

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 923**

51 Int. Cl.:

**C08G 65/334** (2006.01)

**C08L 71/02** (2006.01)

**A61L 27/52** (2006.01)

**C08G 65/326** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2012 E 12794294 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2785765**

54 Título: **Material autorreparable y método para su preparación**

30 Prioridad:

**28.11.2011 EP 11382365**  
**04.01.2012 US 201261583019 P**

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

**03.06.2016**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CIDETEC (100.0%)**  
**Parque Tecnológico de San Sebastián, Paseo**  
**Miramón, 196**  
**20009 Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa, ES**

72 Inventor/es:

**ODRIOZOLA, IBÓN;**  
**CASUSO, PABLO;**  
**DÍAZ, NATIVIDAD;**  
**LOINAZ, IRAIDA;**  
**CABAÑERO, GERMÁN y**  
**GRANDE, HANS-JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 572 923 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

Material autorreparable y método para su preparación

5 La presente invención se refiere al área de la química de polímeros, más concretamente a materiales autorreparables. Particularmente, la invención se refiere a una red autorreparable polimérica y a procedimientos para su preparación. Dicha red polimérica puede ser un gel (un organogel o un hidrogel) o un material elastomérico. La invención también se refiere al uso de las nuevas redes poliméricas autorreparables.

## 10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Los materiales autorreparables son de interés debido al amplio abanico de potenciales aplicaciones, proporcionando una única y prometedora plataforma para aplicaciones medioambientales y fisiológicas. Un polímero autorreparable debe poseer la capacidad para formar múltiples interacciones enlazantes en y alrededor del área dañada, creando conexiones entre los diferentes componentes de los que consta su estructura. Hasta la fecha, se han desarrollado cuatro estrategias para afrontar este reto: (a) encapsulación de monómeros reactivos que son liberados después de ocurrir una rotura, (b) formación de nuevos enlaces covalentes irreversibles en el área dañada, (c) autoensamblado supramolecular, y (d) formación de enlaces covalentes reversibles.

20 La encapsulación de monómeros se ha empleado con éxito en algunas aplicaciones, pero está limitada por la naturaleza irreversible del mecanismo autorreparable, ya que la reparación solo tiene lugar una única vez. Ocurre lo mismo para los enlaces covalentes irreversibles que son inducidos en el área dañada. Una aproximación particularmente útil para generar polímeros autorreparables consiste en introducir enlaces reversibles o puntos de reticulación en la red polimérica. De esta manera, los puntos de reticulación que se rompen cuando el material sufre una rotura pueden volver a formarse, recuperándose la integridad del material. Sin embargo, la mayoría de los sistemas covalentes reversibles desarrollados hasta la fecha requieren la aplicación de calor, luz u otro tipo de energía para que la reacción tenga lugar, hecho que limita considerablemente su aplicación práctica.

30 WO2010128007A1 describe un polímero autorreparable que comprende enlaces disulfuro, en el que la capacidad autorreparante se consigue a través de una reacción de intercambio de dichos enlaces disulfuros. Sin embargo, la autorreparación sólo se consigue tras calentar a temperaturas por encima de 60°C, y las propiedades mecánicas se recuperan completamente solamente a esa temperatura después de una hora.

35 WO2010087912A1 describe un composite que comprende el producto de la reacción entre una macromolécula que comprende al menos un grupo tiol y una nanopartícula de oro. Las macromoléculas tioladas reticular con las nanopartículas de oro para formar un hidrogel que es adecuado para el anclaje celular. Sin embargo el proceso tiene lugar a baja velocidad de reticulación (el hidrogel se obtiene después de un mínimo de 24 horas después de haber mezclado los componentes) y la reticulación reversible solo puede ocurrir cuando los elementos estructurales del hidrogel están recién preparados. Además, la toxicidad de las nanopartículas de oro a día de hoy, es un tema que mantiene cierta controversia en la literatura científica (Y-S. Chen, et al. "Assessment of the In Vivo Toxicity of Gold Nanoparticles", *Nanoscale Res. Lett.*, 2009, vol. 4, pp. 858–864).

45 Canadell J. et al, "Self-Healing Materials based on Disulfide Links", *Macromolecules*, 2011, vol. 44, páginas 2536-2541, describe materiales autorreparables basados en enlaces disulfuro, donde el intercambio de grupos disulfuro es la causa de las propiedades autorreparables observadas.

50 Bokern S. et al., "Synthesis of New Thermoplastic Elastomers by Silver Nanoparticles as Cross-Linker", *Macromolecules*, 2011, vol. 44, páginas 5036-5042, describe materiales de caucho con propiedades elastoméricas y antibacterianas que contienen nanopartículas de plata como reticulante.

55 Beck B. et al., "Multistimuli, Multiresponsive Metallo-Supramolecular Polymers", *Journal American Chemical Society*, 2003, vol. 125, páginas 13922-13923, describe una combinación de iones metálicos conjuntamente con un monómero bis-ligando para producir materiales de tipo gel polielectrolito supramoleculares que pueden exhibir termoquímico-, mecano-respuestas, así como propiedades de emisión de luz.

Mientras que hasta la fecha ya se han descrito varios materiales autorreparables en la literatura, todavía continúa la búsqueda de un sistema polimérico que ofrezca beneficios superiores, especialmente en el área de la biomedicina.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

60 Los inventores han descubierto una red polimérica autorreparable con propiedades mejoradas, comprendiendo la red polimérica grupos tiolato, y opcionalmente enlaces disulfuro, estando dichos grupos tiolato o parte de ellos en forma de tiolatos de metales de transición (–S-M, donde M es un catión de un metal de transición), preferiblemente de tiolatos de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente tiolatos de Au(I), Ag(I) y Cu(I). El sistema es especialmente adecuado para la preparación de geles autorreparables (organogeles o hidrogeles) y materiales elastoméricos.

De forma ventajosa, la introducción de grupos -S-M en los que M es un catión de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas para formar agregados, tales como Pd(II), Cd(II), Pt(II), Hg(II), Pb(II), Tl(I), Ir(I), Au(I), Ag(I) and Cu(I), proporcionan una reticulación adicional en la red polimérica dando como resultado un material dotado de una habilidad autorreparable sorprendente. Preferiblemente, M es un catión de un metal de transición monovalente seleccionado entre Au(I), Ag(I) y Cu(I). De acuerdo a esta realización particular, sorprendentemente, la red polimérica autorreparable se obtiene a temperatura ambiente y en unos pocos segundos o minutos in situ.

Así, un primer aspecto de la invención es la provisión de una red polimérica autorreparable que comprende al menos una cadena polimérica funcionalizada con al menos dos átomos de azufre en forma de tiol, tiolato, o formando parte de un disulfuro, o una mezcla de los mismos, en los que 0,1-100% de los átomos de azufre están en forma de al menos un tiolato de metal de transición (-S-M), y 99.9-0% de dichos átomos de azufre están en forma de tiol, un tiolato que no sea un tiolato de un metal de transición, o formando parte de un disulfuro hasta completar el 100% de los átomos de azufre en forma de disulfuro, tiol o tiolato, siempre que si no hay reticulaciones en forma de disulfuros, entonces el al menos un metal de transición (M) que está formando el tiolato del metal de transición es un metal de transición que es capaz de auto-ensamblarse por medio de atracciones metalofílicas.

En caso de rotura, el proceso de autorreparación de la red polimérica de la invención tiene lugar en un breve periodo de tiempo y sin necesidad de ningún estímulo externo, ya sea calor o luz. Así, cuando el gel (un organogel o un hidrogel) o material elastomérico es cortado en dos pedazos se repara otra vez, a veces incluso en cuestión de segundos, simplemente poniendo las dos piezas en contacto una con la otra. Además de esto, la capacidad autorreparante del material de la invención no depende del número de ciclos de rotura/reparación al cual se le somete, sino que el proceso puede repetirse muchas veces sin observarse ninguna disminución en el poder autorreparable. Las redes poliméricas obtenidas mantienen su capacidad autorreparante por más de un mes.

En un segundo aspecto la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la red polimérica autorreparable de la invención, comprendiendo el proceso la reacción entre: a) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles, y b) al menos una sal o complejo de un metal de transición, en la presencia de una base, en el que: si el polímero a) está funcionalizado solamente con dos tioles, entonces el metal de transición que forma la sal o complejo del metal de transición es un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas; o si el polímero en a) está funcionalizado con más de dos tioles entonces tanto el metal de transición que forma la sal o complejo del metal de transición es un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, o se lleva a cabo la oxidación parcial de los tioles a disulfuros.

La red polimérica autorreparable de la invención también puede definirse por medio de su procedimiento de preparación. De esta manera, el material autorreparable que se obtiene mediante el procedimiento de la invención también se considera parte de la invención.

En un tercer aspecto la invención se refiere a una red polimérica autorreparable en forma de hidrogel biocompatible para su uso en terapia.

En un cuarto aspecto la invención se refiere al uso de la red polimérica autorreparable como se ha definido anteriormente como un sensor, un filtro, un adhesivo, un bioadhesivo, un espesante, un sistema sellante, o un dispositivo médico, o en la fabricación de pinturas y recubrimientos autorreparables.

En otro aspecto la invención se refiere a un artículo de fabricación hecho de la red polimérica autorreparable de la invención.

En todavía otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un artículo tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento la formación del artículo de la red polimérica autorreparable de la invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 representa un esquema de la oxidación de una cadena polimérica funcionalizada con dos tioles que promueven la extensión de la cadena (a) frente a la reticulación promovida por el Au(I) (b). La flecha señala las fuerzas atractivas Au(I)-Au(I) responsables de la reticulación de las cadenas poliméricas, también conocidas como atracciones aurofílicas, o hablando de forma más general, atracciones metalofílicas.

La Fig.2 representa un sistema de red dinámico reticulado principalmente a través de enlaces disulfuro. El sistema representado aquí tendría un 80% de los azufres conectados todo el tiempo, en forma de puentes disulfuro (comportamiento sólido). El 20% restante de los átomos de azufre estaría en forma de tiolatos de Au(I) (comportamiento autorreparable). Mientras que el intercambio disulfuro-tiolato sigue ocurriendo a temperatura

ambiente a pH >7, todos los puentes disulfuro estarán bajo un constante intercambio. Este hecho confiere un fuerte poder autorreparable al sistema polimérico.

5 Fig.3. Módulo elástico ( $G'$ , símbolos rellenos) y de pérdidas ( $G''$ , símbolos vacíos) en función de la frecuencia para un hidrogel al 5% con 0.8 equivalentes de Au(I) (respecto a los equivalentes de tiol) a pH 2.7 (hidrogel "estable") y a pH 11.4 (hidrogel "dinámico").

