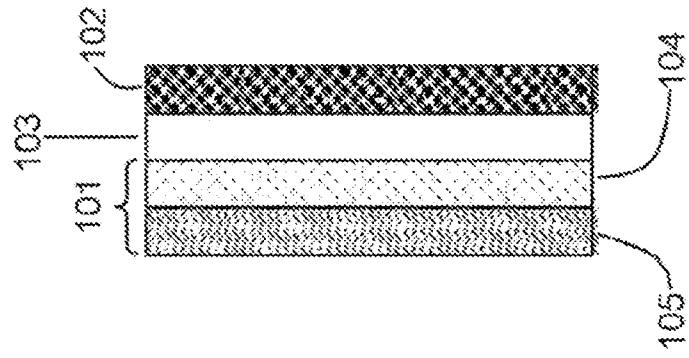


FIG. 32A

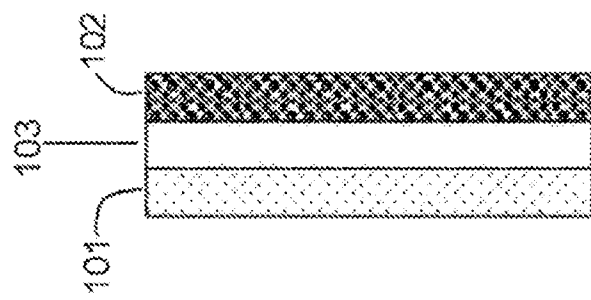


FIG. 33

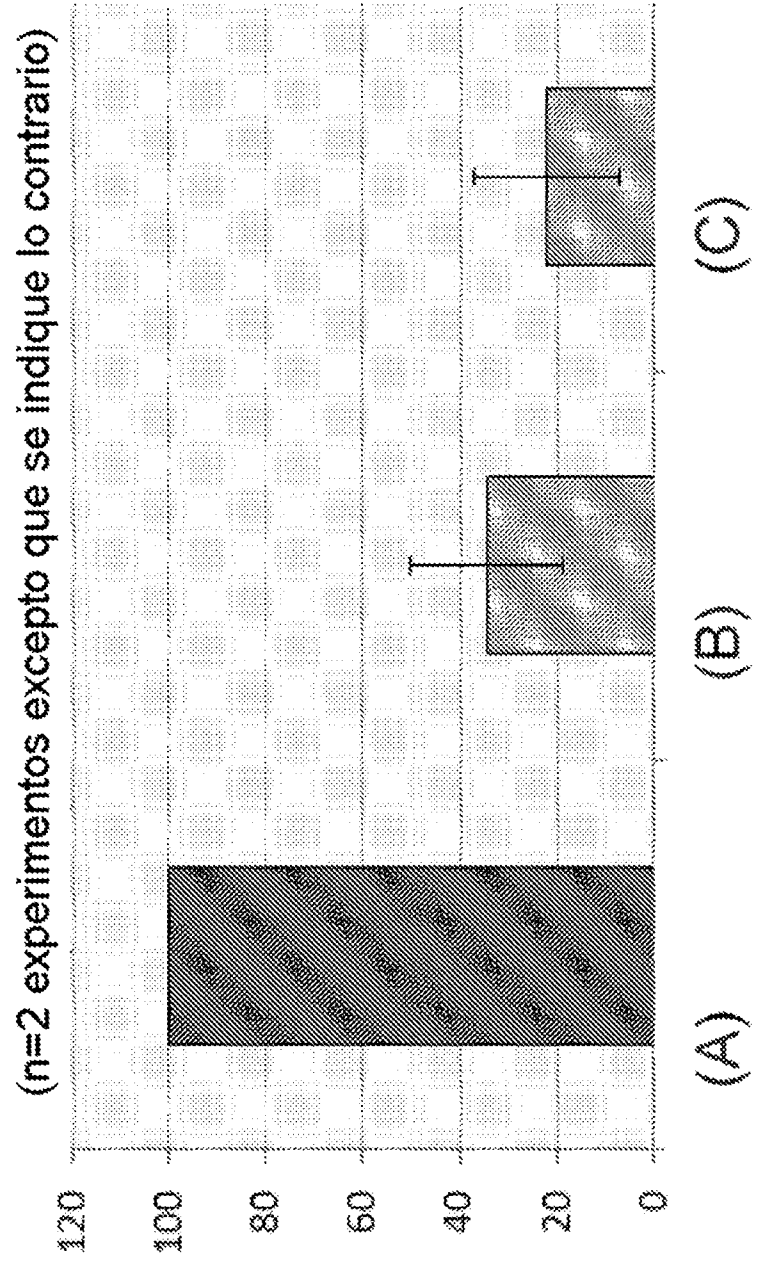


FIG. 34

