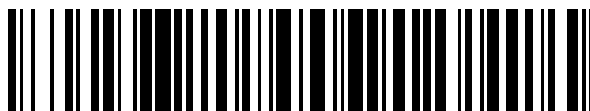


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 851**

51 Int. Cl.:

C07H 9/04 (2006.01)

B29C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011** **E 11702070 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2534162**

54 Título: **Procedimiento para la generación de superficies u objetos tridimensionales biológicamente compatibles mediante radiación láser, aquellos objetos, su uso, así como materiales de partida para el procedimiento**

30 Prioridad:

12.02.2010 EP 10153550

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**HOUBERTZ-KRAUSS, RUTH;
BEYER, MATTHIAS;
PROBST, JOERN y
STICHEL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 581 851 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

Procedimiento para la generación de superficies u objetos tridimensionales biológicamente compatibles mediante radiación láser, aquellos objetos, su uso, así como materiales de partida para el procedimiento

5 La invención se refiere a la generación de cuerpos discrecionalmente moldeados biológicamente compatibles con estructuras tridimensionales que pueden ser o auto-portantes y/o mantenidas por un soporte, mediante solidificación de un líquido polimerizable. Estos cuerpos son adecuados para muchos fines diferentes en el campo médico, especialmente sin embargo como implantes degradables, parcialmente degradables o que quedan en el cuerpo que dado el caso pueden haber sido colonizados con células adecuadas antes de la implantación, además de como sustratos para el crecimiento de tejido celular o de células previstas para una implantación cuyo contenido deberá obtenerse. Las estructuras o cuerpos pueden generarse especialmente en órdenes de magnitud de varios cm a por debajo del intervalo de μm . Los cuerpos mencionados pueden generarse en conjunto con el procedimiento según la invención; sin embargo, el procedimiento también puede utilizarse dado el caso para proveer la superficie de cuerpos ya presentes con una capa tridimensionalmente moldeada que presenta las propiedades deseadas.

15 La invención se refiere además a los cuerpos que pueden obtenerse u obtenidos con el procedimiento, así como a usos para los mismos. Finalmente, la invención se refiere a materiales de partida adecuados, así como a un procedimiento para la producción de aquellos materiales de partida que no provoque ninguna reacción tóxica o solo tolerablemente de baja toxicidad por parte del entorno fisiológico.

20 Para alcanzar los fines de la invención, los cuerpos según la invención deberán ser biológicamente compatibles. Por esta presión se entenderá que los cuerpos, dependiendo del campo de aplicación, en un primer caso deberán ser biodegradables, es decir, al menos parcialmente descomponibles bajo condiciones fisiológicas por enzimas presentes en el cuerpo humano o animal u otros constituyentes o por el entorno químico en el que se encuentran. Por "descomponible" deberá entenderse a este respecto que el entorno fisiológico provoca la disociación de enlaces químicos inorgánicos, orgánicos o inorgánicos-orgánicos como carbono-metal, por lo cual la coherencia del cuerpo se daña o se forman poros hasta que el cuerpo, en el caso extremo, se disuelve en constituyentes más pequeños, que son transportados dentro del cuerpo y por último lugar se secretan o se metabolizan adicionalmente. Además de los procesos enzimáticos mencionados, a este respecto se remite sobre todo a la aparición de una hidrólisis inespecífica. Si el cuerpo biocompatible se metaboliza completa o parcialmente sin reacciones inflamatorias duraderas, se considerará que es biorresorbible. La biodegradabilidad, y dado el caso la biorresorbibilidad, de los cuerpos se desea, por ejemplo, cuando deban utilizarse como implantes óseos cuyo volumen deberá sustituirse en el transcurso del tipo por huesos endógenos. Lo mismo aplica para cuerpos porosos que fueron previamente colonizados *in vitro* con células y después de la implantación deberán ser sustituidos por un ensamblaje celular permanente, por ejemplo, un trozo de piel.

35 Sin embargo, no se desea una biodegradabilidad parcial o completa dentro de un periodo de tiempo apreciable en todo los implantes. Por ejemplo, el tejido de cartílago se reproduce muy lentamente o ya no completamente en absoluto, de manera que los implantes de cartílago deben permanecer al menos mucho tiempo, cuando no para siempre, por lo menos en forma de un esqueleto de soporte residual en el cuerpo, por ejemplo, en la oreja.

40 Finalmente, la invención también se refiere a sustratos para la adherencia y el crecimiento de células que posiblemente, pero no necesariamente, están previstos para su utilización en el cuerpo humano o animal, sin embargo, éstos ofrecen en cualquier caso un esqueleto de soporte que simula la presencia de un entorno fisiológico. Este campo técnico se denomina frecuentemente "Ingeniería de tejidos". Así, algunos tipos de células necesitan una base específica para poder crecer, por ejemplo, las células endoteliales una base que deba ser lo más similar posible a la membrana basal que contiene colágeno natural. La invención se refiere a sustratos para permitir el crecimiento de tales ensamblajes de células, que pueden utilizarse más tarde o bien como implantes en un sitio adecuado o bien pueden usarse para la obtención de sustancias endocrina o exocrinamente generadas (hormonas, interleucinas, mediadores inflamatorios, enzimas o similares). Si no se considera una implantación, no se necesita una biodegradabilidad; no obstante, los cuerpos según la invención deben presentar sobre su superficie grupos que estén adaptados a la base natural de los tipos de células respectivos de manera que con ellos puedan obtenerse metabolitos de las células. Esta propiedad puede llamarse biocompatibilidad.

50 Para la producción de cuerpos tridimensionales a partir de líquidos polimerizables, en el pasado se han utilizado sobre todo procedimientos estereolitográficos, pero también polimerización por dos fotones o multifotónica mediante radiación láser selectiva de volúmenes específicos (píxel de volumen = vóxel) dentro de un baño transparente. Los procedimientos estereolitográficos se describen, por ejemplo, en ambos documentos WO 93/08506 y 95/25003 que especifican un líquido solidificable por la acción de radiación que solidifica por (estereo)litografía capa a capa dando un cuerpo tridimensional. Como el desarrollo de estructuras/componentes/elementos estructurales en el área del análisis sensorial, de la microtécnica, de la comunicación de datos y la telecomunicación, de la electrónica, de la tecnología de chips y de la técnica médica tiende hacia estructuras cada vez más pequeñas con aumento simultáneo de la densidad de integración, así como también de su funcionalidad, recientemente se utilizó cada vez más la polimerización por dos fotones o multifotónica para mejorar las propiedades estructurales. Un espacio solo pequeño dentro del líquido que va a solidificarse puede controlarse con este procedimiento, concretamente con exactitud relativamente buena, que solidifica por la energía aportada. La producción del cuerpo moldeado puede, por

tanto, realizarse dentro de un líquido correspondiente, ya no (solo) sobre su superficie como en el procedimiento estereolitográfico. La polimerización por dos fotones o multifotónica se describe, por ejemplo, en H.-B. Sun, y col., Opt. Lett. 25, 1110 (2000) y H.-B. Sun y col., Appl. Phys. Lett. 74, 786 (1999). Un procedimiento refinado para la producción de cuerpos moldeados se da a conocer en el documento DE 101 11 422.2. Con éste es posible, con alta exactitud, una polimerización directa de una resina fotosensible de una manera selectiva del sitio dentro del volumen del baño, es decir, también dado el caso muy por debajo de la superficie del baño. Según este procedimiento se usa radiación de un intervalo del espectro que normalmente no es absorbido por el líquido fotosensible, mientras que se causa el efecto de solidificación. En el caso de intensidades de radiación no demasiado altas, el líquido es, por tanto, esencialmente transparente para la radiación usada. El baño que va a solidificarse se irradia con radiación cuya longitud de onda λ asciende a aproximadamente $n \times \lambda_0$, en la que λ_0 designa la longitud de onda a la que el material líquido absorbería radiación y el proceso de absorción iría acompañado de una excitación óptica tras desencadenarse el proceso de solidificación del material. n es un número entero mayor de 1. En la práctica, n es normalmente 2. Si ahora se produce un aumento de la intensidad mediante la concentración de intensidad de la radiación dentro del baño de líquido a la que tiene lugar la absorción multifotónica, concretamente la absorción de n -fotones (predominantemente con n igual a 2 pero también, por ejemplo, 3), entonces en el intervalo de esta intensidad localmente elevada puede producirse la excitación energética del material para la inducción del efecto de solidificación por radiación con luz de la longitud de onda λ , penetrando esta radiación de la manera ya mencionada en el líquido fuera de la zona mencionada de elevada intensidad de radiación sin desencadenar el efecto de solidificación. La zona de elevada intensidad puede realizarse a este respecto con medios relativamente sencillos enfocando el haz, dado el caso después de expansión del haz previa, y utilizando láser de pulsos ultra-cortos (láser de pulsos de femtosegundos) con altas intensidades pico del pulso, de manera que la intensidad sea suficientemente alta solo en el entorno inmediato del foco para conseguir la absorción de dos fotones ($n = 2$) o la absorción multifotónica ($n = 3, \dots$) en el material líquido. Para la producción de un cuerpo moldeado en el baño, el foco puede entonces guiarse a los sitios que van a solidificarse según los datos de descripción de geometría del cuerpo moldeado dentro del volumen del baño. Un procedimiento similar se presentó por Kawata y col. en una nota en Nature, Vol 412, S. 697. También se remite a los procedimientos de prototipificación rápida que se describen por M. Lang, R. P. Wong, C.-C. Chu en J. Polym. Sci. A: Polym. Chem. 2002, 40,1127-1141 y por H. Gruber, H. Lichtenegger, R. Liszka, R. Inführ, en el documento EP 1 907 192 B1, 2008.

A diferencia del procedimiento estereolitográfico, en la generación mediante radiación láser de femtosegundos, un cuerpo tridimensional que va a generarse se produce, por consiguiente, en solo una etapa de trabajo sobre una superficie o especialmente en el volumen. Esto conduce además a que no se produzca ningún efecto de gradientes no deseados en la pieza, que pueden producirse absolutamente en el procedimiento estereolitográfico debido al modo de producción de los cuerpos moldeados. Sin embargo, pueden generarse gradientes específicos por la variación de, por ejemplo, la densidad de potencia incidente, lo que conduce a la formación de redes densas o menos densas.