10 La Fig.4 muestra fotografías de polietilenglicol reticulado con disulfuros, PEG(SS)4, antes (a) y después (b) de romperse en pequeños pedazos. Después, los fragmentos de PEG(SS)4 se mezclaron con una pequeña cantidad de un tiolato de Au(I) (c). Posteriormente, los fragmentos resultantes se dejaron reposar en un tubo Eppendorf a temperatura ambiente durante 24 h (d). Tras este periodo, el hidrogel se restauró completamente en una sola pieza (e).

15 La Fig. 5 representa el proceso de autorreparación en un minuto del hidrogel obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.

La Fig. 6 representa el proceso de autorreparación del hidrogel obtenido de acuerdo al Ejemplo 10.

20 La Fig. 7 representa el proceso de autorreparación del elastómero PPG obtenido de acuerdo con el Ejemplo 12. El elastómero de forma cilíndrica (a) se cortó en dos pedazos (b, c). Después, los dos pedazos se colocaron uno junto al otro (d) y se dejaron reposar en contacto durante 6 horas. Después de este tiempo el material se restauró completamente en una sola pieza (e).

25 La Fig. 8 representa los valores obtenidos en el ensayo colorimétrico MTS *in vitro* para el hidrogel obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 (control) y para el hidrogel autorreparable obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1 durante los días 1, 2 y 3 del ensayo.

30 La Fig.9 representa los valores promedio del número de células vivas obtenidas en el ensayo de conteo de células para el hidrogel obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 (control) y para el hidrogel autorreparable obtenido en el Ejemplo 1 durante los días 1, 2 y 3 del ensayo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El termino Mn se refiere al peso molecular promedio en número y se da en Dalton (Da).

35 El término "M" se refiere al catión metálico de transición.

El término "red polimérica" significa un sistema polimérico reticulado tanto por enlaces covalentes como por enlaces no-covalentes y se refiere al producto autorreparable final.

40 El término "cadena polimérica" significa una molécula grande lineal o ramificada, o macromolécula, formada por muchos monómeros que están unidos unos con otros.

45 El término "atracciones metalofílicas" se refiere a las fuerzas atractivas M-M entre los centros de los tiolatos de metales de transición (M) vecinos.

50 El término "un metal de transición capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas" significa a un metal de transición que forma parte de un tiolato que espontáneamente se autoensambla por medio de fuerzas atractivas con otros metales de transición que forman parte de otros tiolatos, cuando se prepara la red polimérica de la invención. Ejemplos de tales metales de transición (en su estado de oxidación) capaces de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas incluyen, pero no se limitan a Pd(II), Cd(II), Pt(II), Hg(II), Pb(II), Tl(I), Ir(I), Au(I), Ag(I), and Cu(I). Preferiblemente, el metal de transición en su estado de oxidación es Au(I), Ag(I) o Cu(I).

55 El término "un tiolato que no sea un tiolato de un metal de transición" significa cualquier otro tiolato que puede ser oxidado a disulfuro. Ejemplos de dichos tiolatos que no sean tiolatos de un metal de transición incluyen, pero no se limitan a, tiolatos de metales alcalinos tales como tiolatos de litio, sodio, potasio, rubidio o cesio, tiolatos de metales alcalinotérreos tales como los tiolatos de berilio, magnesio, calcio, estroncio o bario, y tiolatos de cationes orgánicos tales como tiolatos de amonio, trietilamonio, trietilamonio, piridinio, N,N-dimetilaminopiridinio, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno entre otros. Particularmente, los tiolatos que no sean tiolatos de metales de transición se seleccionan entre tiolatos de metales alcalinos tales como los tiolatos de litio, sodio o potasio, y tiolatos de metales alcalinotérreos tales como los tiolatos de calcio y tiolatos de cationes orgánicos tales como los mencionados anteriormente.

60 El término "biocompatible" se refiere a una sustancia que es capaz de funcionar o existir en contacto con fluido biológico y/o tejido de un organismo vivo con un efecto beneficioso para el organismo vivo y que no es tóxico para los seres vivos. Para obtener una red polimérica autorreparable biocompatible de la invención tanto los precursores

poliméricos de partida como los metales de transición utilizados para la preparación de la red polimérica tienen que ser biocompatibles. A continuación se mencionan ejemplos de polímeros precursores de partida biocompatibles que dan lugar a la red polimérica biocompatible de la invención. Ejemplos de cationes de metales de transición que dan lugar a la red polimérica biocompatible de la invención incluyen, pero no se limitan a, Au(I) y Ag(I).

Como se ha mencionado anteriormente, la red polimérica autorreparable de la invención se puede preparar simplemente haciendo reaccionar, en presencia de una base, al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles con al menos una sal o complejo de un metal de transición, con la condición de que si al menos un metal de transición que forma el tiolato del metal de transición no es un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, entonces el polímero en a) está funcionalizado con más de dos tioles y el procedimiento comprende además la oxidación parcial de tioles a disulfuros. El procedimiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

La oxidación parcial de tioles a disulfuros puede llevarse a cabo añadiendo una base al al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles, antes de la adición de la al menos una sal o complejo de metal de transición. Alternativamente, cuando el ion del metal de transición que forma la sal utilizado en la reacción está en un estado de oxidación mayor que uno (como Au(III) o Cu(II)), y es susceptible a ser reducido por los tioles del medio de reacción, primero tiene lugar una reacción redox entre los tioles y el ión del metal de transición. En dicha reacción redox, los tioles se oxidan a disulfuros mientras que el metal se reduce a un estado de oxidación menor (como Au(I) o Cu(I)). Después, el ión del metal de transición reacciona con los tioles libres restantes para dar el correspondiente tiolato del metal de transición necesario para proporcionar a la red polimérica final la capacidad de autorreparación. A modo de ilustración, idealmente la cantidad de Au(III) añadida no debe ser superior que 0,33 equivalentes, y la cantidad de Cu(II) añadida no debe ser superior a 0,50 equivalentes, respecto a los equivalentes iniciales de tiol libres.

En una realización particular, se lleva cabo una reducción parcial de tioles a disulfuros de modo que de 1-99% de los átomos de azufre de al menos una cadena polimérica funcionalizada de la red polimérica obtenida según la definición anterior están en forma de disulfuro, y el resto de los átomos de azufre (hasta completarse el 100% de los átomos de azufre en forma de disulfuro, tiol, tiolato, o una mezcla de los mismos) están en forma de tiolato de metal de transición, preferiblemente un tiolato de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente tiolatos de Au(I), Ag(I) y Cu(I) o una mezcla de los mismos.

La base debe añadirse para al menos neutralizar todo el ácido derivado de la formación del tiolato metálico (generalmente un mol de ácido por cada mol de tiol que reacciona). La base se añade preferiblemente en exceso, normalmente con un exceso de 2 a 10 veces. Preferiblemente, la sal o complejo del metal de transición, es una sal o complejo de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de las atracciones metalofílicas, tales como una sal o complejo de Pd(II), Cd(II), Pt(II), Hg(II), Pb(II), Tl(I), Ir(I), Au(I), Au(III), Ag(I), Cu(I), o Cu(II), más preferiblemente se seleccionan entre una sal o complejo de Au(I), Au(III), Ag(I), Cu(I) o Cu(II).

Cuando el polímero funcionalizado con al menos dos tioles es un polímero líquido a temperatura ambiente, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente, es decir, la al menos una sal o complejo del metal de transición en forma de polvo puede añadirse al polímero líquido.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado, tal como agua o un disolvente orgánico. En este caso, la al menos una sal o complejo del metal de transición puede disolverse o dispersarse en el disolvente y el al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles puede añadirse tanto en forma de polvo como en forma de solución en un disolvente adecuado. Como alternativa, la sal o complejo en forma de polvo puede añadirse a una solución del polímero funcionalizado en un disolvente adecuado.

Entre los disolventes orgánicos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, un (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-eter tal como dietil éter (Et<sub>2</sub>O), o tetrahidrofurano (THF); un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como metanol, o etanol, acetato de etilo, tolueno, xileno, hexano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) disolventes que contienen cloro como cloroformo o diclorometano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO).

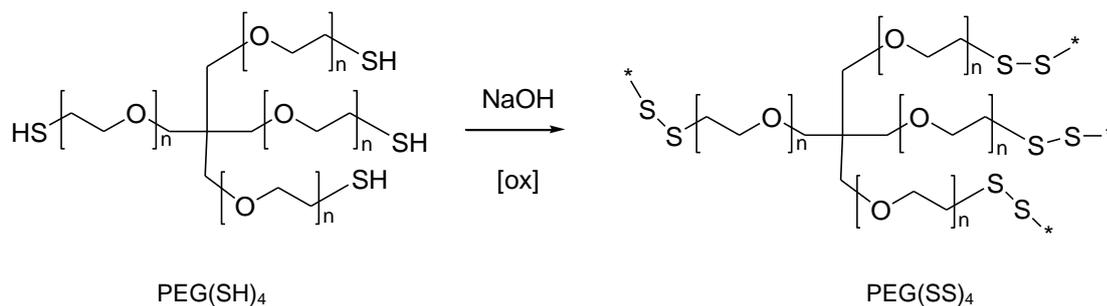
Cuando el proceso se lleva a cabo en un disolvente orgánico se puede obtener un organogel. En consecuencia, en una realización la red polimérica autorreparable es un organogel. Como alternativa, el disolvente orgánico puede eliminarse cuando se considera que la reacción ha terminado para obtener el polímero final en forma de elastómero o caucho. Según lo anterior, en una realización la red polimérica autorreparable es un elastómero o un caucho. En otra realización particular la red polimérica autorreparable de la invención comprende agua en una cantidad inferior al 1% en peso.

Cuando el proceso se lleva a cabo en agua se puede obtener un hidrogel. El contenido de agua del hidrogel puede ser de una cantidad del 1% en peso al 99% en peso. Según lo anterior, en otra realización el polímero autorreparable es un hidrogel.

