



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 583**

51 Int. Cl.:
C08L 101/02 (2006.01)
A61K 8/72 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06733083 .7**
96 Fecha de presentación : **03.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1907482**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Hidrogeles con enlaces de hidrógeno.**

30 Prioridad: **04.05.2005 EP 05103763**
11.05.2005 US 679649 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **SUPRAPOLIX B.V.**
Eutech-Park, Mmp 1.29, Horsten 1
5612 AX Eindhoven, NL

72 Inventor/es:
Hoorne-Van Gemert, Gaby, Maria, Leonarda;
Bosman, Anton, Willem;
Meijer, Egbert, Willem y
Janssen, Henricus, Marie

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 367 583 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

Hidrogeles con enlaces de hidrogeno

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a nuevos materiales de hidrogel que consisten en gelificantes acuosos comprendiendo polímeros hidrofílicos a los se unen de forma covalente unidades de enlaces de hidrógeno de modo que sean reticulados físicamente o de manera no covalente en una forma supramolecular reversible por enlaces de hidrógeno. Como los gelificantes acuosos introducidos son físicamente o de manera covalente no reticulados, los materiales de hidrogel se pueden procesar más fácilmente. Además, se puede controlar más fácilmente el ajuste adecuado de las propiedades de material de dicho hidrogel (por ejemplo resistencia mecánica o elasticidad, comportamiento de degradación).

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los hidrogeles se puede caracterizar por redes tridimensionales de cadenas de polímeros que se pueden deformar reversiblemente. Estos absorben solventes polares tales como el agua y se pueden usar por ejemplo en aplicaciones médicas incluyendo transplantes de huesos y adhesivos de tejido, en sistemas de administración de medicamentos, cosméticos, fármacos y en gestión del agua.

[0003] Los hidrogeles se pueden producir de forma reticulada o de forma no-reticulada. La reticulación proporciona generalmente viscosidades más altas debido a un aumento aparente o real del peso molecular y frecuentemente produce la formación de geles.

[0004] La reticulación se puede conseguir químicamente mediante la formación de enlaces covalentes, o físicamente mediante la formación, por ejemplo, de enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas. Obviamente, también puede conseguir la reticulación sea química como físicamente.

[0005] La reticulación química de polímeros hidrofílicos es un método general y a menudo aplicado para obtener hidrogeles. Con el fin de poder administrar o tratar estos geles, se disuelven prepolímeros en agua y se polimerizan después para obtener (in situ) la formación del hidrogel. Los procesos de hidrogelificación se basan frecuentemente en el uso de macromonómeros metacrílicos o acrílicos que no son los preferidos en aplicaciones (biomédicas), debido a su toxicidad inherente y a que normalmente requieren un iniciador auxiliar, potencialmente peligroso, para la polimerización. Por otra parte, los hidrogeles reticulados carecen de reversibilidad y se limitan en su comportamiento de degradación, ya que los poli(acrilatos) y poli(metacrilatos) no son biodegradables. Por ejemplo, la patente US 5:410.016 divulga hidrogeles basados en copolímeros de poli(etileno glicol) con poli(DL-lactido) conteniendo funciones de acrilato colgante reticulados in situ. WO 01/44307 divulga hidrogeles basados en alcohol polivinílico modificado con grupos de acrilato y metacrilato reticulados químicamente in situ. Por lo tanto, en ambas patentes un hidrogel reticulado irreversible se obtiene empezando por prepolímeros procesables de agua que contienen grupos reactivos.

[0006] Los hidrogeles basados en polímeros naturales, especialmente colágeno, son biocompatibles y principalmente térmicamente reversible (Mooney et al. Chem. Rev. 101, página 1869, 2001). No obstante, las propiedades mecánicas de estos geles son limitadas, y si las hay, son difícilmente ajustables. En particular, la resistencia mecánica en estos materiales es demasiado baja, y frecuentemente se requiere una modificación química adicional para que se vuelva más fuerte. No obstante, esto resulta en una biocompatibilidad reducida y una biodegradación reducida.

[0007] US 4.942.035 y US 5.548.035 revelan hidrogeles basados en copolímeros de bloque donde bloques hidrofílicos se alternan con bloques hidrofóbicos. Por ejemplo, US 4,942,035 divulga un copolímero tribloque que consiste en un bloque central de polietileno glicol rodeado por dos bloques de poliéster poli(D,L-láctido-co-glicólido) (proporción en peso de poliéster en PEG de al menos 1), que se preparó y mostró un comportamiento de gelificación en agua. Los hidrogeles son formados por separación de fases del bloque de poliéster hidrofóbico duro, y en consecuencia la cantidad relativa del polímero hidrofóbico necesita ser alta para contrarrestar la hidrofiliidad del bloque de polietileno glicol para garantizar el comportamiento de gelificación. Por lo que se limita el rango de propiedades mecánicas de estos geles - en ejemplos con respecto a la elasticidad - ya que estas propiedades son determinadas principalmente por el bloque duro.

[0008] WO99/07343 divulga hidrogeles térmicamente reversibles destinados a ser usados en aplicaciones de suministro de medicamentos basados en un bloque de polietileno glicolhidrofílico y bloques PLLA (ácido poli-L-láctico) hidrofóbicos. La gelificación se determina por la presencia de los bloques cristalinos duros formados por el PLLA. La presencia de los bloques de PLLA cristalinos limita de forma importante las propiedades mecánicas y la biodegradación de estos materiales.

[0009] US 6.818.018 divulga hidrogeles que se pueden formar en un mamífero in situ mediante un sistema comprendiendo

un primer polímero capaz de formar reticulados físicos y un segundo polímero capaz de formar reticulados químicos. El primer polímero se puede seleccionar a partir de un amplio grupo de materiales incluyendo ionómeros mientras que el segundo polímero se puede seleccionar a partir de prácticamente cualquier material que tenga grupos químicos capaces de formar enlaces covalentes.

5

[0010] US 5.883.211 divulga un hidrogel termo-reversible comprendiendo un copolímero no-reticulado basado en poli(acrilamida) conteniendo hasta seis monómeros diferentes con grupos N-sustituyentes de enlace de hidrógeno. El contenido relativo de estos monómeros con grupos N-sustituyentes de enlace de hidrógeno en el copolímero no-reticulado debe ser superior al 50% para exhibir un comportamiento de gelificación termo-reversible.

10

[0011] En general "química supramolecular" define la química de interacciones cooperativas, físicas o no covalentes, orientadas, múltiples (al menos dos). Por ejemplo, un "polímero supramolecular" es un mineral orgánico que tiene propiedades poliméricas - por ejemplo con respecto a su comportamiento reológico - debido a interacciones fuertes y específicas secundarias entre las diferentes moléculas. Estas interacciones supramoleculares físicas o no covalentes contribuyen sustancialmente a las propiedades del material obtenido.

15

[0012] Polímeros supramoleculares comprendiendo (macro)moléculas que soportan unidades de enlace de hidrógeno pueden tener propiedades de polímeros en masa y en solución, debido a los puentes de hidrógeno entre las moléculas. Sijbesma et al. (véase US 6:320.018 y Science, 278, 1601) han mostrado que en los casos en los que se usa una unidad de enlace (unidad 4H) de hidrógeno cuádruple autocomplementaria, las interacciones físicas entre las moléculas se vuelven tan fuertes que se puede preparar polímeros con propiedades de material ampliamente mejoradas.

20

[0013] Distintos polímeros telequímicos se han modificado con unidades 4H, como descrito por Folmer, B.J.B. et al., Adv. Mater. 2000, Vol. 12, 874, en Hirschberg et al., Macromolecules 1999, Vol. 32, 2696, y en WO 02/46260. No obstante, no se estudió el comportamiento y propiedades en solución acuosa de los polímeros descritos, y lo más probable es que éstos no se disuelvan en agua o tengan poca afinidad con el agua debido a sus esqueletos apolares (por ejemplo, se prepararon poli(etileno butileno)s, polisiloxanos y óxidos de polibutileno). Por otra parte, estos polímeros contienen la unidad 4H sólo en los (dos) terminales de la cadena de polímero, que limitan las propiedades mecánicas de los materiales obtenidos.

