



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 179**

51 Int. Cl.:
A61K 31/74 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)
C08F 290/06 (2006.01)
C08G 63/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03769399 .1**
86 Fecha de presentación : **15.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1641471**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Redes poliméricas biocompatibles.**

30 Prioridad: **03.07.2003 EP 03077105**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **UNIVERSITEIT TWENTE**
Drienerlolaan 5
7522 NB Enschede, NL

72 Inventor/es: **Grijpma, Dirk, Wybe;**
Hou, Qingpu y
Feijen, Jan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 279 179 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

Redes poliméricas biocompatibles.

5 La presente invención se refiere a prepolímeros funcionalizados y a redes poliméricas biocompatibles, especialmente redes poliméricas biodegradables, que se pueden obtener por polimerización de dichos prepolímeros funcionalizados. Los prepolímeros funcionalizados y las redes poliméricas son adecuados para uso como un medicamento para, por ejemplo, los campos médicos de la ingeniería de tejidos y/o la administración de fármacos. La invención además se refiere a métodos para proporcionar dichos prepolímeros funcionalizados y dichas redes poliméricas.

10 Las redes poliméricas juegan un papel importante tanto en la medicina humana como en la medicina veterinaria y, especialmente, en los campos médicos de la ingeniería, reparación y/o regeneración de tejidos, y de la administración de fármacos.

15 Las redes poliméricas pueden usarse como soportes temporales y/o biocompatibles en los que pueden crecer y proliferar células y tejidos. Estas redes poliméricas están idealmente en forma de redes poliméricas elastoméricas resistentes a la fluencia.

20 La red de polimérica puede servir como soporte *in vivo* que proporciona, por ejemplo, un medio para desarrollo de células o tejidos que protege a las células o tejidos vulnerables frente a las fuerzas mecánicas en el cuerpo, una base para la adherencia de células o tejidos o un molde para dar la forma final de los tejidos regenerados u obtenidos por ingeniería.

25 Estas redes poliméricas también pueden usarse *in vitro*, con lo que primero las células o tejidos se cultivan en un medio controlado tal como un incubador, y después se transforman en el cuerpo. Esta estrategia es especialmente adecuada para células o tejidos que sólo crecen en condiciones específicas, tales como pO₂, requisitos de nutrientes, factores de crecimiento o temperatura. Esta estrategia también permite al especialista en la técnica una manipulación relativamente fácil de las células o tejidos en crecimiento, por ejemplo, por ingeniería genética en comparación con el crecimiento de células o tejidos *in vivo*.

30 Además, las redes poliméricas, por ejemplo en forma de hidrogeles, pueden usarse para administrar una diversidad de compuestos terapéuticos, profilácticos y/o inmunogénicos al cuerpo o a tejidos diana específicos. Para esto, la red polimérica se carga con uno o más compuestos, que normalmente se liberan por difusión o por degradación de la red polimérica o por combinaciones de estas técnicas.

35 Un aspecto importante de las redes poliméricas es la biocompatibilidad de la red. La biocompatibilidad se determina por varios factores entre los que se encuentran las propiedades inmunogénicas de la red polimérica, las propiedades mecánicas de la red polimérica, la velocidad de degradación de la red polimérica y, lo que es muy importante, la toxicidad biológica de la red. La toxicidad biológica de una red polimérica predominantemente se determina por la toxicidad de los compuestos, los residuos, los productos de reacción y/o los productos de degradación y los métodos usados para la preparación.

40 En muchos casos, las redes poliméricas predominantemente comprenden prepolímeros funcionalizados polimerizados, también denominados reticulados, y la toxicidad de los prepolímeros funcionalizados o de sus productos de degradación, y la toxicidad introducida en la red, por ejemplo, por aditivos durante la preparación juega un papel importante en la toxicidad final de la red polimérica.

45 El término “prepolímeros”, como se usa en este documento, comprende polímeros y oligómeros lineales, ramificados o con forma de estrella. Se dispone de una amplia diversidad de prepolímeros para proporcionar redes poliméricas. Un prepolímero puede ser, por ejemplo, una proteína o complejo proteico, un polímero, un copolímero, un oligonucleótido, un sacárido, un oligosacárido, un polisacárido o combinaciones de los mismos.

50 Los ejemplos específicos de prepolímeros usados en la técnica incluyen poli(etilenglicol) (PEG), poli(carbonato de trimetileno), (poliTMC), poli(D,L-lactida) (PDDLA), poli(D-lactida) (PDLA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(etilenglicol-lactida), poli(etilenglicolcaprolactona), poli(etilenglicol-glicolida), PEG-b-PLA, copolímero tribloque de poli(D,L-3-metilglicolida)-PEG, poli(éter-anhídrido), copolímeros multibloque de PEG-PLAA o PLC, poli(éter-ésteres), elastómeros de poli(éster-uretano), elastómeros de poli(éster), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(fosfacenos), poli(sebacato de glicerol), almidón o combinaciones de los mismos.

60 La expresión “prepolímero funcionalizado”, como se usa en este documento, comprende un prepolímero derivatizado, consistiendo normalmente la derivatización en la unión del prepolímero a uno o más grupos funcionales tales como grupos (met)acrilato, estirilo, cumarina, fenilazida y fumarato. Estos prepolímeros funcionalizados permiten la polimerización en redes poliméricas. En la técnica, un prepolímero funcionalizado también se denomina macrómero.

65 El grado y la velocidad de polimerización, las propiedades de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) usados y las condiciones de reacción específicas proporcionan el control de las características de la red polimérica resultante. Para uso en medicina, son características deseables, por ejemplo, la resistencia a la fluencia, la integridad estructural, la velocidad de degradación o la forma, tal como un hidrogel o un elastómero.

ES 2 279 179 T3

Hasta ahora, las redes poliméricas de prepolímeros funcionalizados (macrómeros) han tenido un cierto grado de toxicidad indeseable. Como se ha indicado anteriormente, esta toxicidad puede deberse al prepolímero o sus productos de degradación, o a los métodos de preparación del prepolímero, el prepolímero funcionalizado y/o la red polimérica. Con respecto a los procesos de preparación, el grupo funcional usado para funcionalizar el prepolímero, el método específico de funcionalización y/o el método usado para la polimerización, por ejemplo, el uso de acrilatos, pueden contribuir a la toxicidad del producto final.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un prepolímero funcionalizado (macrómero) que pueda usarse para proporcionar redes poliméricas, siendo las redes poliméricas menos tóxicas en comparación con las redes poliméricas de acuerdo con la técnica anterior, o no tóxicas.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un prepolímero funcionalizado (macrómero) que se puede obtener por la reacción de un prepolímero que comprende al menos un grupo alcoholico, amina y/o sulfhidrilo con un ácido dicarbónico monoesterificado insaturado.

La degradación de un prepolímero funcionalizado (macrómero) con ácido dicarbónico monoesterificado insaturado produce la liberación de productos de degradación no tóxicos cuando se degrada el producto final, la red polimérica. Por lo tanto, los ácidos dicarbónicos monoesterificados insaturados son el grupo funcional elegido frente a otros grupos funcionales (tóxicos) y sus productos de degradación tales como grupos (met)acrilato, estirilo, cumarina y fenilazida.

Además, los ácidos dicarbónicos monoesterificados insaturados permiten la funcionalización del prepolímero en condiciones relativamente suaves. En general se requieren estas condiciones suaves ya que los prepolímeros adecuados para el uso en la red polimérica de acuerdo con la invención son susceptibles de degradación.

En la investigación que llevó a la presente invención, se descubrió que el uso de otros ácidos dicarbónicos tales como, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico produjo un color pardo intenso de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) indicativo de una degradación del prepolímero durante la funcionalización. Esto probablemente fue debido a la alta reactividad del cloruro de ácido carboxílico. Se obtuvieron resultados similares usando un ácido dicarbónico sin grupos adicionales.

Los inventores también descubrieron que, sorprendentemente, los prepolímeros funcionalizados con un ácido dicarbónico monoesterificado insaturado mostraban una mayor reactividad durante la formación de la red polimérica en comparación con prepolímeros funcionalizados con otros ácidos dicarbónicos.

Para permitir la reacción, por ejemplo, una reacción de éster, entre el ácido carbónico monoesterificado insaturado y el prepolímero, el prepolímero tiene que comprender un grupo reactivo tal como un grupo alcohol, amina y/o sulfhidrilo.

También está dentro del conocimiento del especialista en la técnica la determinación de una reacción y de las condiciones de reacción adecuadas para permitir la reacción entre el ácido dicarbónico monoesterificado insaturado y el prepolímero que da como resultado un prepolímero funcionalizado (macrómero). Por ejemplo, si el prepolímero comprende un grupo alcohol, la reacción elegida será una reacción de esterificación en condiciones apropiadas tales como el disolvente, la temperatura y el pH apropiados, etc.

Una red polimérica que comprende el prepolímero funcionalizado (macrómero) definido anteriormente se puede obtener por polimerización por radicales, donde el enlace insaturado del ácido carbónico monoesterificado insaturado se usa para unir los distintos macrómeros derivatizados en una red.

Como es preferible en relación con las características deseadas de la red polimérica controlar cuidadosamente la polimerización, es ventajoso usar polimerización por radicales con radiación ultravioleta (UV), opcionalmente en combinación con un fotoiniciador, polimerización por radicales térmica, o un inicio redox para la preparación de las redes poliméricas. Usando estos métodos, pueden controlarse especialmente la velocidad de polimerización y el grado de polimerización.

Además, como estos métodos de polimerización requieren condiciones de reacción relativamente suaves, estos métodos de polimerización permiten la polimerización *in vivo* de los macrómeros derivatizados, que es ventajosa cuando la red polimérica resultante se va a preparar sobre o en el cuerpo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el ácido dicarbónico monoesterificado insaturado está en un extremo del polímero, proporcionando de esta manera un prepolímero funcionalizado (macrómero) protegido terminalmente. Usando prepolímeros funcionalizados (macrómeros) protegidos terminalmente, puede controlarse adicionalmente la estructura resultante de las redes poliméricas y, de esta manera, sus características tales como la velocidad de degradación y/o difusión, y las propiedades mecánicas, ya que puede predecirse de antemano la forma en la que los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se unen durante la polimerización.

En una realización de la presente invención, el ácido dicarbónico monoesterificado insaturado es ácido fumárico monoesterificado. Los productos de degradación del ácido fumárico son menos o no tóxicos y biocompatibles y, por lo

tanto, son seguros de usar en redes poliméricas para la ingeniería de tejidos, la regeneración de tejidos, la reparación de tejidos y/o la administración de fármacos.

5 El ácido dicarbónico monoesterificado insaturado de acuerdo con la invención preferiblemente se obtiene por esterificación con un alcohol C₁-C₅, más preferiblemente un etanol. Estos compuestos presentan una solubilidad excelente, están disponibles en el mercado y proporcionan una reactividad excelente del grupo funcional durante la polimerización.