- 5 Cuando el polímero autorreparable de la invención está en forma de hidrogel, la velocidad de autorreparación de los sistemas hidrogeles de la invención puede modularse ajustando el pH. A modo de ejemplo, el hidrogel que se obtiene al reaccionar PEG-ditiol con una sal de oro, es dinámico a un pH ligeramente básico, es decir, fluye como un Silly Putty® o "Slime" y posee un poder de autorreparación enorme y rápido. De este modo, por encima de pH 7 el gel se comporta como un Silly Putty® o "Slime". Dicho "Slime" posee una potente capacidad autorreparante, es decir, puede cortarse en dos pedazos que se vuelven a pegar en menos de dos minutos. A pH 7, el hidrogel no fluye, pero aún presenta un buen poder de autorreparación. A modo de comparación, a pH ácido, el hidrogel es estático (duro, no fluye y tiene una limitada autorreparación).
- 10 La eficacia de la autorreparación depende de la concentración de los grupos tiolato de metal de transición (-S-M). Cuanto mayor es el número de grupos tiolato, mejor es la eficacia de la autorreparación del material. La mayor eficacia de autorreparación se consigue cuando todos los tioles están en forma de grupo -S-M. Es preferible que la cantidad de tioatos de metal de transición en el polímero sea igual o mayor al 0,5%, más preferible igual o mayor al 1%, más preferible igual o mayor al 2%, incluso más preferible igual o mayor al 5%, y lo más preferible es que sea igual o mayor al 10%, respecto a la cantidad total de átomos de azufre en forma de enlace disulfuro, tiol o grupo tiolato. En una realización preferida, M es un catión de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, tal como Pd(II), Cd(II), Pt(II), Hg(II), Pb(II), Tl(I), Ir(I), Au(I), Ag(I), or Cu(I). Más preferiblemente el catión del metal de transición es Au(I), Ag(I) o Cu(I).
- 15
- 20 Incluso en ausencia de reticulación por medio de disulfuros en el polímero, el intercambio dinámico entre los tioatos de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, particularmente con Au(I), Ag(I), Cu(I), junto con el autoensamblaje espontáneo de los centros de tioatos de metales de transición resultantes por medio de las fuerzas atractivas M-M (las llamadas atracciones metalofílicas) son las responsables tanto del proceso de reticulación (gelificación) como de la capacidad autorreparante del polímero.
- 25
- 30 La reticulación metalofílica (Fig. 1b) proporciona una red tridimensional real, en la que las múltiples terminaciones de macrómeros son "cosidas" unas a otras mediante un catión de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, particularmente Au(I), Ag(I) o Cu(I), en una configuración con forma de zigzag. Dicho autoensamblado en zigzag es particularmente fuerte con los complejos de los tioatos de Au(I), poseyendo un mejorado efecto en la velocidad de gelificación, en la estabilidad del sistema, así como en la capacidad de autoensamblado de la red polimérica resultante. Según lo anterior, en una realización particular del primer aspecto de la invención, el metal de transición es Au(I). Adicionalmente, en cuanto a aplicaciones biomédicas se refiere, el uso de Au(I) es ventajoso frente a las nanopartículas de oro ya que se evitan los problemas de toxicidad (el hidrogel compuesto de las cadenas de polietilenglicol tiolato (PEG) e iones de Au(I) es completamente biocompatibles) y se reduce la cantidad de oro necesaria para obtener la red polimérica autorreparable. Además, el uso de Au(I) en medicina, conocido como "crisoterapia", se conoce desde hace más de 50 años (C. F. Shaw et al., "Gold based therapeutic agents", Chem. Rev., 1999, vol. 99, pp. 2589-2600, pag. 2590 de la publicación). En otra realización particular el metal de transición es Ag(I). Adicionalmente, el uso de Ag(I) posee la ventaja de poder conferir propiedades antibacterianas a estos materiales (A. A. Isab, et al., "Synthesis and characterization of thiolate-Ag (I) complexes by solid-state and solution NMR and their antimicrobial activity", Spectrochimica Acta Part A, 2007, vol. 66, pp. 368-369).
- 35
- 40
- 45 En todavía otra realización particular de la red polimérica autorreparable de la invención, de un 1-99% de los átomos de azufre de la al menos una cadena polimérica funcionalizada está en forma de disulfuro, y el resto de los átomos de azufre hasta completar el 100% de dichos átomos de azufre están en forma de tioatos de metal de transición, preferiblemente un tiolato de un metal de transición que sea capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente un tiolato de Au(I), Ag(I) o Cu(I) o una mezcla de ellos.
- 50
- 55 La red polimérica autorreparable de esta realización particular puede prepararse de forma alternativa mediante un procedimiento que comprende la reacción entre a) al menos un polímero que contiene disulfuros, con b) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioatos de metales de transición, preferiblemente con al menos dos tioatos de metales de transición que sea capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente con al menos dos tioatos de Au(I), Ag(I) y Cu(I), en presencia de una base. El procedimiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. Además, el procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo los disolventes mencionados anteriormente. La red polimérica autorreparable obtenida mediante este procedimiento también se considera parte de la invención.
- 60
- De acuerdo con este procedimiento alternativo, los azufres comprendidos en al menos una de las cadenas poliméricas funcionalizadas de la red polimérica autorreparable de la invención estarán formando un disulfuro, -S-S-, mientras que los azufres comprendidos en al menos otra de las cadenas poliméricas funcionalizadas estarán en forma de tiolato de metal de transición, preferiblemente de un tiolato de metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente un tiolato seleccionado del grupo de tiolato de Au(I), Ag(I) o Cu(I), o una mezcla de los mismos.
- 65
- Sorprendentemente, los inventores encontraron que una red polimérica reticulada con enlaces disulfuro y que comprende tioles libres mostraba una capacidad de autorreparación a pH > 7, pero solo durante un breve periodo de

tiempo, hasta que todos los tioles se habían oxidado a disulfuros. Sin embargo en ausencia de tioles libres, o cuando todos ellos se habían oxidado a disulfuros, la red polimérica reticulada con disulfuros no presentaba la mencionada propiedad. También sorprendentemente, los inventores encontraron que la adición de una pequeña cantidad de una sal o complejo de un metal de transición, preferiblemente de una sal o complejo de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente de una sal o complejo de oro, plata o cobre, o una mezcla de los mismos (estando el ión de oro, plata o cobre en cualquier de sus estados de oxidación) preservaba un porcentaje de tioles de la oxidación mientras mantenían su capacidad para experimentar un intercambio tiolato-disulfuro. Como consecuencia, el polímero mantuvo su capacidad autorreparante.

Este hecho se ilustra llevando a cabo la oxidación del derivado de 4 brazos del polietilenglicol terminado en tioles disponible comercialmente, PEG(SH)<sub>4</sub> de Mn 10.000, en presencia de NaOH a temperatura ambiente para obtener un hidrogel reticulado por medio de disulfuros (PEG(SS)<sub>4</sub>) como se indica a continuación:



donde n es tal que Mn 10.000. En las etapas iniciales del proceso de oxidación el material era mecánicamente bastante consistente y mostró capacidad de autorepararse. Esto probablemente se debía a que todavía había una cierta cantidad de grupos tiolato sin oxidar. Por lo tanto, si dicho gel se cortase en dos mitades, los fragmentos se fusionarían en cuestión de segundos simplemente juntando los dos pedazos. Sin querer estar limitado por la teoría, esto podría atribuirse al carácter dinámico del intercambio tiolato-disulfuro, el cual parece ser muy a rápido a pH > 7. Hay que señalar que la presencia de una cantidad de tioles libres es necesaria para que ocurra este intercambio, pero al mismo tiempo la oxidación de los tioles a disulfuro está altamente favorecida a pH básico. Una vez que se completó la reacción (en alrededor de 3-4 días) el hidrogel obtenido no presentó la mencionada habilidad autorreparable.

Mediante la adición de una pequeña cantidad de especies de tioles de Au(I) de fórmula AuS-PEG-SAu al sistema PEG(SS)<sub>4</sub>, el polímero recuperó su capacidad para autorrepararse. Por lo tanto, la presencia del tiolato de Au(I), así como del tiolato de Ag(I) o del tiolato de Cu(I), parece garantizar la presencia de cierta cantidad de tioles sin oxidar todo el tiempo. Al mismo tiempo, la mayoría de las reticulaciones por disulfuro están siempre unidas, lo que hace que el material sea mecánicamente consistente a la vez que mantiene la propiedad autorreparable (ver Fig.2). Se consigue el mismo efecto con otros sistemas poliméricos que comprenden enlaces disulfuros, tales como los definidos a continuación.

Los precursores oligoméricos o poliméricos utilizados para la preparación de los polímeros funcionalizados con al menos dos tioles (polímeros tiolados) utilizados en el proceso de invención pueden ser de diferente naturaleza. Ejemplos de tales precursores incluyen, pero no se limitan a:

- polímeros sintéticos: polietilenglicol (PEG), acrilatos, metacrilatos, polivinil alcohol (PVA), polipropilenglicol (PPG), poldimetilsiloxano (PDMS), policarbófilo de calcio, goma gellan deacetilada.
- polímeros naturales: polisacáridos tales como el quitosano, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, sodio alginato, condroitín sulfato, hidroxipropilcelulosa sódica, ácido hialurónico, pectina, péptidos, proteínas, y oligonucleótidos, poliisoprenos y
- mezclas hechas a partir de los mencionados polímeros sintéticos o naturales o copolímeros obtenidos a partir de los mismos.

En consecuencia, en una realización, los precursores oligoméricos o poliméricos que dan lugar a la cadena polimérica funcionalizada se seleccionan del grupo que consiste en policarbófilo de calcio (un copolímero de ácido acrílico y divinil glicol), quitosano, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, alginato sódico, condroitín sulfato, hidroxipropilcelulosa sódica, ácido hialurónico, pectina, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliacrilamida, goma gellan deacetilada, polietilenglicol, polipropilenglicol (PPG), poldimetilsiloxano (PDMS), poliisopreno y las mezclas de los mismos.

Particularmente, la cadena polimérica es un polietilenglicol lineal o un polietilenglicol de brazos múltiples de 3 a aproximadamente 10 brazos. Más particularmente, la cadena polimérica es un PEG de múltiples brazos seleccionado entre un PEG de 3 brazos, un PEG de 4 brazos, un PEG de 6 brazos y un PEG de 8 brazos.

5 En otra realización, el precursor oligomérico o polimérico que da lugar a la cadena polimérica funcionalizada es un polímero no soluble en agua con una Tg (temperatura de transición vítrea) por debajo de la temperatura ambiente, tal como PPG, PDMS o poliisopreno, entre otros. Las redes poliméricas autorreparables de la invención derivadas de estos polímeros están en forma de caucho o elastómero.

10 En otra realización, el precursor oligomérico o polimérico que da lugar a la cadena polimérica funcionalizada se selecciona entre un péptido, una proteína, un oligonucleótido y mezclas de los mismos.

15 La invención también contempla una red polimérica autorreparable en la que el precursor oligomérico o polimérico que da lugar a la cadena polimérica funcionalizada es una mezcla de cualquiera de los polímeros funcionalizados mencionados anteriormente.

La posición de los tioles en estos precursores poliméricos u oligoméricos puede ser terminal (en las extremidades) o aleatoria, siendo el número de tioles por cadena polimérica u oligomérica siempre igual o mayor que dos.