Además, existen distintos procedimientos de estructuración, como la síntesis mediante el procedimiento de lixiviación (J. S. Tjia, P. V. Moghe, J. Biomed. Mater. Res. 1998, 43, 291-299; R. Zhang, P. X. Ma, J. Biomed. Mater. Res. 2000, 52, 430-438). Sin embargo, éstos tienen diferentes debilidades: los tamaños de la estructura que pueden alcanzarse o andamiajes o bien son demasiado pequeños o bien considerablemente demasiado grandes/gruesos, su porosidad no puede ajustarse específicamente, o conducen a andamiajes mecánicamente inestables que en ocasiones también se degradan demasiado rápido, o el coste del material para la producción de los andamiajes o el tiempo de producción es muy alto (J. Stampfl, M. Schuster, S. Baudis, H. Lichtenegger, R. Liska, Virtual Rapid Manufac. Proc. VRAP 2007, 283-288).

Los materiales utilizados para estos procedimientos son frecuentemente termoplásticos orgánicos (por ejemplo, poli(metacrilato de metilo)), que parcialmente ya reblandecen o funden a temperaturas por encima de 80 °C. Materiales híbridos inorgánicos-orgánicos mejorados se dan a conocer en el documento WO 03/037606 A1.

Los armazones para el crecimiento de células, los llamados andamiajes, se generan parcialmente con ayuda de la prototipificación rápida. R. Landers y col. describen en Biomaterials 23 (2002) 4436-4447 la producción de aquellos andamiajes a partir de hidrogeles termorreversibles de agarosa, gelatina y agar. F. Claeysens y col. en Langmuir (2009), 25, 3219-3223 presentaron estructuras tridimensionales, producidas a partir de copolímeros de tres bloques biodegradables poli(ϵ -caprolactona-co-carbonato de trimetileno)-b-poli(etilenglicol)-b-poli(ϵ -caprolactona-co-carbonato de trimetileno) con ayuda de la polimerización por dos fotones. En el documento WO 96/40002 se propone una matriz para la regeneración de tejido que puede producirse con ayuda de estereolitografía, sinterizado por láser, impresión tridimensional, o similares. Se proponen los materiales más distintos para la producción de la matriz, entre ellos polímeros termoplásticos sintéticos, poliortoésteres, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico y otros α -hidroxiácidos, así como proteínas como albúmina o colágeno o polisacáridos.

Como materiales de soporte biodegradables son adecuadas distintas clases de sustancias. Se supone que el material va acompañado de una reacción de descomposición bajo condiciones fisiológicas y no provoca ninguna reacción autoinmunitaria grave. Además de los polímeros naturales conocidos hasta la fecha, como el colágeno o el alginato, los poliésteres como, entre otros, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), así como policaprolactona (PCL), pueden obtenerse comercialmente y están autorizados por la FDA. Algunos de ellos ya se utilizan comercialmente como material de implante (por ejemplo, como tetones óseos).

La desventaja de estos poliésteres es, no obstante, que sus productos de degradación conducen a una reducción fuertemente local del valor de pH y, por tanto, causan reacciones inflamatorias, véase E. Wintermantel y col., *Medizintechnik Life Science Engineering*, 4ª edición, Springer, Berlín (2008), 143-268.

5 S. H. Kim y col. en *Carbohydrate Polymers* 40 (1999) 183-190 describen un hidrogel basado en dextrano generado por fotoreticulación. Para esto, el dextrano se bromoacetiló y se hizo reaccionar con acrilato de sodio, y el dextrano acrilado se radió con UV de longitud de onda larga. Y. Zhang y col. en *J. Polym. Chem.* 38 (2000) 2392-2404 presentaron un polímero de hidrogel biodegradable hidrófobo-hidrófilo basado en dextrano con propiedades de hinchamiento controladas. Lo obtuvieron por radiación de una mezcla de ácido láctico acrililado y un derivado de dextrano modificado con isocianato de alilo.

10 También pueden ser adecuados otros materiales derivados de clases de sustancias naturales para la producción de materiales de soporte cuando están funcionalizados con grupos reticulables. Para esto, en el pasado ya se propusieron frecuentemente grupos (met)acrilato. K. Ohno y col. han presentado en *Macromol. Chem. Phys.* 200 (1999), 1619-1625, el acrilato que contiene azúcar, 2-O-acrilil-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranósido, que podría polimerizarse mediante polimerización por radicales sola o en forma de un copolímero de bloque. La acidólisis de estos productos proporcionó productos solubles en agua o anfífilos. Para un fin completamente distinto, concretamente la liberación controlada de 5-fluoruracilo *in vivo*, T. Ouchi y col. sintetizaron según *Journal of Polymer Science: Parte A: Polymer Chemistry* 23 (1986), 2059-2074 un polímero que contenía acrililo, que puede unir el resto 1- β -carbonil-5-fluoruracilo a D-glucofuranosa mediante enlaces éster. En ambos casos, la unión de los acrilatos se provoca mediante cloruro del ácido acrílico, un compuesto muy tóxico. Por el contrario, T. Bird y col. sintetizaron el éster 6-(met)acrililico de 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosas mediante una esterificación con anhídrido del ácido metacrílico. Los productos pueden desprotegerse y polimerizarse térmicamente (en presencia de un iniciador) en productos solubles en agua oxidables en ácidos de azúcar. Las sales de Na de los ácidos de azúcar demostraron a su vez ser polielectrolitos viscosos, véase *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 1913-1918. I. Ikeda y col. investigaron en *Biotechnology and Bioengineering* 42 (1993) 788-791 la acilación enzimática (con una lipasa) de D-glucosa con acrilato de vinilo y la posterior polimerización.

Además de los azúcares, sobre todo los derivados del ácido poliláctico estuvieron en el foco de los investigadores que buscaban materiales de soporte biocompatibles. Las matrices extracelulares para la ingeniería de tejidos deberán producirse según las presentaciones de R. Zhang y col. en *J. Biomed. Mater. Res* 52 (2000) 430-438 usando ácido poli-L-láctico según un procedimiento complicado de manera que reproduzcan la forma anatómica de la matriz natural, es decir, presenten elementos macroporosos, fibras y espacios entre fibras en el intervalo de micrómetros. Aquellas matrices también porosas pueden producirse según las propuestas de J. Tjia y col. en *J. Biomed. Mater. Res.* 43 (1998) 291-299 a partir de un copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico). M. Lang y col., *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* 40 (2002) 1127-1141, describen la producción de poli- ϵ -caprolactona biológicamente degradable que se había funcionalizado con anhídrido de ácido maleico. El sistema de Michael acoplado de esta manera pudo utilizarse posteriormente para una polimerización por radicales de la caprolactona según las presentaciones de los autores.

40 D. Tian y col. informan en *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* 35 (1997), 2295-2309 de materiales que se obtuvieron mediante la reacción de poli- ϵ -caprolactona hidroxilada con 3-isocianatopropiltrietoxisilano o mediante la reacción de poli- ϵ -caprolactona modificada con grupos vinilo con trietoxisilano. Además, se produjo un material híbrido de tetraetoxisilano y una policaprolactona sililada.

El documento "Three-Dimensional Biodegradable Structures Fabricated by Two-Photon Polymerization" de Frederik Claeyssens y col., *Langmuir* 2009, 25, 3219-3223 da a conocer un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados tridimensionales con ayuda de polimerización por dos fotones.

45 La presente invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento con cuya ayuda puedan generarse estructuras tridimensionales discretas, tanto de grandes dimensiones como también de estructura extremadamente fina, dado el caso porosas, que posean la forma de cuerpos (dado el caso auto-portantes) o la forma de capas superficialmente estructuradas u otras capas. Estos cuerpos deberán ser biocompatibles, biodegradables y/o biorresorbibles y no presentar toxicidad para el organismo o los organismos con los que se ponen en contacto. La invención deberá además proporcionar productos específicos con las propiedades mencionadas, así como especificar posibilidades de uso de los mismos. Finalmente, la invención deberá proporcionar materiales de partida específicos que sean adecuados para el procedimiento según la invención.

55 La invención se refiere además a la producción de derivados del ácido acrílico y ácido metacrílico tóxicamente inocuos de azúcares monoméricos y oligoméricos, así como hidratos de carbono. Con "tóxico" se designa en el marco de la presente invención sustancias que en el entorno fisiológico provocan efectos secundarios no deseados, especialmente una reacción de defensa detectable, frecuentemente inmunológica fuerte.

60 El objetivo mencionado se alcanza mediante un procedimiento según la reivindicación 1 para la producción de cuerpos moldeados tridimensionales auto-portantes y/o soportados por sustrato o de estructura superficial tridimensional por solidificación selectiva de sitio de un material de líquido a pastoso, orgánico u orgánicamente modificado dentro de un baño de este material con ayuda de polimerización por dos fotones o multifotónica, en el que el material presenta uno o varios constituyentes seleccionados de compuestos con un resto orgánico

- polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica y/o compuestos que poseen al menos un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible, con la condición de que en el material deban estar contenidos tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible. Como “estructura superficial tridimensional” debe entenderse una
- 5 capa aplicada según la invención sobre un cuerpo ya existente discrecionalmente moldeado. Esto significa que esta capa presenta una estructuración superficial tanto con espesor esencialmente constante como variable y/o un contorno que sigue la forma del cuerpo ya existente.
- El objetivo se alcanza además proporcionando los cuerpos moldeados correspondientes con propiedades ventajosas.
- 10 A diferencia de los procedimientos actuales para la producción de estructuras de soporte tridimensionales, la tecnología de la presente invención con respecto al material y al procedimiento se caracteriza porque
- (a) pueden producirse directamente y rápidamente en un material estructuras de soporte tridimensionales discrecionales,
- (b) puede ajustarse una estructura de poro variable de 100 nm a en el intervalo de mm,
- 15 (c) puede obtenerse una estructura de poros de interconexión opcional,
- (d) puede realizarse una estructuración de gran área hasta en la escala de cm con alta precisión y muy alta repetibilidad,
- (e) puede prescindirse de procesos de sinterizado, como deben aplicarse en otros procedimientos (véase el estado de la técnica),
- 20 (f) pueden generarse discrecionalmente muchas copias extremadamente exactas de las estructuras,
- (g) las estructuras son discrecionalmente escalables,
- (h) pueden producirse implantes individuales para el paciente, pudiendo implementarse directamente en el proceso de fabricación los datos geométricos de escaneos 3D (por ejemplo, CT, triangulación láser),
- (i) puede usarse especialmente también luz visible, así como luz infrarroja, mediante pulsos ultra-cortos, es decir,
- 25 mediante excitación por procesos de dos o más fotones, para la producción de las estructuras,
- (j) pueden usarse láseres de estado sólido bombeados por diodos o láseres de semiconductor, láseres de fibra, etc.,
- (k) en el precursor de material también pueden integrarse componentes biológicos.
- La invención describe, entre otros, la producción de materiales de soporte y elementos funcionales al menos
- 30 parcialmente fisiológicamente degradables, biocompatibles o biorresorbibles que pueden desempeñar una función central, por ejemplo, en la regeneración de tejidos y órganos y la restauración de su función. Los materiales de soporte o elementos funcionales pueden ser no porosos, por ejemplo, en forma de nanoestructuras, o pueden poseer una estructura de poro en el intervalo entre preferentemente 100 nm y 2 mm que sirve para el mejor
- 35 crecimiento de las células y su reticulación mejorada. Las estructuras pueden servir adicionalmente o independientemente como depósitos de administración de fármaco. Especialmente pueden producirse estructuras de soporte tridimensionales de gran área con estructura de poro adecuada necesarias, entre otras cosas, para la maduración celular, multiplicación celular y diferenciación celular directamente en tres dimensiones mediante procesos multifotónicos, en los que se aplican preferentemente procesos de dos o tres fotones. También pueden proponerse procesos de mayor orden.
- 40 Como materiales de soporte biodegradables pueden utilizarse, entre otros, los materiales mencionados en la introducción. Además de los poliésteres allí mencionados, sin embargo, todavía se consideran algunas otras clases de sustancias como elementos estructurales biodegradables. Éstas son especialmente:
1. Hidratos de carbono (mono-, di- y polisacáridos)
 2. Aminoácidos, péptidos, proteínas, por ejemplo, colágenos o enzimas, así como sus estructuras de lactama
 - 45 3. Polianhídridos
 4. Polioctoésteres
 5. Poliéteres
 6. Policarbonatos
 7. Poliamidas
 - 50 8. Monohidroxiácidos (especialmente α - o ω -hidroxiácidos, así como sus lactonas y lactidas), así como sus oligómeros o polímeros
 9. El resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible se selecciona, en consecuencia, dependiendo de la necesidad del experto. Son favorables restos que presentan al menos un grupo (y preferentemente 2 o, más preferentemente, al menos 3) que, respectivamente independientemente entre sí, están seleccionados de entre -
 - 55 O-, -OC(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -C(O)OC(O)- o -C(O)O-, en los que este (estos) grupo(s) es/son con especial preferencia constituyente de un compuesto de la clase de sustancias que se considera respectivamente para esto como se ha mencionado anteriormente, es decir, es/son constituyente de un hidrato de carbono (mono-, di- o polisacáridos), de un aminoácido, de un péptido o proteína, por ejemplo, de un colágeno o enzima, o de una estructura de lactama de los compuestos de amino previamente mencionados, de
 - 60 un polianhídrido, de un polioctoéster, de un poliéter, de un policarbonato, de una poliamida o de un monohidroxiácido (especialmente de un α - o ω -hidroxiácido o una lactona o lactida de la misma) o de un

oligómero o polímero de los compuestos mencionados en este párrafo, en el que estas sustancias pueden ser de origen natural o sintético. El resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible se selecciona adicionalmente o alternativamente de restos que pueden disociarse bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo humano o animal o por la infestación de microorganismos. Son además favorables grupos aldosa o cetosa con una cadena de al menos 4 átomos de C y al menos 2 grupos hidroxilo libres o protegidos. Los restos contienen preferentemente al menos un resto di- u oligosacárido, di- u oligopéptido, di- u oligoéster, amida de ácido di- u oligocarboxílico, di- u oligoguanidino, di- u oligoanhídrido o di- u oligouretano. Con especial preferencia se trata de restos con al menos un grupo hidrato de carbono, péptido, proteína, polianhídrido, policarbonato, poliortoéster, poliéter, poliéster o poliamida. Cada uno de los restos previamente mencionados puede presentar un grupo individual, varios grupos idénticos, o una combinación de varios grupos diferentes de los grupos previamente mencionados. El material puede contener restos idénticos o diferentes.

En el marco de la invención se usa la expresión "oligómero" para 2 a 5 unidades estructurales relacionadas consecutivas; una estructura de molécula con 6 o más de aquellas unidades estructurales se designa "polímero".

Para obtener materiales de soporte biodegradables estructurables, los elementos estructurales fisiológicamente degradables anteriormente mencionados deben funcionalizarse, de manera que se haga posible una reacción de reticulación común, por ejemplo, una polimerización o una policondensación y, por tanto, una reticulación iniciada por efectos externos por procesos fotolitográficos.

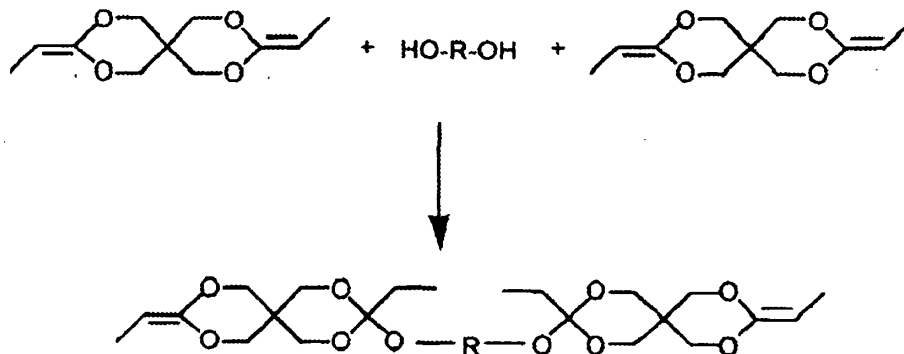
Se prefiere para todas las formas de realización de la invención que la polimerización por dos fotones o multifotónica del resto polimerizable orgánico por polimerización por dos fotones o multifotónica se realice mediante uno o varios grupos que pueden polimerizarse por radicales. Concretamente, según la invención también son adecuados aquellos sistemas que pueden polimerizarse con ayuda de un iniciador de UV catiónico, por ejemplo, sistemas epoxi (véase, por ejemplo, C.G. Roffey, Photogeneration of Reactive Species for UV Curing, John Wiley & Sons Ltd, (1997)). Sin embargo, estos sistemas tienden a polimerización parásita, es decir, también tiene lugar una polimerización en las zonas no expuestas, por lo que para sectores de aplicación con requisitos extremos a la finura y lisura de las superficies, por ejemplo, litografía de alta resolución, puede ser menos adecuada (dependiendo de la modificación). Como grupos polimerizables por radicales son adecuados dobles enlaces C=C no aromáticos como grupos alilo o vinilo, no obstante se prefieren especialmente dobles enlaces disponibles para una adición de Michael. Se prefieren muy especialmente restos acrilato y metacrilato. A continuación se usa frecuentemente la expresión (met)acril... para designar (derivados del) ácido acrílico y/o (derivados del) ácido metacrílico solos o en combinación. Se advierte que restos (met)acrilato en el sentido de la presente invención no deben considerarse como biocompatibles, biodegradables o biorresorbibles, incluso cuando estén unidos al resto de la molécula respectiva mediante un grupo éster.

En una primera forma de realización de la invención, para la reacción de polimerización se utiliza un material puramente orgánico, que presenta los constituyentes según la invención: En esta forma de realización, el material mencionado contiene preferentemente al menos un compuesto que tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible.

En el caso del resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica se trata en consecuencia preferentemente de un resto polimerizable por radicales que más preferentemente presenta al menos un doble enlace C=C y de manera muy especialmente preferida un resto disponible para una adición de Michael, especialmente un resto (met)acrilato. Éste está unido de forma adecuada con el resto de la molécula. Si, en el caso del resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica se trata, por ejemplo, de un resto (met)acrilato o un resto que presenta una función de ácido libre o activable, el enlace puede realizarse, por ejemplo, mediante un grupo OH con formación de una función éster. Esto es especialmente favorable cuando en el caso del grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible se trate de un azúcar, un hidrato de carbono o un hidroxiaácido, o un oligómero/polímero de un ácido tal, ya que un grupo tal generalmente dispone de grupos hidroxilo libres. Otra alternativa es el enlace mediante un grupo isocianato, por ejemplo, cuando el resto polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica no posee función ácido. El grupo isocianato puede reaccionar con un grupo hidroxilo libre dando un grupo uretano como enlace entre ambos constituyentes.

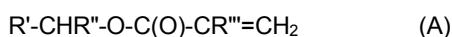
Ejemplos adicionales de materiales, que tanto presentan un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible, son polipéptidos/poliamidas, en las que un grupo amino terminal o un grupo amino libre dentro de la molécula se hace reaccionar con una función de ácido, a la que está unida además un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica tal. Entre éstos se encuentran, por ejemplo, polipéptidos/poliamidas reaccionados con ácido acrílico o ácido metacrílico. Éstos pueden estar interrumpidos y/o adicionalmente sustituidos en la cadena con otros grupos como polietilenglicol o similares. Como ejemplos es de mencionar $H_2C=CH-C(O)NH(As(As)_n)-PEG-(As(As)_n)-NH-C(O)-CH=CH_2$, en el que $(As(As)_n)$ representa un aminoácido o un péptido con varios, por ejemplo, 2-5 aminoácidos (para $n = 1-4$). En J. West y col., *Macromolecules* (1999) 32, 241-244 se mencionan aquellas moléculas con $(As(As)_n) = Ala-pro-Gly-Leu$ o $Val-arg-Asn$. Ejemplos adicionales son polianhídridos, derivados de ácidos di- o policarboxílicos saturados o insaturados y de un ácido con un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica correspondiente como ácido (met)acrílico. Como ejemplo es de mencionar $H_2C=CR-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-CR=CH_2$. Estos compuestos se describen con $R = H$ y $n = 8$ en K.S. Anset y col., *Nature*

Biotechnology (1999) 17, 1156-159. También se conocen policarbonatos con grupos acrilato o metacrilato por el estado de la técnica, por ejemplo, compuestos que contienen unidos el grupo $-(C_6H_4)-X-(C_6H_4)-O-C(O)-O-$, así como grupos acrilato o metacrilato, en los que X puede ser = O, S, SO₂ o CO, véase el documento EP 499 435 A2. También son conocidos poliortoésteres que pueden reticularse mediante polimerización por dos fotones o multifotónica, por ejemplo,



(véase J. Heller y col., *Advanced Drug Delivery Reviews* (202), 54, 1015-1039). Como ejemplos de poliéteres que están disponible para una reacción de reticulación tal se remite finalmente al gran número de di(met)acrilatos de polietilenglicol que pueden obtenerse comercialmente y son comercializados, por ejemplo, por Sigma Aldrich, entre ellos PEG diacrilado y dimetacrilado con pesos moleculares en el intervalo de >200 a aproximadamente 6000, así como polipropilenglicol dimetacrilado.