10 Teniendo en cuenta lo anterior, es muy ventajoso funcionalizar el prepolímero en un prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con la invención con monoetil éster de ácido fumárico.

15 De acuerdo con la presente invención puede usarse una gran diversidad de prepolímeros, tales como proteínas o complejos proteicos, polímeros, copolímeros, oligonucleótidos, azúcares, oligoazúcares, poliazúcares o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos de prepolímeros incluyen, pero sin limitación, poli(etilenglicol) (PEG), poli(carbonato de trimetileno), (poliTMC), poli(D,L-lactida) (PDLLA), poli(D-lactida) (PDLA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(etilenglicol-lactida), poli(etilenglicolcaprolactona), poli(etilenglicol-glicolida), PEG-b-PLA, copolímero tribloque de poli(D,L-3-metilglicolida)-PEG, poli(éter-anhídrido), copolímeros multibloque de PEG-PLLA o PCL, poli(éter ésteres), elastómeros de poli(éster-uretano), elastómeros de poli(éster), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(fosfacenos), poli(sebacato de glicerol) o almidón. Los prepolímeros preferidos a usar de acuerdo con la invención son poli(etilenglicol) (PEG), poli(carbonato de trimetileno) (TMC), poli(D,L-lactida), poli(ϵ -caprolactona) y/o poli(dioxanona).

25 De acuerdo con la invención, los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) pueden proporcionarse por un método que comprende la reacción, por ejemplo, una esterificación, de al menos un grupo alcoholico, amina y/o sulfhidrilo con un ácido dicarbónico monoesterificado insaturado. Las condiciones de reacción específicas usadas son conocidas comúnmente por el especialista en la técnica y pueden ponerse en práctica fácilmente sin experimentación indebida.

30 Por ejemplo, en caso de que se use monoetil éster de ácido fumárico, la reacción elegida será una reacción de esterificación.

35 La red polimérica de acuerdo con la invención puede proporcionarse por un método que comprende polimerización por radicales de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) caracterizados anteriormente. Por las razones ya proporcionadas, la polimerización por radicales preferiblemente es polimerización por radicales con radiación ultravioleta (UV), polimerización por radicales redox y/o polimerización por radicales térmica. Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) pueden estar en forma de un material fundido, solución y/o suspensión.

De acuerdo con una realización, un método para proporcionar una red polimérica de acuerdo con la invención comprende:

40 - disolución del prepolímero funcionalizado (macrómero) en un disolvente adecuado u obtención de un material fundido del prepolímero funcionalizado (macrómero); y

45 - radicación ultravioleta (UV), polimerización por radicales redox y/o tratamiento térmico del prepolímero funcionalizado (macrómero).

La disolución de prepolímero funcionalizado (macrómero) preferiblemente se realiza en un disolvente que se evapora a bajas temperaturas para que el disolvente pueda retirarse fácilmente después del procesamiento. Son ejemplos de estos disolventes cloroformo, diclorometano, THF y acetona.

50 Después de la disolución o fusión del prepolímero funcionalizado (macrómero), opcionalmente pueden usarse uno o más (foto)iniciadores para empezar la cascada de polimerización por radicales. Estos (foto)iniciadores pueden añadirse al prepolímero funcionalizado (macrómero) disuelto o al material fundido antes, durante o después de la disolución o fusión. Son ejemplos de (foto)iniciadores adecuados de acuerdo con la presente invención 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPA), peróxido y AIBN.

55 Si se usa una solución del prepolímero funcionalizado (macrómero), el disolvente opcionalmente puede evaporarse antes de la polimerización.

60 La solución resultante, película (obtenida tras la evaporación del disolvente o por refrigeración del material fundido) y/u otras estructuras, se expone a luz ultravioleta (UV) y/o calor para polimerizar los prepolímeros funcionalizados (macrómeros). Esta exposición se continúa hasta que se obtiene una red polimérica con las características deseadas.

65 La red polimérica de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para usarse como un medicamento. Este medicamento puede usarse para ingeniería de tejidos, para la regeneración de tejidos y/o para la administración de células o fármacos.

Un ejemplo del uso de la red polimérica de acuerdo con la invención para la ingeniería de tejidos es diseñar una red polimérica definiendo cavidades predeterminadas. Estas cavidades pueden obtenerse añadiendo a la mezcla del

prepolímero funcionalizado (macrómero) y el (foto)iniciador, partículas lixiviables tales como sales. Después de la polimerización, estas partículas se retiran por lixiviación dando como resultado una red polimérica con cavidades en la que el tamaño y la distribución de las cavidades se determina por el método de mezcla y polimerización y el tamaño de las partículas lixiviables. Después de obtener dicha red polimérica, pueden sembrarse preparaciones de células o tejidos en o sobre la red polimérica en condiciones adecuadas y dejarse crecer y/o desarrollar *in vivo* o *in vitro*.

Además, también es posible usar ventajosamente los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) como un medicamento tal cual. El prepolímero funcionalizado (macrómero) en solución, como un líquido, como una suspensión, como un gel o como un sólido, puede ponerse sobre o dentro del cuerpo. Posteriormente puede iniciarse la polimerización del prepolímero funcionalizado formando una red polimérica de acuerdo con la invención.

La red polimérica obtenida puede usarse, por ejemplo, como un soporte para la generación y/o reparación de tejidos o para la administración de compuestos en el cuerpo mezclando en la composición de prepolímero funcionalizado un compuesto terapéutico, inmunogénico o profiláctico, proporcionando de esta manera, por ejemplo, una matriz de liberación sostenida.

La invención se ilustrará adicionalmente en los siguientes ejemplos que no pretenden limitar las realizaciones de la presente invención, sino que se proporcionan sólo con fines ilustrativos. En los ejemplos, se hace referencia a las siguientes figuras.

Figuras

Figura 1. Espectro de ^1H -RMN de un prepolímero funcionalizado (macrómero) TMC/DLLA en CDCl_3 .

Figura 2. Propiedades térmicas de trioles de TMC/DLLA, prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y las redes resultantes en función del contenido de TMC en los oligómeros.

Figura 3. Comportamiento de transición de fase del diol 2000PEG50/PMTC50 lineal.

Figura 4. Gráficos de DSC de diol 2000PEG50/PMTC50, prepolímero funcionalizado (macrómero) y las redes resultantes (A) y de triol 1000OPEG/PMTC50, prepolímero funcionalizado (macrómero) y la red resultante (B).

Figura 5. Comportamiento de hinchamiento de las redes de PEG/PTMC resultantes en función de la temperatura.

Figura 6. Ruta de síntesis para un prepolímero de carbonato de trimetileno protegido terminalmente con fumarato de etilo de tres brazos.

Figura 7. Curva de recuperación de fluencia de redes de PTMC y TMC de alto peso molecular lineales (M_n $13,9 \times 10^3$) formadas por foto-reticulación UV (después de la extracción en etanol).

Figura 8. Soporte preparado a partir de la mezcla de prepolímero funcionalizado (macrómero)/sal por foto-reticulación (tamaño de partícula de sal: $250\text{-}425 \mu\text{m}$; concentración de sal: 75% en peso); A: M_n $4,5 \times 10^3$; B: M_n $9,4 \times 10^3$.

Ejemplos

Los valores indicados se expresan en sus unidades del SI correspondientes a menos que se indique otra cosa. Específicamente, los pesos moleculares medios en número (M_n) se expresan en unidades de 10^3 g/mol, a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

Síntesis de redes poliméricas biocompatibles por foto-reticulación UV

Introducción

A continuación se describe la síntesis de redes biocompatibles y especialmente biodegradables formadas por foto-reticulación de prepolímeros funcionalizados (macrómeros) protegidos terminalmente con fumarato de etilo. Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se obtuvieron por medio de la reacción de prepolímeros terminados en hidroxilo y monoetil éster de ácido fumárico en condiciones suaves. Se usaron prepolímeros (oligómeros) de (co)monómeros de D,L-lactida, carbonato de 1,3-trimetileno (TMC), ϵ -caprolactona (CL) y etilenglicol para la síntesis de estos prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y redes poliméricas. Las redes absorbibles se diseñan de manera que finalmente se conviertan en productos de degradación no tóxicos.

*Parte experimental**Materiales*

5 Se obtuvieron D,L-lactida y carbonato de 1,3-trimetileno (TMC) (1,3-dioxan-2-ona) en Purac, Países Bajos y Boehringer Ingelheim, Alemania, respectivamente. La D,L-lactida se purificó por recristalización en una atmósfera de N₂ en tolueno secado con sodio. La ε-caprolactona (CL, Acros Organics, Bélgica) se purificó por secado sobre CaH₂ y se destiló en una atmósfera de argón reducido. Se usó octoato estannoso (SnOct₂) como se recibió de Sigma, Estados Unidos. El glicerol (de calidad espectrofotométrica), el monoetil éster de ácido fumárico y la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) se adquirieron en Aldrich. La N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) se adquirió en Fluka. El diclorometano (Biosolve, Países Bajos) se secó sobre CaH₂ y se destiló. Como fotoiniciador se usó 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPA, Aldrich). El éter de petróleo (p.e. 40-60°C) se adquirió en Merck (Alemania). Los oligómeros de poli(etilenglicol) (M_n = 2,0x10³ y 4,0x10³ g/mol), la poli(ε-caprolactona) (M_n = 1,3x10³ y 2,0x10³ g/mol) se obtuvieron en Aldrich.

15 *Síntesis de prepolímeros funcionalizados (macrómeros) protegidos terminalmente con fumarato de etilo lineal y ramificado*

20 La síntesis de prepolímeros funcionalizados (macrómeros) protegidos terminalmente con fumarato de etilo de 3 brazos se realizó por esterificación de los dioles o trioles oligoméricos correspondientes con monoetil éster de ácido fumárico en presencia de DMAP y DCC a temperatura ambiente.

25 Los dioles de poli(etilenglicol) y poli(ε-caprolactona) están disponibles en el mercado. Los trioles de poli(carbonato de trimetileno-co-D,L-lactida) y poli(carbonato de trimetileno-co-ε-caprolactona) de tres brazos se sintetizan por polimerización de apertura de anillo de mezclas de TMC y DLLA o CL.

30 Una reacción típica se realizó como se indica a continuación. En una atmósfera de argón, se añadieron (co)monómeros, glicerol y 2x10⁻⁴ moles de octoato estannoso por mol de (co)monómero en un matraz de tres bocas con un agitador magnético. Los pesos moleculares de los trioles poliméricos se variaron ajustando la relación entre (co)monómero y glicerol. La reacción se realizó a 130°C con agitación durante 40 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano. El producto se purificó por precipitación en un exceso de éter de petróleo para retirar el monómero que no había reaccionado y se secó en un horno de vacío durante 2 días a temperatura ambiente.

