

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 189**

51 Int. Cl.:
C08L 101/02 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07104756 .7**
96 Fecha de presentación: **23.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1972661**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **HIDROGELES FUERTEMENTE REVERSIBLES.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2011

73 Titular/es:
SUPRAPOLIX B.V.
HORSTEN 1
5612 AX EINDHOVEN, NL

72 Inventor/es:
Baughman, Trayvis Wayne;
van Gemert, Gaby Maria Leonarda;
Janssen, Henricus Marie;
Meijer, Egbert Willem y
Bosman, Anton Willem

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

ES 2 369 189 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 fuertemente reversibles

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a nuevos materiales de hidrogel que comprenden gelificantes acuosos comprendiendo polímeros hidrofílicos a los que diferentes unidades de enlace de hidrógeno están unidos de manera covalente mediante un motivo apolar de modo que son reticulados de manera reversible supramolecular mediante enlaces de hidrógeno. Como los gelificantes acuosos se reticulan físicamente o de manera no covalente, los materiales de hidrogel se procesan más fácilmente. Además, el buen ajuste de las propiedades materiales de tales materiales de hidrogel (p. ej. la fuerza o elasticidad mecánicas, el comportamiento de degradación) se puede controlar más fácilmente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Estructuralmente, los hidrogeles son redes tridimensionales de cadenas poliméricas con un alto contenido en moléculas acuosas absorbidas. Los hidrogeles se aplican por ejemplo en aplicaciones médicas, que incluyen trasplantes de hueso y adhesivos de tejido, sistemas de suministro de fármacos, productos farmacéuticos y en gestión de agua.

[0003] Los hidrogeles pueden presentarse en forma reticulada o en forma no-reticulada. La reticulación provee normalmente mayores viscosidades debido a un aumento aparente o real del peso molecular y frecuentemente da como resultado 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, la reticulación se puede conseguir también tanto química como físicamente.

[0005] La reticulación química de polímeros hidrofílicos es una modo general y frecuentemente aplicado en la obtención de hidrogeles. Con el objetivo de poder administrar y procesar estos geles, se disuelven prepolímeros en agua y se polimerizan después para producir (in situ) la formación del hidrogel. Los procedimientos para la hidrogelificación se basan frecuentemente en el uso de macromonómeros metacrílicos o acrílicos que no se prefieren en aplicaciones (biomédicas), debidos a su toxicidad inherente y porque normalmente requieren un iniciador auxiliar para la polimerización que es potencialmente peligroso. Además, los hidrogeles reticulados químicamente carecen de reversibilidad y su comportamiento de degradación es limitado, ya que los poli(acrilato)s y poli(metacrilato)s no son biodegradables. Por ejemplo, US 5.410.016 divulga hidrogeles basados en copolímeros de poli(etileno glicol) con poli(DL-láctido) que contienen funciones de acrilato colgante que son reticuladas in situ. WO 01/44307 divulga hidrogeles basados en alcohol polivinílico modificados con grupos de acrilato y metacrilato que son químicamente reticulados in situ. Por lo tanto, según estas referencias de técnica anterior, se obtiene un hidrogel reticulado irreversible mediante el inicio con prepolímeros procesables en agua que contienen grupos reactivos.

[0006] Los hidrogeles basados en polímeros naturales, especialmente el colágeno, son biocompatibles y principalmente térmicamente reversibles (Mooney et al. Chem. Rev. 101, página 1869, 2001). No obstante, las propiedades mecánicas de estos geles son limitadas y difícilmente ajustables, en caso de que sea posible. Particularmente, la fuerza mecánica en estos materiales es demasiado baja, y frecuentemente es necesaria una modificación química adicional para que se vuelvan más fuertes. No obstante, esto da como resultado una biocompatibilidad y biodegradación reducidas.

[0007] US 4.942.035 y US 5.548.035 divulgan hidrogeles basados en copolímeros en bloque donde los bloques hidrofílicos se alternan con bloques hidrofóbicos. Por ejemplo, US 4.942.035 divulga un copolímero tribloque que consiste en un bloque medio de polietilenglicol rodeado por dos bloques poli(D, L-láctido-co-glicólido) de poliéster (proporción en peso de poliéster de PEG de al menos 1) que se preparó y presentaba un comportamiento de gelificación en agua. Los hidrogeles se forman debido a la separación de fase del bloque de poliéster duro hidrofóbico, y en consecuencia la cantidad relativa del polímero hidrofóbico tiene que ser alta para contrarrestar la hidrofiliidad del bloque de polietilenglicol y garantizar el comportamiento de gelificación. Por lo tanto, el intervalo de propiedades mecánicas de estos geles está limitado - por ejemplo, con respecto a la elasticidad - ya que el bloque duro determina principalmente estas propiedades.

[0008] WO 99/07343 divulga hidrogeles térmicamente reversibles pensados para ser usados en aplicaciones de entrega de fármacos que se basan en un bloque de polietilenglicol hidrofílico y en bloques de PLLA (ácido poli-L-láctico) hidrofóbico. La gelificación se determina por la presencia de bloques cristalinos duros formados por el PLLA. La presencia de los bloques de PLLA cristalinos limita las propiedades mecánicas y la biodegradación de estos materiales en gran medida.

[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 grupo amplio de materiales, que incluye ionómeros, mientras que el segundo polímero se puede seleccionar a partir de prácticamente cualquier material que tenga grupos químicos capaces de formar enlaces covalentes.

[0010] US 5.883.211 divulga un hidrogel termo-reversible comprendiendo un copolímero físicamente reticulado basado en poli(acrilamida) conteniendo hasta seis monómeros diferentes con grupos de N-sustituyente de enlaces de hidrógeno. El contenido relativo de estos monómeros con grupos de N-sustituyente de enlace de hidrógeno en el copolímero tiene que ser superior a 50% para mostrar un comportamiento de gelificación termo-reversible.

5 [0011] En general, la "química supramolecular" se entiende como la química de las interacciones físicas o no covalentes, orientadas, múltiples (al menos dos) y cooperativas. Por ejemplo, un "polímero supramolecular" es un mineral orgánico que tiene propiedades poliméricas - por ejemplo, con respecto a su comportamiento reológico - debido a interacciones secundarias fuertes y específicas entre las diferentes moléculas. Estas interacciones supramoleculares físicas o no covalentes contribuyen sustancialmente a las propiedades del material resultante.

10 [0012] Los polímeros supramoleculares comprendiendo (macro)moléculas que soportan unidades de enlace de hidrógeno pueden tener propiedades poliméricas en grandes cantidades y en solución, debido a los puentes de hidrógeno entre las moléculas. Sijbesma et al. (véase US 6.320.018 y Science, 278, 1601) ha demostrado que en casos en los que se usa una unidad de enlace de hidrógeno cuádruple autocomplementaria (unidad 4H), las interacciones físicas entre las moléculas se vuelven tan fuertes que se puede preparar materiales con propiedades extremadamente mejoradas.

15 [0013] Un copolímero de óxido poli(etileno-propileno) (polímero PEO-PPO) con tres grupos terminales alcohólicos fue modificado con unidades 4H (cf. Lange et al. J. Polym. Sci. A, 1999, 3657 y WO 02/098377). El polímero modificado era soluble en solventes orgánicos tal como el cloroformo y THF y se descubrió que la viscosidad del polímero era efectuada en gran medida por la polaridad del solvente. Por ejemplo, la adición de agua a la solución del polímero dio como resultado una reducción considerable de la viscosidad debido a la rotura de los enlaces de hidrógeno entre las moléculas poliméricas y a la formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas poliméricas y las moléculas acuosas. No obstante, la viscosidad era aún mayor a la de una solución de referencia con un compuesto de bajo peso molecular soportando una unidad 4H. Debido al contenido relativamente alto (63%) de PPO del copolímero PEO-PPO, este material difícilmente, en la medida de lo posible, se podrá disolver en agua y no se han hecho pruebas de polímeros en agua.

20 [0014] EP A 1392222 divulga, entre otras cosas, un copolímero telequérico de óxido poli(etileno-propileno) (PEO-PPO- polimérico) 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 divulga un gel para el cabello con sólo 0,2 % en peso del polímero PEO-PPO conteniendo unidades 4H, en una composición acuosa que además contiene un 1,0 % en peso de un agente de gelificación basado en poliacrilato reticulado en peso molecular alto y 17 % en peso de etanol como cosolvente. Aparentemente, el alto contenido de etanol es necesario para hacer que el polímero PEO-PPO sea procesable, y el poliacrilato se requiere para obtener una composición de gel.

25 [0015] US 2003/0079644 divulga aditivos de tinta comprendiendo de 2 a 4 unidades 4H que se preparan a partir de, por ejemplo, polímeros PEO-PPO disponibles en el mercado con el nombre comercial de VORANOL® de Dow Chemical Co., Midland, Michigan, US, y 2(6-isoclanato-hexilaminocarbonilamino)-6-metil-4(1H)-pirimidina. Según los Ejemplos XIII - XVI de US 2003/0079644, las composiciones de tinta pueden comprender hasta 5 % en peso del polímero y del agua en un intervalo de aproximativamente 18 a 35 % en peso y estas composiciones tendrían una viscosidad a 25°C aproximativamente de no más de aproximativamente 10 cP (cf. párrafos [0174] y [0179] de US 2003/0079644). Esto implica que estos polímeros no son gelificantes de agua.

30 [0016] Kautz et al. (Macromolecules, 2006, 39, 4265) demuestra mediante mediciones AFM que en polímeros telequéricos de poli(etileno-butileno) modificados con unidades 4H, la separación de fase de las unidades 4H es más pronunciada cuando el esqueleto polimérico y las unidades 4H están conectadas mediante un grupo de urea en comparación con un grupo de conexión de uretano. Las propiedades mecánicas del polímero a base de urea no son mejores, sino peores, como muestran los resultados de la prueba de tensión. Asimismo, los materiales presentados no se pueden usar para formulaciones de hidrogel debido a su falta de hidrofiliidad.

35 [0017] WO 2006/118460 divulga materiales de hidrogel comprendiendo gelificantes acuosos que se incluyen en polímeros hidrofílicos a los que al menos dos unidades 4H están unidos de manera covalente mediante fracciones de alquilo de uretano. No obstante, pareció que estos materiales de hidrogel no tienen la resistencia suficiente requerida para varias aplicaciones. Además, en algunos ejemplos se emplea un catalizador-Sn tóxico y la presencia de residuos de tales catalizadores no son deseables, especialmente cuando los materiales de hidrogel se destinan a aplicaciones biomédicas.

40 [0018] Debido a los defectos revisados de los hidrogeles del estado de la técnica, se necesitan polímeros sintéticos capaces de gelificar agua reversiblemente, implicando el hecho de que los hidrogeles pueden pasar de un estado gelificado a un estado líquido. Esto facilitaría un fácil tratamiento y administración de estos hidrogeles. Además, es deseable que se puedan hacer hidrogeles reversibles que sean elásticos y de gran resistencia y fuerza. También sería ventajoso poder hacer hidrogeles biodegradables reversibles. Finalmente, en vista de las aplicaciones biomédicas para hidrogeles, sería muy provechoso poder realizar gelificantes acuosos y sus hidrogeles en una forma que controle la calidad.

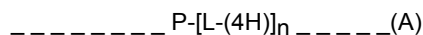
RESUMEN DE LA INVENCION

45 [0019] Un objeto de la presente invención es proporcionar hidrogeles nuevos comprendiendo un gelificante acuoso

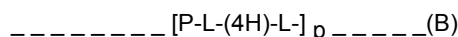
polimérico, agua y opcionalmente otro solvente y un proceso para preparar tales nuevos hidrogeles, preferiblemente sin el uso de un catalizador tóxico basado en metal. Con esta invención, se posibilita la preparación fácil de hidrogeles sin necesidad de procedimientos de reticulación química. Los hidrogeles según la invención combinan la facilidad de procesamiento y administración con buenas propiedades mecánicas ajustables, mientras que los hidrogeles pueden volverse opcionalmente biodegradables.

[0020] La presente invención por lo tanto se refiere a un hidrogel comprendiendo:

(a) 0,3 - 50,0 % en peso, en base al peso total de hidrogel, de un gelificante acuoso cuya estructura sigue la fórmula (A) o la fórmula (B):



o



donde:

el gel acuoso se obtiene:

(i) mediante la conversión, en una primera fase, de un esqueleto polimérico P en un prepolímero según la fórmula P-[L]_n, donde en una segunda fase, la unidad 4H se introduce en los terminales de la fracción hidrofóbica enlazadora L, donde P y L están conectados entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter, y la unidad 4H y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea o fracciones de amida; o

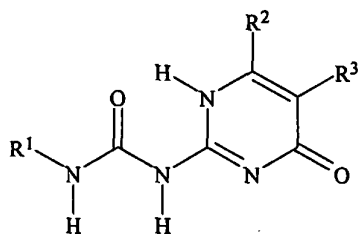
(ii) mediante la funcionalización, en una primera fase, de un enlazador hidrofóbico L en un primer terminal del mismo con una unidad 4H para proporcionar un bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q, donde q representa el número de grupos L enlazadores hidrofóbicos fijados a la unidad 4H y donde q es 1 o 2, donde el enlazador hidrofóbico tiene un grupo funcional en otro terminal, y donde en una segunda fase, el bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q se conecta al esqueleto polimérico P, donde P y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea; uretano (tio), amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter, y la unidad 4H y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea o fracciones de amida;

n se encuentra en el intervalo de 1,8 a 10;

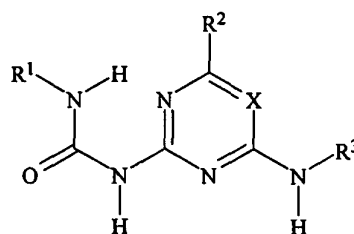
p se encuentra en el intervalo de 2 a 25;

L es un enlazador hidrofóbico seleccionado en el grupo que consiste en grupos de alquileo C₂ - C₂₄ ramificados, cíclicos o lineales, grupos de arileno C₆ - C₂₄, grupos de alcarileno C₇ - C₂₄ y grupos de arilalquileo C₇ - C₂₄, donde los grupos de alquileo, los grupos de arileno, los grupos de alcarileno y los grupos de arilalquileo opcionalmente, pero no preferiblemente, comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados en el grupo que consiste en O, N y S;

la unidad 4H con la fórmula general (3) o (4), y tautómeros de los mismos:



(3)



(4)

donde X es un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono que soporta un sustituyente R¹⁵ y donde R¹, R², R¹⁵ y R³ se seleccionan, de manera independiente, a partir del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

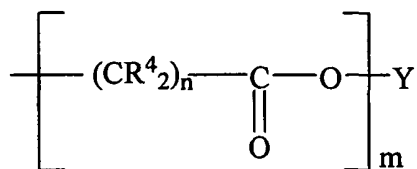
(2) alquilo C₁ - C₂₀;

(3) arilo C₆ - C₁₂;

(4) alcarilo C₇ - C₁₂;

(5) alquilaril) C₇ - C₁₂;

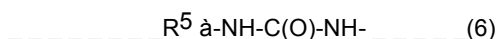
(6) grupos de poliéster con la fórmula (5)



(5)

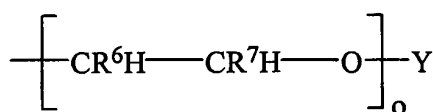
5 donde R⁴ y Y se seleccionan, de manera independiente, en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₆ ramificado o lineal, n es de 1 a 6 y m es de 10 a 100;

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



donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₆ ramificado o lineal;

10 (8) grupos de poliéter con la fórmula (7)



(7)

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

15 donde la unidad 4H se enlaza con un esqueleto polimérico a través 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 (1) - (8);

y

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 [0021] Se descubrió con sorpresa que los hidrogeles basados en gelificantes acuosos comprendiendo polímeros hidrofílicos comprendiendo unidades 4H podían mejorarse con respecto a su rendimiento mecánico cuando la unidad 4H estaba enlazada al esqueleto polimérico con un enlazador hidrofóbico L, donde este enlazador hidrofóbico L fue conectado de manera covalente a la unidad 4H con una urea o una fracción de amida. Los nuevos polímeros hidrofílicos se preparan mediante un método versátil sintético. Por otra parte, este método no requiere catalizadores (metálicos) tóxicos, lo que hace que los gelificantes acuosos sean más adecuados para aplicaciones biomédicas.