25

[0014] Un copolímero de óxido (polímero PEO-PPO) de poli(etileno-propileno) con tres grupos terminales alcohólicos fueron modificados con unidades 4H (véase Lange et al. J. Polym. Sci. A, 1999, 3657 y WO02/098377). El polímero modificado era soluble en solventes orgánicos tales como el cloroformo y THF y se descubrió que la viscosidad del polímero se efectuaba en gran medida gracias a la polaridad del solvente. Por ejemplo, la adición de agua a una solución del polímero producía una reducción importante de la viscosidad debido a la rotura de los enlaces de hidrógeno entre moléculas de polímero y la formación de enlaces de hidrógeno entre moléculas de polímero y moléculas de agua. No obstante, la viscosidad seguía siendo mucho más elevada que la de una solución comprendiendo como referencia un compuesto de bajo peso molecular soportando una unidad 4H. De cualquier manera, debido al contenido relativamente elevado de PPO (63%) del copolímero PEO-PPO, este material, si lo hace, se disolverá difícilmente en agua y los polímeros tampoco son testados en agua.

35

[0015] La patente US 6.803.447, incorporada aquí como referencia para la práctica de la patente estadounidense, divulga una química para adquirir polímeros con unidades de enlace H cuádruples injertadas. Por ejemplo, poli(acrilatos) y polimetacrilatos con unidades 4H injertadas se han producido usando diferentes tipos de técnicas de polimerización. No obstante, estos polímeros no contienen componentes biodegradables, y no fueron testados en agua.

40

[0016] WO 03/032929 divulga entre otras cosas un polisiloxano no biodegradable cuyo esqueleto es funcional con unidades 4H. WO 03/032929 divulga también un polímero de polietileneóxido comprendiendo dos unidades 4H y un alcohol polivinílico comprendiendo aproximadamente 5 a 25 unidades 4H. Estos dos últimos polímeros son por ejemplo formulados en un gel estilístico comprendiendo 0.4 % en peso de un agente de gelificación de alto peso molecular (Carbopol 980), 3.8 % en peso del polímero, y 84.6 % en peso de agua a los que se añade adicionalmente 10 % en peso de etanol como cosolvente (véase Ejemplo 5) aparentemente para que estos polímeros sean procesables.

50

[0017] EP A 1392222 divulga entre otras cosas un copolímero (polímero PEO-PPO) de óxido de poli(etileno-propileno) telequímico con tres grupos terminales alcohólicos, que se modifica con unidades 4H dando como resultado un polímero no procesable en agua. Sin embargo, en el ejemplo C de esta patente se describe un gel de peinado con sólo 0.2 % en peso del polímero PEO-PPO conteniendo unidades 4H, en una composición acuosa que contiene además 1.0 % en peso de un agente de gelificación basado en poli(acrilato) reticulado de alto peso molecular y 17 % en peso de etanol como cosolvente. Aparentemente, se necesita un alto contenido de etanol para producir el polímero PEO-PPO procesable.

55

[0018] US 2003/0079644 divulga aditivos de tinta comprendiendo 2-4 unidades 4H preparados por ejemplo a partir de polímeros PEO-PPO comercialmente disponibles bajo el nombre comercial VORANOL® de Dow Chemical Co., Midland, Michigan, y 2(6-isocianato-hexilaminocarbonilamino)-6-metil-4(1H)-pirimidona. Según los ejemplos XIII - XVI de la patente

60

US 2003/0079644, las composiciones de tinta puede comprender hasta 5 % en peso del polímero y agua en el rango de aproximadamente 18 a 35 % en peso y estas composiciones pueden tener una viscosidad a aproximadamente 25°C de no más de aproximadamente 10 cP (véase párrafos [0174] y [0179] de US 2003/0079644). Esto implica que estos polímeros no sean gelificantes acuosos.

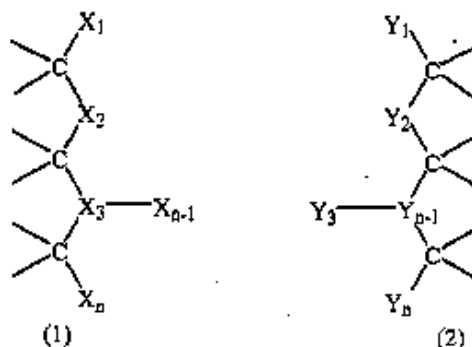
[0019] Debido a los defectos de los hidrogeles del estado de la técnica, se requiere la producción de polímeros sintéticos que sean capaces de gelificarse reversiblemente en agua, implicando el hecho de que los hidrogeles pueden pasar de un estado gelificado a un estado líquido. Esto facilitaría el tratamiento sencillo y la administración de estos hidrogeles. Además, es deseable que los hidrogeles se puedan ajustar con respecto a sus propiedades mecánicas para poder cumplir con los requisitos de aplicaciones específicas. También sería ventajoso poder producir hidrogeles reversibles biodegradables.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0020] Un objeto de la presente invención consiste en proveer nuevos hidrogeles comprendiendo un gelificante polimérico, agua y opcionalmente otro solvente y un proceso para preparar estos nuevos hidrogeles. Con esta invención, se consigue una preparación sencilla de hidrogeles sin necesitar procedimientos químicos de reticulación, ni grandes bloques hidrofóbicos o dominios cristalinos en la estructura del gelificante. Los hidrogeles según la invención combinan un tratamiento o administración fácil con propiedades mecánicas adecuadas y ajustables, mientras que opcionalmente se puede producir hidrogeles biodegradables.

[0021] La presente invención por lo tanto se refiere a un hidrogel comprendiendo:

- (a) 0.3 - 50.0 % en peso, en base al peso total del hidrogel, de un gelificante acuoso que consiste en un polímero hidrofílico al que se unen al menos dos unidades 4H de manera covalente, donde la unidad 4H tiene la fórmula general (1) o (2):



donde los enlaces C- X_i y C- Y_i representan cada uno un enlace único o doble, n es 4 o más, y X_i representa donantes o aceptores que forman puentes de hidrógeno con el puente H de formación de una unidad monomérica conteniendo una forma general correspondiente (2) enlazada a éstos con X_i representando un donante e Y_i un aceptor y viceversa; y

- (b) de 50.0 a 99.7 % en peso de agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0022] En esta descripción y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usa en su sentido no limitativo para determinar qué elementos se incluyen después de la palabra, aunque no se excluyen elementos mencionados específicamente. Además, una referencia a un elemento con el artículo indefinido "un" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno del elemento, a menos que el contexto requiera claramente que esté presente uno y sólo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" significa normalmente "al menos uno".

[0023] En la investigación sobre polímeros hidrofílicos supramoleculares comprendiendo unidades de enlace de hidrógeno cuádruples (unidades 4H), se descubrió sorprendentemente que estos materiales eran capaces de gelificarse en agua de forma reversible. A diferencia de lo que estaba previsto, la presencia de las moléculas polares de agua no corrompe la resistencia de las interacciones del enlace de hidrógeno. En consecuencia, una amplia variedad de hidrogeles se pueden producir con una variedad de propiedades mecánicas dependiendo de la naturaleza del esqueleto de polímero y de la cantidad de unidades 4H en el polímero. La reversibilidad de la interacción del enlace de hidrógeno supramolecular permite para conmutación reversible entre un estado gelificado y un estado líquido por cambiar la temperatura, la concentración de

gelificante polimérico, o proceso o administración del hidrogel para la aplicación deseada. Por otra parte, la interacción supramolecular reversible también puede favorecer la biodegradación del material de hidrogel.