35 Los macrómeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo se prepararon como se indica a continuación. Por ejemplo, se introdujo un triol oligomérico (carbonato de trimetileno-co-D,L-lactida) de tres brazos (0,001 mol) en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético. El triol oligomérico se secó por calentamiento a 110°C al vacío durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de diclorometano seco. El contenido del matraz de reacción se mantuvo en una atmósfera seca de argón a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después se añadieron 0,0036 moles de monoetil éster de ácido fumárico a la solución del triol. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de cloroformo que contenía DCC (0,0036 mol) y DMAP (0,0001 mol) mientras se agitaba vigorosamente. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 48 horas. Durante la reacción, se precipitó la diciclohexilurea (DCU) como un sólido blanco. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se precipitó en un exceso de éter de petróleo. El producto se recuperó por filtración y se secó en un horno de vacío durante 40 horas a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante.

Foto-reticulación de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros)

50 Se mezclaron prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y fotoiniciador en cloroformo, la mezcla se fundió y después de la evaporación del disolvente las películas transparentes resultantes se expusieron a luz UV (15 W, lámpara de tubo UV de 360 nm; Phillips, Países Bajos). La distancia entre la lámpara UV y la muestra fue de 10 cm. El tiempo de foto-reticulación se controló durante 3 horas. Después de la foto-reticulación, se midió el contenido de gel de las redes resultantes. El contenido de gel se definió como el porcentaje de la parte insoluble frente al peso total de la estructura irradiada antes de la extracción. La extracción se realizó en cloroformo a temperatura ambiente durante 24 horas.

$$\text{Contenido de gel} = w_1/w_2 \times 100\%$$

60 donde w₁ es el peso de la parte insoluble después de la extracción y w₂ el peso total de la estructura irradiada antes de la extracción.

Caracterización

65 Los prepolímeros (oligómeros) sintetizados y prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se caracterizaron con respecto a la conversión de monómeros y composición química por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de ¹H-RMN de 300 MHz (Varina Inova 300 MHz) se registraron usando soluciones de prepolímero (oligómero) o prepolímero funcionalizado (macrómero) en CDCl₃ (Sigma, Estados Unidos).

ES 2 279 179 T3

Las propiedades térmicas de los prepolímeros (oligómeros) y las redes poliméricas resultantes se evaluaron por calorimetría de exploración diferencial (DSC). Se analizaron muestras (5-15 mg) puestas en recipientes de acero inoxidable con un Perkin Elmer DSC-7 a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Todas las muestras se calentaron a 100°C. Las muestras después se inactivaron rápidamente (300°C/min) hasta -80°C y después de 5 min, se registró una segunda exploración. A menos que se indique otra cosa, los datos presentados se tomaron durante la segunda exploración de calentamiento. La temperatura de transición vítrea se tomó como el punto medio del cambio de la capacidad calorífica. Como patrones para la calibración de temperatura se usaron indio y galio.

Los pesos moleculares, las distribuciones de peso molecular y las viscosidades intrínsecas de los polímeros de triol y macrómeros se determinaron por cromatografía de exclusión molecular (GPC) usando una bomba Waters Modelo 510, un automuestreador HP-Ti Serie 1050, un Refractómetro Diferencial Waters Modelo 410 y un Detector Viscosímetro Viscotek H502 con columnas Waters Ultra-Styrigel de 10⁵-10⁴-10³-510 Å colocadas en serie. Como eluyente se usó cloroformo a un caudal de 1,5 ml min⁻¹. Para la calibración se usaron patrones de poliestireno restringidos. Se usaron concentraciones de muestra de aproximadamente 0,5% p/vol y un volumen de inyección de 30 µl. Todas las determinaciones se realizaron a 25°C.

Resultados

Síntesis de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo

Para sintetizar las redes poliméricas biocompatibles, y especialmente biodegradables, primero se prepararon prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo a partir de dioles de PEG y PCL lineales, y trioles de TMC-co-DLLA y TMC-co-CL con forma de estrella. Los dioles están disponibles en el mercado y se usan directamente, mientras que los trioles con forma de estrella se sintetizaron por polimerización de apertura de anillo del (co)monómero a 130°C usando glicerol como iniciador y octoato estannoso como catalizador. Las síntesis y las características de los trioles de TMC/DLLA y TMC/CL se ilustran en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Síntesis y características de trioles TMC/DLLA

| Código | Monómero TMC:DLLA (% en moles) | Conversión de TMC (%) | Conversión de DLLA (%) | Polímero TMC:DLLA (% en moles) | M _n | PDI | T _g (°C) | Aspecto a TA |
|--------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------|------|---------------------|--------------------------|
| 1 | 0:100 | - | 96,9 | 0:100 | 4,0 | 1,22 | 30,0 | frágil, sólido |
| 2 | 20:80 | 96,8 | 96,9 | 14:86 | 4,0 | 1,27 | 16,4 | vítreo, transparente |
| 3 | 40:60 | 96,5 | 99,6 | 31:69 | 3,8 | 1,38 | 4,9 | viscoso, transparente |
| 4 | 60:40 | 99,6 | 94,2 | 53:97 | 3,1 | 1,49 | -9,6 | viscoso, transparente |
| 5 | 80:20 | 97,9 | 96,3 | 76:24 | 3,3 | 1,63 | -21,2 | viscoso, transparente |

Tabla 2. Síntesis y características de trioles TMC/CL

| Código | Monómero TMC:CL (% en moles) | Conversión de TMC (%) | Conversión de CL (%) | Polímero TMC:CL (% en moles) | M_n | PDI | T_g (°C) | T_c (°C) | T_m (°C) | Aspecto a TA |
|--------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------|------|------------|------------|------------|-----------------|
| 1 | 20:80 | 100 | 100 | 20:80 | 4,0 | 1,77 | -63,0 | -35,1 | 16,0 30,3 | ceroso |
| 2 | 40:60 | 100 | 100 | 39:61 | 3,8 | 1,54 | -60,0 | - | - | viscoso |

ES 2 279 179 T3

Las conversiones de monómero TMC y DLLA o CL y la composición del copolímero resultante se determinaron a partir de los espectros de ¹H-RMN de los productos brutos. Los protones de α-metileno en los trioles oligoméricos se desplazaron a 4,18-4,26 ppm desde 4,44 ppm para los protones de α-metileno originales del carbonato de trimetileno. Los protones de α-metileno en los trioles oligoméricos se desplazaron a 1,39-1,63 ppm desde 1,65-1,67 ppm para los protones de α-metileno originales de D,L-lactida.

La conversión de monómeros para la polimerización se determinó usando las intensidades integrales de los picos monoméricos y oligoméricos correspondientes. De forma similar, también se determinaron las conversiones de TMC y CL durante la copolimerización, ya que las resonancias de α-metileno de CL monomérico (m, 2H, δ = 2,52-2,67 ppm) y polimérico (m, 2H, δ = 2,23-2,40 ppm) estaban separadas. En las condiciones de reacción aplicadas, la conversión del monómero fue casi completa.

El peso molecular del triol puede controlarse por la relación de alimentación de (co)monómeros y glicerol, como se confirma por los resultados de GPC. El peso molecular diseñado de todos estos trioles fue 3512 g/mol. La composición de los trioles (con diferente contenido molar de unidad de TMC) puede afinarse cambiando la relación de (co)monómeros. De esta manera se obtuvieron trioles oligoméricos de TMC/DLLA y TMC/CL con pesos moleculares y composiciones controladas.

La temperatura de transición vítrea de los trioles se reduce al aumentar el contenido de TMC en los trioles oligoméricos. Esto concuerda con los copolímeros de poli(TMC/DLLA) de alto peso molecular lineales. Los trioles oligoméricos variaron de un líquido viscoso a un sólido ceroso o frágil a temperatura ambiente dependiendo de su composición.

La funcionalización con fumarato de etilo de los dioles de PEG y PCL lineales y los trioles TMC/DLLA y TMC/CL con forma de estrella se realizó por medio de la reacción con monoetil éster de ácido fumárico a temperatura ambiente. La reacción se realizó en condiciones suaves usando DMAP como catalizador y DCC como agente de acoplamiento. La funcionalización se confirmó por el espectro de ¹H-RMN. En la Figura 1 se muestra un espectro típico de ¹H-RMN del prepolímero funcionalizado (macrómero) TMC/DLLA. Las propiedades térmicas de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) fueron similares a las de sus dioles o trioles precursores.

Foto-reticulación de los prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo

La foto-reticulación de los prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo se realizó usando un tubo UV con una longitud de onda de 360 nm. Las películas de prepolímero funcionalizado (macrómero) se prepararon a partir de su solución en cloroformo. En primer lugar, se estudió el efecto de la concentración de fotoiniciador y el tiempo de irradiación UV sobre el contenido de gel de las redes poliméricas resultantes. Se obtuvo el mayor contenido de gel cuando se aplicó 1% en peso de fotoiniciador y 3 horas de irradiación UV. Por lo tanto, todos los experimentos se realizaron en estas condiciones. Se usaron prepolímeros de PCL y PEG lineales y de TMC/DLLA y TMC/CL con forma de estrella terminados con grupos fumarato de etilo para la síntesis de redes biodegradables. Se obtuvieron contenidos de gel de las redes biodegradables resultantes que variaban de 67% a 96% para estos prepolímeros funcionalizados (macrómeros) lineales y con forma de estrella. Las características de las redes poliméricas obtenidas se resumen en las Tablas 3-5.