La invención da a conocer en este contexto reacciones de funcionalización preferidas de sustancias y clases de materiales (posiblemente) fisiológicamente degradables cuyos productos son inocuos en lo referente a la posible toxicidad como los descritos en el estado de la técnica. A este respecto se trata del enlace de materiales de partida que contienen grupos hidroxilo, especialmente de azúcares, hidratos de carbono, alcoholes de azúcar e hidroxiacidos saturados, así como a sus oligómeros y polímeros, con grupos ácido acrílico y ácido metacrílico. En las reacciones usadas generalmente hasta la fecha se forman productos secundarios tóxicos que, para los fines de la presente invención, son desventajosos, ya que apenas pueden separarse y, por tanto, quedan en los objetos generados en el procedimiento según la invención. Según la invención, por tanto, para la generación de los materiales de partida anteriores se utilizan reacciones con ésteres de ácido (met)acrílico o con anhídrido del ácido (met)acrílico, en las que el último es parcialmente conocido por el estado de la técnica. La solicitud también describe un procedimiento para la producción de un compuesto con la fórmula (A)



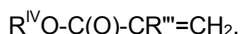
en la que el resto R''' significa H o CH₃ y en la que R'CHR'' se deriva de un compuesto R'-CHR''OH, seleccionado de

- 25 (a) monosacáridos, concretamente aldo- y ceto-pentosas, -hexosas y -heptosas con al menos uno (y preferentemente solo un único) grupo hidroxilo libre, en los que los grupos hidroxilo presentes no libres están presentes en forma protegida, especialmente como éteres o ésteres, por ejemplo, éster del ácido bórico, hidratos de carbono diméricos, oligoméricos o poliméricos que contienen al menos uno de los monosacáridos mencionados,
- 30 (b) alcoholes de azúcar monoméricos u oligoméricos o poliméricos, que pueden obtenerse mediante reducción del grupo aldehído o ceto en las moléculas mencionadas en (a),
- (c) monohidroxiacidos saturados monoméricos, oligoméricos o poliméricos, así como sus lactonas y lactidas, seleccionados de α -hidroxiacidos con 3 o 4 átomos de carbono y ω -hidroxiacidos con 4-8 átomos de carbono,

caracterizado porque un compuesto



se hace reaccionar con un compuesto



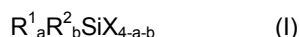
en la que R^V es un resto alquilo con preferentemente 1 a 20, muy preferentemente con 1 a 10 átomos de carbono, que dado el caso puede estar sustituido con uno o varios grupos $O-C(O)-CR'''=CH_2$ y preferentemente CH₃, C₂H₅ o CH₂-CH₂-O-C(O)-CR'''=CH₂, bajo condiciones que desplazan el equilibrio de reacción hacia el producto. Como condición que desplaza el equilibrio de reacción hacia el producto es de mencionar preferentemente un gran exceso de éster del ácido (met)acrílico, que al mismo tiempo puede servir de disolvente. En lugar de esto o adicionalmente puede usarse un catalizador, por ejemplo un alcoxitanato. Ejemplos de materiales de partida adecuados son C-6-piranosas o furanosas o di- o polisacáridos puros o mixtos derivados de las mismas, en las que cada dos grupos hidroxilo están protegidos dos veces por un grupo isopropilideno por molécula de azúcar, ácido láctico, dado el caso

polilactatos derivatizados y polímeros de γ -butiro-, valero- o caprolactona. Sorprendentemente, a este respecto ha resultado que en el uso de polilactonas, dependiendo de la conducción de reacción, los polímeros se disocian con el éster (met)acrílico con transesterificación, de manera que en algunos casos se obtienen productos monoméricos de fórmula (A) a partir de materiales de partida poliméricos. En lugar del compuesto $R^{IV}O-C(O)-CR^III=CH_2$ también puede servir de correactante bromuro de ácido $Br-C(O)-CH_2-Br$, tras lo cual el producto formado en esto se hace reaccionar con (met)acrilato de sodio.

En las reacciones de funcionalización mediante los anhídridos, una transesterificación o por una sustitución nucleófila según la invención anteriormente descritas se evitan sustancias de funcionalización especialmente tóxicas. En el caso de los productos se trata de azúcares, hidratos de carbono, poliéteres o poliésteres que pueden presentar una longitud definida y pueden reticularse y, por tanto, estructurarse por procesos multifotónicos.

Sin embargo, se prefiere degradar los materiales de soporte de la invención de monómeros reactivos (o sus prepolímeros), que además de una funcionalidad orgánicamente reticulable y una unidad biológicamente compatibles presentan adicionalmente una reticulabilidad inorgánica.

En una configuración preferida de la invención, por este motivo, el material del baño contiene además grupos o restos que están disponibles para una reticulación inorgánica o ya están inorgánicamente reticulados, entre ellos especialmente unidades oligomerizadas o sumamente polimerizadas con enlaces $-O-Si-O-$ o $-O-M-O-$ con M igual a boro, aluminio o un metal de transición. El material del baño contiene especialmente preferentemente un material de organopolisiloxano que se obtuvo o puede obtenerse, por ejemplo, mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (I)



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



y/o del tipo



y/o al menos un compuesto (I) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso al menos uno de aquellos de fórmulas (II) y/o (III), en las que R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como se ha definido arriba, R^2 es igual o diferente y significa un resto orgánico no polimerizable de esta forma, R^3 representa un grupo alcoxi (con preferentemente 1 a 4 átomos de carbono) y X es OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 0, 1, 2 o 3 y preferentemente 1, 2 o 3. Se conocen materiales híbridos inorgánicos-orgánicos de este tipo con la marca ORMOCER® registrada por la solicitante y existen en una amplia variedad. Los materiales del baño de silanos con a=1 solidificables por polimerización por 2 fotones se describen, por ejemplo, en el documento WO 03/037606; aquellos materiales también se presentan en R. Houbertz y col., Thin Solid Films 442 (2003), 194-200.

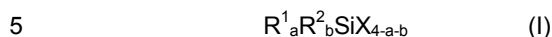
En esta configuración especialmente preferida de la invención, en una primera variante los tres constituyentes necesarios para el material del baño, concretamente el resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, el resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible y el grupo o el resto que está disponibles para una reticulación inorgánica o ya está inorgánicamente reticulado, pueden unirse de manera discrecional a la misma unidad estructural.

Cuando los tres constituyentes previamente mencionados están unidos a una única unidad estructural, entonces hay dos posibilidades: O R^2 en el silano de fórmula (I) debe ser un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presentar uno tal, y a y b deben significar respectivamente al menos 1, o el resto R^1 en este silano debe ser biocompatible, biodegradable o biorresorbible, adicionalmente a su propiedad de ser un resto polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, o presentar un constituyente con una de estas propiedades. Entonces, R^2 puede seleccionarse discrecionalmente o en el caso de b=0, estar ausente, véase también la reivindicación 9.

Los silanos de este tipo son fundamentalmente conocidos por el estado de la técnica. Así, el documento DE 10 2008 057 684.0 muestra silanos que presentan un aminoácido o un péptido, así como al menos un grupo (met)acrilato, en un resto unido mediante carbono al átomo de silicio. Aquellos silanos pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de un trialcóxidosilano que contiene unido mediante, por ejemplo, un grupo propileno un grupo metacrilato y además un grupo ácido carboxílico libre (o activado) unido (o mediante reacción del polisiloxano correspondiente obtenido por condensación hidrolítica) con un aminoácido libre o un péptido con un grupo amino libre, por ejemplo, 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina, en condiciones que desplazan el equilibrio de la reacción hacia la amida de ácido.

En una segunda variante, los tres constituyentes previamente mencionados pueden estar unidos a dos unidades estructurales. Aquí, en una primera forma de realización, el resto orgánico polimerizable por polimerización por dos

fotones o multifotónica y el resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible pueden ser constituyente de un compuesto puramente orgánico, mientras que el material del baño contiene adicionalmente organopolisiloxanos discretos que se obtuvieron o pueden obtenerse por condensación al menos parcialmente hidrolítica de compuestos del tipo



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



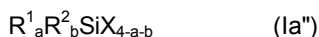
y/o del tipo



10 y/o compuestos (I) todavía no hidrolíticamente condensados y dado el caso (II) y/o (III), en el que los restos e índices R^1 , R^2 , X , a , b y $a+b$ son como se han definido arriba. Pero a este respecto se prefiere especialmente que a sea al menos 1. Entonces, el policondensado que se forma en la polimerización del compuesto puramente orgánico puede incorporarse por polimerización en la red orgánica mediante la polimerización por dos fotones o multifotónica.

15 Esta forma de realización se prefiere especialmente. Por ejemplo, a este respecto puede tratarse de materiales del baño con mono-, di-, oligo- y/o polisacáridos funcionalizados con ácido acrílico o ácido metacrílico y/o un lactato o derivado del ácido caproico funcionalizado de tal forma en combinación con un compuesto (I) monomérico o hidrolíticamente condensado con a igual a 1, en la que R^1 presenta preferentemente un grupo acrílico o metacrílico, por ejemplo, ω -(met)acriloxialquil-trialcoxisilano. En aquellas variantes, el compuesto orgánico y el silano/polisiloxano pueden polimerizarse orgánicamente conjuntamente. Aquellos materiales del baño pueden contener evidentemente otros aditivos que se explican más detalladamente más adelante, por ejemplo, silanos (ya condensados o condensables) de fórmula (VI).

20 En una segunda forma de realización, el material del baño contiene un compuesto orgánico puro con un resto polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, así como un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse o se obtuvo mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de un material de partida, que presenta al menos un silano de fórmula (Ia")



así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo

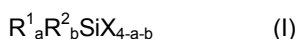


y/o del tipo

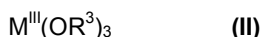


35 y adicionalmente al polisiloxano o en su lugar al menos un compuesto (Ia) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R^2 es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R^3 representa un grupo alcoxi y X es OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 1 o 2 y $a+b$ juntos son 1, 2 o 3. Si $a = 0$, durante la radiación de este baño se forman productos que, independientemente entre sí, presentan una red orgánica y una inorgánica, que dado el caso se interpenetran. Para $a=1$, el componente de siloxano se une adicionalmente en la red orgánica mediante la polimerización de los restos R^1 .