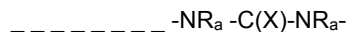
25 [0022] La reversibilidad de la interacción de enlace de hidrógeno supramolecular permite el cambio reversible entre un estado gelificado y un estado líquido mediante la variación de la temperatura, la concentración de gelificante polimérico, o la polaridad o fuerza iónica del solvente, y por lo tanto el hecho de poder procesar y administrar fácilmente el hidrogel para la aplicación deseada. Por otra parte, la interacción supramolecular reversible puede favorecer también la biodegradación del material de hidrogel.

30 [0023] En este documento, se divulga la estructura del gelificante acuoso según esta invención y su preparación, al igual que los componentes del gelificante: (i) la unidad 4H de enlace de hidrógeno, (ii) el esqueleto polimérico P y (iii) el enlazador hidrofóbico L. Por último, se divulga hidrogeles que se pueden obtener a partir de los gelificantes acuosos recién preparados.

35

DEFINICIONES GENERALES

[0024] Una fracción de úrea como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



5 donde X es O o S, preferiblemente O, R_a es, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ - C₁₂ lineal, cíclico o ramificado, preferiblemente hidrógeno, o un grupo alquilo C₁ - C₆ lineal, cíclico o ramificado, de la forma más preferible un hidrógeno.

[0025] Una fracción de amida como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



donde X y R_a son tales y como se ha descrito anteriormente.

[0026] Una fracción de uretano como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



15 donde X y R_a son tales y como se ha descrito anteriormente (X puede ser independientemente O o S).

[0027] Una fracción de éster tal y como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



donde X es tal y como se ha descrito anteriormente (X puede ser independientemente O o S).

20 [0028] Una fracción carbonada como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



donde X es tal y como se ha descrito anteriormente (X puede ser independientemente O o S).

[0029] Una fracción de amina como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



donde R_a es tal y como se ha descrito anteriormente.

[0030] Una fracción de éter como se indica en este documento debe entenderse como una fracción según la fórmula:



donde X es tal y como se ha descrito anteriormente.

[0031] Un grupo de isocianato debe entenderse como un grupo -NCX, donde X es tal y como se ha descrito anteriormente.

35 [0032] Los grupos de acrilato y metacrilato deben entenderse como grupos R_b-C(=CH₂)-C(X)-X-, donde X es tal y como se ha descrito anteriormente (X puede ser independientemente O o S), y donde R_b es hidrógeno o metilo. Se prefiere, no obstante, que en grupos de acrilato y metacrilato, X sea O.

[0033] Los grupos de acrilamida y metacrilamida son grupos R_b-C(=CH₂)-C(X)-N(R_a)-,

donde X y R_a son tales y como se han descrito anteriormente, y donde R_b es hidrógeno o metilo. Se prefiere, no obstante, que en los grupos de acrilamida y metacrilamida X sea O.

40 [0034] El verbo "comprender" y sus conjugaciones tal y como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones se emplean en un sentido no limitativo para indicar que se incluyen las unidades dispuestas después de esta palabra, pero las unidades que no están específicamente mencionadas no se excluyen. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos en cuestión, a menos que el contexto indique claramente que existe uno y sólo uno de los elementos. Por lo tanto, el
45 artículo indefinido "un" significa normalmente "al menos uno".

LA ESTRUCTURA DEL GELIFICANTE ACUOSO Y SU PREPARACIÓN

[0035] El gelificante acuoso de esta invención tiene la estructura general



donde P representa el esqueleto polimérico al que se conecta la unidad 4H de manera covalente mediante el enlazador hidrofóbico L.

[0036] El gelificante acuoso tiene un peso molecular de 1200 a 1.000.000, preferiblemente de 2000 a 100.000, más preferiblemente de 3000 a 80.000, más preferiblemente de 5000 a 50.000 y aún más preferiblemente de 7.500 a 21.000 Dalton.

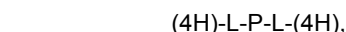
[0037] Las unidades 4H se pueden fijar al esqueleto polimérico P mediante el enlazador hidrofóbico L de cualquier manera, por ejemplo injertándolas sobre el esqueleto polimérico, mediante fijación a múltiples - es decir dos o más - grupos terminales del esqueleto polimérico, o dichas unidades 4H pueden ser una parte integral del esqueleto del polímero que constituye el gelificante acuoso. Como entenderá el experto en la técnica, las unidades 4H también pueden estar unidas mediante una combinación de estos modos de enlace.

[0038] Se prefiere que el esqueleto polimérico P y el enlazador hidrofóbico L se conecten a través de una (tio)urea; (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria o fracción de éter, más preferiblemente un grupo de uretano, úrea o éter, aún más preferiblemente un grupo de uretano.

[0039] El enlazador hidrofóbico L se conecta preferiblemente a la unidad 4H mediante un (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria o fracción de éter. Se prefiere, no obstante, que el enlazador hidrofóbico L y la unidad 4H se conecten mediante un (tio)urea o una fracción de amida, incluso más preferiblemente mediante una úrea o fracción de amida, aún más preferible mediante una fracción de úrea.

[0040] Más preferiblemente, el gelificante acuoso de esta invención tiene la estructura $P-[L-(4H)]_n$ o la estructura $[P-L-(4H)-L]_p$. De forma más preferible, el gelificante acuoso tiene la estructura general $[P-L-(4H)-L]_p$.

[0041] En la estructura $P-[L-(4H)]_n$, estructura (A), el esqueleto polimérico P es multifuncional y tiene n unidades 4H conectadas a éste mediante el enlazador hidrofóbico L. La funcionalidad n es de al menos 1,8, y preferiblemente de 1,8 a 10, más preferiblemente de 1,8 a 5, incluso más preferiblemente de 1,8 a 3, de forma más preferible de 1,8 a 2, en tal caso el gelificante acuoso es preferiblemente telequímico y tiene la estructura general:



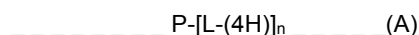
en la que el esqueleto P está en cada uno de los dos lados conectado a una unidad 4H a través del enlazador hidrofóbico L. Debido a una definición bastante inferior del material telequímico, la funcionalidad n puede ser tan baja como 1,8, pero es preferiblemente superior a 1,9, de forma más preferible superior a 1,95.

[0042] En la estructura $[P-L-(4H)-L]_p$, estructura (B), el esqueleto polimérico P se extiende en cadena de manera covalente con la unidad 4H mediante el enlazador hidrofóbico L. Aquí, el número de unidades de repetición p es al menos 2, más preferiblemente al menos 3, de forma más preferible al menos 4. Se prefiere que p no sea superior a 25.

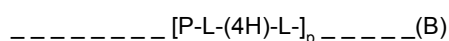
[0043] El enlazador hidrofóbico L se puede introducir en el gelificante acuoso mediante dos métodos: (a) el enlazador hidrofóbico L se une de manera covalente al esqueleto polimérico P y después el prepolímero funcional resultante se conecta a un bloque de constitución de unidad 4H para producir el gelificante acuoso o, (b) el enlazador hidrofóbico L se fija en la unidad 4H y el bloque de constitución funcional resultante se une de manera covalente al esqueleto polimérico P para producir el gelificante acuoso.

[0044] Se prefiere el método (a), y en este método el prepolímero funcional se denomina preferiblemente $P-[L]_n$, donde n representa el número de grupos hidrofóbicos que se unen al esqueleto polimérico P. Preferiblemente, n es al menos 1,8, más preferiblemente n es de 1,8 a 10, más preferiblemente de 1,8 a 5, incluso más preferiblemente de 1,8 a 3, de forma más preferible de 1,8 a 2, en tal caso el prepolímero es preferiblemente telequímico y se puede denominar L-P-L, donde el esqueleto P está en cada uno de los dos lados conectado a un grupo hidrofóbico funcional L. Debido a una definición bastante inferior del material telequímico, la funcionalidad n puede ser tan baja como 1,8, pero es preferiblemente superior a 1,9, de forma más preferible superior a 1,95. Los grupos funcionales unidos a los enlaces hidrofóbicos L son preferiblemente grupos de amina secundario o primarios, de forma más preferible grupos de amina primarios.

[0045] Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un gelificante acuoso con la fórmula (A) o la fórmula (B):



o



donde en una primera fase un esqueleto polimérico P se convierte en un prepolímero según la fórmula $P-[L]_n$, y donde en una segunda fase la unidad 4H se introduce en los terminales de la fracción enlazadora hidrofóbica L, donde P, L y la unidad 4H se conectan entre sí mediante fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter. Como será aparente para el experto en la materia, el esqueleto polimérico P, el enlazador hidrofóbico L y la unidad 4H están provistos de grupos funcionales capaces de proporcionar las fracciones de conexión descritas anteriormente.

[0046] En el método (b), el enlazador hidrofóbico L se une a la unidad 4H para producir el bloque de constitución 4H-[L]_q, donde q representa el número de grupos enlazadores hidrofóbicos L unidos a la unidad 4H. Preferiblemente, q es 1 o 2, de forma más preferible q es 1. El grupo funcional unido al enlazador hidrofóbico L en bloque de constitución 4H-[L]_q es preferiblemente un isocianato, amina, acrilado metacrilato, acrilamida, metacrilamida o grupo-hidroxilo, más preferiblemente una amina o grupo de isocianato, de forma más preferible una amina.

[0047] Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un método para la preparación de un gelificante acuoso con la fórmula (A) o la fórmula (B) mostradas más arriba, donde en una primera fase un enlazador hidrofóbico L se funcionaliza en un primer terminal del mismo con una unidad 4H para proporcionar un bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q, donde q representa el número de grupos enlazadores hidrofóbicos L unidos a la unidad 4H y donde q es 1 o 2, donde el enlazador hidrofóbico tiene un grupo funcional en el otro terminal, y donde en una segunda fase el bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q se conecta al esqueleto polimérico P. El esqueleto P, el enlazador L y la unidad 4H se conectan entre sí mediante fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter. Como será aparente para el experto en la materia, el esqueleto polimérico P, el enlazador hidrofóbico L y la unidad 4H están provistos de grupos funcionales capaces de proporcionar las fracciones de conexión descritas anteriormente.

[0048] En una forma de realización menos preferida de esta invención, el prepolímero funcional de amina P-[L]_n preparado como en el método anteriormente mencionado (a) reacciona con un mono- o compuesto difuncional para producir gelificantes acuosos en los que el esqueleto polimérico P se enlaza a una unidad de enlace de hidrógeno simple mediante el enlazador hidrofóbico L. La unidad de enlace de hidrógeno simple puede ser cualquier unidad de enlace de hidrógeno conocida en la técnica, pero es preferiblemente un (tio)urea, una amida, o un (tio)uretano. Más preferiblemente, es una úrea o una amida, de forma más preferible una úrea. Por consiguiente, el mono- o compuestos difuncionales son preferiblemente (di)isocianatos, (di)tioisocianatos; (di) aminas que se activan opcionalmente, (di)ácido cloruros, (di)esters que se activan opcionalmente, (di)ols que se activan opcionalmente, (di)acril amidas, (di)metacril amidas o (di)tiols que se activan opcionalmente, preferiblemente (di)isocianatos; (di) aminas activadas o (di) ésteres activados, de forma más preferible (di)isocianatos. Ejemplos no limitativos son el hexilisocianato, dodecilisocianato, 1,6-hexildiisocianato, 1,10- decildiisocianato, isoforone diisocianato, cloruro de adipilo, cloruro de glutarilo, cloruro de succinilo, cloruro de undecenoilo, y similares.

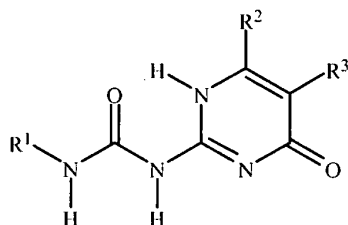
[0049] También en esta forma de realización menos preferida, para P-[L]_n, n es preferiblemente de 1,8 a 10, más preferiblemente de 1,8 a 5, incluso más preferiblemente de 1,8 a 3, de la forma más preferible de 1,8 a 2, en cuyo caso el polímero funcional de amina es preferiblemente telequérico, y n es preferiblemente de 1,9 a 2, de forma más preferible de 1,95 a 2. Cuando n = 1,8 a 2, los compuestos con los que reacciona P-[L]_n pueden ser monofuncionales (es decir, una reacción de recubrimiento) o difuncional (es decir, una reacción de extensión de cadena), preferiblemente difuncional. Cuando n es mayor de 2, el compuesto es monofuncional (es decir, una reacción de recubrimiento).

[0050] El gelificante acuoso según esta forma de realización de la invención tiene un peso molecular de 1200 a 1.000.000, preferiblemente de 2000 a 100.000, más preferiblemente de 3000 a 80.000, más preferiblemente de 5000 a 50.000 y de forma más preferible de 7.500 a 21.000 Dalton.