LA UNIDAD 4H

5

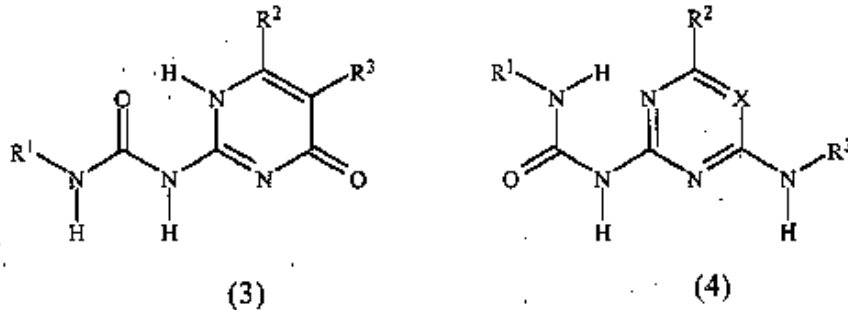
[0024] Preferiblemente, en fórmulas (1) y (2) n es igual a 4 de modo que la unidad 4H comprende cuatro donantes o aceptadores $X_1 \dots X_4$ e $Y_1 \dots Y_4$. La unidad 4H puede ser autocomplementaria (es decir que las dos unidades enlazadas de hidrógeno $X_1 \dots X_4$ e $Y_1 \dots Y_4$ tienen el mismo conjunto de donantes y aceptadores), o no autocomplementaria (es decir que las dos unidades de hidrógeno conectadas $X_1 \dots X_4$ e $Y_1 \dots Y_4$ tienen dos series diferentes de donantes y aceptadores)

10

Preferiblemente, la unidad 4H comprende dos donantes sucesivos, seguidos de dos aceptadores sucesivos, es decir que preferiblemente X_1 y X_2 son donantes y X_3 y X_4 son aceptadores. Preferiblemente, los donantes y aceptadores son átomos O, S, y N. La unidad 4H está descrita en detalle en US 6.320.018.

15

[0025] Según una forma de realización preferida de la presente invención la unidad 4H tiene la fórmula general (3) o fórmula (4) y tautómeros de la misma:

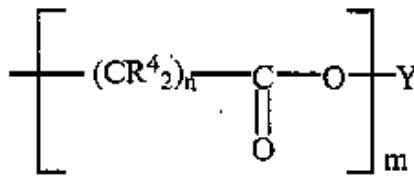


donde X es un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono que soporta un sustituyente R¹⁵, X es preferiblemente un nitrógeno, y donde R¹, R², R¹⁵ y R³ son seleccionados en el grupo que consisten en:

20

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁ - C₂₀;
- (c) anillo C₆ - C₁₂;
- (d) alcarilo C₇ - C₁₂;
- (e) alquilarilo C₇ - C₁₂;
- (f) grupos de poliéster de la fórmula (5)

25

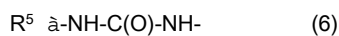


(5)

donde R⁴ e Y son seleccionados independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆, n es 1 a 6 y m es 10 a 100;

30

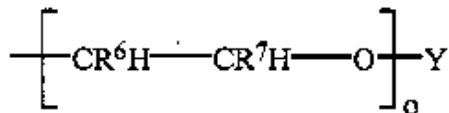
- (g) grupos de alquilo C₁ - C₁₀ sustituidos con 1 a 4 grupos de ureido según la fórmula (6)



donde R⁵ es seleccionado en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆;

35

(h) grupos de poliéter con la fórmula (7)



(7)

5 donde Y, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente en el grupo que consisten en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆ y o es 10 a 100; y donde la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R¹, R² y/o R³ (de modo que R¹, R² o R³ representan un enlace directo) con los otros grupos R representando independientemente, una cadena lateral según (a) - (h).

10 [0026] En una primera forma de realización preferida, la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R¹ (por lo que R¹ constituye un enlace directo), mientras que R² y R³ son independientemente cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos anteriormente, preferiblemente grupo (b), más preferiblemente 2-etilpentilo o metilo y aún más preferiblemente metilo. Aún más preferiblemente, la unidad 4H se conecta al esqueleto de polímero por medio de R¹, mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos anteriormente, más preferiblemente el grupo (b), incluso más preferiblemente 2-etilpentilo o metilo y aún más preferiblemente metilo, y R³ es hidrógeno.

15 [0027] En una segunda forma de realización preferida, la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R₁ y R² (de modo que R¹ y R² constituyen enlaces directos), mientras que R³ es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos anteriormente, preferiblemente el grupo (a) o (b), más preferiblemente el grupo (a) o la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R¹ y R³ (por lo que R¹ y R³ constituyen un enlace directo), mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos anteriormente, preferiblemente el grupo (b), más preferiblemente 2-etilpentilo o metilo y aún más preferiblemente metilo. Aún más preferiblemente con esta forma de realización, la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R¹ y R³, mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos anteriormente, preferiblemente el grupo (b), más preferiblemente 2-etilpentilo o metilo y aún más preferiblemente metilo.

25 [0028] Será evidente para el experto en la técnica que los grupos (b) - (h) definidos anteriormente pueden ser lineales, cíclicos o ramificados ahí donde sea apropiado.

EL POLIMERO HIDROFILICO

30 [0029] El gelificante acuoso de la presente invención comprende preferiblemente 2 a 50 unidades 4H, más preferiblemente 3 a 50, incluso más preferiblemente 4 a 30, y aún más preferiblemente 6 a 20 unidades 4H que se enlazan de manera covalente con el esqueleto de polímero de un polímero hidrofílico.

35 [0030] Según esta invención, un polímero hidrofílico se define como un polímero con una solubilidad en agua de al menos 1 g/l. Además, preferiblemente, ni el polímero hidrofílico ni el gelificante acuoso incluirán grupos iónicos tal como descrito en WO 2005/042641.

40 [0031] Los polímeros hidrofílicos usados para preparar el gelificante acuoso pueden estar compuestos de polímeros hidrofílicos con diferentes naturalezas químicas y/o diferentes pesos moleculares. Las unidades 4H se pueden unir al polímero hidrofílico de cualquier manera, por ejemplo por inserción sobre el polímero hidrofílico, por unión con grupos terminales múltiples del polímero hidrofílico, o las unidades 4H pueden ser una parte íntegra del esqueleto del polímero que constituye el gelificante acuoso. Como lo entenderá el experto en la técnica, las unidades 4H también pueden ser unidas por una combinación de estos modos de enlace.

45 [0032] Según una primera forma de realización preferida de la presente invención, el polímero hidrofílico es un polímero multifuncional con una multitud de grupos terminales en el que se puede injertar las unidades 4H de forma covalente (modificación total o parcial). El gelificante acuoso según esta forma de realización de la invención tiene un peso molecular medio de 1200 a 1.000.000, más preferiblemente 2000 a 50000 y aún más preferiblemente 7500 a 21000 Dalton.

50 [0033] Según una segunda forma de realización preferida de la presente invención, las unidades 4H pueden ser funcionalizadas (parciales) en terminales sobre un homopolímero hidrofílico o un copolímero hidrofílico seleccionado independientemente en el grupo que consiste en polímeros telequéricos, polímeros de estrella funcionales, polímeros (super)ramificados funcionales y polímeros dendríticos funcionales que tienen una multitud de grupos terminales funcionales

a los que se puede unir las unidades 4H de forma covalente. También se prefiere que el gelificante acuoso según esta segunda forma de realización de la invención tenga un peso molecular medio de 1200 a 100.000, más preferiblemente de 2000 a 50000 y aún más preferiblemente de 7500 a 21000 Dalton.