TABLA 3

Síntesis y características de macrómeros y redes de TMC/DLLA

| Código | Polímero TMC: DLLA (% en moles) | M _n | PDI | Rendimiento (%) | T _g del macrómero (°C) | Aspecto a TA | Contenido de gel (%) | T _g de las redes (°C) |
|--------|---------------------------------------|----------------|------|--------------------|---|-----------------|-------------------------|--|
| 1 | 0:100 | 4,7 | 1,17 | 74,0 | 34,3 | quebradizo | 81,4 | 38,6 |
| 2 | 20:80 | 4,4 | 1,44 | 72,0 | 17,3 | vítreo | 77,8 | 23,0 |
| 3 | 40:60 | 4,2 | 1,39 | 74,0 | 7,0 | pegajoso | 75,8 | 14,0 |
| 4 | 60:40 | 2,9 | 1,49 | 68,2 | -8,7 | viscoso | 67,3 | 12,0 |
| 5 | 80:20 | 3,7 | 1,16 | 69,6 | -13,8 | viscoso | 72,6 | 1,4 |

Tabla 4. Síntesis y características de macrómeros y redes de TMC/CL

| Código | M_n | PDI | Rendimiento (%) | Aspecto a TA | T_g del macrómero (°C) | T_e (°C) | T_m (°C) | Contenido de gel (°C) | T_g de las redes (°C) | T_c de las redes (°C) | T_m de las redes (°C) |
|--------|-------|------|-----------------|--------------|--------------------------|------------|------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 4,8 | 1,54 | 71,2 | ceroso | -59,1 | -19,5 | 9,5, 29,2 | 86,1 | -49,7 | -13,8 | 28,6 |
| 2 | 4,0 | 1,72 | 69,3 | viscoso | -53,7 | - | - | 79,8 | -44,5 | - | - |

ES 2 279 179 T3

TABLA 5

Síntesis y características de macrómeros PCL y PEG y las redes resultantes

| | Rendimiento del macrómero (%) | T _g del macrómero CC) | T _m del macrómero CC) | Contenido de gel (%) |
|---------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| PCL2000 | 71,0 | -57,4 | 50,3 | 68,0 |
| PCL1250 | 66,0 | -57,5 | 42,0, 48,8 | 76,7 |
| PEG4000 | 73,0 | -37,4 | 53,6 | 96,2 |
| PEG2000 | 68,0 | -35,8 | 40,5 | 88,6 |

La Figura 2 muestra las propiedades térmicas de trioles TMC/DLLA, prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y las redes resultantes en función del contenido de TMC en los oligómeros. Puede verse que las temperaturas de transición vítrea de las redes poliméricas resultantes aumentaron en comparación con sus prepolímeros funcionalizados (macrómeros) correspondientes. En el caso de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) semicristalinos, las temperaturas de fusión de las redes finales se redujeron en comparación con sus macrómeros.

Como la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) puede controlarse fácilmente por variación de su composición, se proporciona la posibilidad de variar las propiedades térmicas de las redes poliméricas finales.

Conclusión

Se realizó una síntesis de redes por foto-reticulación de macrómeros de PEG protegido terminalmente con fumarato de etilo, PCL, poli(carbonato de trimetileno-co-D,L-lactida) y poli(carbonato de trimetileno-co-ε-caprolactona).

Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) lineales o con forma de estrella se prepararon por funcionalización con fumarato de etilo de prepolímeros con grupos hidroxilo terminales en condiciones suaves. Las redes biocompatibles, y especialmente biodegradables, están diseñadas para liberar únicamente productos de degradación no tóxicos.

Ejemplo 2

Hidrogeles de PEG/PTMC elastoméricos biocompatibles preparados por foto-reticulación UV

Introducción

Este ejemplo describe la síntesis de hidrogeles elastoméricos biocompatibles, y especialmente biodegradables, basados en carbonato de 1,3-trimetileno y poli(etilenglicol) por foto-reticulación UV. Para obtener dichos hidrogeles, se unieron grupos fumarato de etilo a los extremos de cadena de dioles o trioles de oligo(etilenglicol-co-carbonato de trimetileno).

Parte experimental

Materiales

Se obtuvo carbonato de 1,3-trimetileno (TMC) (1,3-dioxan-2-ona) en Boehringer Ingelheim, Alemania. El octoato estannoso (SnOct₂) se usó como se recibió de Sigma, Estados Unidos. El monoetil éster de ácido fumárico y la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) se adquirieron en Aldrich.

Se adquirió N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en Fluka. Se secó diclorometano (Biosolve, Países Bajos) sobre CaH₂ y se destiló. Se usó 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona ((DMSP, Aldrich) como fotoiniciador no tóxico. Se adquirió éter de petróleo (p.e. 40-60°C) en Merck (Alemania). Se obtuvo poli(etilenglicol) (PEG) (M_n = 2x10³ g/ml) en Fluka. Se adquirió poli(etilenglicol) ramificado (3-brazos, PM=10x10³ g/mol) en Shearwater Corporation.

Síntesis de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo lineales y ramificados

La síntesis de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo lineales y de 3 brazos se realizó por polimerización de apertura de anillo de carbonato de 1,3-trimetileno usando PEG lineal o ramificado como iniciador y octoato estannoso como catalizador, seguido de esterificación del diol o triol oligomérico correspondiente con monoetil éster de ácido fumárico en presencia de DMAP y DCC a temperatura ambiente.

ES 2 279 179 T3

Se realizó una reacción típica como se indica a continuación. En una atmósfera de argón, se añadieron poli(etilenglicol) lineal o ramificado, carbonato de 1,3-trimetileno y 2×10^{-4} moles de octoato estannoso por mol de monómero en un matraz de tres bocas. Los pesos moleculares de los dioles o trioles poliméricos se variaron ajustando la relación de monómero/poli(etilenglicol). La reacción se realizó a 130°C con agitación durante 40 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano. El producto se purificó por precipitación en un exceso de éter de petróleo para retirar el monómero que no había reaccionado. Los productos después se secaron en un horno de vacío durante 2 días a temperatura ambiente.

Los prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo se prepararon del siguiente modo. Se toma como ejemplo la funcionalización de trioles 10000PEG50PTMC50 ramificados. Se cargó un triol oligomérico PEG/PTMC de tres brazos (0,0001 mol) en un matraz de 50 ml de tres bocas equipado con un agitador magnético. El triol oligomérico se secó por calentamiento a 130°C al vacío durante 6 h. Después de enfriar a temperatura, se añadieron 30 ml de diclorometano seco. El contenido del matraz de reacción se mantuvo en una atmósfera de argón seco a temperatura ambiente con agitación. Después se añadieron 0,00036 moles de monoetil éster de ácido fumárico a la solución de triol. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de cloroformo que contenía DCC (0,00036 moles) y DMAP (0,00001 moles) con agitación vigorosa. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 48 h. Durante la reacción, se precipitó dicitclohexilurea (DCU) en forma de un sólido blanco. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se precipitó en un exceso de éter de petróleo. El producto se recuperó por filtración y se secó en un horno de vacío durante 40 h a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante.

Foto-reticulación de los Prepolímeros funcionalizados (macrómeros)

Se mezclaron el prepolímero funcionalizado (macrómero) y el fotoiniciador en cloroformo, la mezcla se fundió y, después de la evaporación del disolvente, las películas transparentes resultantes se expusieron a luz UV (15 W, lámpara de tubo UV de 360 nm; Phillips, Países Bajos). La distancia entre la lámpara de UV y la muestra era de 10 cm. El tiempo de foto-reticulación se controló durante 3 h. Después de la foto-reticulación, se midió el contenido de gel de las redes resultantes.

El contenido de gel se define como el porcentaje de parte insoluble frente al peso total de la estructura reticulada antes de la extracción. La extracción se realizó en cloroformo a temperatura ambiente durante 24 h.

$$\text{Contenido de gel} = w_1/w_2 \times 100\%$$

donde w_1 es el peso de la parte insoluble después de la extracción y w_2 el peso total de la estructura irradiada antes de la extracción.

Caracterización

Los prepolímeros sintetizados y los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se caracterizaron con respecto a la conversión de monómero y la composición química por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Se registraron los espectros de ^1H -RMN a 300 MHz (Varian Inova 300 MHz) usando soluciones de oligómero o macrómero en CDCl_3 (Sigma, Estados Unidos).

Las propiedades térmicas de los oligómeros, prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y redes poliméricas resultantes se evaluaron por calorimetría de exploración diferencial (DSC). Se pusieron muestras de 5-15 mg en recipientes inoxidables y se analizaron con un Perkin Elmer DSC-7 a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Todas las muestras se calentaron hasta 100°C. Después, las muestras se inactivaron rápidamente (300°C/min) hasta -80°C y después de 5 min se registró una segunda exploración. Salvo que se diga otra cosa, los datos presentados se recogieron durante la segunda exploración de calentamiento. La temperatura de transición vítrea se tomó como el punto medio del cambio de capacidad calorífica. Se usaron indio y galio como patrones para la calibración de la temperatura.

Ensayo de tracción

Se obtuvieron la resistencia a la tracción y el alargamiento a rotura de las redes poliméricas a temperatura ambiente usando un equipo de ensayo de tracción Zwick equipado con una celda de carga de 500 N a una velocidad de cruceta de 50 mm/min.

Resultados

Síntesis de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo

Para sintetizar las redes poliméricas biodegradables anfífilas, se prepararon prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo por polimerización de apertura de anillo de carbonato de 1,3-trimetileno a 130°C en presencia de PEG lineal o ramificado, y la posterior funcionalización del diol o triol resultante.

Las conversiones del TMC monomérico se determinaron a partir de los espectros de ^1H -RMN de los productos brutos. Los protones de α -metileno en el diol y triol oligomérico se desplazaron hasta 4,18-4,26 ppm desde 4,44 ppm para

ES 2 279 179 T3

los protones de α -metileno originales del carbonato de trimetileno. La conversión de monómero para la polimerización se determinó usando las intensidades integrales de los picos monoméricos y oligoméricos correspondientes.

En las condiciones de reacción aplicadas, casi se completó la conversión del monómero (99,8 y 97,2% iniciado con PEG 2000 lineal y PEG 10000 de 3 brazos, respectivamente).

La Tabla 6 muestra la síntesis y las características de diol/triol oligomérico de PEG/PTMC lineal y ramificado. Se observó que la composición química del diol o triol se correspondía perfectamente con la relación de alimentación. Esto se correlaciona con la elevada conversión de TMC durante la polimerización de apertura de anillo. El diol y triol oligoméricos eran sólidos cerosos a temperatura ambiente. El 2000PEG50PTMC50 lineal puede disolverse en agua, mientras que el 10000 PEG50PTMC50 ramificado es insoluble en agua. El comportamiento de transición de fase del diol 2000PEG50PTMC50 lineal se ilustra en la Figura 3. Cuando la concentración de la solución acuosa de diol alcanzó 30% en peso, formó un gel en el intervalo de temperaturas de 4-30°C. Después de aumentar la temperatura hasta 34°C, el gel comenzó a fluir. Un aumento adicional en la temperatura condujo a la precipitación del polímero.

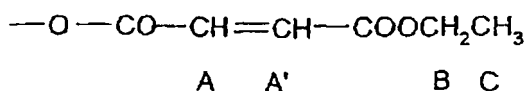
TABLA 6

Síntesis y características de diol/triol oligomérico PEG/PTMC lineal y ramificado

| PEG/PTMC | 2000PEG50PTMC50 Lineal | 10000PEG50PTMC50 Ramificado |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| Peso molecular de PEG | 2000 | 10000 |
| Relación de alimentación, PEG:TMC (peso) | 50:50 | 50:50 |
| Conversión de TMC (%) | 99,8 | 97,2 |
| Composición* PEG:PTMC (peso) | 50:50 | 52:48 |
| Solubilidad en agua | soluble | insoluble |
| T_g (°C) | -44,1 | -44,7 |
| T_c (°C) | -17,9 | -17,4 |
| T_n (°C) | 38,6 | 44,0 |
| *determinado por análisis de $^1\text{H-RMN}$ | | |

La funcionalización con fumarato de etilo del diol PEG/PTMC lineal y el triol PEG/PTMC con forma de estrella se realizó mediante la reacción con monoetil éster de ácido fumárico a temperatura ambiente. La reacción se realizó en condiciones suaves usando DMAP como catalizador y DCC como agente de acoplamiento.