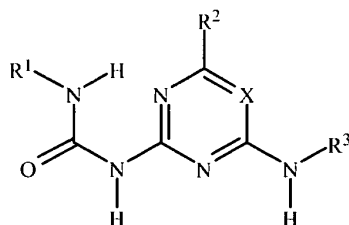
LA UNIDAD 4H

[0051] La unida 4H de esta invención tiene

[0052] la fórmula general (3) o fórmula (4) y tautómeros de las mismos:



(3)

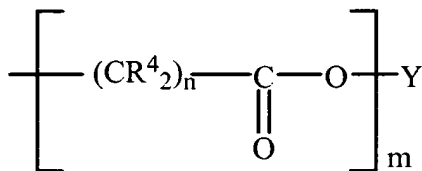


(4)

donde X es un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono que soporta un sustituyente R¹⁵, preferiblemente X es un nitrógeno, y donde R¹, R², R¹⁵ and R³ se seleccionan en el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁ – C₂₀;
- (c) arilo C₆ – C₁₂;

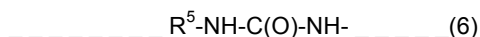
- (d) alcarilo C₇ – C₁₂;
- (e) alquilarilo C₇ – C₁₂;
- (f) grupos de poliéster de fórmula (5)



(5)

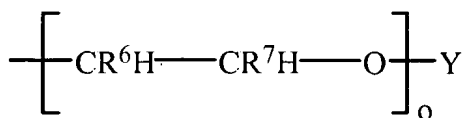
5 donde R⁴ y Y se seleccionan independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ – C₆ ramificado o lineal, n es 1 - 6 y m es 10 a 100;

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



donde R⁵ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ – C₆ ramificado o lineal;

10 (h) grupos de poliéter de fórmula (7)



(7)

donde Y, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ – C₆ lineal o ramificado y o es 10 - 100, y

15 donde la unidad 4H se conecta al esqueleto de polímero P mediante R¹, R² y/o R³ (de modo que R¹, R² o R³ representan un enlace directo) con los otros grupos de R representando independientemente una cadena lateral según (a) - (h).

[0053] Como será aparente para el experto en la técnica, los grupos (b) - (h) definidos arriba pueden ser lineales, cíclicos o ramificados donde sea apropiado.

20 [0054] En una primera forma de realización preferida, la unidad 4H se conecta al esqueleto del polímero P mediante R¹ (de modo que R¹ constituye un enlace directo), mientras R² y R³ son independientemente cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos más arriba, preferiblemente grupo (a) o grupo (b), más preferiblemente para grupo (b) 2-etilpentilo, n-decilo, n-tridecilo, n-pentilo o metilo y de forma más preferible metilo. De forma más preferible, la unidad 4H se conecta al esqueleto de polímero mediante R¹, mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos más arriba, más preferiblemente grupo (b), incluso más preferiblemente 2-etilpentilo, n-decilo, n-tridecilo, n-pentilo o metilo y de forma más preferible metilo, y R³ es hidrógeno.

25 [0055] En una segunda forma de realización preferida, la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero P mediante R¹ y R² (de modo que R¹ y R² constituyen enlaces directos), mientras R³ es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos más arriba, preferiblemente grupo (a) o (b), más preferiblemente grupo (a) o la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero P mediante R¹ y R³ (de modo que R¹ y R³ constituyen un enlace directo), mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos más arriba, preferiblemente grupo (b), más preferiblemente isopropilo o metilo y de forma más preferible metilo. De forma más preferible para esta forma de realización, la unidad 4H se conecta a un esqueleto de polímero P mediante R¹ y R³, mientras que R² es cualquiera de los grupos (a) - (h) definidos más arriba, preferiblemente grupo (b), más preferiblemente isopropilo o metilo y de la forma más preferible metilo.

35 [0056] Los bloques de constitución de unidades 4H que se utilizan para preparar los gelificantes acuosos de esta invención se provienen de grupos funcionales que son parte de los residuos R¹, R² o R³. También, cuando los residuos R¹, R² o R³ se provienen de grupos funcionales para el acoplamiento al esqueleto del polímero P, estos residuos específicamente no contienen el enlazador L. Los grupos funcionales pueden ser cualquiera de las funcionalidades conocidas en la técnica, pero son preferiblemente (tio)isocianatos; aminas (activadas), alcoholes, tiolos, ésteres (activados), acrilatos, metacrilatos, amidas de acrílico, metacril amidas u otros grupos vinílicos, más preferiblemente isocianatos, aminas (activadas), acrilatos, metacrilatos o alcoholes, incluso más preferiblemente isocianatos o

aminas (activadas), de forma más preferible isocianatos.

EL ESQUELETO DEL POLÍMERO P

[0057] El esqueleto del polímero P tiene un peso molecular de 250 a 200.000, preferiblemente de 1000 a 100.000, más preferiblemente de 2000 a 80.000, más preferiblemente de 3000 a 50.000 y de forma más preferible de 5000 a 30.000 Dalton.

[0058] El esqueleto del polímero P es preferiblemente un polímero hidrofílico, y según esta invención, un polímero hidrofílico se define como un polímero con una solubilidad en agua de al menos 1 g/L.

[0059] P puede representar cualquier tipo de esqueleto de polímero conocido en la técnica, tal como preferiblemente poliéteres, poliésteres, poliamidas, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliolefinas, poliolefinas hidrogenadas, polisiloxanos, policarbonatos, poliéteres (per) fluorinados, polivinilenos, o copolímeros de tales polímeros. Más preferiblemente, el esqueleto de polímero es un poliéter, poliéster, poliacrilato, polimetacrilato, poliolefina, poliolefina hidrogenada, policarbonato, polivinileno, o un copolímero de tales polímeros. Incluso más preferiblemente son poliéteres, poliésteres, o copolímeros de los mismos. De forma más preferible, P es un poliéter, preferiblemente un poliglicol, preferiblemente un polietileno glicol o un polietileno-co-propileno glicol (aleatorio o de bloque), de forma más preferible un polietileno glicol.

[0060] Aunque algunos de los esqueletos de polímero P listados más arriba no pueden ser hidrofílicos *per se*, su copolimerización con la cantidad adecuada de polímero soluble en agua, o el uso de una combinación de este esqueleto de polímero P pueden producir un gelificante acuoso, como será obvio a un experto en la técnica.

[0061] Los polímeros P que se utilizan para preparar el gelificante acuoso de esta invención pueden tener diferentes grupos funcionales, tales como por ejemplo alcoholes, aminas, tiolos, isocianatos, ácidos carboxílicos o combinaciones de estas grupos terminales. Preferiblemente, los grupos funcionales son alcoholes o aminas, de forma más preferible alcoholes, alcoholes preferiblemente primarios. En este caso preferido, el esqueleto de polímero P es derivado de un polímero funcional de hidroxilo P-(OH)_n.

[0062] El polímero funcional P que se utiliza para preparar el gelificante acuoso de esta invención puede tener números diferentes (n) de grupos funcionales. La funcionalidad media n del polímero funcional es preferiblemente de 1,8 a 10, más preferiblemente de 1,8 a 5, incluso más preferiblemente de 1,8 a 3, y de forma más preferible de 1,8 a 2.

[0063] Los polímeros P que se utilizan para preparar el gelificante acuoso de esta invención pueden ser combinaciones de polímeros con diferentes composiciones de esqueleto, diferentes arquitecturas, diferentes pesos moleculares y/o diferentes (números de) grupos funcionales. Por ejemplo, uno puede usar un glicol de polietileno telequérico con un peso molecular de 5000 Dalton en combinación con un poliéster telequérico con un peso molecular de 500 Dalton.

[0064] Según la primera forma de realización de esta invención, el polímero funcional P que se utiliza para preparar el gelificante acuoso es un polímero telequérico, y este polímero telequérico es preferiblemente un hidroxilo funcional. Se puede representar este polímero telequérico como P-(OH)_n, con n (aproximadamente) 2, o de 1,8 a 2, más preferiblemente de 1,9 a 2, de forma más preferible de 1,95 a 2. El polímero P-(OH)₂ preferiblemente se selecciona en el grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliamidas, policarbonatos, polisiloxanos, poliolefinas hidrogenadas, poliortó ésteres, o materiales de peso molecular inferior que son derivados de ácidos grasos dimerizados, tales como Pripol y Priplast, ambos comercializados por Uniqema BV, Países Bajos, más preferiblemente, el esqueleto de prepolímero P se selecciona en el grupo que consiste en poliéteres o poliésteres, de forma más preferible P se selecciona a partir de poliéteres, de forma aún más preferible de glicoles de polietileno.

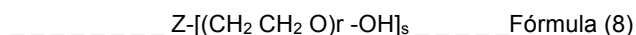
[0065] Ejemplos de polímeros telequéricos funcionales P-(OH)₂ son (a) polieterdiores con una estructura de polioxialquileo, tales como glicoles de polietileno, glicoles de polipropileno, poli(etileno-co-propileno) glicoles (aleatorio o bloque), poli(bloque de etileno-bloque de propileno-etileno) glicoles (también conocidos como plurónicos), glicoles de politetrametileno (es decir, politetrahidrofuranos) o poli(etileno-co-tetrametileno) glicoles. Otros ejemplos son (b) poliesterdiores o dioles de copoliéster, realizados por policondensación de ácidos dicarboxílicos y dioles, o por policondensación de hidroxiaácidos, o mediante polimerización por apertura de anillo, por ejemplo ε-caprolactona, glicólido, láctido, δ-valerolactona, 1,4-dioxano-2-ono, 1,5-dioxepano-2-ono, oxepano-2,7-diona, y similares. Ejemplos específicos son poli ε-caprolactonadioles, poliadipatos o poliglutaratos terminados en hidroxilo, tales como poli(1,4-butileno adipato)s terminados en hidroxilo, poli(1,2-etileno adipato)s terminados en hidroxilo, poli(1,4-butileno glutarato)s terminado en hidroxilo, poli(2-metil-1,3-propileno adipato)s terminados en hidroxilo, poli(2-metil-1,3-propileno glutarato)s terminados en hidroxilo, poly(2-metil-1,5-pentileno adipato)s terminados en hidroxilo, poliesterdiores de poliálcidos, poliglicólidos, poli(láctido-co-glicólido)s, poli(hidroxilo butirato)s, politereftalatos tales como polietilenotereftalatos y polibutilenotereftalatos, poliisofталatos (por ejemplo copolímeros de 5 NaSO₃ de ácido isoftálico terminados en hidroxilo, ácido isoftálico, dietilenoglicol y bis-hidroximetileno-ciclohexano, copolímeros de ácido isoftálico y 1,4-butanediol terminados en hidroxilo, copolímeros de 5-NaSO₃ de ácido isoftálico terminados en hidroxilo, ácido adípico, ácido ftálico y 1,6-hexanodiol) y polifталatos tales como poli(1,6-hexileno ftalato)s o copolímeros de ácido ftálico terminados en hidroxilo y dietilenoglicol. Más ejemplos incluyen (c) dioles de poliolefina o dioles de poliolefina hidrogenados, tales como polibutadienos funcionalizados con hidróxilo o poli(etileno butileno)s hidrogenados funcionalizados con hidróxilo tales como Kraton L-2203 o materiales del tipo Nisso. Otros ejemplos

son (d) policarbonatos funcionalizados con hidróxilo y co-policarbonatos basados en glicoles o hechos mediante polimerización por apertura de anillo de por ejemplo trimetilenocarbonato, 1,3- dioxepano-2-ono, 1,3-dioxanona-2-on y 1,3,8,10-tetraoxaciclotetradecano-2,9-diona. Ejemplos son poli(1,3-propanodiol carbonato)glicoles terminados en hidroxilo, poli(trimetilenecarbonato)s, poli(1,6-hexanediol carbonato)glicoles. Más ejemplos incluyen (e) dioles de bajo peso molecular basados en ácidos grasos dimerizados tales como Pripols y Priplast, tales como Pripol 2033, Priplast 3190 o Priplast 3192 (comercializados por Uniqema BV, Países Bajos), (f) polisiloxanos tales como α,ω -bis(6-hidroxi hexilo) polidimetilsiloxanos, α,ω -bis(oligo-etileneóxido) polidimetilsiloxanos, y (g) poliamidas tales como α,ω -dihidroxi-poliámidas. Por supuesto, ejemplos son también (h) copolímeros terminados en alcohol de los ejemplos mencionados más arriba, tales como (bloque)-co-polímeros de policaprolactona y etilenglicol o (bloque)-co-polímeros de policaprolactona y glicol de tetrametileno. Los ejemplos preferidos de telequéricos hidroxilo funcionales P-(OH)₂ son los de las categorías (a) y (b), aunque los más preferidos son los de (a). Dentro de la categoría (a), el polímero P-(OH)₂ es preferiblemente seleccionado en el grupo que consiste en glicol de polietileno, poli(tetrahidrofurano) o poli(etileno-co-propileno) glicol (aleatorio o bloque). De forma más preferible, el polímero dentro de la categoría (a) es glicol de polietileno.

[0066] Como alternativa, aunque sea menos preferida, se pueden utilizar aminos de polioxialquileno telequéricas, tales como glicoles de polietileno o poli(etileno-co-propileno) glicoles con grupos amino terminales. Ejemplos son Jeffamines® tales como los Huntsman tiene a la venta.

[0067] Según la segunda forma de realización de esta invención, el polímero funcional P que se utiliza para preparar el gelificante acuoso se selecciona en el grupo que consiste en polímeros multifuncionales, polímeros funcionales de estrella, polímeros funcionales injertados, polímeros funcionales (hiper)ramificados y polímeros funcionales dendríticos. Más preferiblemente, en esta forma de realización, el polímero funcional es un polímero funcional de estrella, un polímero funcional injertado o un polímero funcional ramificado, de forma más preferible un polímero funcional de estrella. También en esta forma de realización, los polímeros funcionales son preferiblemente hidroxilo funcionales, y se pueden representar después por P-(OH)_n con $n > 2$.