20 El polímero tiolado puede seleccionarse entre policarbófilo cálcico tiolado (un copolímero de ácido acrílico y divinil glicol), quitosano tiolado, carboximetilcelulosa sódica tiolada, carboximetilcelulosa cálcica tiolada, alginato sódico tiolado, condroitín sulfato tiolado, hidroxipropilcelulosa sódica tiolada, ácido hialurónico tiolado, pectina tiolada, ácido poliacrílico tiolado, ácido polimetacrílico tiolado, poli(acrilamida) tiolada, goma gellan deacetilada tiolada, polietilenglicol tiolado, polipropilenglicol tiolado, polidimetilsiloxano tiolado, poliisopreno tiolado y las mezclas de los  
25 mismos. De la anterior lista al menos los siguientes son biocompatibles y pueden utilizarse para obtener polímeros autorreparables de la invención útiles en terapia: un policarbófilo cálcico tiolado (un copolímero de ácido acrílico y divinil glicol), quitosano tiolado, carboximetilcelulosa sódica tiolada, alginato sódico tiolado, hidroxipropilcelulosa sódica tiolada, ácido hialurónico tiolado, pectina tiolada, ácido poliacrílico tiolado, ácido polimetacrílico tiolado, poli(acrilamida) tiolada y polietilenglicol tiolado. Más particularmente, el polímero tiolado es un polietilenglicol tiolado, e incluso más particularmente PEG ditiol, PEG-tritiole de 3 brazos, PEG-tetratiole de 4 brazos, PEG-hexatiole de 6 brazos o PEG-octatiole de 8 brazos, todos ellos disponibles comercialmente. El polímero tiolado también puede ser PPG tiolado, PDMS tiolado o poliisopreno tiolado. El último puede prepararse tal y como se describe en S. Bokern et al., "Synthesis of New Thermoplastic Elastomers by Silver Nanoparticles as Cross-Linker", *Macromolecules*, 2011, vol. 44, pp 5036-5042).

35 Los polímeros tiolados obtenidos a partir de un péptido, una proteína, un oligonucleótido, y mezclas de los mismos, pueden también utilizarse en el proceso de la invención.

40 Adicionalmente, los derivados de los polímeros mencionados anteriormente también pueden utilizarse en el procedimiento de la invención. Ejemplos de tales derivados comprenden derivados obtenidos por autorreticulación, introducción de grupos funcionales, acoplamiento de agentes acomplejantes (tales como, por ejemplo EDTA), acoplamiento de inhibidores de enzimas, etc.

45 Los polímeros tiolados utilizados en la preparación de la red polimérica autorreparable de la invención están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante tiolación de los polímeros mencionados anteriormente por los métodos convencionales. Por razones económicas, la utilización de grupos cisteína se presta a la tiolación porque el polímero tiolado es fácil y barato de obtener. Preferiblemente los grupos cisteína se unirán al polímero a través de un enlace amida. A modo de ilustración, el polímero tiolado también puede prepararse mediante la adición del reactivo de Traut, la adición de ácido tioacético a dobles enlaces, la sustitución nucleofílica de haloalcanos con tioacetato potásico, y otros métodos convencionales conocidos. Ejemplo particulares de procedimientos para obtener polímeros tiolados que pueden utilizarse en el procedimiento de la invención se pueden encontrar, por ejemplo, en US 7354600 y A. Bernkop-Schnürch et al. "Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, vol. 57, pp. 1569-1582.

50 Por otro lado, el polímero según la invención también puede prepararse de tal manera que, en el curso de la producción de dicho polímero, al menos un monómero que tiene tioles esté (co)-polimerizado, cuyo monómero comprende tioles libres en el polímero, es decir, el tiol no reacciona directamente en la reacción de polimerización. De forma alternativa un comonómero puede contener grupos funcionales que pueden convertirse fácilmente en tioles después de la polimerización, utilizando las técnicas convencionales descritas anteriormente.

60 Ejemplos de sales de metales de transición utilizados en el procedimiento de invención incluyen, pero no se limitan a,  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{AuCl}$ ,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{AgTFA}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuCl}$ , y  $\text{CuO}$ . Particularmente, la sal del metal de transición se selecciona entre  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{AgTFA}$  y  $\text{CuCl}_2$ . Más particularmente la sal del metal de transición es  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{AgNO}_3$  y  $\text{AgTFA}$ .

Ejemplos de complejos de metales de transición utilizados en el procedimiento de invención incluyen, pero no se limitan a,  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)_2]$ , y  $[\text{AuBr}(\text{PPh}_3)_2]$  (para la síntesis de los complejos de oro(I), ver por ejemplo, M. C. Gimeno et al., "Three- and Four-Coordinate Gold(I) Complexes", Chemical Reviews, 1997, vol. 97, pp. 511-522).

5 Los polímeros tiolados mencionados anteriormente también pueden utilizarse para preparar el polímero de partida que contiene disulfuros utilizado en el proceso de la invención que comprende mezclar a) al menos un polímero que contiene disulfuros, y b) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tiolatos de metales de transición. Así, los polímeros que contienen disulfuros pueden obtenerse por oxidación, por ejemplo añadiendo una base, a  
10 la oxidación de tioles a disulfuros se puede llevar a cabo con otros reactivos, tales como halógenos (bromo o yodo) o una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{I}_2$ .

También se pueden utilizar otros polímeros que contienen disulfuros obtenidos por procedimientos diferentes. A modo de ejemplo, los polímeros que contienen disulfuros pueden ser polímeros obtenidos mediante la oxidación de  
15 los polímeros tiolados descritos anteriormente. Particularmente, los polímeros que contienen disulfuros son polímeros obtenidos mediante la oxidación de un polietilenglicol tiolado, tal como PEG ditiol, PEG-tritiole de 3 brazos, PEG-tetratiole de 4 brazos, PEG-hexatiole de 6 brazos o PEG-octatiole de 8 brazos, y más particularmente, mediante la oxidación de PEG-ditiol o PEG-tetratiole de 4 brazos, a saber, el polímero que contiene disulfuros es  $\text{PEG}(\text{SS})_2$  o  $\text{PEG}(\text{SS})_4$ .

20 El polímero funcionalizado con al menos dos grupos tiolato de Au(I), Ag(I) o Cu(I) utilizados en uno de los procedimientos de la invención puede obtenerse a partir del polímero funcionalizado con al menos dos tioles mencionados anteriormente, mediante reacción con una disolución acuosa de una sal de Au(I), Ag(I) o Cu(I), más preferiblemente con una sal de Au(I). Preferiblemente, el polímero funcionalizado con al menos dos grupos tiolatos  
25 de metales de transición es M-S-PEG-S-M, en el que M es Au, Ag o Cu, más preferiblemente Au-S-PEG-S-Au. También preferiblemente, el polímero funcionalizado con al menos dos grupos tiolatos de un metal de transición es M-S-PPG-S-M, en el que M es Au, Ag o Cu, más preferiblemente Ag-S-PPG-S-Ag.

30 El peso molecular del polímero tiolado, del polímero que contiene disulfuros, y del polímero funcionalizado con al menos dos tiolatos de metales de transición, preferiblemente con al menos dos tiolatos de un metal de transición que es capaz de autoensamblarse por medio de atracciones metalofílicas, más preferiblemente con al menos dos tiolatos de Au(I), Ag(I) o Cu(I) no es crítico. En una realización, su peso molecular es de 1.000 a 100.000 Da. Particularmente, su peso molecular es de 2.000 a 20.000, y más particularmente de 3.400 a 10.000. Preferiblemente, cuando el polímero que contiene disulfuros es PEG-ditiol el peso molecular es de 3.400, y cuando el polímero que  
35 contiene disulfuros es PEG-tetratiole el peso molecular es 10.000.

Como se ha mencionado anteriormente, los procedimientos de invención se llevan a cabo en presencia de una base. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, sodio hidróxido (NaOH), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ),  
40 carbonato sódico ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ), piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los procedimientos de la invención, ya sea en ausencia o en la presencia de enlaces disulfuros, pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura entre 15 y 30°C. De esta manera, a diferencia de la mayoría de los procesos descritos en el estado de la técnica, los procedimientos de la  
45 presente invención pueden llevarse a cabo sin la necesidad de calentar o aplicar un estímulo externo, lo cual es una ventaja ya que son fáciles de llevar a cabo a una escala industrial.

El material autorreparable de la invención puede degradarse por diferentes métodos y mecanismos, dependiendo de si hay puentes disulfuro en la red polimérica o solamente reticulación metalofílica. Esto puede ser ventajoso para la  
50 reciclabilidad de los materiales autorreparables, especialmente en el caso de los elastómeros. La adición de un exceso de cualquier tiol monofuncional puede provocar la degradación de la red en todos los casos, debido al intercambio tiolato-disulfuro o tiolato-tiolato. La adición de ditiotretiol (DTT), borohidruro sódico, fosfinas o agentes reductores similares también puede provocar la degradación de las redes que contienen disulfuros de la invención. Finalmente, la adición de compuestos que coordinan metales, tales como tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) o  
55 trifetilfosfina puede también tener como resultado la degradación de la red polimérica de la invención, debido a su capacidad para coordinarse con los iones metálicos.

Como se ha mencionado anteriormente, la red polimérica autorreparable de la invención puede estar en forma de un hidrogel. Según lo anterior, en una realización, el hidrogel polimérico autorreparable de la invención es un hidrogel  
60 biocompatible que puede tener aplicaciones en diferentes áreas tales como la biomedicina (A. S. Hoffman, "Hydrogels for biomedical applications" Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, vol. 54, pag. 3-12, resumen de la pag. 3), la liberación de fármacos, (T. R. Hoare, et al., "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges", Polymer, 2008, vol. 49, pp. 1993-2007, resumen de la pag. 1993), los cultivos celulares y estructuras para ingeniería tisular (J. L. Drury, et al., "Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications", Biomaterials, 2003, vol. 24, p. 4337-4351, resumen de la pag. 4337). Por lo tanto, estos usos también forman parte de la  
65

invención. Según lo anterior, la invención también se refiere al material autorreparable en forma de hidrogel biocompatible tal como se ha definido anteriormente para su uso en terapia. El procedimiento de la invención permite obtener un hidrogel *in vivo* mediante la inyección de los componentes por separado en la zona corporal de interés, de manera que se autoensamblen para formar la estructura deseada. Por lo tanto, la invención también se refiere a un kit para la preparación *in situ* de una red polimérica autorreparable en forma de un hidrogel como se ha definido anteriormente, comprendiendo el kit a) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles, con b) al menos una sal o complejo de un metal de transición; o a) al menos un polímero que contiene disulfuros, con b) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos grupos tiolato de un metal de transición; junto con instrucciones para la preparación *in situ* de la red polimérica. Como será evidente para los expertos en la materia, cuando la red polimérica autorreparable de la invención va a ser utilizada en terapia, debe ser biocompatible.