40 En una tercera forma de realización, el material del baño contiene (al menos) un compuesto orgánico puro con un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible, así como un organopolisiloxano que puede obtenerse o se obtuvo por condensación al menos parcialmente hidrolítica de compuestos del tipo



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



45 y/o del tipo



y/o al menos un compuesto (I) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso aquellos del tipo (II) y/o (III), en los que los restos e índices R^1 , R^2 , X y b son como se han definido arriba para la fórmula (I), a significa 1, 2 o 3 y $a+b$ juntos son 1, 2 o 3.

También existe alternativamente la posibilidad de utilizar los tres constituyentes mencionados en forma de un material del baño que contenga silanos de fórmula (I) con $a=1, 2$ o 3 y silanos de fórmula (Ia) o un policondensado de al menos estos dos silanos. Aquellos materiales se dan a conocer en el documento DE 10 2008 057 684.0, por ejemplo, un polisiloxano que en una parte de los átomos de silicio lleva restos R^1 como se han definido arriba, por ejemplo, restos metacrilato (éstos pueden obtenerse, como se conoce del estado de la técnica anterior, entre otros, por la unión de un metacrilato que contiene grupos hidroxilo como 1,3-dimetacrilato de glicerina a un sililisocianato, por ejemplo 3-isocianatopropiltrióxosilano), y en otra parte de los átomos de silicio lleva restos R^2 como se han definido arriba, por ejemplo, un aminoácido unido mediante un grupo de acoplamiento de amida de ácido o un péptido tal que pueda obtenerse mediante reacción de un grupo amino del aminoácido o del péptido con un silano que contiene un grupo ácido succínico activado, por ejemplo, anhídrido del ácido (trióxosilil)propilsuccínico.

Las propiedades físicas y químicas de los cuerpos o capas generados en los procedimientos anteriores son excelentes. Los cuerpos, capas o sus estructuras pueden generarse a este respecto del intervalo de μm hasta en el intervalo inferior a μm .

La preparación de polisiloxanos orgánicamente modificados o condensados del ácido silícico (frecuentemente también denominados "resinas de silano") y sus propiedades se han descrito en un montón de publicaciones. Aquí se remite, por ejemplo, como representante a Hybrid Organic-Inorganic Materials, MRS Bulletin 26(5), 364 y siguientes (2001). Muy en general, aquellas sustancias generalmente se preparan con ayuda del llamado procedimiento de sol-gel, sometiendo a una hidrólisis y condensación silanos sensibles a la hidrólisis, monoméricos o precondensados, dado el caso en presencia de sustancias co-condensables adicionales, como alcóxidos de boro, germanio o titanio, así como dado el caso de compuestos adicionales que pueden servir de modificadores o modificadores de la red, o de otros aditivos como cargas.

De manera muy especialmente preferida, para el material del baño se utiliza un material de uno o varios silanos (dado el caso al menos parcialmente hidrolíticamente condensados) de fórmula (I), en los que al menos en un silano de fórmula (I) R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica que contiene uno o varios grupos que pueden polimerizarse por radicales. Los motivos, así como configuraciones preferidas para ellos, ya se han expuesto adicionalmente arriba en la descripción de estos restos.

El resto R^1 en la fórmula (I) contiene preferentemente un doble enlace $C=C$ no aromático, con especial preferencia un doble enlace disponible para una adición de Michael. R^2 puede ser en todas las fórmulas de la invención un grupo alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo sin sustituir o sustituido, en el que la cadena de carbono de estos restos puede estar dado el caso interrumpida por O, S, NH, CONH, COO, NHCOO o similares. R^2 también puede contener a este respecto grupos que pueden entrar en una reacción de adición con dobles enlaces $C=C$, por ejemplo, grupos SH. El grupo X es generalmente hidrógeno, halógeno, alcoxi, aciloxi o NR^3_2 con R^3 igual a hidrógeno o alquilo inferior. Los grupos alcoxi son preferidos como grupos hidrolíticamente condensables, especialmente grupos alcoxi inferior como alcoxi C_1-C_6 .

El organopolisiloxano solidificable puede generarse usando al menos otro silano de fórmula (IV)



en la que X es igual o diferente y posee el mismo significado que en la fórmula (I). Un compuesto que puede utilizarse bien para esto es el tetraetoxisilano. Mediante la adición de aquellos silanos a la mezcla que va a hidrolizarse y que va a condensarse, de la que finalmente se forma el material del baño polimerizable, aumenta la proporción de SiO de la resina, es decir, la proporción inorgánica. La biodegradabilidad de estos materiales no tiene prioridad; sin embargo, pueden utilizarse, por ejemplo, como andamiajes.

De forma inversa, el policondensado de siloxano que va a polimerizarse orgánicamente según la invención puede producirse usando al menos un silano con la fórmula (V)



en la que R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente especificados para la fórmula (I). De esta manera se reduce el grado de reticulación del policondensado, la degradabilidad aumenta.

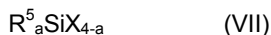
La mezcla, a partir de la cual se genera el condensado de silano, puede además contener al menos un silanol de fórmula (VI)



en la que R^4 pueden ser iguales o distintos y respectivamente posee el significado de R^1 como se define en la fórmula (I) o de R^2 como se define en la fórmula (I), o es un alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico con preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, o un arilo con preferentemente 6 a 20 átomos de carbono y en la que el índice a significa 1, 2 o 3, preferentemente 2. Se prefieren muy especialmente compuestos (VI) con R^4 igual a fenilo y/o $a = 2$. Los silanoles condensan en la red inorgánica sin formación de agua. La hidrólisis puede realizarse en presencia de estos compuestos, por tanto, con ayuda de cantidades de agua catalíticamente eficaces; por lo demás,

el sistema puede permanecer anhidro. En una configuración preferida de la invención se utilizan como material de partida que va a hidrolizarse y condensarse disilanos de fórmula (VI) en la relación de mezcla de 1:1 (mol/mol) con silanos de fórmula (I) que contienen preferentemente al menos un grupo R^1 .

- 5 Cuando R^1 en la fórmula (I) lleva un doble enlace C=C (o cuando un compuesto orgánico puro con un resto que lleva un doble enlace tal está presente en el material del baño) y R^2 no está presente en esta fórmula (es decir, $b = 0$) o no posee grupos funcionales, en una configuración específica, al material que va a hidrolizarse y condensarse puede añadirse al menos un silano de fórmula (VII)



- 10 en la que R^5 lleva un grupo que puede añadirse por radicales a un doble enlace C=C. Condensados correspondientes están entonces disponibles para una polimerización mediante las reacciones de adición de los grupos R^5 de los silanos de fórmula (VII) a dobles enlaces de los restos R^1 de los silanos con la fórmula (I).

- 15 La mezcla que va a hidrolizarse y condensarse para los fines de la presente invención puede contener sustancias adicionales, por ejemplo, preferentemente alcóxidos inferiores, especialmente alcóxidos C_1-C_6 , de metales del grupo IIIa, de germanio y de metales de los grupos IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb y VIIIb. Una parte de estos compuestos ya se ha mencionado anteriormente como compuestos metálicos (II) y (III).

- 20 En total, el policondensado de ácido silícico orgánicamente modificado, a partir del cual pueden solidificarse cuerpos por polimerización por dos fotones o multifotónica según la invención, deberá presentar preferentemente al menos el 10 % en moles de grupos disponibles para una polimerización por dos fotones (como R^1 de fórmula (I) o en compuesto puramente orgánico), referido a la cantidad molar de átomos de silicio más dado el caso, en caso de que estén presentes, los átomos metálicos del grupo IIIa, de germanio, y del grupo IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb y VIIIb (que forman la referencia del 100 % en moles).

- 25 En una configuración preferida de la invención, el líquido del baño solidifica mediante radiación con pulsos de láser de femtosegundos. Como láseres adecuados para esto se utilizan preferentemente láseres de Ti-zafiro (bien con la longitud de onda fundamental de 780 nm o bien, dependiendo del comportamiento de absorción del líquido que va a endurecerse, con el segundo armónico a 390 nm); también son adecuados otros láseres de NIR (por ejemplo, con longitudes de onda emitidas de 800 nm hasta aproximadamente 1500 nm). Pero también es posible otro láser de radiación, siempre y cuando la fuente de luz utilizada pueda radiar con una intensidad en el baño que sea suficiente o adecuada para una excitación multifotónica. Esta propiedad la ofrecen a potencias medias moderadas especialmente los láseres de pulsos cortos. El material que va a curarse debe ser transparente para la longitud del láser usada. Si el material que va a solidificar, por ejemplo a 390 nm, estuviera disponible para la polimerización monofotónica, puede utilizarse cualquier longitud de onda de 400 nm o inferior para la polimerización por dos fotones o multifotónica; dependiendo de la resina son adecuados, debido a las condiciones de transparencia, sobre todo 500-1000 nm. En el uso de mayores longitudes de onda, la polimerización también puede iniciarse mediante una absorción de n -fotones, siendo aplicable n mayor de 2. El umbral de fluencia al que empieza el proceso de polimerización puede reducirse mediante la elección de componentes adecuados como, por ejemplo, co-iniciadores y/o componentes de amina con una sección transversal de absorción multifotónica elevada en la resina. De esta manera se aumenta la ventana de proceso en la que tiene lugar la polimerización.

- 40 Especialmente en la utilización de láseres de femtosegundos como fuente de radiación se obtienen cuerpos/capas con una resolución litográfica espectacularmente elevada sin efectos secundarios no deseados de la estructuración como, por ejemplo, redondeado de bordes, inhibición o menor resolución litográfica. A este respecto puede prescindirse de la preparación convencional parcialmente costosa de capas que normalmente se usa para la estructuración. La producción de estructuras tridimensionales geométricamente exactas y componentes para aplicaciones ópticas, (di)eléctricas, magnéticas, mecánicas, bioquímicas y médicas es considerablemente más precisa, más rápida y más fiable. El modo y la duración de la radiación proporcionan además la posibilidad de variar específicamente el grado de reticulación, de manera que con el mismo material puedan lograrse diferentes propiedades físicas (por ejemplo, degradabilidad de velocidad distinta) en caso de necesidad. A diferencia de la estructuración tridimensional mediante estampado, con este procedimiento no solo pueden fabricarse estructuras tridimensionales sobre sustratos (materiales de soporte), sino que pueden fabricarse completamente cuerpos autoportantes tridimensionales a partir del volumen.