Se obtuvieron rendimientos de más de 80% de los productos. El análisis de $^1\text{H-RMN}$ de los pre-polímeros funcionalizados (macrómeros) resultantes mostró resonancias a ??? 6,80-6,84 ppm (A, A'), 2H; 4,20-4,24 ppm (B), 2H; 1,25-1,29 ppm (C), 3H, respectivamente, confirmando la reacción de esterificación entre el grupo hidroxilo del diol o triol y el grupo carboxilo del monoetil éster de ácido fumárico. A, A', B, y C se definen en la siguiente molécula.



Las propiedades térmicas de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) fueron similares a las de su diol lineal o triol ramificado precursor, como se muestra en la Tabla 7 y en la Figura 4. El macrómero 2000PEG50PTMC50 lineal era soluble en agua. La solución de macrómero presenta un comportamiento de termosensibilidad similar al del diol 2000PEG50PTMC50 lineal. Aumentando la concentración del macrómero, aumentaron los puntos de enturbiamiento del macrómero lineal.

TABLA 7

Características de prepolímeros funcionalizados (macrómeros) de PEG/PTMC lineales y ramificados y las redes resultantes

| | 2000PEG50PTMC50 Lineal | | 10000PEG50PTMC50 Ramificado | |
|----------------------|------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| | macrómero | red | macrómero | red |
| Solubilidad en agua | soluble | insoluble | insoluble | insoluble |
| T _g (°C) | -43,3 | -38,8 | -43,4 | -42,5 |
| T _c (°C) | -16,0 | -7,2 | -20,4 | -17,8 |
| T _m (°C) | 37,9 | 40,5 | 46,8 | 44,9 |
| Contenido de gel (%) | - | 94,5 | - | 90,7 |

Foto-reticulación de los macrómeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo

La foto-reticulación de los prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo se realizó usando un tubo UV con una longitud de onda de 360 nm. Las películas de prepolímero funcionalizado (macrómero) se prepararon a partir de sus soluciones en cloroformo. En primer lugar se estudió el efecto de la concentración de fotoiniciador y el tiempo de irradiación UV sobre el contenido de gel de las redes poliméricas resultantes. El contenido de gel más elevado se obtuvo cuando la concentración de fotoiniciador era 1% en peso y el tiempo de irradiación UV era de 3 h. Todos los experimentos se realizaron en estas condiciones.

Los contenidos de gel de las redes biodegradables resultantes fueron 94,5 y 90,7% para los macrómeros lineal y con forma de estrella.

Las temperaturas de transición vítrea de las redes poliméricas resultantes aumentó en comparación con sus macrómeros correspondientes. En las redes resultantes, la temperatura de cristalización y la temperatura fusión cambiaron ligeramente (véase la Figura 4). La cristalinidad de las redes disminuyó en gran medida. Esto puede atribuirse a la inhibición de la cristalización en la reticulación.

El comportamiento de hinchamiento de las redes de PEG/PTMC resultantes en función de la temperatura se muestra en la Figura 5. Se observó que la capacidad de hinchamiento de las redes de 2000PEG50PTMC50 fue mucho menor que la de las redes de 10000PEG50PTMC50, aunque el porcentaje en peso del componente hidrófilo era comparable. Una cadena de PEG más larga en estas últimas redes puede producir una mayor captación de agua.

En las dos redes, la capacidad de hinchamiento disminuyó al aumentar la temperatura. Esto se debe a que las interacciones hidrófobas dominan cuando se aumenta temperatura. De este modo, para una estructura fija de las redes copoliméricas, la capacidad de hinchamiento puede controlarse con precisión por la temperatura.

Las propiedades mecánicas de las redes resultantes tanto en estado seco como en estado húmedo se muestran en la Tabla 8. Puede observarse que en los dos casos, el 10000PEG50PTMC50 ramificado era más flexible en comparación con las redes de 2000PEG50PTMC lineales, teniendo un módulo inferior y un alargamiento a rotura mucho mayor. En estado hidratado, las propiedades mecánicas de las redes reticuladas disminuyeron significativamente.

TABLA 8

Propiedades mecánicas de las redes de PEG/PTMC resultantes

| red | estado | Módulo E (MPa) | Resistencia a la tracción (MPa) | Alargamiento a rotura (%) |
|-----------------------------|--------|----------------|---------------------------------|---------------------------|
| 2000PEG50PTMC50 lineal | seco | 94,3 | 3,0 | 3,1 |
| 2000PEG50PTMC50 lineal | húmedo | 3,97 | 0,99 | 32,6 |
| 10000PEG50PTMC50 ramificado | seco | 66,1 | 14,0 | 47,4 |
| 10000PEG50PTMC50 ramificado | húmedo | 3,16 | 1,47 | 37,7 |

Conclusiones

Se han sintetizado hidrogeles elastoméricos biocompatibles, y especialmente biodegradables por foto-reticulación UV de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo. Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se prepararon por polimerización de apertura de anillo de carbonato de trimetileno usando poli(etilenglicol) lineal o ramificado como iniciador y octoato estannoso como catalizador, seguido de esterificación con monoetil éster de ácido fumárico en presencia de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilamino piridina (DMAP) a temperatura ambiente. Las redes poliméricas resultantes presentaron propiedades termosensibles y pueden usarse en los campos biomédicos.

Ejemplo 3

Redes elastoméricas de poli(carbonato de trimetileno) biodegradables resistentes a la fluencia por foto-reticulación UV

Introducción

Este ejemplo describe la síntesis de redes elastoméricas biocompatibles, y especialmente biodegradables, formadas por foto-reticulación de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo que contienen carbonato de trimetileno.

Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se obtuvieron mediante la reacción de prepolímeros de carbonato de trimetileno con grupos hidroxilo terminales y monoetil éster de ácido fumárico en condiciones suaves.

Parte experimental

Materiales

Se obtuvo carbonato de 1,3-trimetileno (TMC) (1,3-dioxan-2-ona) de Boehringer Ingelheim, Alemania. Se usó octoato estannoso (SnOct)₂ según se recibió de Sigma, Estados Unidos. Se adquirieron glicerol (calidad espectrofotométrica), monoetil éster de ácido fumárico y 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) en Aldrich. Se adquirió N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en Fluka. Se secó diclorometano (Biosolve, Países Bajos) sobre CaH₂ y se destiló. Se usó 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPA) (Aldrich) como fotoiniciador no tóxico. Se adquirió éter de petróleo (p.e. 40-60°C) en Merck (Alemania). Se usó PTMC de alto peso molecular lineal (M_n=300.000 g/mol, M_w=530.000 g/mol, T_g= -13,9°C) como control.

Síntesis de prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo de 3 brazos

La síntesis de los prepolímeros de carbonato de trimetileno protegidos terminalmente con fumarato de etilo de tres brazos incluye dos etapas: preparación de oligómeros de carbonato de trimetileno con grupos hidroxilo terminales de 3 brazos por polimerización de apertura de anillo y funcionalización de los oligómeros por la reacción con monoetilen éster de ácido fumárico, como se representa en la Figura 6.

Se sintetizaron trioles poliméricos de tres brazos por polimerización de apertura de anillo de TMC. Se realizó una reacción típica del siguiente modo. En una atmósfera de argón, se añadieron carbonato de 1,3-trimetileno, glicerol y 2×10^{-4} moles de octoato estannoso por mol de monómero en un matraz de tres bocas equipado con un agitador magnético. Los pesos moleculares de los trioles poliméricos se variaron ajustando la relación de monómero/glicerol.

La reacción se realizó a 130°C con agitación durante 40 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano. El producto se purificó por precipitación en un exceso de éter de petróleo para retirar el monómero sin reaccionar y se secó en un horno de vacío durante 2 días a temperatura ambiente.

Se prepararon prepolímeros funcionalizados (macrómeros) protegidos terminalmente con fumarato de etilo de tres brazos mediante la reacción de trioles poliméricos de 3 brazos con monoetil éster de ácido fumárico en presencia de DCC y DMAP a temperatura ambiente. El procedimiento para la funcionalización de los trioles es del siguiente modo: se cargó triol oligomérico de carbonato de trimetileno de tres brazos (M_n 6000, 0,001 mol) en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético. El triol oligomérico se secó por calentamiento a 120°C al vacío durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de diclorometano seco. El contenido del matraz de reacción se mantuvo en una atmósfera de argón seco a temperatura ambiente con agitación. Después se añadieron 0,0036 moles de monoetil éster de ácido fumárico a la solución de triol. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos antes de añadir DCC (0,0036 mol) y DMAP (0,0001 mol) con agitación vigorosa. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 48 h. Durante la reacción, se precipitó diciclohexilurea (DCU) en forma de un sólido blanco. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se precipitó en un exceso de éter de petróleo. El producto se recuperó por filtración y se secó en un horno de vacío durante 40 h a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante.

ES 2 279 179 T3

Foto-reticulación de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros)

Se mezclaron prepolímero funcionalizado (macrómero) y fotoiniciador en cloroformo, la mezcla se fundió y, después de la evaporación del disolvente, las películas transparentes resultantes se expusieron a luz UV (15 W, lámpara de tubo UV de 360 nm; Phillips, Holanda). La distancia entre la lámpara UV y la muestra era de 10 cm. Se controló el tiempo de foto-reticulación durante 3 h. Después de la foto-reticulación, se midió el contenido de gel de las redes resultantes. El contenido de gel se definió como el porcentaje de la parte insoluble frente al peso total de la estructura irradiada antes de la extracción. La extracción se realizó en cloroformo a temperatura ambiente durante 24 h.

Contenido de gel = $w_1/w_2 \times 100\%$

donde w_1 es el peso de la parte insoluble después de la extracción y w_2 el peso total de la estructura irradiada antes de la extracción.

También se midieron las propiedades de hinchamiento de las redes en cloroformo y etanol, después de sumergir las muestras en el disolvente durante 24 h.

Estructuras porosas preparadas a partir de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) por foto-reticulación en presencia de partículas de sal

Se prepararon estructuras porosas a partir de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) por foto-reticulación en presencia de partículas de sal lixiviables (250-425 μm). Se premezclaron prepolímero funcionalizado (macrómero), sal y fotoiniciador en cloroformo. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se sometió a irradiación UV con una longitud de onda de 360 nm durante 3 h. Los compuestos de red reticulada se pusieron en agua desmineralizada agitada suavemente durante un periodo de 4-5 días para lixiviar la sal. Después del secado, se obtuvieron estructuras porosas.