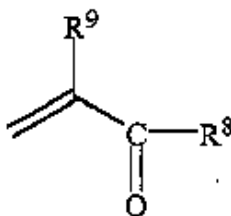
5 [0034] Según una tercera forma de realización preferida de la presente invención, el gelificante acuoso es un copolímero de bloque, donde el polímero hidrofílico es alternado por la unidad 4H, sea de forma puramente alternante, o de forma aleatoria, o de cualquier forma presente entre estos modos. En otras palabras, las unidades 4H forman una parte íntegra de la cadena de polímero que constituye el gelificante acuoso. El copolímero de bloque puede ser un copolímero dibloque o puede contener tres o más bloques diferentes, por lo que según la descripción de esta invención, en el copolímero de bloque una multitud de bloques comprendiendo las unidades 4H se alternan de cualquier forma por una multitud de bloques que no contienen ninguna unidad 4H. También se prefiere el hecho de que los gelificantes acuosos según esta tercera forma de realización de la invención tengan un peso molecular medio de 1200 a 100.000, más preferiblemente de 2000 a 50000 y aún más preferiblemente de 7500 a 21000 Dalton.

15 [0035] El polímero hidrofílico según la primera forma de realización preferida de la invención puede ser de origen natural o de origen sintético. No obstante, según la invención, se prefiere que el polímero hidrofílico según esta primera forma de realización preferida de la invención sea de origen sintético

20 [0036] Si el polímero hidrofílico según la primera forma de realización preferida es de origen natural, preferiblemente el polímero hidrofílico se selecciona en el grupo que consiste en proteínas, por ejemplo proteínas seleccionadas en el grupo que consiste en colágeno, gelatina, o fibrina, y polisacáridos, por ejemplo polisacáridos seleccionados en el grupo que consiste en hialuronato, agar, agarosa, gomas de xantano, goma natural, alginato, quitosano o inulina, o derivados sintéticos de éstos, preferiblemente colágeno o quitosano. El gelificante acuoso según esta forma de realización preferida de la invención tiene preferiblemente un peso molecular medio de 1200 a 1.000.000, más preferiblemente de 2000 a 500000 y aún más preferiblemente de 7500 a 50000 Dalton.

30 [0037] Si el polímero hidrofílico según la primera forma de realización preferida es de origen sintético, preferiblemente el polímero se podrá obtener por (co)polimerización de monómeros de vinilo. Preferiblemente, estos monómeros son seleccionados en el grupo que consiste en:

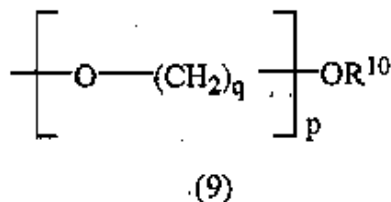
(a) monómeros según la fórmula (8)



(8)

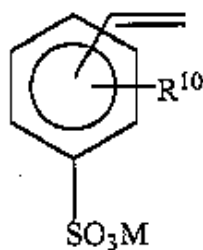
donde R^8 es seleccionado independientemente en el grupo que consiste en:

- 35 (i) OH;
(ii) alcoxi ramificado o lineal $C_1 - C_{12}$, opcionalmente sustituido con 1 a 6 grupos hidroxilo;
(iii) amida según la fórmula $-N(R^{10})_2$ donde R^{10} puede ser hidrógeno o alquilo ramificado o lineal $C_1 - C_6$, opcionalmente sustituido con 1 a 6 grupos hidroxilo;
(iv) sal amónica según la fórmula $-[N(R^{10})_3]^+ X^-$, donde R^{10} es tal como definido en (iii) y X es un átomo de halógeno; y
40 (v) un grupo según la fórmula (9)



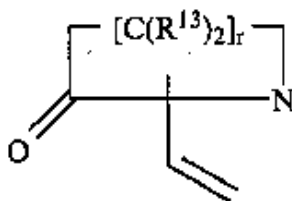
donde R^{10} es tal como definido en (iii) y p es de 1 a 50 y q = 2 o 3 y donde $(\text{CH}_2)_q$ puede ser ramificado o lineal; y donde R^9 es hidrógeno o metilo;

- 5 (b) viniléter de alquilo ramificado o lineal $C_1 - C_{12}$;
 (c) alcohol de vinilo;
 (d) α -alquenileno ω -sulfonato $C_2 - C_{12}$ con un catión metálico alcalino-térreo o un catión metálico alcalino.
 (e) sulfonato de vinilarilo $C_7 - C_{12}$ según la fórmula (10)



(10)

- 10 donde R^{10} es tal como se define para (iii) y M es un metal alcalino-térreo o un catión metálico alcalino;
 (f) $\text{CH}_2 = \text{CH} - R^{11}$, donde R^{11} se selecciona en el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinil, pirrolidilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, ftalizinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperacínil, indolinilo, isoindolinilo, morfínilo, isoxazolil, furazinilo, e isotiazolilo;
 15 (g) $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{O} - \text{C}(\text{O})R^{12}$, donde R^{12} se selecciona en el grupo que consiste en alquilo ramificado o lineal $C_1 - C_6$;
 (h) $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 \text{OR}^{13}$, donde R^{13} se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal $C_1 - C_6$;
 y
 (i) lactamas N-vinilo según la fórmula (11)



(11)

- 20 donde R^{13} es tal como se define para (h) y r es 2 a 6.

[0038] Más preferiblemente, estos monómeros son seleccionados en grupos de forma (a) y (c), opcionalmente copolimerizados con grupos (b), (d) - (i), más preferiblemente este monómero es (a). El gelificante acuoso según esta forma de realización preferida de la invención tiene un peso molecular medio de 1200 a 100.000, más preferiblemente de 2000 a 50000 y aún más preferiblemente de 7500 a 21000 Dalton.

[0039] El polímero hidrofílico según la segunda forma de realización preferida de la invención se puede obtener preferiblemente por polimerización de óxido de etileno, óxido de propileno o de una mezcla de la éstos, usando un iniciador multifuncional como molécula de núcleo. Ejemplos preferidos del polímero hidrofílico según la segunda forma de realización

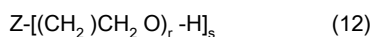
preferida de la presente invención son polímeros poli(etileno glicol) telequéricos con grupos terminales de OH y/o NH₂, polímeros de estrella poli(etileno glicol) con grupos terminales de OH y/o NH₂, polímeros hiper-ramificados con grupos terminales de OH, por ejemplo Hybrane[®] de DSM, Países Bajos, y Boltorn[®] de Perstorp, Suecia, poligliceroles ramificados, y poliésteres ramificados con grupos terminales de OH.

5

[0040] Polímeros de estrella poli(etileno glicol) con grupos terminales de OH pueden ser preparados por ejemplo por polimerización aniónica viva mediante el uso de benceno divinílico como la molécula de núcleo donde crecen después brazos de óxido de polietileno hacia afuera del núcleo. Otros métodos incluyen el uso de moléculas de núcleo dendríticas con una multitud de grupos reactivos donde los brazos de óxido de polietileno pueden crecer en dirección hacia fuera. Iniciadores más simples, por ejemplo glicerol y derivados de éstos o sacarosas, se pueden usar así como la molécula de núcleo. Poligliceroles ramificados con grupos terminales de OH se pueden obtener por ejemplo por polimerización Lewis catalizada por ácido de glicidol. Poliésteres ramificados pueden ser preparados por ejemplo por polimerización de un ácido dicarboxílico y/o de un anhídrido dicarboxílico, un diol tal como el polietileno glicol y un alcohol multifuncional con al menos tres grupos OH, por ejemplo propano de trimetilol o glicerol. Incluso más preferiblemente en esta segunda forma de realización preferida, el polímero hidrofílico es un polímero poli(etileno óxido) con grupos terminales de OH según la fórmula (12):

10

15



20

donde Z representa la molécula de núcleo, r está en el intervalo de 4 a 50 y s en el intervalo de 2 a 30, más preferiblemente s está en el intervalo de 2 a 15, y aún más preferiblemente s está en el intervalo de 3 a 12.