A modo de ilustración, el kit puede comprender las siguientes soluciones: una solución A (de al menos una sal o complejo de un metal de transición seleccionado del grupo que consiste en sales o complejos de Au(I), Au(III), Ag(I), Cu(I) o Cu(II) y una solución B (de al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles, tal como por ejemplo PEG ditiol o tetratiol), y opcionalmente un sistema de jeringa especial. Para la formación *in situ* del hidrogel, el contenido de la solución A se carga en una jeringa y el contenido de la solución B en otra jeringa. Después, las dos soluciones se inyectan muy lentamente, por ejemplo, con la ayuda de un sistema de jeringa que comprende dos jeringas que terminan en la misma aguja. De forma alternativa las dos soluciones se pueden inyectar en el mismo punto con dos jeringas convencionales. El hidrogel se forma de manera casi instantánea.

En una realización particular, la red polimérica autorreparable de la invención puede ser útil para el tratamiento antiartrítico, crisoterapia (C. F. Shaw, "Gold-based therapeutic agents", Chemical Reviews, 1999, vol. 99, pp. 2589-2600, texto de la pag. 2590 de la publicación), como un agente de viscosuplementación para la osteoartritis (C. J. Bell, et al., "Self-assembling peptides as injectable lubricants for osteoarthritis", Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2006, vol. 78A, pp. 236-246, resumen de la pag. 236), como un agente muco-adhesivo (A. Bernkop-Schnurch, "Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers", Advanced Drug Delivery Reviews, 2005, vol 57, pp. 1569-1582, resumen de la pag. 1569) y como un agente antibacteriano (A. A. Isab, et al. "Synthesis and characterization of thiolate-Ag(I) complexes by solid-state and solution NMR and their antimicrobial activity", Spectrochimica Acta Part A, 2007, vol. 66, pp 368-369)

Según lo anterior, en una realización la invención se refiere a una red de un hidrogel polimérico autorreparable tal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consta de artrosis, osteoartritis, una infección bacteriana, y un resfriado. En una realización, el catión del metal de transición (M) es Ag(I) y la enfermedad es una infección bacteriana. En otra realización, M es Au(I) y la enfermedad es la artrosis reumatoide. En otra realización particular, M es Au(I) y la enfermedad es la osteoartritis.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso del hidrogel autorreparable de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre la artrosis, osteoartritis, una infección bacteriana, y un resfriado, siendo el hidrogel biocompatible.

Este aspecto de la invención puede formularse también como un método para tratar una enfermedad o afección como se ha definido anteriormente en un animal, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de una red polimérica autorreparable como se ha definido anteriormente en combinación de uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la red polimérica autorreparable de la invención puede utilizarse como un sensor (Y. J. Song et al., "A self-repairing polymer waveguide sensor", Smart Materials and Structures, 2011, 20, article number: 065005, pag. 1 resumen), un adhesivo (H. Jin, et al., "Fracture and fatigue response of a self-healing epoxy adhesive", Polymer, 2011, 52, pp.1628-1638, resumen de la pag. 1628), un bioadhesivo, un espesante, un sistema de sellado, entre otros. Por lo tanto, estos usos también forman parte de la invención.

En otra realización, la red polimérica autorreparable de la invención puede utilizarse en la fabricación de pinturas y recubrimientos autorreparables (S. H. Cho et al., "Self-Healing Polymer Coatings", Advanced Materials, 2009, 21, pp. 645-649, resumen de la pag. 645).

Además, la presente invención abarca todas las posibles combinaciones de los grupos particulares y preferentes descritos anteriormente.

En todavía otra realización, la red polimérica autorreparable de la invención está en forma de un elastómero o un caucho. De acuerdo con esta realización, la red polimérica autorreparable de la invención puede utilizarse en aplicaciones cotidianas generales, tales como selladores (M. Y. L. Chew, "Curing characteristics and elastic recovery of sealants", Building and Environment, 2001, vol. 36, pp. 925-929, pag. 925 de la publicación), juntas de dilatación (T. Yun, et al., "A performance evaluation method of preformed joint sealant: Slip-down failure", Construction and Building Materials, 2011, vol. 25, pp. 1677-1684, pag. 1677 de la publicación), adhesivos estructurales (R. Keshavaraj et al., "Effects of moisture on structural silicone rubber sealants used in window glazing applications", Construction and Building Materials, 1994, vol. 8, pp. 227-232, pag. 277 de la publicación), y moldes

de silicona (S. Chung, et al., "Evaluation of micro-replication technology using silicone rubber molds and its applications", International Journal of Machine Tools and Manufacture, 2003, vol. 43, pp. 1337-1345, páginas 1337 y 1338 de la publicación).

5 A lo largo de la descripción y reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variaciones, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, o pasos. Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia examinando la descripción o podrán ser aprendidas con la práctica de la invención. Se proporcionan los siguientes ejemplos y figuras a modo de ilustración y no pretenden  
10 limitar la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de las realizaciones particulares y preferentes descritas en este documento.

## EJEMPLOS

### EJEMPLO COMPARATIVO 1

15 Con el fin de obtener un sistema de un hidrogel reticulado con disulfuros, se disolvió un PEG-tetratiol de 4 brazos de Mn de 10.000 (50mg; Sigma-Aldrich) en agua (980  $\mu$ L) en un tubo Eppendorf y se añadió NaOH 1N (20  $\mu$ L). La reacción se controló realizando el test de Ellman (tal y como se describe en G. Bulaj et al. Biochemistry, 1998, vol. 37, pp. 8965-8972) hasta que se completó la desaparición de todos los grupos -SH. La mezcla se dejó reposar a  
20 temperatura ambiente durante 96 horas. Después de este periodo, se obtuvo un hidrogel transparente, como resultado de la reticulación promovida por la oxidación de los tioles a disulfuro. El hidrogel resultante, PEG(SS)<sub>4</sub>, exhibió las características típicas de un termoestable.

25 Con el fin de poner a prueba su capacidad autorreparante, el hidrogel obtenido se rompió en pedazos pequeños, se introdujo en un tubo Eppendorf y se dejó reposar durante 24 horas. No se observó ninguna autorreparación.

Los siguiente Ejemplos 1-6 hacen referencia a la preparación de hidrogeles de acuerdo a la presente invención. Los hidrogeles están sintetizados a partir de un polímero tiolado y una sal de un metal de transición.

30 EJEMPLO 1. Hidrogel autorreparable de PEG-tetratiol de 4 brazos y Au(III).

A una solución de PEG-tetratiol de 4 brazos de Mn 10.000 (60 mg) en agua (590  $\mu$ L) se le añadió una solución acuosa 2 mM de rojo de fenol (10  $\mu$ L) como indicador de pH. Por otro lado, a una solución acuosa de Au(III) (4.88 mmol HAuCl<sub>4</sub> 1M), se le añadió agua (570  $\mu$ L) y una solución de NaOH 5M (20  $\mu$ L). Se combinaron las dos  
35 soluciones y se dejaron reposar durante 24 horas, obteniéndose un hidrogel consistente. Después, el hidrogel resultante se separó y se mantuvo durante 15 horas en un molde. El hidrogel resultante de cortó por la mitad, y posteriormente las dos mitades de juntaron y se dejaron reposar durante 1 minuto. Después de este periodo, el hidrogel se restauró completamente y en una pieza (Fig. 5). Se pudo repetir el proceso varias veces sin observarse ninguna pérdida en la capacidad autorreparante.

40 EJEMPLO 2. Hidrogel autorreparable de PEG-tetratiol de 4 brazos y Ag(I).

A una solución de PEG-tetratiol de 4 brazos de Mn 10.000 (25 mg) en agua (0,5 mL) se le añadió una solución de AgNO<sub>3</sub> 1N (10  $\mu$ L). En menos de un minuto se formó un hidrogel transparente. Finalmente, se añadió una disolución acuosa de NaOH hasta pH > 7, para obtener un hidrogel autorreparable.

EJEMPLO 3. Hidrogel autorreparable de PEG-tetratiol de 4 brazos y Au(I).

50 Una solución de Au(I) 1N (10  $\mu$ L; preparada de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis de sodio N-acetilcisteína dihidrato de oro en D. T. Hill et. al., "Gold-197 Mossbauer Studies of Some Gold (I) Thiolates and Their Phosphine Complexes Including Certain Antiarthritic Gold Drugs", Inorganic Chemistry, 1983, 22, p. 2937) se añadió a una solución de PEG-tetratiol de 4 brazos de Mn 10.000 (25 mg) en agua (0,5 mL). En menos de un minuto se formó un hidrogel transparente. Finalmente, se añadió una solución acuosa de NaOH hasta pH > 7, para obtener un hidrogel autorreparable.

### EJEMPLOS 4-6

De manera similar a los ejemplos 2 y 3, los hidrogeles de los Ejemplos 4-6 se obtuvieron de:

- 60 - PEG-ditiol (Mn 3.400) al añadir una disolución de Ag(I);
- una mezcla de PEG-ditiol (Mn 3.400) y PEG-tetratiol de 4 brazos (Mn 10.000) al añadir una solución de Ag(I); y
- 65 - una mezcla de PEG-ditiol (Mn 3.400) y PEG-tetratiol de 4 brazos (Mn 10.000) al añadir tanto una solución de Ag(I) o Au(I).

En todos los casos se formó un hidrogel transparente.

5 EJEMPLO 7 Y EJEMPLO COMPARATIVO. Comportamiento reológico de dos hidrogeles con la misma composición a diferente pH.

10 Se obtuvo un hidrogel añadiendo una disolución de Au(I) (0,8 equivalentes; preparados como en el Ejemplo 3) a una disolución acuosa de PEG-ditiol (5% en peso) a pH 11.4. Como se observa en la Fig. 3, a pH básico el hidrogel estaba en forma de "Slime" exhibiendo un comportamiento reológico dependiente de la frecuencia. A bajas frecuencias el material exhibía el comportamiento de un líquido, pero cuando la frecuencia alcanzó los 5 Hz,  $G'$  aumento por encima de  $G''$ , comportamiento típico de un gel.

15 A modo de comparación, se obtuvo otro hidrogel siguiendo el mismo proceso anterior pero a pH 2.7. Como se observa también en la Fig. 3, a pH ácido el hidrogel exhibió un comportamiento típico de un hidrogel reticulado covalentemente, con valores de  $G'$  dos órdenes de magnitud mayores que  $G''$ .

EJEMPLO 8. Hidrogel autorreparable de PEG-ditiol y Au(I).