Caracterización

Los prepolímeros sintetizados (oligómeros) y prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se caracterizaron con respecto a la conversión de monómero y la composición química por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Se registraron los espectros de ^1H -RMN a 300 MHz (Varian Inova 300 MHz) usando soluciones de prepolímero o prepolímero funcionalizado (macrómero) en CDCl_3 (Sigma, USA) con tetrametil silano (TMS) como referencia interna.

Se evaluaron las propiedades térmicas de los prepolímeros (oligómeros), prepolímeros funcionalizados (macrómeros) y las redes poliméricas resultantes por calorimetría de exploración diferencial (DSC). Se pusieron muestras de 5-15 mg en recipientes inoxidables y se analizaron con un Perkin Elmer DSC-7 a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Todas las muestras se calentaron a 100°C . Las muestras después se inactivaron rápidamente ($300^\circ\text{C}/\text{min}$) hasta -80°C y después de 5 minutos se registró una segunda exploración. Salvo que se diga otra cosa, los datos presentados se recogieron durante la segunda exploración de calentamiento.

La temperatura de transición vítrea se tomó como el punto medio del cambio de la capacidad calorífica. Se usaron indio y galio como patrones para el calibrado de la temperatura.

Los pesos moleculares, distribuciones de peso molecular y viscosidades intrínsecas de los polímeros de triol y prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se determinaron por cromatografía de exclusión molecular (GPC) usando una bomba Waters Modelo 510, un automuestreador HP-Ti Serie 1050, un refractómetro diferencial Waters Modelo 410 y un detector viscosímetro Viscotek H502 con columnas Waters Ultra-Styrigel de 10^5 - 10^4 - 10^3 -510 Å colocadas en serie. Se usó cloroformo como eluyente a un caudal de $1,5 \text{ ml min}^{-1}$. Se usaron patrones de poliestireno restringidos para la calibración. Se usaron concentraciones de muestra de aproximadamente 0,5% en peso/vol y un volumen de inyección de 30 μl . Todas las determinaciones se realizaron a 25°C .

Ensayo de tracción

La resistencia a tracción y alargamiento a rotura de las redes poliméricas se obtuvieron a temperatura ambiente usando un equipo de ensayo de tracción Zwick equipado con una celda de carga de 10 N a una velocidad de cruceta de 50 mm/min. Se calculó la velocidad de fluencia a partir de la curva de tensión-tiempo cuando se cargaron las muestras a tensión convencional (tensión de fluencia de 10%).

Ensayo cíclico de tracción

Se realizó un ensayo cíclico de tracción a temperatura ambiente. Se tiró de las muestras (50 mm de longitud, 5 mm de anchura y 0,1 mm de grosor) a una tensión de 50% a una velocidad de 50 mm/min, y después se retiró la carga. Los ciclos posteriores comenzaron y finalizaron en los mismos puntos que el primer ciclo. Después de 20 ciclos, se dejó que las muestras se recuperaran durante 2h, antes de que se realizara el 21º ciclo. La deformación permanente se determinó en el inicio del 21º ciclo. Se usó PTMC de alto peso molecular lineal como control.

ES 2 279 179 T3

Ensayo de recuperación de fluencia

Se realizó un ensayo de fluencia de tipo estático con la aplicación de una carga correspondiente a una tensión de fluencia de 40% de los materiales, registrando la tensión como una función del tiempo a temperatura ambiente. Después de 34 h se retiró la carga y se volvió a medir la tensión como una función del tiempo. Como control también se usó PTMC de alto peso molecular lineal.

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se usó un microscopio electrónico de barrido Hitachi S800 para examinar la morfología de los soportes porosos. Las secciones transversales de los soportes se recubrieron con oro usando una cámara de deposición Sputter-Coater (Turbo Sputter Coater E6700, Reino Unido).

Resultados

Se sintetizaron cuatro trioles oligoméricos de TMC con diferentes pesos moleculares usando glicerol como reactivo de apertura de anillo y se muestran en la Tabla 9.

TABLA 9

Síntesis y características de trioles de TMC

| Código | M _n (teórico) | Conversión de TMC ^a (%) | M _n ^b | PDI ^b | Tg ^c (°C) | Aspecto a TA |
|--------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1 | 4,5 | 97,6 | 4,3 | 1,61 | -28,6 | viscoso, transparente |
| 2 | 6,0 | 98,2 | 5,6 | 1,53 | -25,1 | gomoso, transparente |
| 3 | 9,0 | 98,8 | 8,7 | 1,41 | -23,9 | gomoso, transparente |
| 4 | 15,0 | 98,7 | 13,0 | 1,28 | -20,7 | pegajoso, transparente |

^a) Calculado a partir de ¹H-RMN
^b) Determinado por análisis GPC con patrones de poliestireno calibrados
^c) Medido por DSC

La conversión de monómero se determinó por análisis ¹H-RMN de los productos de polimerización brutos. Los protones de α-metileno en los trioles oligoméricos se desplazaron hasta 4,18-4,26 ppm desde 4,44 ppm para los protones de α-metileno originales del carbonato de trimetileno. La conversión de monómero para la polimerización se determinó usando las intensidades integrales de estos dos picos. En las condiciones de reacción aplicadas, las conversiones del monómero estuvieron por encima de 97%.

El peso molecular (que variaba de 4,3x10³ a 13,0x10³) del triol puede controlarse variando la relación monómero/glicerol, como se confirma por los resultados de GPC. Se observó que el índice de polidispersidad se hizo ligeramente más pequeño con el aumento del peso molecular de los trioles. De esta manera, se obtuvieron trioles oligoméricos de TMC transparentes que variaban de líquidos viscosos a semi-sólidos pegajosos.

La temperatura de transición vítrea de los trioles aumentó de -28,6 a -20,7°C al aumentar el peso molecular de los trioles.

En la siguiente etapa, se realizó la síntesis del prepolímero funcionalizado (macrómero) por reacción de trioles oligoméricos de TMC con monoetil éster de ácido fumárico en presencia de DCC y DMAP a temperatura ambiente. La funcionalización se realizó en diclorometano en condiciones suaves y se obtuvieron rendimientos de más de 80% de los productos finales (Tabla 10).

ES 2 279 179 T3

TABLA 10

Pesos moleculares y aspecto de prepolímeros de TMC protegidos terminalmente con fumarato de etilo

| Código | M _n | PDI | Aspecto a TA | Rendimiento (%) |
|--------|----------------|------|--------------|-----------------|
| 1 | 4,5 | 1,69 | viscoso | 70,1 |
| 2 | 5,8 | 1,46 | viscoso | 75,8 |
| 3 | 9,4 | 1,19 | ceroso | 75,5 |
| 4 | 13,9 | 1,19 | sólido | 87,0 |

En la tabla 11 se muestra la atribución de picos de ¹H-RMN para trioles oligoméricos y macrómeros de TMC. Los espectros de ¹H-RMN confirmaron la reacción de esterificación entre el grupo carboxilo del monoetil éster de ácido fumárico y el grupo hidroxilo de los trioles oligoméricos de TMC.

TABLA 11

Asignaciones de ¹H-RMN

| Oligómero | | Desplazamientos químicos |
|------------------|--|--|
| Triol de TMC | $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array} \right]_n \text{H}$ <p style="text-align: center;">B A B</p> | A: 1,7-2,2 ppm, 2H; B: 3,9-4,2 ppm, 4H |
| Macrómero de TMC | $\text{---O---CO---CH=CH---COOCH}_2\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">A A' B C</p> | A, A': 6,80-6,84 ppm, 2H; B: 4,20-4,24 ppm, 2H; C: 1,25-1,29 ppm, 3H |

En los espectros IR se observó una banda de absorción media a 1648 cm⁻¹, que se relacionó con el tramo C=C del grupo fumarato de etilo, después de la funcionalización. Con el aumento del peso molecular, los macrómeros de TMC resultantes aparecen desde líquidos viscosos a cerosos o sólidos a temperatura ambiente. Las películas de prepolímero funcionalizado (macrómero) fundido en cloroformo eran transparentes.

Los prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo se reticularon por irradiación con luz UV a una longitud de onda de 360 nm.

La formación de las redes reticuladas se confirmó por los espectros IR y el contenido de gel de las redes. Después de la reticulación de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros), la absorción del doble enlace de los macrómeros a aproximadamente 1648 cm⁻¹ desapareció.

Se estudiaron los efectos de la concentración de fotoiniciador y el tiempo de irradiación UV sobre el contenido de gel de las redes resultantes. Se descubrió que podía obtenerse un mayor contenido de gel cuando se aplicaba 1% en peso de fotoiniciador y 3 h de tiempo de irradiación. Por lo tanto, todos los demás experimentos se realizaron en estas condiciones.

El contenido de gel de las redes resultantes y la proporción de hinchamiento de las redes en cloroformo y etanol se muestran en la Tabla 12.

ES 2 279 179 T3

TABLA 12

Contenido de gel y propiedades de hinchamiento de las redes poliméricas (360 nm, 3 h, DMPA como fotoiniciador, 1% en peso)

| Código | M _n | Contenido de gel (%) | Proporción de hinchamiento en cloroformo (%) | Proporción de hinchamiento en etanol (%) |
|--------|----------------|----------------------|--|--|
| 1 | 4,5 | 79,4 | 500 | 7 |
| 2 | 5,8 | 77,8 | 570 | 8 |
| 3 | 9,4 | 74,6 | 1150 | 13 |
| 4 | 13,9 | 73,9 | 1200 | 16 |

Puede observarse que al aumentar el peso molecular de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) originales, el contenido de gel de las redes resultantes disminuyó ligeramente en las mismas condiciones. También se descubrió que la proporción de hinchamiento de las redes resultantes aumentaba al aumentar el peso molecular de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) tanto en cloroformo como en etanol. Esto se debe a la mayor densidad de reticulación en las redes con menor longitud de cadena de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros).

La proporción de hinchamiento de las redes resultantes en cloroformo (500-1200%) es aproximadamente 70 veces mayor que en etanol (7-16%).

Las propiedades térmicas de los prepolímeros de TMC funcionalizados (macrómeros) y las redes resultantes se muestran en la Tabla 13.

TABLA 13

Propiedades térmicas de los macrómeros y las redes resultantes

| Macrómero | M _n | T _g del macrómero (°C) | T _g ¹ de la red (°C) | T _g ² de la red (°C) | T _g ³ de la red (°C) |
|---|----------------|-----------------------------------|--|--|--|
| 1 | 4,5 | -23,2 | -15,8 | -14,5 | -13,1 |
| 2 | 5,8 | -22,6 | -17,0 | -14,3 | -13,3 |
| 3 | 9,4 | -19,9 | -18,1 | -17,8 | -13,6 |
| 4 | 13,9 | -20,0 | -14,7 | -13,0 | -13,3 |
| ¹) antes de la extracción ²) después de la extracción en cloroformo ³) después de la extracción en etanol | | | | | |

Todos los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) de TMC eran amorfos. Puede verse que con el aumento del peso molecular de los macrómeros, la temperatura de transición vítrea aumentó ligeramente. La temperatura de transición vítrea de las redes resultantes aumentó aproximadamente 2-7°C en comparación con sus prepolímeros funcionalizados (macrómeros) correspondientes. Después de la extracción con cloroformo o etanol, las T_g aumentaron adicionalmente en aproximadamente 1-4°C.