[0041] El polímero hidrofílico según la tercera forma de realización preferida de la invención se selecciona preferiblemente en el grupo que consiste en:

25

- (a) dioles de poliéter con una estructura de polioxialquileo y grupos terminales de OH;
- (b) poliésteres y copoliésteres con grupos terminales de OH;
- (c) policarbonatos y copolicarbonatos con grupos terminales de OH;
- (d) poliortoésteres con grupos terminales de OH;
- (e) dioles de poliolefina (hidrogenados); y
- (f) poliuretanos; y
- (g) polímeros y copolímeros basados en combinaciones de estos polímeros preferidos (a) - (e).

30

[0042] Aunque algunos de los polímeros citados anteriores (a) - (g) no pueden ser hidrofílicos per se, su copolimerización con la cantidad adecuada de polímero soluble en agua y unidades 4H pueden producir un gelificante acuoso, lo cual será obvio para un experto en la técnica.

35

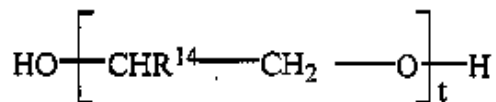
[0043] Ejemplos de polímeros (a) son polieterdioles con una estructura de polioxialquileo y grupos terminales OH, por ejemplo polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(etileno-co-propileno) glicol (aleatorio o de bloque), politetrametilenoglicol. Ejemplos de polímeros (b) son poliésteres y copoliésteres producidos por policondensación de ácidos dicarboxílicos, por ejemplo ácido adípico, y dioles, por ejemplo 1,6-hexanediol, o por policondensación de hidroxiácidos, por ejemplo ácido láctico; poliésteres y copoliésteres producidos por polimerización de apertura de anillo por ejemplo de ε-caprolactona, glicólido, láctido, δ-valerolactona, 1,4-dioxano-2-ona, 1,5-dioxepano-2-ona, oxepano-2,7-diona, y similares. Ejemplos de polímeros (c) son policarbonatos y copolicarbonatos basados en por ejemplo 1,6-hexanediol o policarbonato glicol, policarbonatos y copolicarbonatos producidos por polimerización de apertura de anillo por ejemplo de trimetilenecarbonato, 1,3-dioxepano-2-ona, 1,3-dioxanona-2-ona, 1 tetraoxacicotetradecano-2,9-diona. Un ejemplo de polímeros (d) es un poliortoester basado por ejemplo 3,9-dietileno- 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undecano. Ejemplos de polímeros (e) son polibutadieno de OH funcional y poli(etileno-butileno) de OH funcional (hidrogenado). Un ejemplo de polímeros (f) es poliuretano realizado por reacción entre policaprolactondiol y hexano diisocianato. Un ejemplo de polímeros (g) son copolímeros de bloque OH funcionales de policaprolactona y polietilenglicol.

40

45

50

[0044] Preferiblemente, el polímero hidrofílico según esta tercera forma de realización preferida es seleccionado en el grupo que consiste en polietileno glicol con grupos terminales OH o poli(etileno-Co-propileno) glicol - aleatorios o de bloque - con grupos terminales OH según la fórmula (13):



(13)

donde R¹⁴ es hidrógeno o metilo y t es 20 a 100, poliésteres bifuncionales preparados por policondensación o polimerización de apertura de anillo, y policarbonatos realizados por polimerización de apertura de anillo. Aún más preferiblemente, el polímero hidrofílico según esta tercera forma de realización preferida se selecciona en el grupo que consiste en polietileno glicol con grupos terminales OH o poli(etileno-co-propileno) glicol - aleatorios o de bloque - con grupos terminales OH según la fórmula (13).

[0045] Como alternativa, aunque menos preferida, a los polímeros según la fórmula (13), se puede usar aminas de polioxialquileno con grupos amino terminales, por ejemplo Jeffamines[®] vendidas por Huntsman.

EL HIDROGEL

[0046] En una forma de realización de esta invención, el gelificante acuoso comprende fracciones biodegradables, que pueden ser enlaces únicos (por ejemplo un enlace estérico) o uniones o pueden ser regiones con enlaces biodegradables múltiples (por ejemplo un poliéster o oligoéster). Las fracciones puede ocurrir al interior de partes del polímero hidrofílico que no incluyen unidad 4H, en las mismas unidades 4H, y/o en las conexiones entre el polímero hidrofílico y las unidades 4H. Ejemplos de enlaces o uniones biodegradables son enlaces covalentes de éster, tioéster, ortoéster, tio-orto-éster, uretano, tiouretano o de amida, pero preferiblemente son enlaces estéricos.

[0047] La cantidad de gelificante acuoso en el hidrogel varía de 0.3% a 50.0% en peso, preferiblemente de 1% a 40% en peso, más preferiblemente de 4% a 30% en peso, y aún más preferiblemente de 5% a 20% en peso, en base al peso total del hidrogel. El hidrogel puede contener ingredientes adicionales funcionales que contribuyen al uso específico del hidrogel.

[0048] El hidrogel comprende de 50.0 a 99.7 % en peso de agua, preferiblemente de 60 a 99 % en peso, y más preferiblemente de 80 a 98 % en peso. En base al peso total del hidrogel.

[0049] Obviamente, el hidrogel puede contener otros solventes polares, preferiblemente los solventes que presentan una constante dieléctrica ε a 20°C de al menos aproximadamente 20. El límite superior se determina por la constante dieléctrica ε a 20°C para agua pura que es de aproximadamente 80 (Manual de Química & física, 59 Edición, página E-61, 1978 - 1979). Ejemplos adecuados son DMSO, alcoholes, preferiblemente etanol y glicoles, pero más preferiblemente etanol y cetonas, tal como la acetona. Preferiblemente, la cantidad de otros solventes es inferior al 15% en peso, más preferiblemente inferior al 8% en peso, y aún más preferiblemente inferior a 2% en peso, calculado en base al peso total del hidrogel.

[0050] Los hidrogeles según la presente invención tienen una amplia gama de propiedades mecánicas, que varía desde las elásticas hasta las duras, dependiendo de la naturaleza del polímero hidrofílico y del número de unidades 4H unidas al polímero hidrofílico. Los reticulados reversibles en el hidrogel permiten una conmutación del gel en un líquido mediante la aplicación de calor, cambiar la naturaleza del solvente o la concentración del gelificante acuoso. Consecuentemente, el proceso o administración del hidrogel puede realizarse con procesos conocidos para líquidos, como la pulverización o el bombeo. Preferiblemente, los polímeros presentes en el hidrogel tienen un peso molecular medio en número relativamente bajo, preferiblemente en el rango de 1200 a 100000, más preferiblemente de 2000 a 50000, aún más preferiblemente de 7500 a 21000, para permitir un procesamiento fácil de la solución del gelificante acuoso, tal como el bombeo o la pulverización.

[0051] Los hidrogeles se pueden usar en aplicaciones cosméticas tales como cremas cutáneas, composiciones antiarrugas, aplicaciones farmacéuticas o aplicaciones biomédicas tales como el suministro de fármaco controlado, ingeniería de tejido, apósitos y cuidados de herida, material para cartilago articular artificial, lentes de contacto blandas, adhesión de tejido, revestimientos lubricantes para dispositivos médicos, superabsorbentes, espesantes para solventes acuosos.