[0068] Los polímeros de estrella funcionales P-(OH)_n son preferiblemente poliéteres o poliésteres, más preferiblemente poliéteres. Los polímeros de estrella de poliéster se pueden preparar preferiblemente mediante polimerización por apertura de anillo de monómeros adecuados tales como lactonas (p. ej. ϵ -caprolactona, láctidos, glicólidos, y similares), usando un iniciador de alcohol multifuncional, tal como glicerol, eritritol, 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol, sacarosas, y derivados de los mismos. Un polímero de estrella de poliéster específica es una policaprolactona triol obtenida a partir de un núcleo de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano. Los polímeros de estrella de poliéter se obtienen preferiblemente mediante la polimerización de óxido de etileno, óxido de propileno o una mezcla de éstos, usando un iniciador multifuncional en forma de molécula de núcleo. Los polímeros de estrella poli(etileno glicol) con grupos funcionales OH pueden por ejemplo prepararse mediante polimerización viva aniónica usando benceno divinílico como molécula de núcleo, y de ahí en adelante los brazos de óxido de polietileno crecen al exterior 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 el exterior. También se pueden usar iniciadores más simples, por ejemplo glicerol, eritritol, 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol, sacarosas, y derivados de los mismos, en forma de molécula de núcleo. De forma más preferible, el polímero de estrella funcional es un polímero poli(etileno óxido) con grupos OH terminales según la fórmula (8):

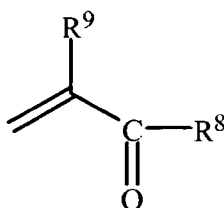


donde Z representa el núcleo multifuncional, R está en el intervalo de 4 a 250 y s está en el intervalo de 3 a 10, más preferiblemente s está en el intervalo de 3 a 5, y de forma más preferible s es (aproximadamente) 3.

[0069] Ejemplos de polímeros funcionales hiperramificados con grupos OH son Hybrane® de DSM, Países Bajos, y Boltorn® de Perstorp, Suecia. Ejemplos de polímeros ramificados son poligliceroles ramificados o poliésteres ramificados con grupos OH. Los poligliceroles ramificados con grupos OH terminales pueden por ejemplo obtenerse con la polimerización de glicidol con ácido de Lewis catalizado. Los poliésteres ramificados pueden por ejemplo prepararse mediante la polimerización de un ácido dicarboxílico y/o un anhídrido dicarboxílico, un diol tal como glicol de polietileno y un alcohol multifuncional con al menos tres grupos OH, por ejemplo propano de trimetilol o glicerol. Un ejemplo específico de un poliéster ramificado es un poli(2-metil-1,3-propileno)adipato trifuncional.

[0070] Los polímeros funcionales injertados P-(OH)_n se obtienen por (co)polimerización de monómeros vinílicos. Preferiblemente, estos monómeros vinílicos se seleccionan en el grupo que consiste en:

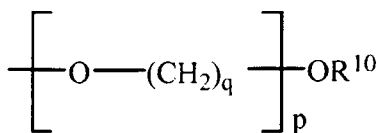
(a) monómeros de acrilato o de metacrilato según la fórmula (9),



Fórmula (9)

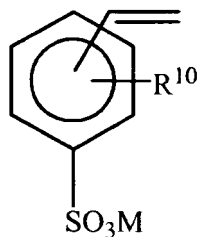
donde R⁸ es seleccionado independientemente en el grupo que consiste en:

- (i) OH;
- (ii) alcoxi C₁ – C₁₂ ramificado o lineal, opcionalmente sustituido por 1-6 grupos hidroxilo;
- 5 (iii) amida según la fórmula -N(R¹⁰)₂ donde R¹⁰ puede ser hidrógeno o alquilo C¹ – C⁶ ramificado o lineal, opcionalmente sustituido con 1 - 6 grupos hidroxilo;
- (iv) sal amónica según la fórmula -[N(R¹⁰)₃]⁺ X⁻, donde R¹⁰ es tal como definido para (iii) y X es un átomo halógeno; y
- (v) un grupo según la fórmula (10)



Fórmula (10)

- 10 donde R¹⁰ es tal como definido para (iii) y p es de 1 - 50 y q = 2 o 3 y donde (CH₂)_q puede ser ramificado o lineal; y donde R⁹ es hidrógeno o metilo;
- (b) alquilo C₁ – C₁₂ viníletero ramificado o lineal;
- (c) alcohol vinílico;
- 15 (d) α-alquenileno ω -sulfonato C₂ – C₁₂ con un catión de metal alcalinotérreo o un catión de metal alcalino;
- (e) sulfonato C₇ – C₁₂ vinlaril según la fórmula (11)

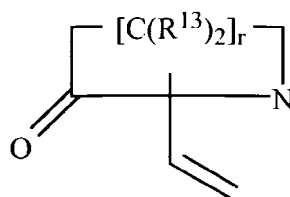


Fórmula (11)

- donde R¹⁰ es tal como definido para (iii) y M es un metal alcalinotérreo o un catión de metal alcalino;
- 20 (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, quinolefínilo, isoquinolefínilo, ftalizinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperacínilo, indolinilo, isoindolinilo, morfínilo, isoxazolilo, furazinilo, e isotiazolilo;
- 25 (g) CH₂=CH-O-C(O) R¹², donde R¹² es seleccionado en el grupo que consiste en alquilo C₁ – C₆ ramificado o lineal;
- (h) CH₂=CH-CH₂ OR¹³, donde R¹³ es seleccionado en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ – C₆

ramificado o lineal; y

(i) N-vinil lactamas según la fórmula (12)



Fórmula (12)

donde R^{13} es tal y como se define para (H) y R es 2 - 6.

5 [0071] Más preferiblemente, los polímeros $P-(OH)_n$ injertados se obtienen por copolimerizaciones de monómeros seleccionados en los grupos (a) y (c), opcionalmente copolimerizados con monómeros de los grupos (b), (d) - (i). De la forma más preferible, los monómeros se seleccionan en el grupo (a), donde se usa preferiblemente un hidroxietil metacrilato (HEMA) o hidroxietil acrilato (HEA) en forma de comonómero.

10 [0072] Ejemplos de polímeros funcionales dendríticos son poli(propileno imina) dendrímeros, dendrímeros poli(amido amino) (ambos tienen grupos terminales de amina), o dendrímeros tipo arborol que son dendrímeros terminados en alcohol.

15 [0073] El polímero multifuncional P según la segunda forma de realización de la invención puede ser de origen natural o de origen sintético. No obstante, según la invención, se prefiere que el polímero sea de origen sintético, y muchos ejemplos se han proporcionado más arriba. Si el polímero es de origen natural, se prefiere que sea seleccionado 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 xantán, goma natural, alginato, quitosano o inulina, o derivados sintéticos de éstos, preferiblemente colágeno o quitosano.

EL ENLAZADOR HIDROFÓBICO L Y SU INTRODUCCIÓN EN EL GELIFICANTE ACUOSO

20 *El enlazador hidrofóbico L*

[0074] El enlazador hidrofóbico L entre el esqueleto de polímero P y la unidad 4H se selecciona a partir del grupo que consiste en grupos de alquileo $C_2 - C_{24}$ ramificados, cíclicos o lineales, grupos de arileno $C_6 - C_{24}$, grupos de alcarileno $C_7 - C_{24}$ y grupos de arilalquileo $C_7 - C_{24}$, donde los grupos de alquileo, grupos de arileno, grupos de alcarileno y grupos de arilalquileo, opcionalmente, pero no preferiblemente, comprenden 1 - 5 heteroátomos seleccionados en el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

25 [0075] Más preferiblemente, el enlazador hidrofóbico L se selecciona a partir del grupo que consiste en grupos de alquileo $C_4 - C_{20}$ ramificados, cíclicos o lineales y grupos de arileno $C_6 - C_{20}$, donde los grupos de alquileo o grupos de arileno opcionalmente, pero no preferiblemente, comprenden 1 - 3 heteroátomos, preferiblemente oxígeno. Incluso más preferiblemente, L es seleccionado en el grupo que consiste en grupos de alquileo $C_6 - C_{20}$ ramificados, cíclicos o lineales. De la forma más preferible, L es seleccionado a partir de grupos de alquileo $C_6 - C_{12}$ ramificados, cíclicos o lineales.

30 [0076] El enlazador L puede ser también versiones perfluorinadas o parcialmente fluorinadas de los enlaces descritos anteriormente, pero no es lo preferido.

Introducción del enlazador L en el gelificante acuoso de esta invención

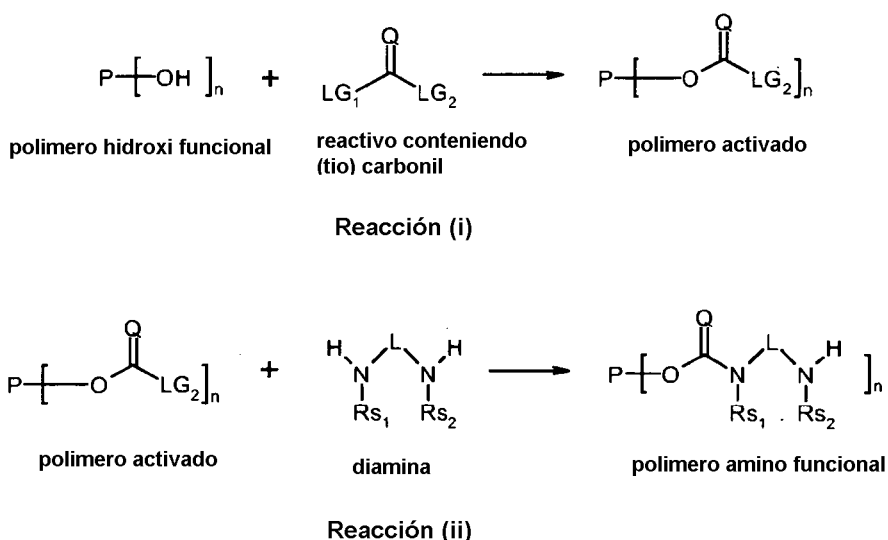
35 [0077] El enlazador hidrofóbico L se puede introducir en el gelificante acuoso por dos métodos: (a) el enlazador L se une de manera covalente al esqueleto de polímero P y el prepolímero funcional resultante se conecta a un bloque de constitución de unidad 4H para producir el gelificante acuoso o (b) el enlazador L se une a la unidad 4H y el bloque de constitución resultante se fija de manera covalente al esqueleto de polímero P para producir el gelificante acuoso. El método (a) se prefiere y se describe aquí en detalle.

40 [0078] El enlazador hidrofóbico L puede conectarse de manera covalente al esqueleto de polímero P usando cualquier reacción o secuencia de reacciones conocida en la técnica. Este tipo de reacciones puede incluir reacciones de acoplamiento tal como por ejemplo eterificaciones, esterificaciones, reacciones de amidación, reacciones de formación de carbamato o adiciones de tipo Michael, en las que los casos P y L se conectan vía éter, éster, amida, uretano o fracciones de amina, respectivamente. Otro tipo de reacciones que pueden estar implicadas en la introducción del enlazador L son reacciones de protección o desprotección y reacciones de activación, como lo apreciarán los expertos en la técnica.

45 [0079] Preferiblemente, en el método sintético (a), los polímeros funcionales P - que son preferiblemente polímeros

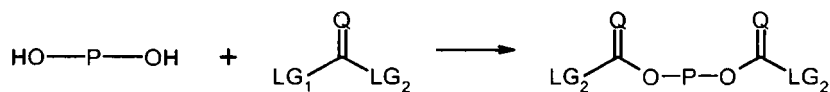
5 funcionales de hidroxilo $P(OH)_n$ - se convierten en un procedimiento de dos pasos para obtener prepolímeros con grupos de enlaces hidrofóbicos funcionales L fijados a éstos últimos. El primer paso conlleva la activación de un polímero funcional con un reactivo que contiene (tio)carbonil para adquirir un polímero activado, y el segundo paso implica la reacción del polímero activado con (un exceso de) un compuesto difuncional que contiene el enlace hidrofóbico L. El compuesto difuncional puede ser cualquier compuesto difuncional con al menos un grupo nucleofílico, tal como una diamina, un diol, un alcohol de amino, un ditiol, un aminoácido o similares. Preferiblemente, el compuesto difuncional es una diamina, de modo que se preparan prepolímeros funcionales de amina.

10 [0080] Para el caso preferido donde el polímero de inicio P es hidroxilo funcional y donde el compuesto difuncional es una diamina, las dos fases de reacción se producen mediante las Reacciones (i) y (ii):

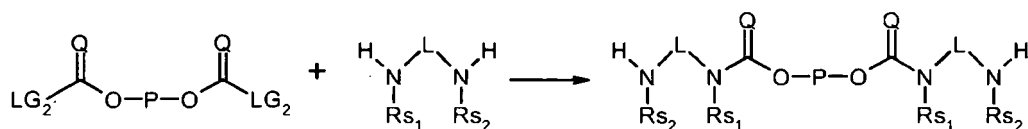


15 donde P es el esqueleto de polímero, L es el enlace hidrofóbico, y n es la funcionalidad (media) del polímero hidroxilo funcional y los tres se definen como se ha descrito más arriba, donde Q es un átomo de oxígeno o de azufre, preferiblemente un átomo de oxígeno, donde R_{s1} y R_{s2} son residuos que se relacionan con la diamina usada y pueden representar independientemente cualquier residuo conocido en la técnica, tal como hidrógeno o grupos de alquilo $C_1 - C_6$, de modo que R_{s1} y R_{s2} pueden proporcionar una hidrofobicidad extra al separador entre el esqueleto de polímero P y la unidad 4H, y donde LG_1 y LG_2 representan independientemente un grupo de salida, y pueden representar cualquier grupo de salida conocido en la técnica, tal como por ejemplo imidazoles, triazoles, halógenos, N- hidroxisuccinimidias, fenoles (sustituidos) y carboxilatos. LG_1 y LG_2 pueden ser el mismo grupo de salida, por ejemplo, tanto LG_1 como LG_2 pueden ser un grupo de imidazol, de modo que en caso de Q sea un oxígeno, el reactivo que contiene carbonilo será 1,1'-carbonildiimidazola (CDI).

20 [0081] En la forma de realización preferida de esta invención donde n es (aproximadamente) 2, y donde el polímero funcional $P(OH)_2$ es telequérico, las reacciones (i) y (ii) se traducen por reacciones (iii) y (iv), proporcionadas más abajo, con P, Q, L, R_{s1} , R_{s2} , LG_1 y LG_2 definidas como mencionado más arriba.