- 50 La polimerización por 2 fotones provoca a este respecto una polimerización de restos orgánicos disponibles para esta reacción; además, en casos más raros, incluso todavía puede provocarse una reacción de condensación hidrolítica adicional de restos X todavía no hidrolizados en los átomos de silicio o incluso completarse ésta, siempre y cuando el baño todavía contenga aquellos restos.

- 55 Para iniciar la reacción de reticulación, un iniciador adecuado puede añadirse a los materiales fisiológicamente degradables según la invención. Pero las reacciones de reticulación también pueden realizarse especialmente sin iniciador, de manera que también puede prescindirse completamente de componentes con potencial condicionalmente tóxico.

La Figura 1 muestra a modo de ejemplo una disposición para la generación de estructuras tridimensionales: Como fuente de radiación (1) sirve un láser, por ejemplo, un láser pulsado para la producción de pulsos de láser ultracortos (duración del pulso 10 ps a 10 fs). Para controlar la calidad del foco de láser pueden utilizarse lentes formadoras de haz (4) (por ejemplo, una expansión del haz para un diámetro de foco lo más pequeño posible). Se utilizan dos espejos (3) giratorios controlados por ordenador para desviar el haz de laser de forma definida en la dirección x e y. El haz de láser (8) se enfoca en la resina que va a polimerizarse (5) con ayuda de una lente de enfoque (7). En el caso de esta lente se trata de una lente individual o de sistemas de lente, por ejemplo, lentes de microscopio. La resina que va a polimerizarse se encuentra bajo o sobre un sustrato transparente (6). La resina puede radiarse o a través del sustrato (6) (véase el diagrama), que en este caso deberá presentar un alto acabado superficial óptico, o puede encontrarse sobre el lado superior del sustrato y radiarse directamente (sin figura). El sustrato con la resina puede moverse de modo definido en la dirección x, y y z con ayuda de sistemas de posicionamiento controlados por ordenador. Esto, junto con los espejos de barrido, hace posible mover el foco del láser en tres dimensiones a través de la resina o la resina a través del foco. Alternativamente, la lente que va a enfocarse (7) puede moverse en la dirección z para mover el foco en la dirección z a través de la resina. Los componentes láser (1), escáner (3), así como todas las unidades de posicionamiento, son manejados y controlados por un PC (2).

Una ventaja especial del procedimiento descubierto en el marco de la presente invención es que los cuerpos tridimensionales pueden generarse con una enorme pendiente de los flancos, una alta relación de aspecto y una resolución muy buena, de manera que puedan generarse estructuras tridimensionales discretionales, sea en forma de cuerpos (dado el caso auto-portantes), sea en forma de capas estructuradas superficialmente u otras capas que dado el caso son mantenidas por un sustrato. Esto significa que también pueden realizarse destalonados o cavidades.

A este respecto, la limitación de la resolución litográfica en el uso de litografía óptica no está limitada por el propio material (con la excepción de aquellos sistemas que posiblemente puedan someterse a una polimerización parasítica, véase arriba), sino por el procedimiento normalmente aplicado para la estructuración como, por ejemplo, exposición a través de una máscara bajo condiciones de *proximidad*; una exposición por contacto sería solo posible aceptando una contaminación de las máscaras usadas debido a la muy buena adhesión de los organopolisiloxanos a casi todos los materiales o usando máscaras caras recubiertas especialmente para este fin. Además, en la estructuración por UV de organopolisiloxanos especiales existe la desventaja de que todos los sistemas polimerizables por radicales forman en presencia de oxígeno, y dependiendo del fotoiniciador usado, una capa de inhibición en la proximidad de la superficie que impide en estas zonas la reticulación por UV del material. Esto es más o menos pronunciado, dependiendo del heteropolisiloxano usado, sin embargo, hasta la fecha no puede evitarse fácilmente sin precauciones especiales. Alternativamente, con exclusión de oxígeno puede exponerse bajo exposición de nitrógeno, lo que, por una parte conduce al éxito en lo referente a la capa de inhibición, por otra parte, sin embargo, no cambia en la limitación de la resolución (*proximidad*), así como el equipo es considerablemente más costoso. Por tanto, es otra ventaja de la estructuración según la invención con ayuda de organopolisiloxanos que los cuerpos y/o superficies pueden estructurar componentes del volumen, es decir, completamente con exclusión de oxígeno del aire o solo incluso en presencia del oxígeno disuelto en la resina/barniz y prescindiendo de un lavado con nitrógeno.

Como se ha mencionado, las resinas son materiales basados en organopolisiloxano que pueden seleccionarse en una gran pluralidad y variedad con respecto a distintas propiedades físicas, químicas y biológicas, ya que pueden llevar múltiples grupos funcionales distintos que influyen en las propiedades físicas y químicas de la resina (por ejemplo, formadores de red, modificadores de red). Por tanto, estas resinas son ventajosamente especiales para una aplicación en los campos designados. El uso preferido según la invención de radiación con láser de femtosegundos de resinas de silano es sobre todo para la estructuración y producción de estructuras tridimensionales, sea en forma de cuerpos (dado el caso auto-portantes), sea en forma de capas estructuradas superficiales u otras capas que dado el caso son mantenidas por un sustrato, para aplicaciones bioquímicas y médicas hace posible usar las propiedades estructurales de los materiales con alta resolución. La base del proceso de polimerización según la invención es, como se ha mencionado, la polimerización por dos fotones, en la que los inventores pudieron hacer la determinación de que la sección transversal de interacción (la probabilidad de absorción por 2F) de los organopolisiloxanos que van a utilizarse según la invención es suficientemente grande para utilizar este procedimiento para la generación de estructuras tridimensionales, sea en forma de cuerpos (dado el caso auto-portantes), sea en forma de capas estructuradas superficialmente u otras capas que dado el caso son mantenidas por un sustrato. La polimerización orgánica preferida según la invención de organopolisiloxanos con la polimerización por dos fotones deberá además ofrecer la posibilidad de poder llevar a cabo un inicio del proceso de polimerización sin iniciador de UV, que deberá depender esencialmente de la densidad de potencia irradiada (→temperaturas necesarias para ella en el intervalo de hasta 200 °C, muy por debajo de la estabilidad de la temperatura típica de hasta 270 °C).

En el caso de los materiales descritos en la presente solicitud de la invención es posible producir cuerpos moldeados tridimensionales con una red porosa constante dentro del cuerpo moldeado sobre una gran área por procesos de reticulación inducidos por la luz, especialmente por la tecnología de absorción multifotónica, sobre un amplio intervalo de longitudes de onda usando los más variados sistemas de láser y de lentes *in situ*. Con el procedimiento descrito pueden producirse especialmente grandes estructuras y cuerpos moldeados con un tamaño de hasta en el

intervalo de cm.

La presente invención también es adecuada para un procedimiento para la producción de cuerpos para la multiplicación *in vitro* de células, en el que los cuerpos presentan la forma de una matriz de soporte tridimensional que sirve de sustancia de soporte de células y/o estructura conductora para la matriz extracelular formada por las células o da a las células la posibilidad de encontrar una disposición espacial que permita a las células multiplicarse y/o alcanzar su diferenciación genéticamente determinada. Las células pueden aplicarse posteriormente a la matriz de soporte para la multiplicación y cultivarse, pero alternativamente también ser constituyente del precursor de material líquido (del material del baño) ya en la fase del proceso de fabricación de la matriz de soporte como otras moléculas biológicas (por ejemplo, proteínas como colágeno, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, factores de crecimiento). La invención también se refiere a cuerpos de este tipo con células aplicadas.

Como células pueden usarse, por ejemplo, células diferenciadas genéticamente modificadas o nativas de distintos tipos y grados de diferenciación.

Las células que van a aplicarse sobre la matriz de soporte se adhieren a la matriz o se multiplican preferentemente de forma bidimensional sobre esta matriz, pudiendo formar juntas una matriz extracelular o sustancias mensajeras (hormonas). La matriz de soporte es preferentemente porosa, de manera que las células insertadas/aplicadas la penetran, adoptan una distribución tridimensional y, correspondientemente a su diferenciación genéticamente determinada o inducida por factores de diferenciación añadidos, pueden desencadenar un crecimiento de tejido y órgano espacial o liberar sustancias mensajeras. Las estructuras de los poros se seleccionan en función de los tipos de células que están aplicados sobre la matriz de soporte; generalmente tienen diámetro promedio entre 2 µm y 1 mm, preferentemente entre 20 y 500 µm, y frecuentemente entre 40 y 250 µm. En una forma de realización alternativa de la invención, la matriz está configurada como material de volumen denso que no puede ser penetrado por las células insertadas/aplicadas con la posibilidad de distribución celular bidimensional y la posibilidad simultánea de un crecimiento de tejido y órgano tridimensional en el sentido de un "injerto compuesto".

Un objeto de la invención preferido se refiere a un ensamblaje celular, tejido y/u órganos, que pueden producirse según el procedimiento anteriormente descrito. Un ensamblaje celular, tejido y/u órganos tal es adecuado, por ejemplo, como modelo *in vitro* para interacciones medicamento-tejido-órgano. Para la producción de tejidos fuera del cuerpo humano se usan múltiples procedimientos que se resumen bajo el amplio término "ingeniería de tejidos". Para esto, dependiendo del tipo de tejido, las células se aíslan de su ensamblaje de tejido existente y se multiplican. Después de esto, las células o bien se aplican sobre materiales planos de diferente consistencia o se insertan en materiales porosos de tipo gel, a causa de esto se induce la maduración de tejido y dado el caso se estimula por factores de diferenciación. La maduración de tejido puede realizarse fuera o dentro del cuerpo. La matriz de soporte según la invención tiene a este respecto la ventaja de que es biológicamente degradable y/o biológicamente resorbible. Por ejemplo, la matriz de soporte según la invención se degrada y/o resorbe en una forma de realización tal preferentemente solo después de la aplicación/inserción del ensamblaje celular, tejido y/u órgano sobre/en un cuerpo animal o humano.