[0052] Aunque los presentes inventores no desean limitarse a cualquier teoría en cuanto a materiales poliméricos, se cree que la fuerza mecánica y otras propiedades de materiales del hidrogel se relacionan con la naturaleza del esqueleto de

polímero, la cantidad de unidades 4H por cadena de polímero y la manera en la que la unidad 4H y el polímero hidrofílico se conectan entre sí. Por ejemplo, se descubrió que el uso de los polímeros hidrofílicos con un grado de polimerización superior producía generalmente materiales más elásticos, mientras que los polímeros hidrofílicos con un grado de polimerización inferior producía generalmente materiales más duros. El aumento de la cantidad de unidades 4H por cadena de polímero produce materiales más fuertes, menos adhesivos sin necesidad de reticulados químicos o dominios cristalinos en los polímeros. Consecuentemente, estos nuevos materiales de hidrogeles se pueden procesar a temperaturas relativas bajas en comparación con hidrogeles convencionales conocidos en la técnica.

[0053] Los hidrogeles según la presente invención se pueden preparar según tres métodos diferentes: (i) el hidrogel se puede disolver en solvente acuoso a temperaturas elevadas entre 40°C y 95°C, preferiblemente entre 60°C y 90°C, seguido de un enfriamiento a temperaturas entre 0°C y 40°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C; (II) el hidrogel puede ser inflado en solvente acuoso a temperaturas entre 0°C y 60°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C; y (iii) el hidrogel puede ser disuelto o disperso en un solvente orgánico miscible con agua, por ejemplo THF, acetona, MEK, alcoholes, tales como el etanol, DMSO, NMP, o mezcla de solventes, seguido de la adición de agua y posteriormente de la eliminación opcional del solvente orgánico con evaporación al vacío o eliminación del solvente orgánico por medio de un lavado con agua.

[0054] Los hidrogeles se aplican en su forma gelificada después de gelificar el solvente acuoso con gelificante acuoso en un molde, seguido finalmente de un corte del gel, o bien los gelificantes acuosos se aplican en su estado líquido seguido de una gelificación de los polímeros en un hidrogel después de administrar la cantidad eficaz del polímero en el sitio deseado.

[0055] Otros ingredientes en los hidrogeles pueden ser antioxidantes, conservantes, productos de relleno, sales, tampones de pH, tintes, extractos de hueso, especies activas cosméticas, o especies bioactivas.

[0056] En una forma de realización preferida de esta invención, los hidrogeles se usan en aplicaciones cosméticas, tales como cremas antiarrugas, máscaras faciales, bases de tinte para pestañas, protectores para pieles secas y similares, sustitución o adición a las preparaciones gelatinosas que se usan comúnmente.

[0057] En otra forma de realización preferida de esta invención, los hidrogeles se usan en aplicaciones biomédicas, tales como portadores para la liberación controlada de fármacos, soportes para ingeniería de tejidos, o como adhesivos o sellantes de tejido. En estos usos, los hidrogeles comprenden también preferiblemente un compuesto activo biológica o farmacéuticamente. El hidrogel también puede comprender una especie bioactiva, por ejemplo una célula viva, una enzima, o un microorganismo. Una célula viva en esta forma de realización se define como e incluye un animal individual y células vegetales, agrupaciones celular, tejidos, órganos y organismos, incluyendo organismos tales como bacterias, hongos o mohos. Un compuesto biológica o farmacéuticamente activo, tal y como se utiliza en este caso, incluye un compuesto que proporciona un efecto terapéutico, diagnóstico, cosmético, o profiláctico, un compuesto que afecta o participa en el crecimiento de tejido, crecimiento celular, diferenciación celular, un compuesto que puede ser capaz de invocar una acción biológica tal como una respuesta inmunitaria, o que pueda tener cualquier otra función en uno o más procesos biológicos. Tales compuestos, peptídicos o no peptídicos, proteicos o no-proteicos, incluyen, pero de forma no limitativa, agentes antimicrobianos (incluyendo antibacterianos, hemoterapéuticos y agentes anti-fúngicos), agentes antivíricos, agentes anti-tumorales, hormonas, antagonísticas de hormonas, corticosteroides tales como mineralocorticosteroides o glucocorticosteroides, andrógenos, estrógenos, agentes inmunogénicos de progestágenos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-gota, analgésicos de acción centralizada, anestésicos locales, relajantes musculares activos centralizados, factores de crecimiento, tintes (fluorescentes), agentes de contraste, ácidos nucleicos, lípidos, lipopolisacáridos, (poli)sacáridos, vitaminas, y péptidos, polipéptidos y proteínas en general.

[0058] Además de la lista precedente, también se puede cargar el hidrogel con compuestos inorgánicos, tales como barrederos de oxígeno reactivos y extractos de hueso como la apatita.

[0059] En el campo de la presente invención se puede incorporar fármacos de naturaleza polimérica, pero también se puede incorporar fármacos o vitaminas de un peso molecular relativamente pequeño inferior a 1500, o incluso inferior a 500.

[0060] Adicionalmente, dos o más compuestos diferentes biológicamente activos pueden estar presentes en el hidrogel. Esto es particularmente provechoso cuando la bioactividad se basa en interacciones sinérgicas y/o polivalentes. Un ejemplo no limitativo de esta interacción es que la adhesión celular es mediada ventajosamente por una combinación de péptidos RGD y PHSRN.

EJEMPLOS

[0061] Los siguientes ejemplos ilustran también las formas de realización preferidas de la invención. Cuando se mencione específicamente, los productos químicos se pueden conseguir con Aldrich.

Ejemplo 1: Preparación de UPy1

[0062] 1,6-Hexildiisocianato (650 g) y metilisocitosina (o 2-amino-4-hidroxi-6-metil-pirimidina, 65.1 g) fueron suspendidos en un matraz de 2 litros. La mezcla se agitó durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de argón. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, un litro de pentano se añadió a la suspensión, en agitación continua. El producto se filtró, se lavó con diferentes partes de pentano y se secó al vacío. Se obtuvo un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 11.8 (1H), 10.1 (1H), 5.8 (1H), 3.3 (4H), 2.1 (3H), 1.6 (4H), 1.4 (4H). FT-IR (puro): ν (cm⁻¹). 2935, 2281, 1698, 1668, 1582, 1524, 1256.

Ejemplo 2: Preparación de UPy2

[0063] 2-Amino-4-hidroxi-5-(2-hidroxi etilo)-6-metil-pirimidina (12 gramos) se suspendieron en IPDI (150 ml) y se agitaron durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. Se formó una solución clara. La solución se enfrió y se precipitó en hexano. El sólido se filtró, se agitó en otra parte de hexano, y el producto se aisló después por filtración, se lavó con hexano y se secó el residuo. Producto obtenido: 98%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 11.9 (1H), 10.2 (1H), 4.8-4.5 (1H), 4.2 (2H), 4.0-3.2 (3H), 3.1-2.9 (3H), 2.7 (2H), 2.3 (3H), 1.9-1.6 (4H), 1.4-0.8 (26H). FT-IR (puro): ν (cm⁻¹). 2954, 2254, 1690, 1664, 1637, 1590, 1532, 1461, 1364, 1307, 1257, 1034, 791. MALDI-tof-MS, [M⁺]=614, [M+Na⁺]=636.

Ejemplo 3: Preparación de UPy3

[0064] Se añadió metilisocitosina (5.2 g) al isoforonediiisocianato (IPDI, 50 ml) y posteriormente se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 3 días. La solución clara obtenida se precipitó en heptano. La goma blanca fue colectada, calentada en 150 ml de heptano, se enfrió en hielo, y se filtró. El mismo procedimiento se repitió una vez más con el residuo blanco, produciendo un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 12.0 (1H), 10.1 (1H), 5.9 (1H), 4.1-3.1 (3H), 2.1 (3H), 2.0-0.9 (15H). FT-IR (puro): ν (cm⁻¹) 2954, 2255, 1696, 1662, 1582, 1524, 1247.

Ejemplo 4: Hidrogel basado en el poli-HEMA con unidades 4H.