Reacción (iii)



Reacción (iv)

[0082] La metodología sintética aplicada que resalta en las Reacciones (i) a (iv) es simple (p. ej. sin uso de química de grupo de protección), es versátil (es decir, capaz de producir muchos tipos de grupos de amina terminales con enlaces L incorporados en una amplia gama de esqueletos de polímero P), no requiere catalizadores metálicos para las reacciones de acoplamiento, evita el uso de química de isocianato y/o el uso de catalizadores de hidrogenación metálicos que se aplican de forma rutinaria en la síntesis de polímeros funcionales de amina, puede producir materiales poliméricos estables multifuncionales con un alto grado de definición (es decir que la funcionalidad de amina es alta), y permite una mejora gracias al uso de condiciones de control de la calidad. Por lo tanto, según una forma de realización muy preferida de la presente invención, el gelificante acuoso se prepara usando el método sintético descrito donde en una primera fase un polímero telequelico funcional P-(OH)₂ reacciona con un compuesto de carbonilo de la fórmula LG₁-C(Q)-LG₂, donde LG₁, LG₂ y Q son tales como definidos anteriormente, para formar un prepolímero funcionalizado intermedio, y donde en una segunda fase el prepolímero funcionalizado intermedio reacciona con una diamina H(R_{s1})N-L-N(R_{s2})H.

Especificaciones de las reacciones de la (i) a la (iv)

[0083] Tanto LG₁ como LG₂ en el reactivo que contiene (tio)carbonilo usado en las reacciones (i) y (iii) representan un grupo de salida. Los grupos de salida LG₁ y LG₂ pueden ser cualquier grupo de salida conocido en la técnica, y pueden por ejemplo y preferiblemente ser imidazol o un derivado del mismo, triazol o un derivado del mismo, un halógeno, N-hidroxisuccinimida o un derivado de ésta, un fenol (sustituido), un tiofenol (sustituido), un tiol, ciertos alcoholes (p. ej. 1,1,1-tricloro metanol, 2-halo, 2,2-dihalo alcoholes, 2,2,2-trihalo o etanol de 2-metilosulfonilo, o alcoholes de bencilo (sustituido), un derivado de carboxilo, una amida (p. ej. ε-caprolactama), un tosilato, un mesilato y un triflato. Más preferiblemente, el grupo de salida es imidazol o triazol o derivados de éstos, del mismo cloruro, trichlorometanol, N-hidroxisuccinimida o un derivado de ésta, o un fenol (sustituido). Más preferiblemente, el grupo de salida es un imidazol, una N-hidroxisuccinimida, un fenol (sustituido) o un cloruro. Se prefiere incluso imidazol o N-hidroxisuccinimida, el más preferido siendo el imidazol.

[0084] Se debe tener en cuenta que, solo para cuestiones de conveniencia, los grupos de salida se mencionan de forma intercambiable en esta aplicación en forma de ácidos (fenol y no fenolato; imidazol y no anión imidazolil) o en forma de bases (cloruro y no hidrocloreuro).

[0085] En una forma de realización de esta invención, LG₁ y LG₂ son el mismo grupo de salida y ejemplos preferidos de reactivos que contienen (tio)carbonilo son 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-carbonilbis(2-metilimidazol), 1 carbonilbis(benzotriazol), 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol), N,N'-disuccinimidil carbonato, difenil carbonato, di-para-nitrofenil carbonato, di-pentafluorofenil carbonato, di-2,3,5,6-tetrafluorofenil carbonato, di-metilofenil carbonatos, di-metoxifenil carbonatos, trifosgeno, fosgeno, tiosfosgeno, 1,1'-tiocarbonildiimidazol, y similares. Ejemplos más preferido son 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-disuccinimidil carbonato, difenil carbonato, di-para-nitrofenil carbonato, di-pentafluorofenil carbonato, y carbonato de di-para-metilofenil. Incluso más preferido son 1,1'-carbonildiimidazol y N,N'-disuccinimidil carbonato, siendo el más preferido el 1,1'-carbonildiimidazol.

[0086] En otra forma de realización de esta invención, LG₁ y LG₂ son diferentes grupos de salida, de modo que el reactivo no es simétrico. En este caso, LG₁ es preferiblemente un halógeno o N-hidroxisuccinimida, de la forma más preferible un cloruro. Adicionalmente, LG₂ es preferiblemente un fenol o un alcohol (sustituidos) tal como 2-halo, 2,2-dihalo, 2,2,2-trihalo, alcoholes de 2-metilosulfonilo, o alcoholes de bencilo (sustituido). Más preferiblemente, LG₂ es un fenol (sustituido) preferiblemente tal como un fenol, (orto, para o meta) halo-, metoxi- o nitro-fenol, de la forma más preferible LG₂ es fenol. En esta forma de realización, ejemplos específicos de reactivos que contienen (tio)carbonilo son por lo tanto cloroformatos, tales como cloroformatos de fenilo (sustituidos), cloroformatos de bencilo (sustituidos) o 2,2,2-tricloroetil cloroformato, o carbonatos de n-succinimidilo tales como N-succinimidil-2 carbonato de tricloroetilo, N-(benziloxicarbonilo)-succinimida y 2-(metilsulfonil)-etil-N-succinimidil carbonato. Los ejemplos más preferidos son cloroformatos de fenilo (sustituidos), de la forma más preferible cloroformato de fenilo.

[0087] En otra forma de realización específica y menos preferida de esta invención, el reactivo que contiene (tio)carbonilo no es un derivado de (tio)carbonato, como los que se han mencionado más arriba, sino un derivado de ácido oxálico. Unos ejemplos son oxalilhalidos tales como oxalil cloruro, N,N'-disuccinimidil oxalato, 1,1'-oxalyldiimidazol, sal sódica de (sulfosuccinimidil)oxalato, di(1- benzotriazolil) oxalato y di(fenil(sustituido)) oxalatos.

5 [0088] La diamina usada en las reacciones (ii) y (iv) puede ser cualquier diamina conocida en la técnica. L se define tal y como se ha mencionado más arriba y Rs_1 y Rs_2 son residuos seleccionados independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo $C_1 - C_{20}$ ramificados, cíclicos o lineales, grupos de arilo $C_6 - C_{20}$, grupos alcarilo $C_7 - C_{20}$ y grupos arilalquilo $C_7 - C_{20}$, donde los grupos alquilo, grupos arilo, grupos alcarilo y grupos arilalquilo comprenden opcionalmente 1 - 5 heteroátomos seleccionados en el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde Rs_1 y Rs_2 opcionalmente pueden ser enlazados entre sí, formando así una estructura de alquileo cíclico, arileno, alkarileno o arilalkileno. Más preferiblemente, Rs_1 y Rs_2 son residuos seleccionados independientemente en el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo $C_1 - C_{12}$ ramificados, cíclicos o lineales, y grupos arilo $C_6 - C_{12}$, donde los grupos alquilo o los grupos arilo comprenden opcionalmente 1 - 3 oxígenos, y donde Rs_1 y Rs_2 pueden enlazarse opcionalmente entre sí, formando así una estructura de alquileo o arileno cíclico. Incluso más preferiblemente, Rs_1 y Rs_2 son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, grupos alquilo $C_1 - C_6$ ramificados o lineales, donde Rs_1 y Rs_2 pueden enlazarse opcionalmente entre sí formando así una estructura de alquileo cíclica. Más preferiblemente, Rs_1 y Rs_2 son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y grupos alquilo $C_1 - C_4$ ramificados o lineales, aunque más preferiblemente Rs_1 y Rs_2 son hidrógenos.

20 [0089] Como mencionado anteriormente, la diamina puede tener dos grupos de amina primarios (Rs_1 y Rs_2 son hidrógeno), dos grupos de amina secundarios (Rs_1 y Rs_2 no son hidrógeno) o un grupo de amina primaria y un grupo de amina secundaria (o bien Rs_1 es un hidrógeno, o bien lo es Rs_2). Las aminas primarias son preferidas debido a su mayor reactividad.

[0090] Ejemplos de diaminas usadas en las reacciones (ii) y (iv) comprenden - pero de forma no limitativa - diaminas primarias de alquileo tales como 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano, 1,8-diaminooctano, 1,10-diaminododecano, 1 diaminododecano, 2,2'-oxidietilamina, 1,8-diamina-p-metano, 2 hexanodiamina, 4,4'-metileno-bis(ciclohexil amina) y lisina o derivados de éstos, tales como lisinas protegidas en ácido, diaminas secundarias tales como piperazina, 2-metil piperazina, 2,6-dimetilpiperazina, N,N'-dimetil-1,6-hexanodiamina, N,N'-dibutil-1,6-hexanodiamina y 4,4'-bipiperidina, diaminas con un grupo de amina primaria y un grupo de amina secundaria tal como N-alquil-1,6-diaminohexanos o 2-amino-pirrolidina o 3-amino-piperidina, diaminas aromáticas tal como meta- y para-diaminobencenos, meta- y para-diaminotoluenos, meta- y para-aminobencilaminos. Las diaminas preferidas son las diaminas de alquileo con más de 3 átomos de carbono, preferiblemente más de 5 en su constitución (es decir que se introduce más hidrofobicidad), tal como 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano, 1,8-diaminooctano, 1,10-diaminododecano, 1,12-diaminododecano, isoforona diamina, 1,8-diamino-p-metano, 2,2,4-(2,4,4)-trimetil-1,6-hexanodiamina, 4 amina de metileno-bis(ciclohexil), lisina y derivados de éstos, N,N'-dimetil-1,6-hexanodiamina y 4,4'-bipiperidina. Las diaminas preferidas son 1,6-diaminohexano, 1,10-diaminododecano, 1,12-diaminododecano e isoforona diamina. Ejemplos incluso más preferidos son 1,12-diaminododecano y 1,6-diaminohexano. Entre ellos, el ejemplo preferido es 1,6-diaminohexano.

[0091] Específicamente, 1,2-diamino-arilenos, 1,2-etilenodiaminas ($L=C_2$) y 1,3-propilenodiaminas ($L=C_3$) son menos preferidos, ya que estas diaminas implican prepolímeros de estabilidad inferior.

40 [0092] Las reacciones (i) y (iii) se pueden ejecutar en masa o en solución, preferiblemente en solución concentrada (la concentración molar del reactivo que contiene (tio)carbonilo en la mezcla reactiva es superior a 0.1 M, preferiblemente superior a 0.3 M, aún más preferiblemente superior a 0.5 M). Los solventes de la reacción son solventes preferiblemente apróticos conocidos en la técnica, tales como éteres, éter dietílico, THF, metil tetrahydrofurano, dioxano y metil-tert-butil éter, DMSO, dimetil acetamida, NMP, cloroformo, diclorometano, cetonas tal como acetona, MEK y metil-tert-butil cetona, ésteres tales como etil acetato y butil acetato, tolueno, alcanos tales como ciclohexano, pentano, hexano y isododecano, y ciclometiconas tales como D5.

[0093] Las reacciones (i) y (iii) se ejecutan preferiblemente a temperaturas inferiores a 130 °C, más preferiblemente inferiores a 70 °C, aún más preferiblemente inferiores a 40 °C.

50 [0094] El polímero hidroxil funcional $P-(OH)_n$ se usa preferiblemente seco o secado, es decir sin o muy poca agua. Preferiblemente, la reacción se ejecuta en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

[0095] El reactivo que contiene (tio)carbonilo se usa preferiblemente en exceso molar cuando se compara con los moles de grupos hidroxil en el reactivo $P-(OH)_n$. Preferiblemente, el exceso molar es superior a 1.2, más preferiblemente, superior a 1.5, aún más preferiblemente superior a 2. En el caso de que LG_2 sea diferente a LG_1 , el reactivo que contiene (tio)carbonilo se usa preferiblemente con un ligero exceso molar. Preferiblemente, el exceso molar es inferior a 1.5, más preferiblemente, inferior a 1.25, aún más preferiblemente inferior a 1.1. En caso de que los cloroformatos se usen como reactivos que contienen (tio)carbonilo ($LG_1 = Cl$), se utiliza una base para eliminar el HCl formado (es decir, $H \cdot LG_1$). Ejemplos preferidos de tales bases son piridinas y aminas terciarias, tales como trietilamina u otras trialkilaminas.

60 [0096] El polímero activado se puede aislar mediante diferentes tipos de procedimientos de tratamiento final que se conocen en la técnica tal como la precipitación, extracción, lavado, secado, filtración y procedimientos de evaporación, o combinaciones de los mismos. Antes del trabajo, se puede eliminar el exceso de (tio)carbonilo

conteniendo reactivo. La eliminación del reactivo que contiene (tio)carbonilo puede hacerse mediante reacción con agua o con alcohol, preferiblemente un alcohol secundario tal como por ejemplo isopropanol o 2,3-butanediol. De la forma más preferible, la eliminación se realiza con agua. Finalmente, la mezcla reactiva de las reacciones (i) o (iii) se puede usar en el siguiente paso de reacción (ii) o (iv) sin tratamiento final, preferiblemente después de la eliminación del exceso de reactivo que contiene (tio)carbonilo.

[0097] Las reacciones (ii) y (iv) se pueden realizar en masa o en solución, preferiblemente en solución concentrada (la concentración molar de la diamina reactiva en la mezcla reactiva es superior a 0.1 M, preferiblemente superior a 0.3 M, y aún más preferiblemente superior a 0.5 M). Los solventes de reacción son solventes preferiblemente apróticos conocidos en la técnica, tales como éteres, tal como éter dietílico, THF, tetrahidrofurano de metilo, dioxano y metil-tert-butil éter, DMSO, dimetil acetamida, NMP, cloroformo, diclorometano, tolueno, alcanos tales como ciclohexano, pentano, hexano y isododecano, y ciclometiconas tales como D5. Ésteres tales como etil acetato y butil acetato son menos preferidos; cetonas tales como acetona, MEK y se prefiere aún menos el metil-tert-butil cetona.

[0098] Las reacciones (ii) y (iv) se ejecutan preferiblemente a temperaturas inferiores a 130°C, más preferiblemente inferiores a 70 °C, aún más preferiblemente inferiores a 40 °C.

[0099] La diamina se usa preferiblemente en exceso molar cuando se compara con los moles de especies activadas O-C(Q)-LG₂ en el reactivo del polímero activado. Preferiblemente, el exceso molar de diamina es superior a 1.5, más preferiblemente superior a 2, y aún más preferiblemente superior a 3. De manera importante, en reacciones (ii) y (iv), el polímero activado se añade preferiblemente por partes al exceso de diamina. Esto, por ejemplo, se puede realizar mediante la adición gota a gota de una solución del polímero activado a una solución de la diamina.

[0100] El polímero funcional de amina se puede aislar por medio de tipos diferentes de procedimientos de realización conocidos en la técnica tales como precipitación, extracción, lavado, secado, filtración y procedimientos de evaporación, o combinaciones de los mismos. Para algunas diaminas poco volátiles tales como piperazina o 1,3-propileno amina, el exceso de diamina se puede eliminar por evaporación.