20 A una solución de PEG-ditiol (30mg; Sigma Aldrich, Mn 3.400) en agua (472  $\mu$ L) se le añadió una solución acuosa mM de 2 de rojo de fenol (5  $\mu$ L). Después se añadió una solución acuosa de 0.1M de Au(I) (12,32  $\mu$ mol; preparados como en el Ejemplo 3). Se basificó la solución con NaOH 5N (20  $\mu$ L). La mezcla se agitó y se dejó reposar durante 5 minutos. La solución viscosa resultante se utilizó como tal para los siguientes experimentos descritos a continuación.

25 Para comprobar su capacidad autorreparante, el hidrogel resultante se cortó por la mitad, y a continuación se juntaron las dos mitades y se dejaron reposar por 15 segundos. Después de este periodo, el hidrogel se restauró completamente en una pieza. El proceso se pudo repetir varias veces sin observarse ninguna pérdida en la capacidad autorreparante. Después de un mes, el poder autorreparador seguía intacto.

30 Los siguientes Ejemplos 9-11 se refieren a la preparación de hidrogeles autorreparables sintetizados a partir de polímeros que contienen disulfuros y tiolatos de oro(I).

EJEMPLO 9

35 El hidrogel que se obtuvo en el Ejemplo Comparativo 1 se rompió en pequeños pedazos, y la solución de tiolato de oro(I) obtenida en el Ejemplo 8 (100  $\mu$ L) se añadió y se mezcló con una espátula. Después, se introdujeron todos los fragmentos en el tubo Eppendorf y se dejaron reposar durante 25 horas. Después de este periodo, se obtuvo un hidrogel completamente restaurado (Fig. 4b-d). Se repitió varias veces el proceso rotura-reparación sin observarse ninguna pérdida en la capacidad autorreparante del polímero.

40 EJEMPLO 10

45 En un tubo Eppendorf, se disolvió PEG-tetratiol de 4 brazos de Mn 10.000 (50 mg) en agua (970  $\mu$ L), y se añadió NaOH 1N (20  $\mu$ L) y una solución acuosa de 2 mM rojo de fenol (10 $\mu$ L). Después, se colocaron 100  $\mu$ L de la mezcla en la tapa del tubo Eppendorf y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, se añadió la disolución de tiolato de oro(I) obtenida en el Ejemplo 8 (0.5  $\mu$ L) y la mezcla se dejó reposar durante 24 horas (Fig.6a). A continuación, el hidrogel resultante (Fig.6b) se cortó por la mitad con un escalpelo (Fig. 6c). Se juntaron las dos mitades y se dejaron reposar durante 24 horas (fig. 6d). Después de este periodo, el hidrogel se restauró completamente en una pieza (Fig. 6e, f). Se pudo repetir el proceso varias veces sin observarse ninguna pérdida en la capacidad autorreparante.

50 EJEMPLO 11. Un hidrogel autorreparable de PEG de 4 brazos y Au(III)

55 A una solución de PEG-tetratiol de 4 brazos (30 mg; Sigma-Aldrich, Mn 10.000) en agua (560  $\mu$ L) se le añadió NaOH 5M (40  $\mu$ L) y la solución resultante se dejó al aire libre durante 96 horas. Después de este tiempo, se obtuvo un hidrogel oxidado. Después, se añadieron una solución de PEG de 4 brazos (90mg) y agua (872  $\mu$ L), una solución acuosa 2 mM de rojo de fenol (10  $\mu$ L), una solución acuosa 1M de HAuCl<sub>4</sub> (7,68  $\mu$ mol) y NaOH 5N (20  $\mu$ L). Se agito la mezcla y se dejó reposar durante 24 horas. El hidrogel resultante se introdujo en un molde con forma rectangular. El hidrogel resultante se cortó por la mitad, y a continuación se juntaron las dos mitades y se dejaron reposar durante 5 minutos. Después de este periodo, el hidrogel se restauró completamente en una sola pieza.

60 EJEMPLO 12. Poliuretano elastomérico autorreparable

Síntesis del PPG funcionalizado con tioles

En un reactor de vidrio de 250mL equipado con un agitador mecánico y una toma de vacío se sintetizó poli(propilenglicol) funcionalizado con tioles. Se utilizó un baño de silicona para calentar el sistema hasta la temperatura deseada. Se necesitó un método de reacción de dos etapas para obtener el poli(propilenglicol) funcionalizado con tioles deseado. En la primera etapa, se introdujeron en el reactor poli(propilenglicol)(PPG) (50 g, Mn 8.,000) e isocianato de isoforona (IPDI) (2.78 g) en una relación molar de 1:2. La reacción se catalizó con 50 ppm de diacetato de dibutilestaño (DBTDA) y se mantuvo a 70°C durante 2 h bajo vacío y con agitación mecánica. En la segunda etapa, el reactor se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente y se añadió una disolución de cistamina (0,96g) en THF con la misma relación molar que IPDI. La reacción se mantuvo durante 20 min y el PPG resultante funcionalizado con tioles, designado como PPG(SH)<sub>2</sub>, se guardó en un frasco de vidrio bien cerrado.

#### Síntesis del poliuretano autorreparable

En un vial de 10 mL, se añadieron PPG(SH)<sub>2</sub> (1,45g), mesamoll® (un plastificante basado en un fenil ester alquilsulfónico) (0,55g) y trietilamina (100 mg) y se mezclaron con un agitador magnético. Después se añadió gota a gota una disolución de trifluoroacetato de plata en xileno 1N (344 µL). Se formó un gel transparente amarillento y mecánicamente consistente que se introdujo en un molde cilíndrico abierto durante 16 h. Para comprobar la capacidad autorreparante del material, la muestra resultante se cortó con un cúter afilado y después de unos segundos las dos piezas se pusieron juntas en contacto. 6 horas después la muestra se había restaurado completamente en una sola pieza (ver figura 7).

#### EJEMPLO 13. Síntesis de una silicona autorreparable

En un vial de 10 mL, se añadieron fluido de silicona funcionalizada con tioles terminales (1g, de Genesse Polymers Corporation) y trietilamina (27 mg) y se mezclaron con un agitador magnético. Después se añadió gota a gota una disolución 1 N de trifluoroacetato de plata en THF (89 µL). Se formó un gel transparente amarillento-naranja y mecánicamente consistente que se introdujo en un molde cilíndrico abierto durante 16 h. Después de este periodo de tiempo el disolvente se había evaporado completamente dando lugar a una silicona elastomérica. Este elastómero se cortó en dos pedazos, y después las dos mitades se pusieron en contacto y se dejaron reposar durante 1 h. Después de este periodo, el elastómero se restauró completamente en una sola pieza.

#### EJEMPLO 14. Kit que comprende PEG-tetratiol de 4 brazos y disoluciones de Au(III)

Un kit que comprende una disolución A que consiste en PEG-tetratiol de 4 brazos (Mn10.000, 60 mg) en un buffer de fosfato a pH 7.4 (600 µL), y una disolución B que consiste en HAuCl<sub>4</sub> 1M (4,88 µL) y una disolución acuosa de NaOH 1N (20 µL) en un buffer de fosfato a pH (575 µL). El contenido de la disolución A se carga en una jeringa y el contenido de la disolución B se carga en otra jeringa. A continuación, con el fin de formar in situ una red polimérica autorreparable en forma de hidrogel, se inyectan las dos disoluciones lentamente en el mismo punto con dos jeringas convencionales. Cuando se inyecta en la zona corporal de interés, se forma un hidrogel en 30 segundos.

#### EJEMPLO 15. BIOCMPATIBILIDAD

El ensayo se llevó a cabo para determinar la biocompatibilidad del hidrogel autorreparable obtenido como en el Ejemplo 1, y el de un hidrogel de control, obtenido como en el Ejemplo Comparativo 1. Ambos, el hidrogel autorreparable y el hidrogel de control se purificaron por diálisis durante 1 semana previa al ensayo (SnakeSkin Dialysis Tubing de ThermoScientific 3,500 MWCO) y se liofilizaron. Ambas muestras fueron esterilizadas en autoclave. Se utilizó la línea celular estable Hela en el ensayo. La viabilidad celular se cuantificó mediante un test MTS y la proliferación se cuantificó realizando un conteo celular durante tres días.

El cultivo celular se llevó a cabo en una placa multipocillo de 24 pocillos sin previo tratamiento y el hidrogel se colocó en un inserto de polietilentereftalato (PET) con poros de 0,4 micras (Millipore). Ambas muestras fueron analizadas en concentraciones de 1% en peso y 3% en peso. Las muestras liofilizadas se reconstituyeron con los medios de cultivo Hela y se mantuvieron hinchados durante 5 días antes de la siembra para asegurar la estabilidad de los geles en el cultivo celular. Se añadió medio de cultivo Hela durante esos días para asegurarse la adecuada hidratación de los geles. Después de 5 días se sembraron las células a una concentración de 26.000 células/pocillo en un volumen de 0,8 mL y se incubaron a 37°C. Los ensayos de viabilidad y proliferación celular fueron destructivos y se sembraron suficientes pocillos para todos los experimentos durante los tres días. Las propiedades mecánicas de los geles fueron constantes durante el ensayo. En los días 1, 2 y 3 del ensayo, se retiraron los insertos y el medio de cultivo. Las células se lavaron con buffer fosfato salino (x1), y separadas con tripsina/EDTA 0.25 mg/mL (4 minutos y 37 °C). Las células se re-suspendieron en 0,5 mL de medio Hela. Esta suspensión de células se utilizó para realizar el ensayo MTS (3x 100 microlitros) y para el conteo celular (100 microlitros). Los resultados obtenidos del ensayo MTS (mostrados en la Fig. 8) muestran que tanto el hidrogels autorreparable como el hidrogel de control permiten la viabilidad celular. El conteo celular se muestra en la Fig. 9, en el que se observa el crecimiento celular normal después de tres días.

#### EJEMPLO 16. Poliacrilamida autorreparable de Au (I)

A una solución acuosa de poli [(acrilamida)<sub>0,94</sub>-co-(2-mercaptoetil acrilamida)<sub>0,06</sub>] (Mw = 46.400 g/mol, PDI 1,26, [SH] = 0,356 mol/mg) que contenía 50 mg en 490 µl de agua desionizada, se añadieron 10 µl de una solución acuosa de rojo fenol (2,0 mM), como un indicador de pH. Por separado, 5,93 µl de una solución acuosa de H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> a 1,0 M se diluyeron con 474 µl de agua desionizada. Esta solución se añadió a la solución de poliacrilamida para dar un hidrogel amarillo. Finalmente se añadió una solución de NaOH 5,0 (20 µl) para obtener un hidrogel autorreparable después de una rápida agitación. Se obtuvieron también hidrogeles autorreparables con otro ejemplo de poli [(acrilamida)<sub>x</sub>-co-(2-mercaptoetil acrilamida)<sub>1-x</sub>] (con 0,90 <x <0,98 y 6.500 g/mol <Mw <200.000 g/mol) y la cantidad de tiol se podía variar: 0,200 mol/mg <[SH] <0,800 mol/mg. Para los polímeros de alto peso molecular (Mw > 100.000 g/mol), las propiedades de autorreparación se observaron 1 día después de la adición de la solución acuosa de NaOH.