[0065] Se suspendió UPy1 (Ejemplo 1, 79 g) en cloroformo (1.5l), y luego metacrilato hidroxietílico (HEMA, 64 ml) y se añadieron 15 gotas de dilaurato de dibutil estaño. La mezcla fue agitada a una temperatura de baño de aceite de 90 °C durante 4 horas, y se enfrió luego y se filtró. El filtrado se concentró y se vertió en un exceso de dietileter. El precipitado blanco se colectó por filtración, y se lavó con dietileter. Un secado al vacío produjo un producto sólido blanco (90 g) que consiste en un metacrilato con una unidad 4H. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 11.8 (1H), 10.1 (1H), 6.1 (1H), 5.8 (1H), 5.6 (1H), 5.0 (1H), 4.3 (4H), 3.3-3.2 (4H), 2.1 (3H), 1.9 (3H), 1.7-1.2 (8H). FT-IR (puro): ν 3301, 2932, 1720, 1699, 1685, 1665, 1582, 1525, 1258.

[0066] Este metacrilato conteniendo unidades 4H (200 mg) se mezcló con HEMA (5 ml), AIBN (12 mg) y un agente de transferencia de etanol de mercapto (75 microlitros) en DMF (15 ml), y se desgasificó mediante purgado con argón durante 1 hora antes de la polimerización. La polimerización se realizó a 80 °C durante aproximadamente 3 a 4 horas, después de lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se recuperó el polímero por precipitación en THF/hexano (3/1 V/V).

[0067] Este polímero (250 mg) fue disuelto en THF (1 ml) junto con etanol (0.1 ml), a esta solución se añadió agua (500 mg) seguido de la evaporación de los solventes orgánicos al vacío, dando como resultado un hidrogel.

Ejemplo 5: Hidrogel a base de inulina con unidades 4H.

[0068] La inulina obtenida a partir de la achicoria (1.8 g, DP: 10-14) se secó al vacío a 70°C durante 12 horas. La inulina seca se disolvió en NMP seco (10 ml) y se calentó a 70°C dando como resultado una solución amarillenta ligeramente turbia. A ésta se añadió UPy1 (0.98 g) y se agitó la mezcla reactiva durante 12 h a 70°C seguido de la adición de agua (60 ml) dando como resultado la formación de un hidrogel. El hidrogel obtenido fue enjuagado posteriormente 6 veces con agua (10 ml).

Ejemplo 6: Hidrogel a base de quitosano con unidades 4H.

[0069] Un quitosano de alto peso molecular se disolvió en agua conteniendo 5 % en peso de ácido láctico, dando como resultado una solución con una concentración total de 5 % en peso de quitosano. Esta solución fue diluida con DMSO para alcanzar una concentración total de quitosano de 1 % en peso. A esta solución se añadió UPy1 (0.3 equivalentes en comparación con el número de unidades de repetición en el quitosano) y la mezcla se agitó posteriormente y se vertió en un molde de teflón, seguido de una polimerización a 75°C durante 1 hora dando como resultado un sistema gelificado claro.

Estos geles son extraídos 5 veces con etanol para eliminar el DMSO y obtener hidrogeles de quitosano rígidos claros.

Ejemplo 7: Hidrogel estrella de PEG con unidades 4H.

5 [0070] Un poli(etilenglicol) de 8 estrellas con un peso molecular total de 10 kDa se obtuvo por polimerización iónica de óxido de etileno usando un iniciador con 8 lados de iniciador hidroxilados basados en un 6-mer de glicerol. Esta estrella de PEG (1.0 g) se secó al vacío a 80°C durante 12h y se disolvió posteriormente en cloroformo (50 ml) seguido de la adición de UPy3 (278 mg) y 2 gotas de dilaurato de dibutilino. La mezcla reactiva fue calentada a 80°C y agitada durante 8 horas, después de lo cual se añadieron 4 gotas de agua. La mezcla reactiva fue enfriada, filtrada y precipitada en dietileter, dando como resultado un precipitado blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,1, 11,8, 10,1, 5,8, 5,0-4,6, 4,2, 3,8-2,8, 2,2,1,9-1,5, 1,4-0,8.

15 [0071] La estrella PEG obtenida conteniendo 8 unidades 4H (200 mg) se disolvió en THF (1 ml) seguido de la adición de agua (1.8 ml), dando como resultado una solución clara. El THF fue retirado al vacío a partir de lo cual se obtuvo un hidrogel.

Ejemplo 8: Hidrogeles de copolímeros de bloque PEG con unidades 4H.

20 [0072] Procedimiento general ilustrado para el Ejemplo 8D: un PEG 6000 terminado en hidroxil telequérico (10.20 g) fue calentado al vacío en un matraz de 3 cuellos a 120°C durante 120 minutos (en ejemplos 8c y 8G un segundo polímero telequérico fue añadido antes de la fase de secado) y se enfrió posteriormente a 80°C. UPy2 (1.25 g) y dos gotas de dilaurato de dibutil estaño disueltos en tolueno (40 ml) se añadieron a la fusión de polímero y la solución fue agitada durante toda la noche con argón a 80°C. La mezcla reactiva fue diluida con 40 ml de THF y precipitada en dietileter. El material es blanco (semi-cristalino), duro y elástico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃ OD): δ 4.1, 3.6, 2.8, 2.2, 1.8-1.4, 1.2-0.8.

25 [0073] Los copolímeros de bloque de PEG-UPy2 obtenidos fueron disueltos en THF (1g/4ml) donde se añadió la cantidad apropiada de agua para obtener la carga de sólidos adecuada. Estas soluciones claras fueron puestas posteriormente al vacío para eliminar el THF, dando como resultado los diferentes hidrogeles tales como descritos en la tabla 1.

30 [0074] Este procedimiento se repitió para distintos polietilenglicoles con distintos pesos moleculares, proporciones distintas de UPy2, y distintas cargas de gelificante acuoso, como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Distintas formulaciones de hidrogel de ejemplo 8

Ejemplo	Polímero 1 ^o	Polímero 2	Equivalentes de Mol UPy2 ^c	Carga sólida ^d	Hidrogel
8A	PEG2000	-	1.10	4.5%	Blando/flexible
8B	PEG2000	-	1.32	5.8%	Flexible
8C	PEG3000	PC12000 ^b à	1.20	4.2%	Rígido
8D	PEG6000	-	1.18	3.5%	Blando
8E	PEG6000	-	1.32	7.2%	Elástico
8F	PEG6000	-	1.32	3.2%	Visco-Elástico
8G	PEG6000	PEG 1500	1.15	4.1%	Rígido

Un PEG_n significa polietilenoóxido terminado en hidroxil telequérico con M_n de nnnn. Por ejemplo PEG2000 tiene un M_n de 2 kg/mol.

B: PC12000 es un diol de policaprolactona terminado en hidroxil con M_n = 2.1 kg/mol

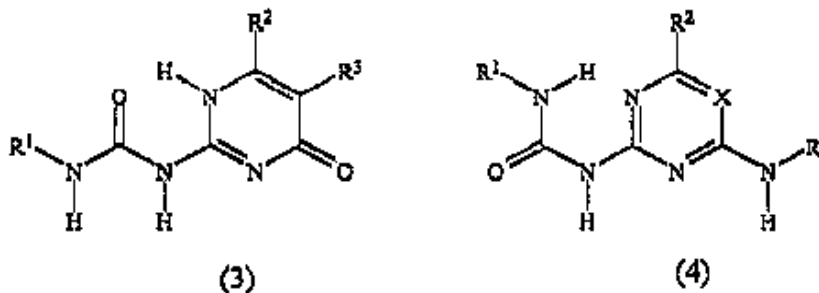
C: equivalentes de mol se calculan en base a la suma de los dos polímeros de ejemplos 8C y 8D

D: carga sólida es el peso de agua gelificante dividida por el peso total del hidrogel.