[0101] Los polímeros funcionales de amina, tal y como se preparan en las reacciones (ii) y (iv) tienen preferiblemente un alto grado de definición que significa que, (a) en promedio, al menos un 65% de los grupos de precursores del polímero funcional alcohólico P-(OH)_n se convierten en grupos de amina, más preferiblemente al menos un 75%, aún más preferiblemente al menos un 85%, y que (b) en promedio, al menos un 80% de todos los grupos terminales funcionales en el polímero funcional de amina son realmente grupos de amina, más preferiblemente más de un 90%, aún más preferiblemente más de un 95%, y que (c) el peso molecular de promedio en número del polímero funcional de amina no excede en más de un 50% la suma del peso molecular en número del polímero alcohólico funcional P-(OH)_n más n veces el peso molecular de la diamina, más preferiblemente no excede en más de un 40%, aún más preferiblemente en más de un 30%.

EL HIDROGEL

[0102] En una forma de realización de esta invención, el gelificante acuoso comprende fracciones biodegradables, que pueden ser enlaces (p. ej. un enlace estérico) o vínculos individuales, o pueden ser regiones con enlaces múltiples biodegradables (p. ej. un poliéster u oligoéster). Las fracciones pueden presentarse dentro de partes del esqueleto polimérico P, en el enlazador L, en las unidades 4H, y/o en las conexiones entre el polímero P y el enlazador L, o en las conexiones entre el enlazador L y las unidades 4H. Ejemplos de enlaces o vínculos biodegradables son éster, ortoéster, ortoéster, uretano, tiouretano covalentes y enlaces de amida, pero son preferiblemente enlaces estéricos.

[0103] La cantidad de gelificante acuoso en el hidrogel varía de 0,3% a 50,0% en peso, preferiblemente de 1% a 25% en peso, más preferiblemente de 1% a 15% en peso, más preferiblemente de 1% a 8% en peso, y aún más preferiblemente de 1% a 3.4% en peso, basado en el peso total del hidrogel. El hidrogel puede contener ingredientes funcionales adicionales que contribuyen al uso específico del hidrogel.

[0104] El hidrogel comprende de 50,0 a 99,7 % en peso de agua, preferiblemente de 60 a 99 % en peso, y aún más preferiblemente de 80 a 98 % en peso, basado en el peso total del hidrogel.

[0105] Obviamente, pero no preferiblemente, el hidrogel puede contener otros solventes polares, preferiblemente los solventes con una constante dieléctrica ϵ_{μ} a 20°C de al menos aproximadamente 20. El límite superior se da por la constante dieléctrica ϵ a 20 °C para agua pura que es aproximadamente 80 (Handbook of Chemistry & Physics, 59th à Ed., page E-61, 1978 - 1979). Ejemplos adecuados son DMSO, alcoholes, preferiblemente etanol y glicoles, pero más preferiblemente etanol y cetonas, tal como acetona. Preferiblemente, la cantidad de otros solventes es inferior a 15% en peso, más preferiblemente inferior a 8% en peso, y aún más preferiblemente inferior a 2% en peso, calculado en base al peso total del hidrogel.

[0106] Los hidrogeles según la presente invención tienen una amplia gama de propiedades mecánicas, que varía de elásticas a duras, dependiendo de la naturaleza del esqueleto polimérico P, la naturaleza del enlazador L, y del número de unidades 4H fijadas al polímero. En el caso preferido de hidrogeles elásticos, los materiales de hidrogel muestran preferiblemente un alargamiento de rotura superior a 5% aproximadamente a 25 °C, más preferiblemente superior al 20%, y más preferiblemente superior al 100%.

[0107] Los reticulados reversibles del hidrogel permiten conmutar el gel en líquido mediante la aplicación de calor, el

cambio de naturaleza del solvente o de la concentración del gelificante acuoso. Consecuentemente, el tratamiento o administración del hidrogel puede hacerse mediante procesos conocidos para líquidos, por ejemplo por pulverización o bombeo. Preferiblemente, los polímeros presentes en el hidrogel tienen un peso molecular medio en número relativamente bajo, preferiblemente en el intervalo de 1200 a 100000, más preferiblemente de 2000 a 50000, y aún más preferiblemente de 7500 a 21000, para permitir un tratamiento fácil de la solución del gelificante acuoso, tal como un bombeo o una pulverización.

[0108] Los hidrogeles se pueden usar por ejemplo en aplicaciones farmacéuticas o aplicaciones biomédicas tales como la administración controlada de fármacos, ingeniería de tejidos, vendas para heridas y cuidado de heridas, material de cartílago artificial articulado, lentes de contacto blandas, adhesión de tejidos, revestimientos de lubricación para dispositivos médicos, en forma de ultraabsorbentes y de espesantes para solventes acuosos.

[0109] Los hidrogeles según la presente invención se pueden preparar mediante tres métodos diferentes: (i) el hidrogel puede disolverse 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 bajas entre 0°C y 40°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C; (ii) el hidrogel se puede hinchar en el solvente acuoso a temperaturas entre 0°C y 60°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C; y (iii) el hidrogel se puede disolver o dispersar en cualquier solvente orgánico mezclable con agua, tal como por ejemplo THF, acetona, MEK, alcoholes, tal como etanol, DMSO, NMP, o mezcla de solvente, seguido de la adición de agua y posteriormente de la eliminación opcional del solvente orgánico mediante evaporación al vacío o eliminación del solvente orgánico por lavado con agua.

[0110] Los hidrogeles se aplican en sus formas gelificadas después de gelificar el solvente acuoso con gelificante acuoso en un molde, seguido finalmente del corte del gel, o los gelificantes de agua se aplican en su estado líquido seguido de la gelificación de los polímeros en un hidrogel después de la administración de la cantidad eficaz de polímero en el sitio deseado.

[0111] Ingredientes adicionales en los hidrogeles pueden ser antioxidantes, conservantes, productos de relleno, sales, tampones de pH, tintes, extractos de huesos, o especies bioactivas.

[0112] 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, andamios para la ingeniería de tejidos, o como adhesivos o sellantes para tejidos. En estos usos, los hidrogeles también comprenden preferiblemente un compuesto biológicamente activo o farmacéuticamente activo. El hidrogel puede comprender también especies bioactivas, por ejemplo una célula viva, una enzima, o un microorganismo. Una célula viva en esta forma de realización quiere decir que incluye un animal individual y células vegetales, agrupaciones celulares, tejidos, órganos y organismos, organismos que incluyen bacterias, hongos o mohos. Un compuesto biológicamente activo o farmacéuticamente activo, como se utiliza en este caso, incluye un compuesto que proporciona un efecto terapéutico, diagnóstico, o profiláctico, un compuesto que afecta o participa en el crecimiento de tejidos, crecimiento celular y diferenciación celular, un compuesto que puede ser capaz de activar una acción biológica tal como una respuesta inmunitaria, o que puede tener cualquier otra función en uno o más procesos biológicos. Tales compuestos, peptídicos o no-peptídicos, proteínicos o no-proteínicos, incluyen, pero de forma no limitativa, agentes antimicrobianos (incluyendo agentes antibacterianos, hemoterapéuticos y antifúngicos), agentes antivíricos, agentes antitumorales, hormonas, hormonas antagonísticas, corticosteroides tales como mineralocorticosteroides o glucocorticosteroides, androgénicos, estrógenos, agentes inmunogénicos de progestágenos, agentes antiinflamatorios, agentes antigota, analgésicos que actúan centralmente, anestésicos locales, relajantes musculares centralmente activos, factores de crecimiento, tintes (fluorescentes), agentes de contraste, ácidos nucleicos, lípidos, lipopolisacáridos, (poli)sacáridos, vitaminas, y péptidos, polipéptidos y proteínas en general.

[0113] Además de la lista precedente, también se puede cargar el hidrogel con compuestos inorgánicos, tales como eliminadores reactivos de oxígeno y extractos de huesos como la apatita.

[0114] Es posible dentro del campo de la presente invención incorporar fármacos de naturaleza polimérica, pero también se puede incorporar fármacos o vitaminas de un peso molecular relativamente bajo inferior a 1500, o incluso inferior a 500.

[0115] Adicionalmente, dos o más compuestos diferentes biológicamente activos pueden estar presentes en el hidrogel. Esto es especialmente provechoso cuando la bioactividad se basa en interacciones sinérgicas y/o polivalentes. Un ejemplo no limitativo de tal interacción es que la adhesión celular es mediada ventajosamente por una combinación de péptidos RGD y PHSRN.

EJEMPLOS

[0116] Los siguientes ejemplos ilustran otras formas de realización preferidas de la invención. Cuando no se menciona específicamente, los productos químicos se obtienen en Aldrich. Se muestra la síntesis de bloques de constitución de unidades 4H, más específicamente de bloques de constitución de ureido pirimidona (UPi), así como la síntesis de prepolímeros funcionales de amina con grupos hidrofóbicos terminales, y la síntesis de los gelificantes acuosos. Finalmente, se introducen los hidrogeles de esta invención, explicando su preparación y mostrando sus propiedades.

Ejemplo 1: Preparación de UPy1

[0117] Se suspendieron en un matraz de dos litros 1,6-hexildiisocianato (650 g) y metilisocitosina (o 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidina, 65.1 g). Se removió la mezcla durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de argón. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió un litro de pentano a la suspensión, mientras se continuó removiendo. 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

[0118] Se suspendió en IPDI (150mL) 2-amino-4-hidroxi-5-(2-hidroxi etil)-6-metil-pirimidina (12 gramos) y se removió durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. Se obtuvo una solución clara. Se enfrió la solución y se precipitó en hexano. El sólido se filtró, se removió en otra porción del hexano, y el producto se aisló después mediante filtración, se lavó con hexano y se secó del residuo. Rendimiento: 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

[0119] Se suspendió el bloque de constitución de UPy1 (46 g) en cloroformo (1 L), y se añadieron después hidroxi etil acrilatos (HEA, 36 mL) y 10 gotas de dilaurato de dibutil estaño (DBTDL). La mezcla se removió en un baño de aceite a una temperatura de 90 °C durante 4 horas, y se enfrió y filtró posteriormente. El filtrado era concentrado y se añadió un exceso de dietileter. El precipitado blanco se recogió por filtración, y se lavó con dietileter. El secado al vacío produjo un producto sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 11. 8 (1H), 10. 1 (1H), 6.5 (1H), 6.2 (1H), 5.9 (2H), 5.1 (1H), 4.4 (4H), 3.3 (2H), 3.2 (2H), 2.1 (3H), 1.7-1.3 (8H). FT-IR (puro): ν 3307, 2928, 1725, 1702, 1682, 1664, 1584, 1548, 1258, 1192. Este tipo de bloque de constitución de unidad 4H (o moléculas similares con metacrilato, grupos de metacrilamida o acrilamida) pueden reaccionar en reacciones de adición tipo Michael con polímeros terminados en amina tales como los que se indican en la tabla 1 para producir materiales en los que el enlazador L se acopla a la unidad 4H a través de aminas secundarias y/o terciarias.

Ejemplo 4: Preparación de UPy4

[0120] Se suspendieron 1,12-diisocianatododecano (4,5 g) y metilisocitosina (o 2-amino-4-hidroxi-6-metil-pirimidina, 0,37 g) en un matraz de 10 mL. La mezcla se removió durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió 2 mL de hexano a la suspensión, mientras se continuó removiendo. La suspensión se vertió en 40 mL de hexano. El producto precipitado se filtró, se lavó con diferentes partes de hexano y se secó al vacío. Se obtuvo un polvo blanco. ¹H RMN (300 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 (16H). FT-IR (puro): ν (cm⁻¹). 2918, 2267, 1698, 1665, 1577, 1523, 1223.

Ejemplo 5: Preparación de UPy5, una unidad 4H con un enlazador L unido

[0121] Se filtra UPy1 (0.55 g) en una mezcla 1:1 de DMSO seco y cloroformo (10 mL) y el filtrado se añade en partes a isoforona diamina (2.3 g) que se remueve en DMSO seco (3 mL). Durante la adición y durante otras dos horas, la mezcla se mantiene a 40 °C en una atmósfera de argón. Luego, se enfría la solución clara a temperatura ambiente y se añade el acetato de etilo (50 mL) para inducir la precipitación. El producto blanco se filtra, se lava con etilacetato y se secó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.7, 8.0-5.0 (ancho), 6.0-5.4 (señales múltiples), 4.0, 3.7, 3.2, 3.0, 2.7, 2.3, 2.1, 1.6-1.2, 1.2-0.6.

Ejemplo 6: Preparación de prepolímero diamina PEG 2000 con enlazador L n-C₁₀

[0122] Reacción (i): A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (8,125g, 40 mmol) en CHCl₃ (100 mL) se le añadió durante un periodo de aprox. 5 minutos una solución de polietileno glicol hidroxi funcional seco telequérico (PEG 2000 diol, 10g, 5 mmol, MW=2,0 kDalton) en CHCl₃ (100 mL). La reacción se ejecutó en una atmósfera de argón y se removió a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de realizar una concentración con un volumen total de 100 mL mediante evaporación giratoria, la solución se diluyó lentamente con éter dietílico hasta que se alcanzó un volumen total de ~600-800mL, dando como resultado la precipitación del polímero activado. Este procedimiento de precipitación de dilución se repitió para asegurar la eliminación completa de exceso de CDI antes de continuar con la siguiente reacción (ii). El material activado mediante CDI se llevó directamente al siguiente paso para evitar la posible hidrólisis del grupo terminal.

Reacción (ii): A una solución de 1,10-diaminododecano (3,21 g, 18. 6 mmol) en CHCl₃ (150 mL) se añadió lentamente, durante un periodo de aproximadamente una hora, una solución de material PEG activado mediante CDI como se preparó en la primera reacción (5 g, 2,3 mmol, MW=2,2 kD con grupos terminales activados) en CHCl₃ (75 mL). La reacción se removió durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de la concentración de la solución a un volumen de aproximadamente 75 mL, se añadió éter dietílico lentamente hasta que se alcanzó un volumen total de ~600-800 mL, dando como resultado la precipitación del polímero. Este procedimiento de dilución-precipitación se repitió para asegurar la eliminación completa del exceso de diamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (2H), 4.2 (4H), 3.8-3.4 (EO- unidades), 3.15 (4H), 2.7 (4H), 2.0 (4H; br), 1.45 (8H), 1.25 (20H). Este material se puede denominar 2K-10, donde 2K representa el esqueleto polimérico PEG2000 y 10 el

enlazador de n-decilo.