Dependiendo del tipo de célula, las células deben o bien disolverse antes de la digestión enzimática o mediante separación mecánica de su ensamblaje de matriz o bien excitarse para el crecimiento mediante aplicación o inserción sobre/en un medio nutritivo bajo condiciones fisiológicas. La matriz de soporte anteriormente mencionada hace a este respecto de estructura conductora para el crecimiento celular o de estructura conductora para la acumulación de constituyentes de la matriz extracelular y de tejido. Según la invención, el material de soporte puede aplicarse en distintas disposiciones. El experto sabe qué disposición elegir basándose en determinar el tejido (celular) que va a producirse. Las disposiciones que se consideran son las siguientes:

1. Como elemento plano, es decir, como cuerpo moldeado denso, que hace posible concretamente una penetración que va más allá de la dimensión de las células aplicadas, pero todavía solo limitada (es decir, el tamaño promedio de los orificios no es de ninguna forma mayor, preferentemente incluso menor, que el tamaño promedio de las células que van a cultivarse; por tanto, las células pueden crecer, pero solo de forma que se adhieran a la base), con la posibilidad esencialmente única, pero al menos particular, de distribución celular bidimensional y un crecimiento de células, tejido y órgano plano. Éste también puede generarse, por ejemplo, por litografía UV clásica.

2. Como elemento espacial tridimensional, es decir, como matriz de soporte porosa penetrable por las células (es decir, el tamaño promedio de los orificios no es de ninguna forma menor, preferentemente incluso mayor, que el tamaño promedio de las células que van a cultivarse) con la posibilidad de distribución celular tridimensional y un crecimiento de células, tejido y órgano espacial. Éste puede producirse preferentemente con la tecnología de absorción multifotónica *in situ*.

3. Como combinación de 1) y 2) en el sentido de un "injerto compuesto" u órgano mediante combinación de células, tejidos u órganos y tejido de envoltura superficial (por ejemplo, cápsula de un órgano); esta variante se considera para estructuras de tejido que están compuestas por varios tipos de células. Por ejemplo, los vasos están constituidos por endotelio y tejido conjuntivo, en los que el endotelio con estructura plana sirve para el revestimiento de un vaso sanguíneo, mientras que el tejido conjuntivo hace de sustancia de soporte del vaso y

forma la estructura hueca tridimensional. Por último lugar, un vaso puede reconstruirse mediante la combinación de 1) como elemento plano para el crecimiento de endotelio y 2) como elemento espacial tridimensional para el crecimiento de tejido conjuntivo.

5 A continuación se enumeran algunos tipos de tejidos o células que son especialmente adecuados para la multiplicación/producción mediante una de las tres variantes y en consecuencia se prefieren según la invención.

10 Para la aplicación 1) preferentemente los siguientes tejidos: Epitelio, endotelio, urotelio, mucosa, duramadre, tejido conjuntivo; y preferentemente condrocitos (cartílago; para la multiplicación de condrocitos se necesita un medio bidimensional, para la diferenciación de condrocitos y la formación de matriz de cartílago se necesita, por el contrario, un medio tridimensional. Aquí, con respecto al cartílago, solo se refiere a las células cuando se diferencian o multiplican. La diferenciación sigue en la aplicación 2), osteocitos (huesos; o bi- o tridimensional, aquí se aplica lo mismo que para los condrocitos), células nerviosas (nervios), células pilosas (órgano de audición del oído interno) o sus células precursoras.

15 Para la aplicación 2) las siguientes células: Las células descritas para la aplicación 1) después de su multiplicación plana, células específicas de órgano (por ejemplo, hepatocitos, nefrocitos, cardiomiocitos, pancreocitos), células del SNC con/sin función endocrina, por ejemplo, retina, neurocitos, glándula pineal, células dopaminérgicas, células angiogénicas (por ejemplo, angiocitos), células con función endo- o exocrina (por ejemplo, islotes, células suprarrenales, células de las glándulas salivales, glándula paratiroides, tirocitos), células del sistema inmunitario (por ejemplo, macrófagos, linfocitos B, linfocitos T o sus células precursoras). Las células del sistema inmunitario se cultivan de forma tridimensional, ya que se encuentran en tejidos sobre un armazón tridimensional después de la penetración de la barrera sangre-tejido) y allí despliegan su acción en forma tridimensional.

20 Para la aplicación 3) las siguientes células/tejidos/órganos: Entre otros tráquea, bronquios, vasos, tejido linfático, uretra, uréter, riñón, vejiga, glándula suprarrenal, hígado, bazo, corazón, vasos, glándula tiroides, amígdalas, glándulas salivales, cerebro, músculo (liso, estriado), discos intervertebrales, menisco, corazón, pulmón, vesícula biliar, esfago, intestino, ojo, oído.

25 Otra posibilidad de aplicación del material que va a utilizarse en la invención es la colonización del material con células que poseen una función endo- o exocrina y liberan principios activos (por ejemplo, hormonas, interleucinas, mediadores inflamatorios, enzimas) que desarrollan una acción en el organismo o fuera del mismo. Es decir, el material usado según la invención puede servir, en caso de su colonización con células con función endo- o exocrina, dentro, pero también fuera, del cuerpo para la producción de los anteriormente llamados principios activos, que luego se ponen a disposición del cuerpo mediante procedimientos conocidos como fármacos. Una acción desarrollada fuera del cuerpo puede además servir para influir en tejidos o células con la sustancia liberada.

30 Otro uso de la matriz de soporte es una como bio-implante fisiológicamente degradable y/o biorresorbible como guía para la curación de heridas endógenas por debajo o al nivel de la piel, mucosa o en el interior del cuerpo en el marco de operaciones de órganos y tejidos. Para esto, el material, en caso de que sea posible, se inserta por un médico como elemento plano o elemento espacial tridimensional directamente o junto con otras sustancias en la herida u órganos/tejidos, por ejemplo, durante una operación. Además, la matriz de soporte puede mezclarse adicionalmente con otros principios activos de diferentes grupos de sustancias con la posibilidad de una influencia positiva de la diferenciación de tejidos y órganos desplegando una acción activa y pasiva en el sitio de aplicación, pero también mediante el despliegue de acción en un sitio de acción que se encuentra alejado. Para esto, los principios activos terapéuticamente activos anteriormente mencionados incluyen especialmente, por una parte, principios activos antiinfecciosos, pero por otra parte también principios activos que soportan y modulan la curación de heridas, la reacción inflamatoria, así como la diferenciación de tejidos, como, por ejemplo, por una parte, factores de crecimiento (IGF, TGF, FGF etc.), por otra parte glucocorticoides e interleucinas, pero también agentes quimioterapéuticos e inmunosupresores.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de las células, órganos y tejidos según la invención, después de haberse mezclado con medicamentos y/o principios activos, como modelo *in vitro* para las interacciones medicamento-tejido-órgano. A causa de esto pueden minimizarse las investigaciones experimentales con animales o incluso evitarse por completo.

40 Para todos los campos de aplicación previamente mencionados, es decir, el uso como estructuras de soporte individualizadas, generalmente (pero no obligatoriamente) biorresorbibles *in vivo* (como implante) o *in vitro* (véase arriba: palabra clave "ingeniería de tejidos"), se desea una colonización de células tan fisiológica como sea posible (mediante células endógenas humanas o animales o mediante células añadidas correspondientes *in vitro*). La adsorción celular sobre la estructura de soporte puede a este respecto promoverse específicamente, ya que las células generalmente se unen a superficies mediante proteínas de la membrana, las llamadas integrinas, y a este respecto prefieren a su vez ciertos grupos funcionales como grupos amino o carboxi como componentes de unión. Funcionalidades correspondientes u otras adecuadas sobre las superficies de los cuerpos según la invención pueden ponerse a disposición de diferente forma: *In situ* mediante una selección adecuada de los componentes orgánicos, por ejemplo, sobre los alcoxisilanos orgánicamente modificados, o mediante componentes biológicos como secuencias de aminoácidos o proteínas que se integran en el proceso de fabricación de estos cuerpos, es

decir, en el material del baño. Otra posibilidad es la funcionalización biológica o bioquímica posterior o la modificación superficial de matriz curada estructurada. Las interacciones entre el material de matriz según la invención y los componentes biológicos del entorno fisiológico pueden tener lugar mediante

- 5 • Quimisorción (enlaces químicos, como covalentes, iónicos, interacciones dipolo-dipolo o también formas mixtas de estos tipos de enlace),
- Fisorción (por interacciones de van der Waals) o
- Formas mixtas de ambos tipos de unión.

Igualmente, en la matriz pueden integrarse principios activos como factores de crecimiento que promueven la formación de estructuras similares a tejido de células adheridas.

- 10 Además, un aspecto adicional de la presente invención es el uso como monolito. Implantes macizos en forma tridimensional discrecional pueden utilizarse como sistemas de administración de fármaco, por ejemplo, de fármacos líquidos y, por ejemplo, encontrar uso por vía subcutánea. A este respecto es importante que la matriz que rodea al principio activo tampoco sea tóxica y no forme productos de reacción con el principio activo.

La invención se explicará más detalladamente a continuación mediante ejemplos de realización.

- 15 **Ejemplo general** Preparación de un material de baño de silanos hidrolíticamente condensados y compuestos orgánicos acrilados o metacrilatos

Se preparó a partir de metacriloxipropil-trimetoxisilano y difenilsilanodiol en la relación molar 1:1 un polímero híbrido inorgánico-orgánico como se describe en el documento WO 01/04186 A1. Como catalizador para la condensación hidrolítica sirvió $\text{Ba}(\text{OH})_2$ o también $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

- 20 Los compuestos objetivo acrilados y metacrilatos preparados como más adelante en los Ejemplos 1 a 5 se mezclaron en diferentes relaciones molares (3:1, 1:1, 1:2 y 1:3) con este polímero híbrido y se trataron hasta 30 minutos en el baño ultrasónico a 45 kHz. A continuación se añadió 2 % en peso de fotoiniciador (Irgacure[®] 369, Irgacure[®] Oxe01, Irgacure[®] Oxe02 o similar) y éste se disolvió durante otros hasta 30 minutos en el baño ultrasónico a 45 kHz.

- 25 **Ejemplo general** Estructuración con ayuda de polimerización multifotónica

El polímero híbrido anteriormente descrito ya está inorgánicamente reticulado. Mediante la estructuración mediante TPA (polimerización multifotónica) explicada más detalladamente más adelante, los compuestos objetivo mencionados junto con el polímero híbrido se reticulan orgánicamente adicionalmente, de manera que se forman nuevos polímero híbridos con componentes de reticulación inorgánicos y orgánicos.