REIVINDICACIONES

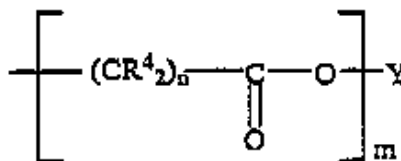
1. Hidrogel comprendiendo:

5 (a) 0.3 - 50.0 % en peso, en base al peso total del hidrogel, de un gelificante acuoso que consiste en un polímero hidrofílico, al cual al menos dos unidades 4H son unidas de manera covalente, donde la unidad 4H tiene la fórmula general (3) o fórmula (4) y tautómeros de los mismos:



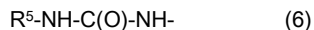
10 donde X es un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono soportando un sustituyente R¹⁵ donde R¹, R², R¹⁵ y R³ son seleccionados independientemente en el grupo que consiste en

- (i) hidrógeno;
- (ii) alquilo C₁ - C₂₀;
- (iii) arilo C₆ - C₁₂;
- (iv) alcarilo C₇ - C₁₂;
- (v) alquilarilo C₇ - C₁₂;
- (vi) grupos de poliéster con la fórmula (5)



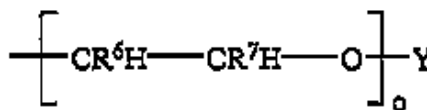
20 donde R⁴ e Y son seleccionados independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆, n es 1 a 6 y m es 10 a 100;

(vii) grupos alquilo C₁ - C₁₀ sustituidos con grupos de ureido 1 a 4 según la fórmula (6)



25 donde R⁵ es seleccionado en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆;

(viii) grupos de poliéter con la fórmula (7)



30 donde R⁶, R⁷ e Y son seleccionados independientemente en el grupo que consisten en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆ y o es 10 a 100 y

donde la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero por medio de R^1 , R^2 y/o R^3 (de modo que R^1 , R^2 o R^3 representan un enlace directo) con los otros grupos R representando independientemente una cadena lateral según (i) - (viii);

(b) 50.0 a 99.7 % en peso de agua, en base al peso total del hidrogel; y

(c) menos de 8 % en peso de otro solvente polar, calculado en base al peso total del hidrogel.

5

2. Hidrogel según la reivindicación 1, donde 2 a 50 unidades 4H son unidas de forma covalente al polímero hidrofílico.

10

3. Hidrogel según la reivindicación 1, donde el gelificante acuoso se puede obtener mediante la funcionalización de un homopolímero hidrofílico o de un copolímero hidrofílico con unidades 4H, donde el homopolímero hidrofílico y el copolímero hidrofílico son seleccionados independientemente en el grupo que consiste en polímeros multifuncionales con una multitud de grupos terminales a los que las unidades 4H se pueden injertar de forma covalente, los polímeros telequéricos, polímeros de estrella funcionales, polímeros funcionales (hiper)ramificados y polímeros funcionales dendríticos, que tienen una multitud de grupos terminales funcionales a los que las unidades 4H se pueden unir de manera covalente.

15

4. Hidrogel según la reivindicación 3, donde el gelificante acuoso tiene un peso molecular medio en número de 1200 a 1 000 000.

20

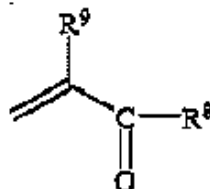
5. Hidrogel según la reivindicación 1, donde el gelificante acuoso es un copolímero de bloque, donde el polímero hidrofílico es alternado con la unidad 4H.

6. Hidrogel según la reivindicación 5, donde el gelificante acuoso tiene un peso molecular medio en número de 1200 a 100 000.

25

7. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero hidrofílico se obtiene a partir de polímeros obtenibles por (co)polimerización de monómeros de vinilo, los monómeros de vinilo siendo seleccionados en el grupo que consiste en:

(a) monómeros según la fórmula (8)



(8)

30

donde R^8 es seleccionado independientemente en el grupo que consiste en:

(i) OH;

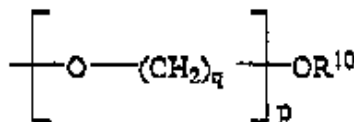
(ii) alcoxi ramificado o lineal $C_1 - C_{12}$, opcionalmente sustituido por 1 a 6 grupos hidroxilo;

(iii) amida según la fórmula $-N(R^{10})_2$ donde R^{10} puede ser hidrógeno o alquilo ramificado o lineal $C_1 - C_6$, opcionalmente sustituido por 1 a 6 grupos hidroxilo;

35

(iv) sal amónica según la fórmula $-[N(R^{10})_3]^+X^-$, donde R^{10} es tal como definido en (iii) y X es un átomo de halógeno; y

(v) un grupo según la fórmula (9)



(9)

40

donde R^{10} es tal como definido en (iii) y p es 1 a 50 y q = 2 o 3 y

donde R⁹ es hidrógeno o metilo;

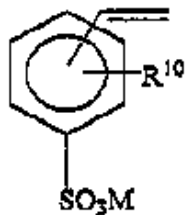
(b) éter de vinilo y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₁₂;

(c) alcohol de vinilo;

5

(d) α -alquenileno ω -sulfonato C₂ - C₁₂ con un catión de metal alcalino-térreo o un catión de metal alcalino;

(e) sulfonato de vinilarilo C₇ - C₁₂ según la fórmula (10)



(10)

donde R¹⁰ es tal como definido en (iii) y M es un metal alcalino-térreo o un catión de metal alcalino;

10

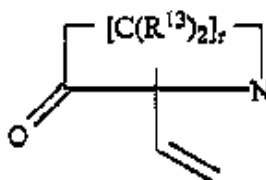
(f) CH₂=CH-R¹¹, donde R¹¹ es seleccionado en el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolidilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, ftalizinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperacínilo, indolinilo, isoindolinilo, morfínilo, isoxazolilo, furazinilo, e isotiazolilo;

15

(g) CH₂=CH-O-C(O)R¹², donde R¹² es seleccionado en el grupo que consiste en alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆;

(h) CH₂=CH-CH₂OR¹³, donde R¹³ es seleccionado en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ramificado o lineal C₁ - C₆; y

(i) lactamas de N-vinilo según la fórmula (11)

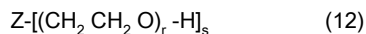


(11)

donde R¹³ es tal como definido en (h) y R es 2 a 6.

20

8. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero hidrofílico se obtiene a partir de polímeros de poli(etileno óxido) con grupos terminales OH según la fórmula (12):

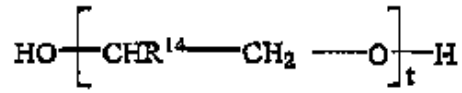


25

donde Z representa la molécula de núcleo, R se encuentra en el intervalo de 4 a 50 y s en el intervalo de 2 a 30.

9. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero hidrofílico es seleccionado en el grupo que consiste en polietileno glicol con grupos terminales OH o poli(etileno-co-propileno) glicol - aleatorio o de bloque - que poseen grupos terminales OH según la fórmula (13):

30



(13)

donde R¹⁴ es hidrógeno o metilo y t es 20 a 100.

- 5 10. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero hidrofílico es seleccionado en el grupo que consiste en polietileno glicol con grupos terminales OH o poli(etileno-co-propileno) glicol - aleatorio o de bloque - que posee grupos terminales OH según la fórmula (13) y donde el polímero hidrofílico es seleccionado adicionalmente en el grupo que consiste en poliésteres y copoliésteres con grupos terminales OH, o policarbonatos y copolicarbonatos con grupos terminales OH, o poliortoésteres con grupos terminales OH.
- 10 11. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el hidrogel comprende un compuesto biológica o farmacéuticamente activo o una especie bioactiva.
12. Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en composiciones cosméticas, farmacéuticas o biomédicas.