Ejemplo 7: Preparación de diaminas PEG con enlaces L incorporados

[0123] Se han seguido procedimientos similares al que se muestra en el ejemplo 6 para diferentes pesos moleculares de polietileno glicoles funcionales telequéricos de hidroxilo (PEG de 2 kD a 35 kD), para otro polímero funcional telequelico de hidroxilo (PCL1250 policaprolactona) y para diferentes diaminoalcanos. Véase la tabla más abajo para los materiales preparados y para una breve caracterización de estos materiales.

Tabla 1: PEG telequéricos preparados con enlaces L amino funcionales como grupos terminales

Ejemplo	PEG-polímero ^a	Diamina	L	Material
2K-10	PEG2000	1,10-diaminodecano	n-C10	Polvo estable blanco
2K-6	PEG2000	1,6-diaminohexano	n-C6	Polvo estable blanco
3K-6	PEG3000	1,6-diaminohexano	n-C6	Polvo estable blanco
3K-12	PEG3000	1,12-diaminododecano	n-C12	Polvo estable blanco
6K-2	PEG6000	1,2-diaminoetano	n-C2	Material inestable
6K-4	PEG6000	1,4-diaminobutano	n-C4	Polvo estable blanco
6K-6	PEG6000	1,6-diaminohexano	n-C6	Polvo estable blanco
6K-8	PEG6000	1,8-diaminohexano	n-C8	Polvo estable blanco
6K-10	PEG6000	1,10-diaminodecano	n-C10	Polvo estable blanco
6K-12	PEG6000	1,12-diaminododecano	n-C12	Polvo estable blanco
10K-8	PEG10000	1,8-diaminohexano	n-C8	Polvo estable blanco
10K-10	PEG10000	1,10-diaminodecano	n-C10	Polvo estable blanco
10K-10c ^b	PEG10000	isoforona diamina	C10 cíclico y ramificado	Polvo estable blanco
10K-12	PEG10000	1,12-Dodecanodiamina	n-C12	Polvo estable blanco
20K-10	PEG20000	1,10-diaminodecano	n-C10	Polvo estable blanco
20K-12	PEG20000	1,12-diaminododecano	n-C12	Polvo estable blanco
35K-10	PEG35000	1,10-diaminodecano	n-C10	Polvo estable blanco
35K-12	PEG35000	1,12-diaminododecano	n-C12	Polvo estable blanco
PCL-6 ^c	PCL1250	1,6-diaminohexano	n-C6	Cera

^a El número indica el peso molecular del polímero PEG. ^b La reacción (ii) que se ha realizado a aproximadamente 60 °C en lugar de realizarse a temperatura ambiente. ^c PCL-6 y su precursor activado mediante CDI no se aisló mediante precipitación en éter, sino mediante extracción en cloroformo utilizando un capa de agua salada.

[0124] Resulta evidente, según la tabla, que todos los materiales a base de PEG son polvos blancos estables, además del material 6K-2 terminal recubierto de etilenodiamina. Posiblemente, el grupo terminal forma úrea de etileno cíclica, reformando así el grupo terminal alcohólico.

[0125] Se cita brevemente en la presente datos RMN y MALDI-TOF-MS para el material 6K-6 que demuestran la alta definición de los materiales preparados.

[0126] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (bs, 2H, C(O)NH), 4.2 (t, 4H, CH₂OC(O)), 3.8-3.4 (m, 541H, CH₂O), 3.15 (q, 4H, CH₂NHC(O)), 2.7 (t, 4H, CH₂NH₂), 2.0 (bs, 4H, NH₂), 1.45 y 1.25 (otros protones CH₂ del enlazador de n-hexilo). La proporción de las integrales de las unidades EO y las integrales del enlazador de hexilo es de aproximadamente 22, mientras que teóricamente debería ser de aproximadamente 23. Se observa una desviación de aproximadamente sólo un 5%. En ¹³C RMN (CDCl₃), la resonancia a aprox. 61 ppm de los carbonos adyacentes al grupo hidroxilo ha desaparecido después de la modificación del producto de diamina PEG, que demuestra la conversión del PEG funcionalizado con hidroxilo. En un análisis MALDI-TOF MS, no se encuentran señales significativas de masas de aproximadamente el doble de peso molecular (12-13kD). Además, y de manera más importante, las masas observadas alrededor del peso molecular previsto de 6000 - 7000 Dalton son aductos H⁺ y Na⁺ de las diaminas PEG deseadas con enlaces de n-hexilo incorporados, ya que se registra un conjunto de señales de masas m/z de 6491, 6535, 6579, 6623, etc., así como un conjunto de señales de masas de 6469, 6513, 6557, 6601, etc, y ningún otro conjunto. El primer conjunto corresponde a Na⁺-aductos, y el segundo conjunto

corresponde a aductos H⁺ de oligómeros de las diaminas PEG deseadas (para las dos series dadas, el número de unidades EO es 140, 141, 142, 143, etc., respectivamente). Esto demuestra que el material preparado tiene la estructura telequímica prevista con dos grupos terminales de aminohexilo.

Ejemplo 8: Preparación de gelificantes acuosos telequímicos con unidades 4H

5 [0127] Se añadieron UPy1 (585 mg; 2.0 equivalentes) como un polvo a una solución de polietileno glicol preseco 10.000 terminado con grupos aminododecilo (10.3g; introducción 10K-12 en la Tabla 1) en CHCl₃ (50 mL). La reacción se dejó removiendo durante toda la noche en una atmósfera de argón en un baño de aceite a una temperatura de 70 °C. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió el etanol (100 mL), y la mezcla turbia se filtró sobre celita. El filtrado claro se concentró mediante evaporación de vacío, y se diluyó con éter mediante 10 agitación. Se formó un precipitado blanco, y la mezcla se removió durante 20 minutos, después se dejó asentarse antes de la filtración y del lavado con exceso de éter. El producto se secó al vacío para producir un polvo blanco (95% rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ13.1 (2H), 11. 8 (2H), 10. 1 (2H), 5.8 (2H), 4.9 (2H), 4.7 (2H), 4.5 (2H), 4.2 (4H), 3.8-3.3 (unidades EO), 3.3 (4H), 3.1 (12H), 2.2 (6H), 1.6-1.1 (56H).

15 El polvo y el agua destilada se añadieron a un vial (10% carga gelificante) y se mezclaron con agitación vigorosa a aproximadamente 55-60 °C durante 1 a 2 horas. La solución polimérica se retiró del baño maría y se colocó en el banco a temperatura ambiente para que se estableciese en un periodo de 24-48 hrs. Se formó un gel duro elástico.

Ejemplos 9: Preparación de gelificantes acuosos extendidos en cadena con unidades 4H

20 [0128] El polietileno glicol 6000 terminado con grupos aminohexil (20,9 g; entrada 6K-6 en tabla 1) se secó al vacío a 80 °C durante 2 horas y posteriormente se disolvió en cloroformo (200 mL) seguido de la adición de UPy2 (2.07 g; aproximadamente 1,0 equivalente) en cloroformo (40 mL). La mezcla reactiva se calentó a 60 °C y se removió durante 4,5 horas en argón. Se enfrió la mezcla reactiva y se dejó en argón durante toda la noche. La finalización de la reacción se comprobó mediante la desaparición de la banda de isocianato a 2281 cm⁻¹ en FT-IR. La mezcla se diluyó con etanol (500 mL), y la evaporación de los solventes al vacío dió como resultado un material duro y elástico, blanco y semicristalino. Los datos RMN correspondían a la estructura extendida de cadena.

25 El material (0.263 g) se disolvió en THF (4 mL), y se añadió agua (4.5 mL) para obtener una carga de sólidos de aproximadamente 5% en agua. La solución clara se dispuso posteriormente al vacío para eliminar el THF, dando como resultado un hidrogel elástico.

Ejemplos 10: Preparación de gelificantes acuosos de unidades 4H y su propiedades de hidrogel

30 [0129] Se han preparado más gelificantes acuosos telequímicos y gelificantes extendidos en cadena en base a unidades 4H que los que se introdujeron en los ejemplos 8 y 9, y se han usado métodos sintéticos similares a los descritos para prepararlos. La tabla 2 muestra los dos componentes de estos gelificantes y caracteriza las propiedades de hidrogel preparado a partir de agua y gelificante. También se proporcionan métodos de preparación de gel y de carga de sólidos del hidrogel en la Tabla 2, y en las notas que aparecen abajo de la tabla 2.

Tabla 2: Gelificantes acuosos preparados basados en la unidad 4H y su propiedades de hidrogel.

Gelificante acuoso	Prepolímero del ejemplo	Bloque de construcción UPy	Método de preparación del gel	Carga de sólidos ^a	Propiedades del hidrogel
8A	6K-10	UPy1	A	7%	elástico-suave
8A	6K-10	UPy1	A	10%	elástico-duro
8B	10K-10	UPy1	A	10%	gel elástico
8C	10K-12	UPy1	A	7%	gel elástico
8C	10K-12	UPy1	A	10%	gel elástico duro
8D	20K-10	UPy1	A	14%	gel elástico
8E	20K-12	UPy1	A	7%	gel elástico
8E	20K-12	UPy1	A	10%	gel elástico resistente
9A	3K-6	UPy2	B	5%	muy elástico
9B	6K-4	UPy2	B	5%	muy elástico
9C	6K-6	UPy2	B	5%	muy elástico (más resistente que el gel 9B)
9D	10K-10c	UPy2	B	5%	blanco, flexible

9E	10K-12	UPy2	B	5%	muy elástico, mantiene su forma
9F	6K-6 + PCL-6 90/10 p/p%	UPy2	B	5%	muy elástico, rígido, mantiene su forma
9G	6K-6 + PCL-6 80/20 % p/p	UPy2	B	5%	muy elástico, rígido, mantiene su forma
9H	6K-6 + 3K-6 50/50 % p/p	UPy2	B	5%	muy elástico
a: la carga de sólidos es el peso del gelificante acuoso dividido entre el peso total del hidrogel.					

[0130] Los gelificantes acuosos telequéricos usados para la preparación de geles 8A-8E son todos polvos blancos, mientras que los gelificantes acuosos extendidos en cadena usados para preparar geles 9A-9H son todos materiales duros y elásticos blancos y semicristalinos.

- 5 Detalles de la preparación de los hidrogeles: para gelificantes acuosos telequéricos (se usa UPy1) se ha aplicado el método A, mientras que para gelificantes acuosos extendidos en cadena (se usa UPy2) se ha aplicado el método B. Método A: el gelificante seleccionado en la tabla 2 se mezcló con la cantidad deseada de agua y se removió a 55 °C durante 12 horas, dando como resultado una solución homogénea que se gelificó al enfriarse a 25 °C. Se observó un periodo de 24 horas de tiempo equilibrado. Método B: el material gelificante se disolvió en THF (1g/10mL), donde se añadió la cantidad de agua apropiada para obtener la carga de sólidos adecuados en agua. Las soluciones claras obtenidas se colocaron al vacío posteriormente para eliminar el THF, dando como resultado los hidrogeles tal y como se describen en la tabla 2.

Los hidrogeles a partir de gelificantes, particularmente 9A-9E y 9H, son muy elásticos, ya que estos geles se pueden alargar de al menos tres veces su propia longitud (alargamiento del 300%) pudiendo recuperar su forma original.

15 **Ejemplo 11: Preparación de gelificantes acuosos telequéricos con unidades de urea**

[0131] En condiciones de reacción similares como las que se describen en el ejemplo 8; el PEG 6000 modificado con grupos de aminodecil (entrada 6K-10 en la tabla 1) se ha recubierto al nivel de los terminales con dodecilmonoisocianato (isocianato C12). El material se aisló como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (2H), 4.4 (4H), 4.2 (4H), 3.8-3.4 (unidades EO), 3.15 (12H), 1.5 (12H), 1.3-1.1 (60H), 0.9 (6H).

20 **Ejemplo 12: Preparación de gelificantes acuosos extendidos en cadena con unidades de urea**

- [0132] Se añadió 1,12-dodecildiisocianato (0,12 g; aproximadamente 1,0 equivalente) a una solución de PEG 6000 modificado con grupos de aminodecil (3g; entrada 6K-10 en la tabla 1) en CHCl₃ (50 mL). La reacción se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. FT-IR mostró la desaparición del isocianato. La solución CHCl₃ se concentró hasta que se observó un aumento de viscosidad notable, entonces se indujo la precipitación por dilución con éter dietílico mediante agitación, conteniendo aproximadamente una proporción 5:1 de la solución de éter/madre. La mezcla de la precipitación se agitó durante 20 minutos, entonces se dejó cuajar antes de la filtración y del lavado con exceso de éter. El producto se secó produciendo un rendimiento del 95% de un material blanco elástico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85, 4.5, 4.4, 4.2, 3.8-3.4 (unidades EO), 3.15, 1.5, 1.3-1.1.

Ejemplos 13: Preparación de gelificantes acuosos tipo urea y su propiedades de hidrogel

- 30 [0133] Se han preparado más gelificantes acuosos telequéricos y extendidos en cadena de tipo urea que los introducidos en los ejemplos 11 e 12, y se han usado métodos sintéticos similares como los que se describen para prepararlos. La tabla 3 muestra los dos componentes de estos gelificantes, caracteriza las propiedades del hidrogel preparado a partir de agua y la carga de sólidos elegidos del gelificante. Se ha usado el método A para la preparación del gel (véanse las notas abajo de la tabla 2).

35 Tabla 3: Gelificantes acuosos tipo urea preparados y su propiedades de hidrogel

Gelificante acuoso	Prepolímero del ejemplo	Bloque de constitución de isocianato	Método de preparación del gel	Carga de sólidos ^a	Propiedades del hidrogel
11A	6K-10	C12-NCO	A	7%	blando
11A	6K-10	C12-NCO	A	12%	elástico
11B	10K-10	C12-NCO	A	7%	gel resistente
11B	10K-10	C12-NCO	A	12%	gel frágil

11C	20K-10	C12-NCO	A	11%	gel elástico
11D	35K-10	C12-NCO	A	7%	gel pegajoso
11D	35K-10	C12-NCO	A	15%	gel resistente
12A	6K-10	C12-(NCO) ₂	A	7%	gel elástico

^a: la carga de sólidos es el peso del gelificante acuoso dividido entre el peso total del hidrogel.