La resistencia a la tracción y alargamiento a rotura de las redes aumentó con el peso molecular de los macrómeros. Cuando el peso molecular del macrómero aumentó hasta 13,9x10³ g/mol, la resistencia a la tracción y el alargamiento a rotura de las redes reticuladas aumento significativamente hasta 14,3 MPa y 750%, respectivamente (Tabla 14). Excepto el alargamiento a rotura de las redes preparadas a partir del macrómero con un peso molecular de 13,9x10³, las propiedades mecánicas mejoraron después de la extracción de las redes resultantes en etanol, como se muestra en la Tabla 14.

ES 2 279 179 T3

TABLA 14

Propiedades mecánicas de las redes de TMC formadas por foto-reticulación UV

| M _n del macrómero | Red ¹ | Módulo E (MPa) | Resistencia a la tracción R _m (MPa) | Alargamiento a rotura ε _{máx} (%) |
|------------------------------|------------------|----------------|--|--|
| 4,5 | AE | 1,2 | 1,0 | 100 |
| 4,5 | DE | 2,1 | 1,5 | 130 |
| 5,8 | AE | 1,1 | 1,6 | 230 |
| 5,8 | DE | 1,8 | 2,9 | 210 |
| 9,4 | AE | 1,0 | 1,8 | 370 |
| 9,4 | DE | 2,0 | 3,4 | 380 |
| 13,9 | AE | 1,8 | 14,3 | 750 |
| 13,9 | DE | 2,3 | 14,9 | 750 |

¹) AE: antes de la extracción; DE: después de la extracción

Los experimentos cíclicos de tracción demostraron que todas las redes de PTMC preparadas por foto-reticulación UV antes y después de la extracción en etanol eran muy elásticas, teniendo una deformación permanente de cero.

En las mismas condiciones experimentales, se observó una deformación permanente de 5% después de 20 ciclos de deformación consecutivos en el PTMC lineal de alto peso molecular.

En el PTMC lineal de alto peso molecular, se produce el flujo de segmentos de cadena con más probabilidad que en las redes reticuladas especialmente bajo tensión externa. En otras palabras, la foto-reticulación restringe el flujo de los segmentos de cadena en condiciones de carga y favorece la resistencia a la fluencia. También, se detectó cristalización inducida por tensión en PTMC lineal de alto peso molecular por DSC, mientras que en las redes de PTMC creadas por irradiación UV, no se observó cristalización inducida por tensión.

En la Figura 7 se muestra el resultado de un ensayo de recuperación de fluencia de tipo estático realizado a cargas que corresponden a una tensión de fluencia de 40% en función del tiempo. Puede observarse que las redes de PTMC muestran velocidades de fluencia mucho menores que las del PTMC lineal de alto peso molecular. Durante el periodo de carga de 34 h, la deformación plástica de las redes reticuladas aumentó con el tiempo únicamente en las primeras 2 h y después permaneció constante a una tensión de 30% durante el periodo restante. Aunque en el caso del PTMC lineal de alto peso molecular, la deformación plástica continúa con el tiempo hasta una tensión de aproximadamente 400%.

Lo más importante es que, después de retirar la carga, la cantidad de recuperación de las redes de PTMC es significativamente mayor que el homólogo lineal. Después de aproximadamente 2-3 h se observó una recuperación completa a su longitud original en las redes reticuladas, mientras aún permanecía aproximadamente 230% de tensión incluso después de 24 h para el PTMC lineal de alto peso molecular.

Por lo tanto, la resistencia a la fluencia de las redes de PTMC foto-reticuladas ha mejorado mucho en comparación con el PTMC lineal de alto peso molecular. Como sus temperaturas de transición vítrea eran comparables, la notable diferencia en el comportamiento de recuperación de fluencia puede deberse a sus diferentes estructuras. Debido a la presencia de un enmarañado físico de cadenas poliméricas, la temperatura de transición vítrea de PTMC lineal de alto peso molecular puede ser tan alta como la de las redes reticuladas. Sin embargo, en condiciones de carga continua, los segmentos de cadena en el primero fueron susceptibles al desenmarañado.

El flujo de segmentos de cadena en redes reticuladas químicamente estaba mucho más restringido en las mismas condiciones. Como resultado de ello, la resistencia a la fluencia de las redes reticuladas mejoró notablemente.

Pueden prepararse soportes porosos fácilmente a partir de estos prepolímeros protegidos terminalmente con fumarato de etilo por foto-reticulación UV en presencia de partículas de sal, seguido del lixiviado de las partículas de sal.

La Figura 8 muestra los soportes porosos preparados de esta manera. El contenido de sal inicial era 75% en peso y el tamaño de partículas de sal estaba en el intervalo de 250-425 μm. Se descubrió que la introducción de las partículas de sal en la mezcla no influía significativamente en el proceso de foto-reticulación UV de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros). La morfología de los poros resultante reflejaba la forma y tamaño de las partículas

ES 2 279 179 T3

de sal usadas. La porosidad estaba próxima al valor teórico. Por lo tanto, el tamaño de poros y la porosidad de las estructuras porosas resultantes puede controlarse bien variando el intervalo de tamaño de partículas de sal y la fracción en peso de sal en la mezcla, respectivamente.

5 Las propiedades mecánicas de los soportes porosos dependen de los materiales usados así como de su porosidad y de las estructuras de poros. Como las propiedades mecánicas de las redes de TMC preparadas por foto-reticulación dependen en gran medida del peso molecular de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros), las propiedades mecánicas de los soportes pueden ajustarse variando el peso molecular de los prepolímeros funcionalizados (macró-
10 meros), la porosidad del soporte o la morfología de los poros. Por lo tanto, esta técnica facilita la optimización de estructuras porosas que pueden usarse en la regeneración de tejidos o en campos de la medicina.

Conclusión

15 Se crearon redes parecidas a la goma biodegradables por foto-reticulación UV de prepolímeros de carbonato de trimetileno (oligómeros) protegidos terminalmente con fumarato de etilo de 3 brazos. Los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) se prepararon por polimerización de apertura de anillo de carbonato de trimetileno en presencia de glicerol como iniciador y octoato estannoso como catalizador, seguido de funcionalización con fumarato de etilo en condiciones suaves. Las redes resultantes eran muy elásticas y resistentes a la fluencia.

20 También se prepararon fácilmente estructuras porosas a partir de los prepolímeros funcionalizados (macrómeros) por foto-reticulación en presencia de partículas lixiviables de sal seguido del lixiviado de la sal. Las redes de elastómero resultantes son para uso en la ingeniería de tejidos blandos así como en otros campos biomédicos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Prepolímero funcionalizado (macrómero) que puede obtenerse por reacción de un prepolímero que comprende al menos un grupo alcohol, amina y/o sulfhidrilo, con un ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado.
2. Prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el prepolímero está protegido terminalmente con el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado.
- 10 3. Prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado es ácido fumárico mono-esterificado.
- 15 4. Prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado se esterifica con un alcohol alquílico C₁-C₅, preferiblemente un alcohol etílico.
- 20 5. Prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado es monoetil éster de ácido fumárico.
6. Prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el prepolímero se elige entre el grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(carbonato de trimetileno) (poliTMC), poli(D,L-lactida) (PDL-LA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(D-lactida) (PDLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(dioxanona) y combinaciones de los mismos.
- 25 7. Red polimérica que puede obtenerse por polimerización por radicales de un prepolímero funcionalizado (macrómero) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
8. Red polimérica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la polimerización por radicales es polimerización por radicales ultra-violeta (UV), polimerización por radicales redox y/o polimerización por radicales térmica.
- 30 9. Método para proporcionar un prepolímero funcionalizado (macrómero), que comprende hacer reaccionar un prepolímero que comprende al menos un grupo alcohol, amina y/o sulfhidrilo con un ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado.
- 35 10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el grupo alcohol, amina y/o sulfhidrilo está presente en el extremo del prepolímero.
11. Método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado es ácido fumárico mono-esterificado.
- 40 12. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado se esterifica con un alcohol alquílico C₁-C₅, preferiblemente un alcohol etílico.
- 45 13. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que el ácido dicarbónico mono-esterificado insaturado es monoetil éster de ácido fumárico.
- 50 14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que el prepolímero se elige entre el grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(carbonato de trimetileno) (poliTMC), poli(D,L-lactida) (PDLA), poli(L-lactida) (PLLA), poli(D-lactida) (PDLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(dioxanona) y combinaciones de los mismos.
- 55 15. Método para proporcionar una red polimérica que comprende polimerización por radicales de un prepolímero funcionalizado (macrómero) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
16. Método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la polimerización por radicales es polimerización por radicales ultravioleta (UV), polimerización por radicales redox y/o polimerización por radicales térmica.
17. Método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que comprende:
- disolver el prepolímero funcionalizado (macrómero) en un disolvente adecuado o proporcionar un fundido del prepolímero funcionalizado (macrómero); y
 - radiación ultravioleta (UV), redox y/o tratamiento térmico del prepolímero funcionalizado (macrómero).
- 65 18. Uso de una red polimérica como se ha definido en la reivindicación 7 o la reivindicación 8 como un medicamento.
19. Uso de un prepolímero funcionalizado (macrómero) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como un medicamento.

Fig. 1.