#### EJEMPLO 17. Poliacrilamida autorreparable de Ag (I)

A una solución acuosa que contenía 50 mg de poli [(acrilamida)<sub>0,94</sub>-co-(2-mercaptoetil acrilamida)<sub>0,06</sub>] (Mw = 46.400 g/mol, PDI 1.26, [SH] = 0,356 mol / mg) en 490 µl de agua desionizada se añadieron 10 µl de una solución acuosa de rojo fenol (2,0 mM), como un indicador de pH. Por separado, 17,8 µl de una solución acuosa de AgNO<sub>3</sub> (Ag (I), 1,0 M) se diluyeron con 474 µl de agua desionizada. Esta solución se añadió a la solución de poliacrilamida y la mezcla dio un hidrogel amarillo. Por último se añadió una solución de NaOH 5 M (20 µl) y se obtuvo un hidrogel autorreparable después de una rápida agitación. Se obtuvieron también hidrogeles autorreparables con otro ejemplo de poli [(acrilamida)<sub>x</sub>-co-(2-mercaptoetil acrilamida)<sub>1-x</sub>] (con 0,90 <x <0,98 y 6.500 g/mol <Mw <200.000 g/mol) y la cantidad de tiol se podía variar: 0,200 mol/mg <[SH] <0,800 mol/mg. Para polímeros de alto peso molecular (Mw > 100.000 g/mol), las propiedades de autorreparación se observaron 1 día después de la adición de la solución acuosa de NaOH.

#### EJEMPLO 18. Hidrogel autorreparable de gelatina B y Au como ejemplo de polipéptidos y proteínas mixtas

En 490 µl de agua desionizada se disolvieron 50 mg de gelatina tiolada B (40.000 g/mol, [SH] = 0,126 mol/mg). A la solución de gelatina se añadieron 10 µl de una solución de rojo de fenol 2 mM como indicador de pH. En 483 µl de agua diluida se diluyeron 2,1 µl de una solución acuosa de H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> en solución 1,0 M. La solución de oro diluido se añadió gota a gota a la solución de gelatina y se formó un hidrogel amarillo. Finalmente se añadieron al gel 15 µl de una solución acuosa de NaOH 5,0 M. El gel se dejó reposar durante 1 día y se obtuvo un hidrogel autorreparable de color rosa.

#### EJEMPLO 19. Hidrogel autorreparable de ácido hialurónico y Au como un ejemplo de glicosaminoglicano

En 490 µl de agua desionizada se disolvieron 50 mg de ácido hialurónico tiolado comercial (Gelin-S® de Glycosan, [SH] = 0,182 mol/mg). A la solución de gelatina se añadieron 10 µl de una solución de rojo de fenol 2,0 mM como indicador de pH. En 485 µl de agua diluida se diluyeron 2,4 µl de una solución acuosa de H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> en solución 1,0 M. La solución de oro diluido se añadió gota a gota a la solución de gelatina y se formó un hidrogel amarillo. Finalmente se añadieron al gel 2 µl de una solución acuosa de NaOH 5,0 M. El gel se dejó reposar durante 1 día y se obtuvo un hidrogel de color rosa de autorreparación.

#### EJEMPLO 20. Poliuretano autorreparable I

En un matraz de 10 ml, se añadieron PPG funcionalizado con tiol [PPG (SH)<sub>2</sub>] (1,45 g), mesamoll® (plastificante basado en éster de fenilo alquilsulfónico) (0,55 g) y trietilamina (100 mg) y se mezclaron con agitación magnética. Después, se añadió gota a gota una solución de trifluoroacetato de plata 1N en xileno (344 µl). Seguidamente, se obtuvo un gel transparente de color amarillento y mecánicamente consistente, que se colocó en un molde cilíndrico abierto durante 16 h para obtener el poliuretano elastomérico deseado. Para poner a prueba la capacidad de autorreparación del material, la muestra resultante se cortó con un cúter afilado y después de unos segundos, las dos piezas se pusieron de nuevo en contacto. Seis horas más tarde la muestra se había restaurado completamente en una sola pieza (véase la Figura 7).

#### EJEMPLO 21. Poliuretano autorreparable II

En un mezclador interno de tipo Banbury, se añadieron PPG funcionalizado con tiol [PPG (SH)<sub>2</sub>] (45 g), trietilamina (400 mg) y una solución de trifluoroacetato de plata (880 mg) en THF (1 ml) y se mezclaron a 30 rpm durante 10 minutos. Se obtuvo una goma transparente de color amarillento y mecánicamente consistente que se colocó en un molde rectangular bajo presión durante 5 minutos. Para ensayar las propiedades mecánicas y de autorreparación del material se obtuvieron muestras de ensayo de tracción. Las muestras resultantes se cortaron con un cúter afilado y después de unos segundos las dos piezas se pusieron de nuevo en contacto. Seis horas más tarde la muestra se había restaurado completamente en una sola pieza.

## REIVINDICACIONES

1. Una red polimérica autorreparable que comprende al menos una cadena polimérica funcionalizada con al menos dos átomos de azufre en forma de tiol, tiolato, o formando parte de un disulfuro, o una mezcla de los mismos, donde el 0,1-100% de los átomos de azufre está en forma de al menos un tiolato de metal de transición, y del 99,9-0% de dichos átomos de azufre está en forma de tiol, un tiolato que no sea un tiolato de un metal de transición, o formando un disulfuro hasta completar el 100% de los átomos de azufre en la forma de disulfuro, tiol o tiolato, siempre que si no hay reticulaciones en forma de disulfuro, entonces el al menos un metal de transición que forma el tiolato de metal de transición es un metal de transición que forma parte de un tiolato que espontáneamente se autoensambla por medio de fuerzas atractivas con otros metales de transición que forman parte de otros tiolatos, cuando se prepara la red polimérica.
2. La red polimérica autorreparable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de tiolatos de metal de transición en el polímero es igual a o mayor que 0,5% respecto a la cantidad total de átomos de azufre en forma de disulfuro, tiol o tiolato.
3. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1-2, en la que al menos un metal de transición que forma el tiolato del metal de transición es un metal de transición que forma parte de un tiolato que espontáneamente se autoensambla por medio de fuerzas atractivas con otros metales de transición que forman parte de otros tiolatos, cuando se prepara la red polimérica..
4. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1-3, en la que la cadena polimérica se selecciona entre el grupo que consiste en policarbófilo (un copolímero de ácido acrílico y divinil glicol) cálcico, quitosano, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, alginato sódico, condroitín sulfato, hidroxipropilcelulosa sódica, ácido hialurónico, pectina, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliácridamida, goma gellan deacetilada, polietilenglicol, polipropilenglicol (PPG), polidimetilsiloxano (PDMS), poliisopreno, un péptido, una proteína, un oligonucleotido y una mezcla de los mismos.
5. La red polimérica autorreparable de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cadena polimérica es un polietilenglicol lineal o de brazos múltiples que tiene de 3 a aproximadamente 10 brazos.
6. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el tiolato de metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en tiolato de Au(I), Ag(I) y Cu(I).
7. La red polimérica autorreparable de acuerdo a la reivindicación 6, en la que el tiolato de metal de transición es un tiolato de Au(I) o Ag(I).
8. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que del 1-99% de los átomos de azufre está en forma de disulfuro, y el resto de los átomos de azufre hasta completar el 100% de dichos átomos de azufre están en forma de tiolato.
9. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es un hidrogel.
10. La red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que es un elastómero o un caucho
11. Un procedimiento para la preparación de la red polimérica autorreparable de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende hacer reaccionar:
- a) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tioles, con  
b) al menos una sal o complejo de un metal de transición
- en presencia de una base,  
en el que:
- si el polímero en a) está funcionalizado con solo dos tioles, entonces el metal de transición que forman la sal o complejo de un metal de transición es un metal de transición que forma parte de un tiolato que espontáneamente se autoensambla por medio de fuerzas atractivas con otros metales de transición que forman parte de otros tiolatos, cuando se prepara la red polimérica;
- o
- si el polímero en a) está funcionalizado con más de dos tioles entonces o bien el metal de transición que forma la sal o complejo del metal de transición es un metal de transición que forma parte de un tiolato que espontáneamente se autoensambla por medio de fuerzas atractivas con otros metales de transición que forman parte de otros tiolatos, o bien se lleva a cabo la oxidación parcial de los tioles a disulfuro.

12. Un procedimiento para la preparación de la red polimérica autorreparable de cualquiera de las reivindicaciones 8-10, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar:

- 5 a) al menos un polímero que contiene disulfuros, con  
b) al menos un polímero funcionalizado con al menos dos tiolatos de metal de transición, en presencia de una base.

13. Una red polimérica autorreparable en forma de hidrogel tal como se ha definido en la reivindicación 9, que es biocompatible para su uso en terapia.

- 10 14. Uso de la red polimérica autorreparable tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10 como un sensor, un filtro, un adhesivo, un bioadhesivo, un espesante, un sistema sellante, o un dispositivo médico, o en la fabricación de pinturas y recubrimientos autorreparables.