Ejemplo comparativo 14: PEG6000 modificado con UPy1

[0134] Se secó al vacío polietileno glicol con un peso molecular de 6 kDa (5.78 g) a 80 °C durante 3 horas y se disolvió posteriormente en tolueno (20 mL) seguido de la adición de UPy1 (618 mg) y unas gotas de dilaurato de dibutilitino. La mezcla reactiva se calentó a 80 °C y se removió durante 8 horas en una atmósfera de argón, después de lo cual se añadió 0.5 mL de agua. Después de 1 hora, el análisis FT-IR mostró que la banda de isocianato a 2281 cm⁻¹ había desaparecido completamente. La mezcla reactiva se enfrió, se añadió 40 mL de metanol, se filtró la mezcla sobre celita y el filtrado se concentró. El producto se disolvió en diclorometano, se precipitó en dietileter y se secó al vacío, dando como resultado un polvo blanco. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (1H), 11.8 (1H), 10.1 (1H), 5.8 (1H), 4.2 (4H), 3.8-3.2 (unidades EO), 2.1 (3H), 1.6 (4H), 1.4 (4H).

El polvo blanco (0.134 mg) se disolvió en agua (0.54 mL) a 60 °C. Durante un enfriamiento a temperatura ambiente, el 20% de la mezcla de cargas de sólidos se convirtió en una solución viscosa turbia.

Ejemplo comparativo 15: PEG6000 modificado con UPy4

[0135] Se secó al vacío el polietileno glicol con un peso molecular de 6 kDa (2.02 g) a 80 °C durante 3 horas y posteriormente se disolvió en tolueno (6 mL) seguido de la adición de UPy4 (278 mg) y de una gota de dilaurato de dibutilitino. La mezcla reactiva se calentó a 80 °C y se removió durante 8 horas en una atmósfera de argón, después de lo cual se añadió 0.5 mL de agua. Después de una hora, la banda de isocianato a 2281 cm⁻¹ desapareció completamente (análisis FT-IR). La mezcla reactiva se enfrió, se añadió 20 mL de metanol, se filtró la suspensión sobre celita y se concentró el filtrado. El producto se disolvió en diclorometano y se precipitó en dietileter, dando como resultado un polvo blanco. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 13.1 (2H), 11.8 (2H), 10.1 (2H), 5.8 (2H), 4.2 (8H), 3.8-3.2 (unidades EO), 2.1 (6H), 1.6 (8H), 1.4 (16H).

El polvo blanco se disolvió a 60 °C en la cantidad apropiada de agua para obtener la carga de sólidos adecuados, y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Un 10% de la carga produjo una solución turbia poco viscosa, un 20% de la carga produjo una pasta turbia y un 30% de la carga produjo una pasta turbia débil y frágil.

Ejemplo comparativo 16: PEG6000 extendido en cadena con UPy2

[0136] Se calentó al vacío PEG-6000 telequérico hidroxil terminado (10.20 g) en un matraz de tres cuellos a 120 °C durante 120 minutos y se enfrió posteriormente a 80 °C. Se añadió UPy2 (1.25 g; 1.2 equivalentes) y dos gotas de dilaurato de dibutilitino disueltos en tolueno (40 mL) a la fusión polimérica y la solución se removió durante toda la noche en argón a 80 °C. La mezcla reactiva se diluyó con 40 mL de THF y se precipitó en dietileter. El material es blanco (semicristalino), duro y elástico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ 4.1, 3.6, 2.8, 2.2, 1.8-1.4, 1.2-0.8.

El copolímero en bloque preparado PEG-UPy2 se disolvió en THF (1g/10mL) a lo que se añadió la cantidad apropiada de agua para obtener la carga de sólidos adecuada. Estas soluciones claras se colocaron posteriormente al vacío para eliminar el THF, dando como resultado los distintos hidrogeles tal y como se describen en la tabla 4 más abajo.

Ejemplo comparativo 17: PEG3800 terminado con etil amino extendido en cadena con UPy2

[0137] PEG terminado en etil amino con un peso molecular de 3,8 kDa (1.75 g) se calentó a 80 °C al vacío sobre P₂O₅ durante 1 hora, se enfrió posteriormente hasta 60 °C, y se disolvió después en cloroformo (20 mL). Se añadió lentamente a la solución UPy2 (285 mg; aproximadamente 1.0 equivalente) en cloroformo (20 mL). Después de 1 hora, la banda de isocianato a 2281 cm⁻¹ desapareció completamente (análisis FT-IR). La coloración de ninhidrina mostró la presencia de amina, y se añadió así otros 19 mg de Upy2. Después de la agitación durante 1 hora a 60 °C el producto se recuperó por evaporación del solvente. El material (736 mg) se disolvió en THF (1g/10mL) a lo que se añadió 14 mL de agua para obtener una carga de sólidos del 5%. Esta solución clara se colocó posteriormente al vacío para eliminar el THF, dando como resultado una solución viscosa. Véase también la tabla 4 más abajo.

Ejemplo 18: Conclusión de ejemplos comparativos 14, 15, 16 y 17

[0138] Los ejemplos comparativos 14 y 15 que aparecen más arriba muestran que los materiales de PEG telequéricos a los que están unidas directamente dos unidades 4H (es decir, no se incorpora ningún enlazador L en la estructura gelificante acuosa) no son eficaces en la producción de hidrogeles elásticos y/o fuertes. De hecho, debajo del 20% de cargas sólidas de estos materiales en agua, no se observa la formación de hidrogel. Comparemos estas conclusiones con los resultados compilados en la tabla 2 para hidrogeles de esta invención preparado a partir de gelificantes 8A-8E.

5 En los ejemplos comparativos 16 y 17 (ver tabla 4), los materiales de PEG telequéricos se extienden en cadena con unidades 4H sin el uso de enlaces L. Los hidrogeles se pueden obtener a partir de estos materiales, pero como indican los datos de la tabla 2 para hidrogeles de gelificantes 9A- 9H, con cargas sólidas similares, los geles de esta invención muestran mejores propiedades mecánicas (p. ej. tenacidad, elasticidad). O también se pueden conseguir resistencias similares con cargas de sólidos inferiores.

Adicionalmente, los geles de esta invención se han preparado sin el uso de un catalizador Sn tóxico, a diferencia de los materiales de los ejemplos comparativos 14, 15 y 16.

Tabla 4: Formulaciones de hidrogel para los ejemplos comparativos 16 y 17

Ejemplo de hidrogel	Prepolímero	Bloque de constitución de UPy	Método de preparación de gel	Carga de sólidos	Propiedades del hidrogel
16A	PEG6000 ^a	UPy2	B	5%	blando, flexible
16B	PEG6000 ^a	UPy2	B	10%	flexible, elástico
16C	PEG6000 ^a	UPy2	B	20%	duro, flexible
17	PEG3800 ^b	UPy2	B	5%	solución viscosa
^a . hidroxilo funcional y telequérico; ^b . amino funcional y telequérico.					

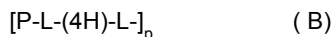
REIVINDICACIONES

1. Hidrogel comprendiendo:

(a) 0,3 - 50,0 % en peso, basado en el peso total del hidrogel, de un gelificante acuoso con la estructura según la fórmula (A) o fórmula (B):



o



donde el gelificante acuoso se puede obtener:

10 (i) mediante la conversión de un esqueleto polimérico P en una primera fase en un prepolímero según la fórmula P-[L]_n, donde en una segunda fase la unidad 4H se introduce en los terminales de la fracción del enlace hidrofóbico L, donde P y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter, y la unidad 4H y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea o fracciones de amida; o

15 (ii) mediante la funcionalización de un enlazador hidrofóbico L en una primera fase en un primer terminal del mismo con una unidad 4H para proporcionar un bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q, donde q representa el número de grupos enlazadores hidrofóbicos L fijados a la unidad 4H y donde q es 1 o 2, donde el enlazador hidrofóbico tiene un grupo funcional en otro terminal, y donde en una segunda fase el bloque de constitución con la estructura 4H-[L]_q se conecta al esqueleto polimérico P, donde P y L se conectan entre sí mediante fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea, (tio)uretano, amida, éster, carbonato, amina secundaria, amina terciaria y fracciones de éter, y la unidad 4H y L se conectan entre sí por fracciones seleccionadas en el grupo que consiste en (tio)urea o fracciones de amida;

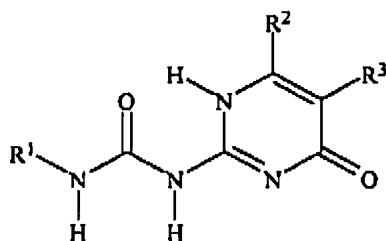
donde:

25 n se encuentra en el intervalo de 1,8 a 10;

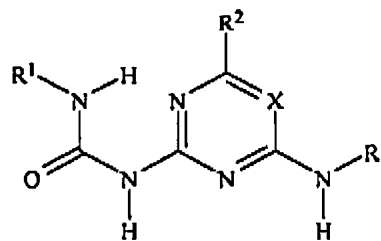
p se encuentra en el intervalo de 2 a 25;

30 L es un enlazador hidrofóbico seleccionado en el grupo que consiste en grupos alquileo C₂-C₂₄ cíclicos, ramificados o lineales, grupos arileno C₆-C₂₄, grupos alcarileno C₇-C₂₄ cíclicos y grupos arilalquileo C₇-C₂₄ cíclico, donde los grupos alquileo, grupos arileno, grupos alcarileno y grupos arilalquileo opcionalmente, pero no preferiblemente, comprenden 1-5 heteroátomos seleccionados en el grupo que consiste en O, N y S;

la unidad 4H con la fórmula general (3) o (4), y sus tautómeros:



(3)



(4)

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

(1) hidrógeno;

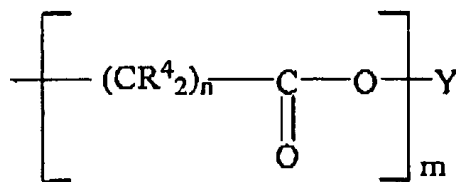
(2) alquilo C₁-C₂₀;

(3) arilo C₆-C₁₂;

(4) alcarilo C₇-C₁₂;

40 (5) alquilarilo C₇-C₁₂;

(6) grupos de poliéster de fórmula (5)



(5)

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

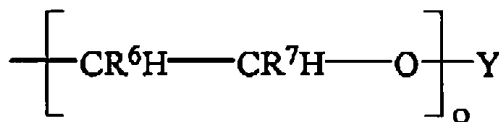
(7) grupos de alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con grupos de ureido 1 - 4 según la fórmula (6)

5



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

(8) grupos de poliéter de fórmula (7)



(7)

10

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

donde la unidad 4H se conecta a un esqueleto polimérico mediante R¹, R², y/o R³ (de modo que R¹, R² o R³ representen un enlace directo) con los otros grupos R representando independientemente una cadena lateral según (1) - (8); y

15

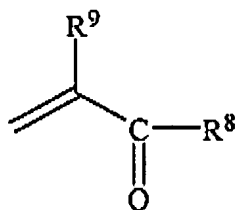
(b) 50,0 a 99,7 % en peso de agua.

20

2. Hidrogel según la reivindicación 1, donde el gelificante acuoso tiene la estructura general (4H)-L-P-L-(4H).
3. Hidrogel según la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el gelificante acuoso tiene un peso molecular de 1200 a 1.000.000.
4. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el esqueleto polimérico P comprendido en el gelificante acuoso tiene un peso molecular de 250 a 200.000.
5. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el esqueleto polimérico P tiene la fórmula P-(OH)_n, donde n se encuentra en el intervalo de 1,8 a 10.
6. Hidrogel según la reivindicación 5, donde el bloque de constitución del polímero funcional tiene la fórmula P-(OH)₂.
7. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bloque de constitución del polímero funcional es telequérico.
8. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bloque de constitución del polímero funcional P-(OH)₂ es seleccionado en el grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliamidas, policarbonatos, polisiloxanos, poliolefinas hidrogenadas, poliorto ésteres, materiales de peso molecular inferior derivados de ácidos grasos dimerizados, o copolímeros de estos polímeros.
9. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el bloque de constitución del polímero funcional P-(OH)₂ es un polietileno glicol.
10. Hidrogel según la reivindicación 5, donde el bloque de constitución del polímero funcional P-(OH)_n se obtiene a partir de polímeros obtenibles por (co)polimerización de monómeros vinílicos, los monómeros vinílicos se seleccionan en el grupo que consiste en:

35

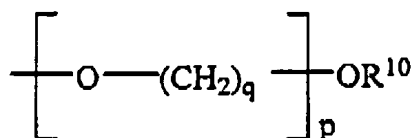
(a) monómeros según la fórmula (8)



(8)

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

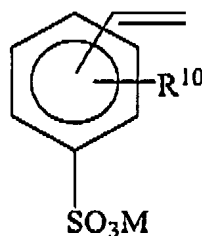
- (i) OH;
- (ii) alcoxi ramificado o lineal $C_1 - C_{12}$, opcionalmente sustituido con 1 - 6 grupos hidroxilo;
- (iii) amida según la fórmula $-N(R^{10})_2$ donde R^{10} puede ser hidrógeno o alquilo $C_1 - C_6$ ramificado o lineal, opcionalmente sustituido con 1 - 6 grupos hidroxilo;
- 10 (iv) sal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



(9)

donde R^{10} es tal como se define en (iii) y p es 1 - 50 y q = 2 o 3 y donde R^9 es hidrógeno o metilo;

- 15 (b) éter vinílico alquilo $C_1 - C_{12}$ ramificado o lineal;
- (c) alcohol vinílico;
- (d) ω -sulfonato de α -alqueniлено $C_2 - C_{12}$ con un catión de metal alcalinotérreo o un catión de metal alcalino;
- (e) sulfonato vinilarilo $C_7 - C_{12}$ según la fórmula (10)



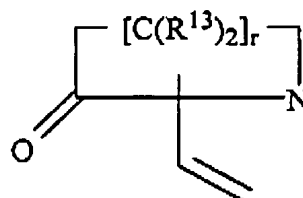
(10)

20 donde R^{10} es tal como se define en (iii) y M es un metal alcalinotérreo o un catión de metal alcalino;

- (f) $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{R}^{11}$, donde R^{11} es seleccionado en el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolidilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, ftalainilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo,
- 25

pirazolinilo, piperidilo, piperacínilo, indolinilo, isoindolinilo, morfínilo, isoxazolilo, furazinilo, e isotiazolilo;

- 5 (g) $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, donde R^{12} es seleccionado en el grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ramificado o lineal;
- (h) $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2 \text{OR}^{13}$, donde R^{13} es seleccionado en el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ramificado o lineal; y
- (i) N-vinilo lactamas según la fórmula (11)



(11)

donde R^{13} es tal como se define en (H) y r es 2 - 6.

- 10 11. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el hidrogel comprende un compuesto biológicamente o farmacéuticamente activo o una especie bioactiva.
12. Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en composiciones farmacéuticas o biomédicas.