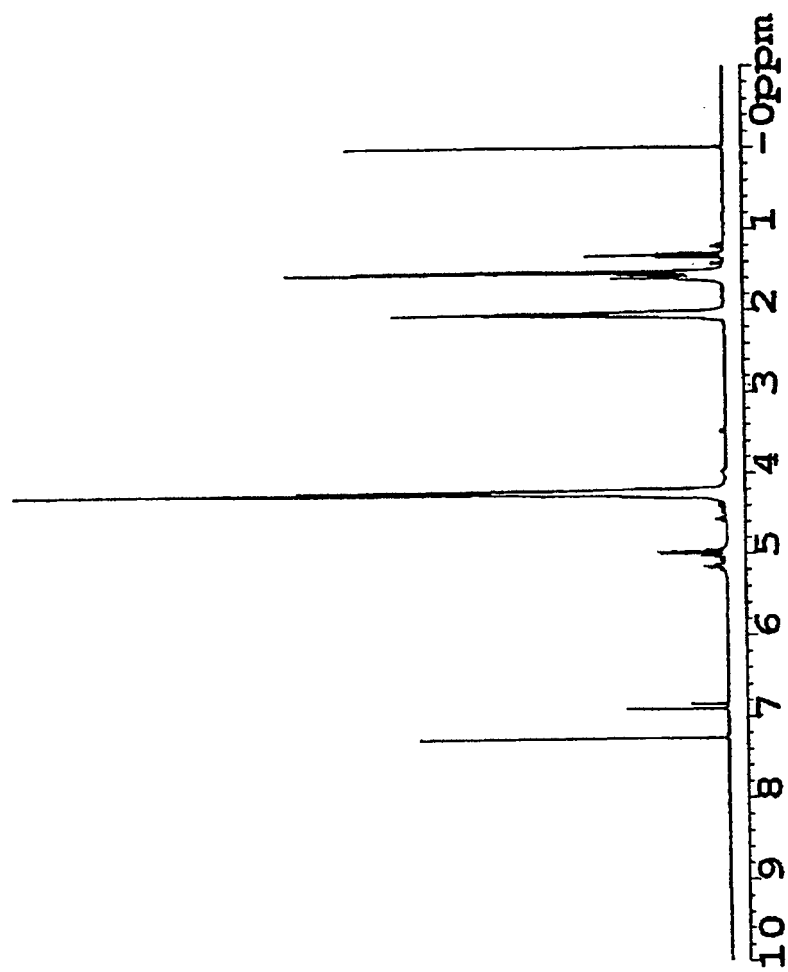


Fig. 2.

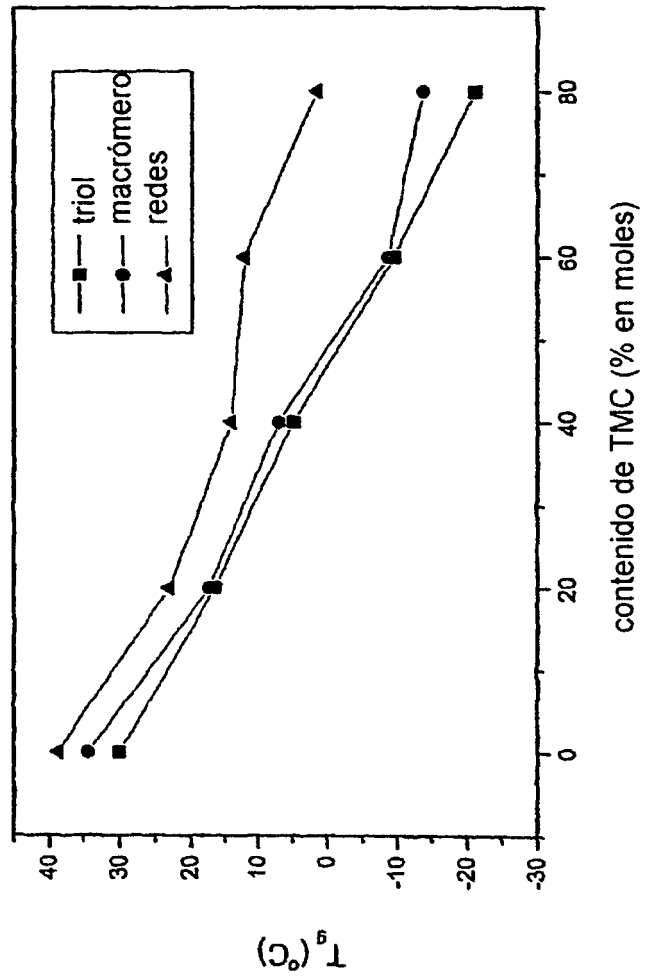


Fig 3

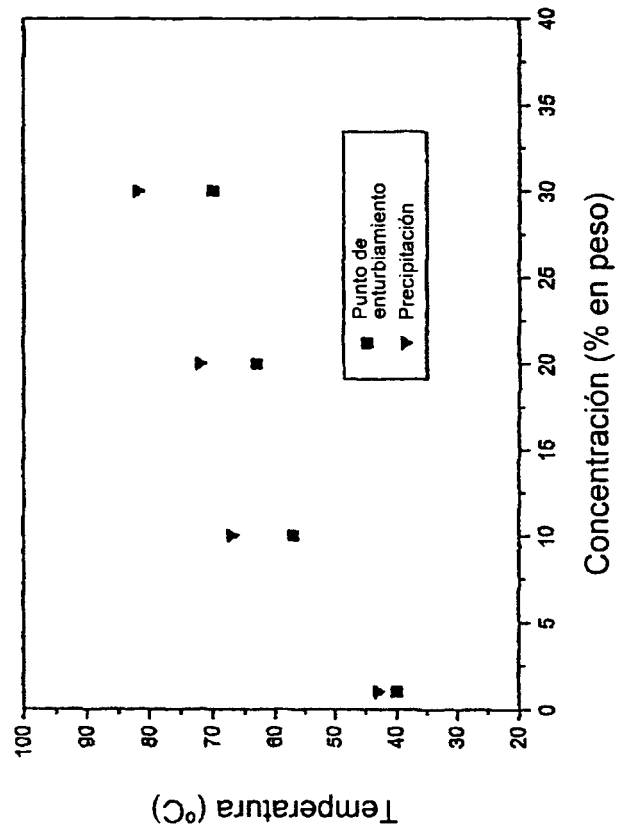


Fig. 4

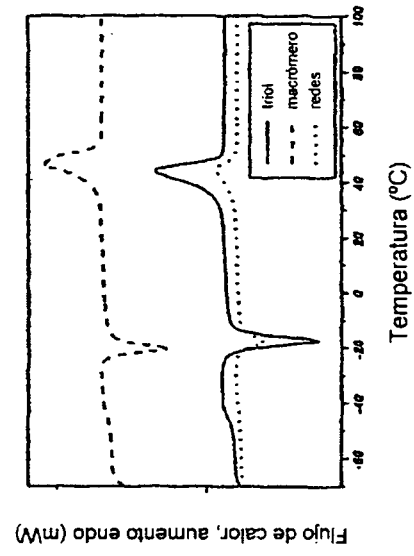
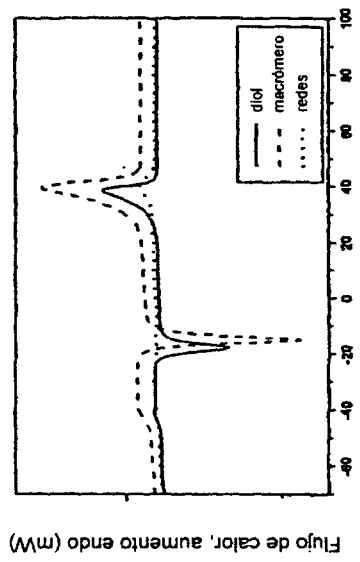


Fig. 5

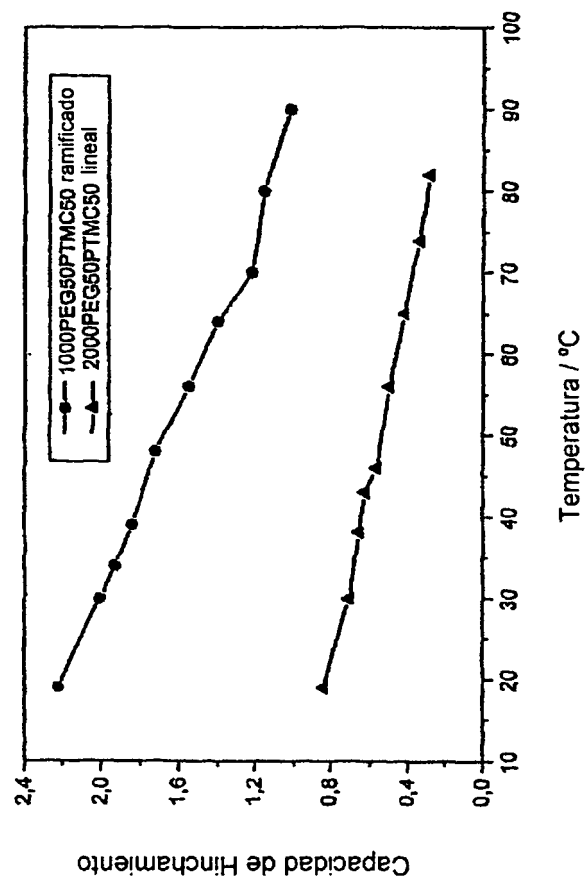


Fig. 6

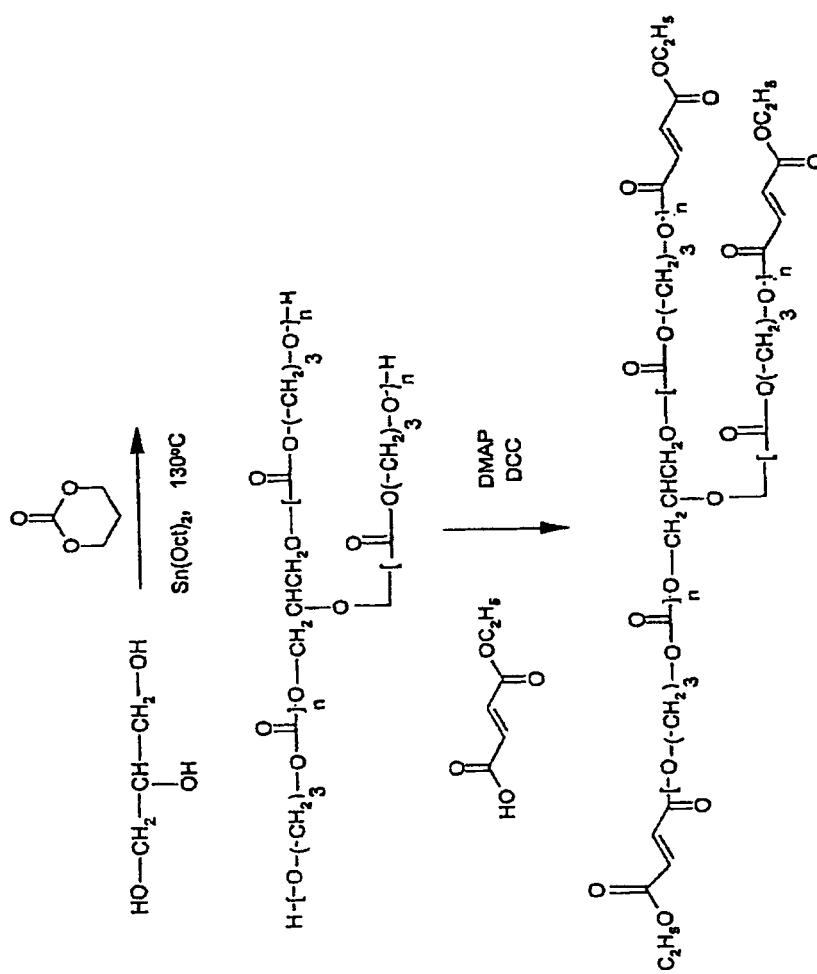


Fig. 7