- 15 15. Un artículo de fabricación hecho de la red polimérica autorreparable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

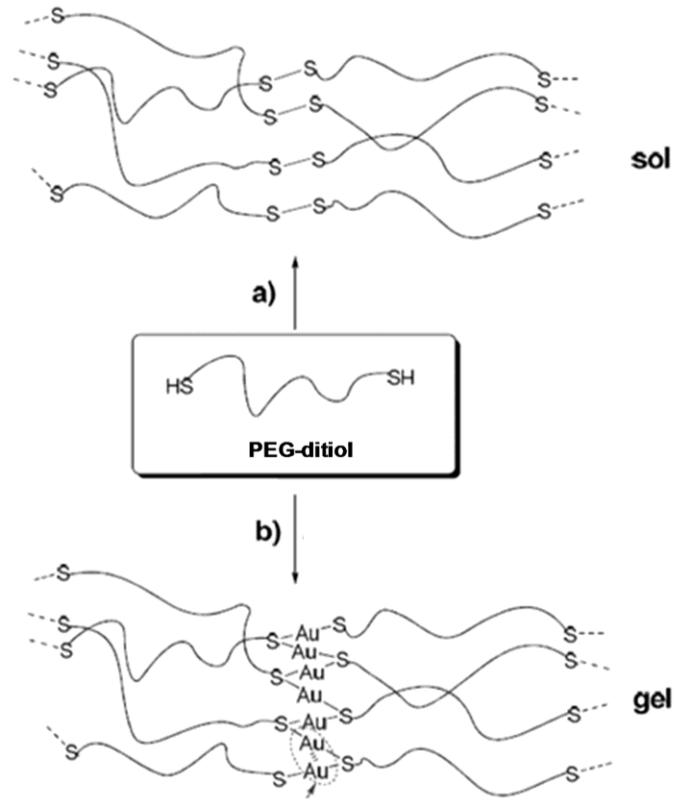


Fig. 1

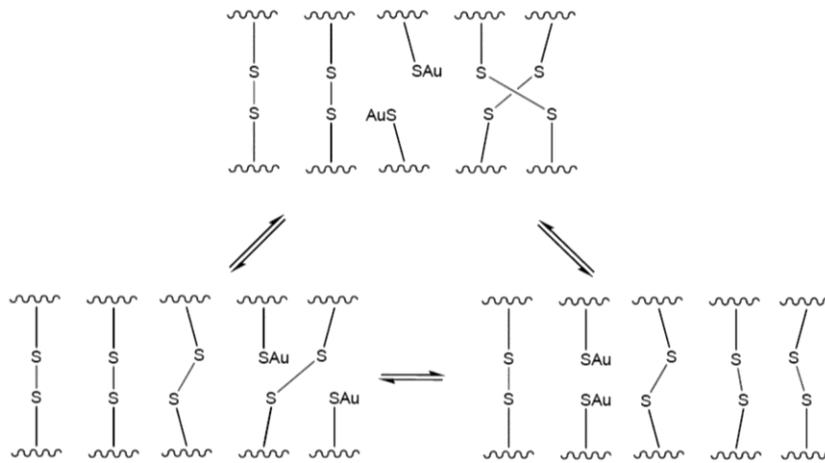


Fig. 2

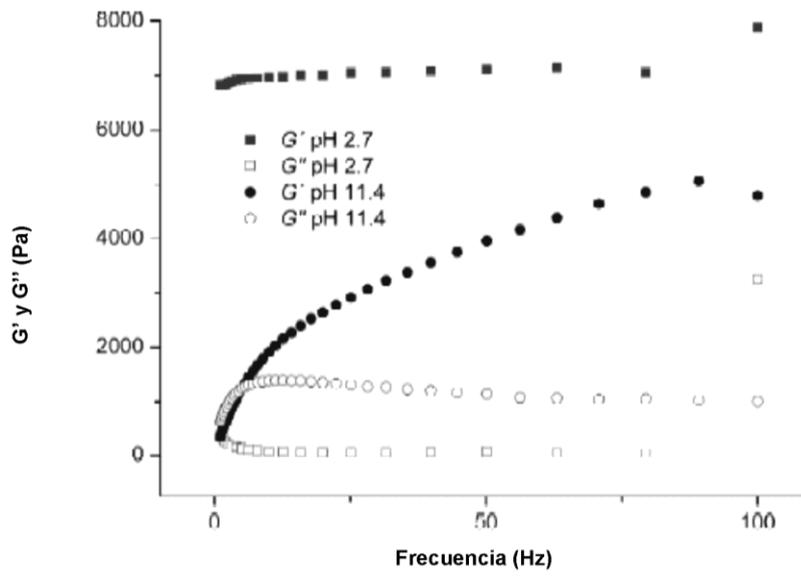


Fig. 3

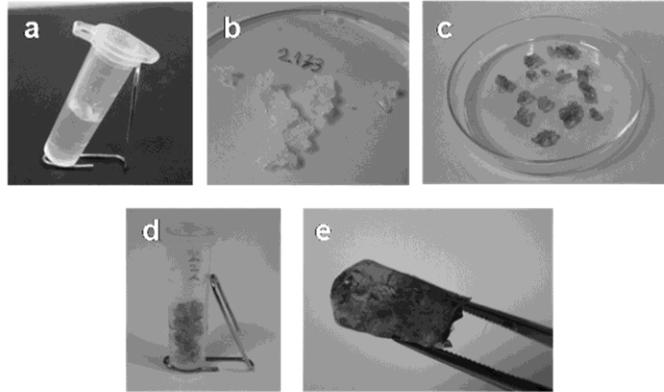


Fig. 4

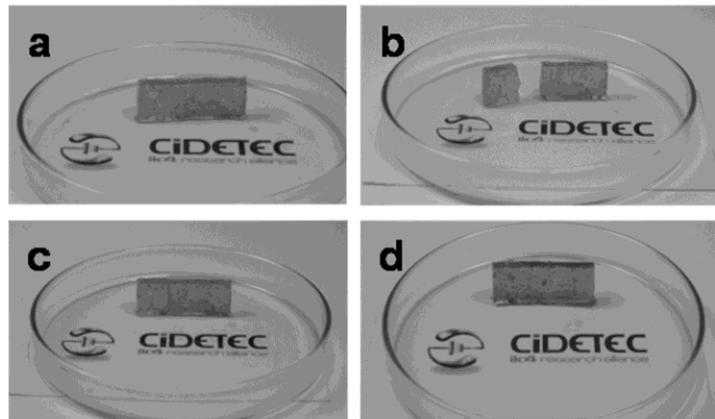


Fig. 5

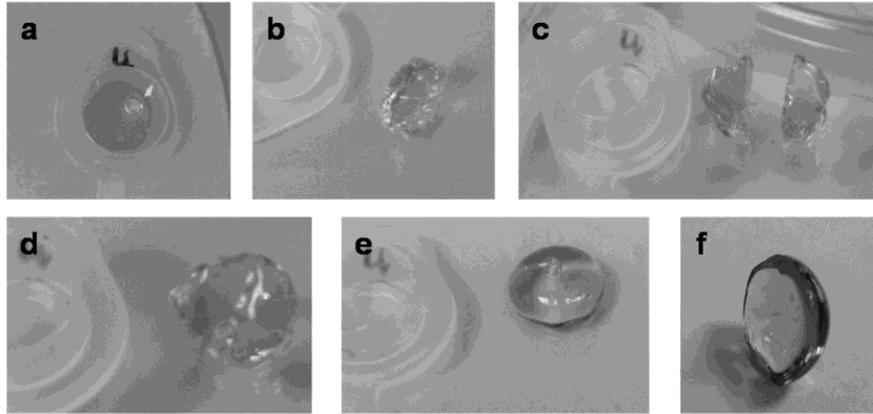


Fig. 6

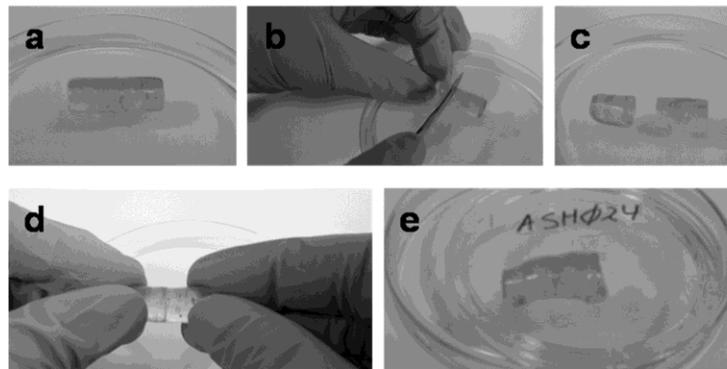


Fig. 7

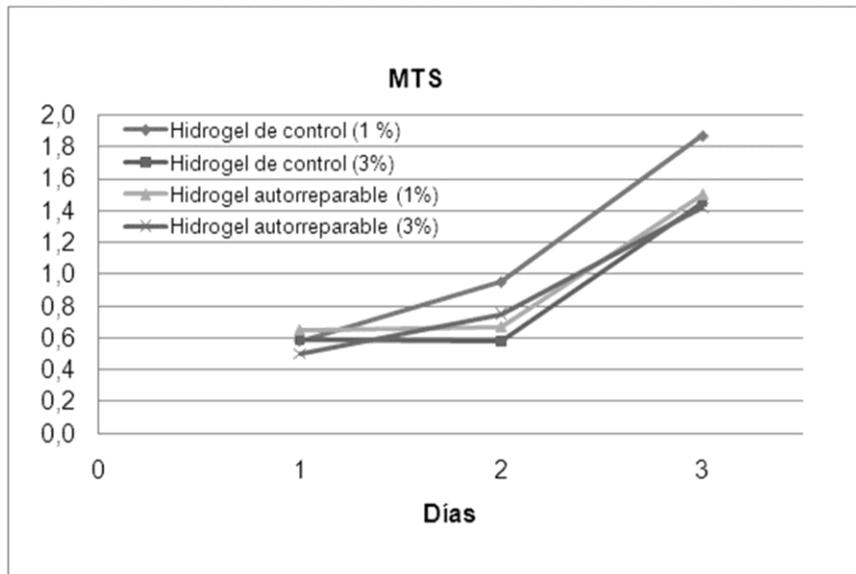


Fig. 8

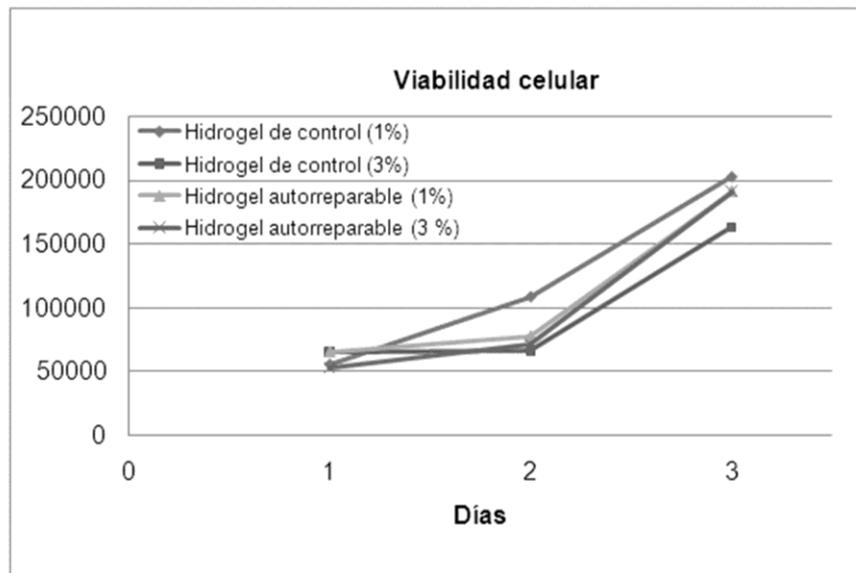


Fig. 9