- 30 La máquina en la que se basa el principio de la polimerización multifotónica permite convertir archivos de CAD tridimensionales sin etapas de trabajo adicionales (como, por ejemplo, moldeo, etapas de grabado, sinterizado) en el elemento de función real deseado. Para esto se usa un láser de pulsos ultra-cortos enfocado que barre el material del baño (también denominado más adelante "resina") aplicado a una consistencia viscosa línea a línea y capa a cada según el archivo de CAD dado y así inicia una polimerización (solidificación) definida espacialmente por el foco del láser. Dependiendo de los ajustes de los parámetros y el tamaño de la muestra, la preparación dura de pocos minutos hasta varias horas. Para estructuras muy pequeñas se usan velocidades de escritura inferiores a 0,5 mm/s y potencias de exposición inferiores a 1 mW en combinación con 100x objetivo de aceite de inmersión con una NA (NA = apertura numérica) de 1,4, por lo que pueden realizarse resoluciones de aproximadamente 100 nm. Pueden prepararse estructuras mayores en el intervalo de milímetros y centímetros con velocidades de escritura de hasta 40 mm/s y potencias de exposición de hasta 50 mW. A este respecto se usan objetivos con NA medias (por ejemplo, 0,45) y mayores distancias de trabajo que garantizar resoluciones de pocos micrómetros. La etapa de revelado tras la exposición en una disolución 50/50 de metilisobutilcetona (MIBK) e isopropanol sirve para eliminar la resina no solidificada y necesita, dependiendo del tamaño y la complejidad de la estructura, entre 5 y 30 minutos. Finalmente, la muestra se aclara con isopropanol y se seca durante aproximadamente 10 a 30 minutos.

- 45 **Ejemplo general** Estudio de degradación

Algunas formulaciones de material se curaron con radiación mediante luz UV de longitudes de onda 254 nm y 366 nm durante 1 h en un molde de teflón. Las varillas así formadas ($25 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) se pesaron, se dispusieron en 1,5 ml de disolución de PBS (solución salina fisiológica tamponada con fosfato con un valor de pH de aproximadamente 7,4) y se sacaron respectivamente después de 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d y 35 d y a continuación cada 28 días. Las muestras se aclararon con agua ultrapura, se secaron durante 1 h a 110 °C y se dejaron reposar 30 min a temperatura ambiente para enfriarse. A continuación, las varillas se pesaron de nuevo y se determinó el porcentaje de pérdida de peso en función del tiempo. La disolución de PBS se cambió, en promedio, cada 3 días para evitar una saturación de la disolución. En cada extracción y cada cambio de disolución el valor de pH se midió para obtener indicaciones sobre los ácidos liberados.

55

Ejemplo 1 Funcionalización de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa con éster etílico del ácido acrílico y polimerización por 2 fotones usando el producto

1.1 Preparación de (0,2 mmoles) 6-O-acroil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa

5 En un matraz con llave de 50 ml con microdestilador se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 0,60 g (4,83 mmoles) de *para*-metoxifenol, 2,93 g (11,3 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, 18 ml (25,3 g, 282,74 mmoles) de éster etílico del ácido acrílico y 0,60 g (2,03 mmoles) de tetra(isopropiloxi)titanio y la disolución de reacción roja se calentó a 112 °C. Después de 40 minutos se separó por destilación a 74-75 °C un azeótropo de éster etílico del ácido acrílico-etanol incoloro. Después de dos horas, la disolución se enfrió brevemente en el aire y se añadieron 11 ml de éter de petróleo (p.e. 30-50 °C) y 2,2 ml de agua, precipitando durante la noche un precipitado amarillo. El precipitado se separó centrifugando 10 minutos a 4000 rpm, se lavó dos veces con cada vez 15-20 ml de pentano y se separó de nuevo por centrifugación. Las disoluciones orgánicas se combinaron y se eliminaron por destilación hasta que quedó un sólido amarillo pálido. Este sólido se disolvió de nuevo en aproximadamente 30 ml de éter de petróleo y se lavó tres veces con cada vez 27 ml de agua, tres veces con cada vez solución 0,5 M de sosa cáustica. El disolvente se eliminó de nuevo por destilación y el sólido de amarillo pálido a blanco se secó en el

15 vacío de la bomba de aceite.
Rendimiento: 1,01 g (3,21 mmoles, 28,4 %)

RMN ¹H (CDCl₃, 23 °C, 400,1 MHz, [ppm]): δ = 1,30 (s, 3 H, CH₃), 1,41 (s, 3 H, CH₃), 1,52 (s, 3 H, CH₃), 4,05 (m, 2 H, CH₂), 4,24 (m, 2 H, CH-C4 + C5), 4,53 (d, ³J_{H,H} = 3,79 Hz, 1 H, CH C2), 5,33 (d, ³J_{H,H} = 1,77 Hz, 1 H, CH C3), 5,90 (m, 2 H, CH C1, C=OCH=CH₂ *cis*), 6,13 (dd, ³J_{H,H} = 10,48 Hz, ³J_{H,H} = 17,31 Hz, 1 H, C=OCH=CH₂), 6,45 (d, ³J_{H,H} = 17,43 Hz, 1 H, C=OCH=CH₂ *trans*). RMN ¹³C (CDCl₃, 23 °C 100,6 MHz, [ppm]): δ = 25,20, 26,17, 26,69, 26,80 (CH₃), 67,09 (CH₂), 72,40 (CH C5), 76,18 (CH C3), 79,72 (CH C4), 83,26 (CH C2), 105,03 (CH C1), 109,31 (C_q C5 + C6), 112,29 (C_q C1 + C2), 127,68 (C=OCH=CH₂), 131,98 (C=OCH=CH₂), 164,69 (C=OCH=CH₂).

FT-IR (ATR, 23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 1729 (s, ν (C=O)), 1635 (m, ν (C=C)), 1157 (s, ν (C-O)), 1013 (ss, ν C-O-C)), 802 (s, δ (CH₂)).

25 μ -Raman (23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 2947 (s, ν (C-H_{2/3})), 1735 (m, ν (C=O)), 1639 (m, ν (C=C)), 1441 (m, ν C-H_{2/3})), 802 (s, δ (CH₂)).

1.2 Preparación de un material de baño usando (0,2 mmoles) de 6-O-acroil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa preparada según 1.1 y un polímero híbrido inorgánico-orgánico

30 En un vaso de borde rebordado de 5 ml se añadieron 63,6 mg (0,2 mmoles) de 6-O-acroil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa y 540 mg (1,4 mmoles) de un polímero híbrido inorgánico-orgánico de 3-metacriloxipropil-trimetoxisilano y difenilsilanodiol en una estequiometría 1:1, que se había condensado hidrolíticamente bajo catálisis de Ba(OH)₂, después de lo cual la mezcla se trató 5 h a 50 °C en baño ultrasónico a 45 kHz. Se formó una dispersión turbia blanquecina fina. Esta dispersión se trató 10 minutos a 45 kHz en el baño ultrasónico después de la adición de 12 mg (0,03 mmoles, 2 % en peso) de Irgacure 369.

35 1.3 Preparación de un cuerpo moldeado

La suspensión obtenida se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica".

Ejemplo 2 Funcionalización de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa con anhídrido del ácido metacrílico y preparación de cuerpos moldeados usando el producto

40 2.1 Preparación de (3-metacroil)-1,2:5,6-di-(O)-isopropiliden- α -D-glucofuranosa

45 En un matraz con llave de 100 ml con condensador de reflujo se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno 2,95 g (11,3 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa en 15 ml de piridina seca y se añadieron 3 ml (3,13 g, 20,28 mmoles) de anhídrido del ácido metacrílico. La disolución de reacción se calentó 3,5 h a 65 °C y a continuación se añadieron 16 ml de agua. La disolución de reacción se calentó otra hora a 65 °C y a continuación a 30 °C durante 17 h, convirtiéndose la disolución incolora clara en turbia lechosa. La disolución de reacción se extrajo con 3 ml, 6 ml y 10 ml de éter de petróleo. Las disoluciones orgánicas reunidas se lavaron tres veces con cada vez 15 ml de agua y tres veces con 14 ml de disolución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvo un sólido blanco. Este sólido se lavó con un poco de disolución de etanol-agua (14:10) y se secó en el vacío de la bomba de aceite.

50 Rendimiento: 1,70 g (5,18 mmoles, 45,7 %)

RMN ¹H (CDCl₃, 23 °C, 400,1 MHz, [ppm]): δ = 1,29 (s, 6 H, CH₃), 1,40 (s, 3 H, CH₃), 1,52 (s, 3 H, CH₃), 1,94 (t, ³J_{H,H} = 1,52 Hz, 3 H, C=OCCH₃=CH₂), 4,04 (m, 2 H, CH₂), 4,25 (m, 2 H, CH C4 + C5), 4,52 (d, ³J_{H,H} = 3,52 Hz, 1 H, CH C2), 5,28 (d, ³J_{H,H} = 2,28 Hz, 1 H, CH C3), 5,61 (t, ³J_{H,H} = 1,52 Hz, 1 H, C=OCCH₃=CH₂ *cis*), 5,88 (d, ³J_{H,H} = 3,8 Hz, 1 H, CH C1), 6,11 (s, 1 H, C=OCH=CH₂ *trans*). RMN ¹³C (CDCl₃, 23 °C 100,6 MHz, [ppm]): δ = 18,23 (C=OCCH₃=CH₂), 25,18, 26,15, 26,69, 26,77 (CH₃), 67,20 (CH₂), 72,49 (CH C5), 76,40 (CH C3), 79,87 (CH C4), 83,24 (CH C2), 105,03 (CH C1), 109,28 (C_q -C5 + C6), 112,23 (C_q C1 + C2), 126,51 (C=OCCH₃=CH₂), 135,78 (C=OCCH₃=CH₂), 165,92 (C=OCH=CH₂).

55

FT-IR (ATR, 23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 1716 (s, ν (C=O)), 1631 (w, ν (C=C)), 1159 (s, ν (C-O)), 1021 (ss, ν (C-O-C)).
 μ -Raman (23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 2947 (s, ν (C-H_{2/3})), 1735 (m, ν (C=O)), 1639 (m, ν (C=C)), 1441 (m, ν (C-H_{2/3})), 802 (s, δ (CH₂)).

2.2 Preparación de una resina curable usando (3-metacroil)-1,2:5,6-di-(O)-isopropiliden- α -D-glucofuranosa

- 5 La (3-metacroil)-1,2:5,6-di-(O)-isopropiliden- α -D-glucofuranosa formada se mezcló y se trató análogamente al Ejemplo 1.2 con un polímero híbrido de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano y difenilsilanol, utilizándose los constituyentes en la relación molar de 33 % de azúcar modificada y 67 % de polímero híbrido.

2.3 Polimerización de la resina bajo radiación UV

- 10 La resina preparada según 2.2 se cargó en un molde y se polimerizó (curó) orgánicamente con ayuda de exposición UV. El espectro de μ -Raman antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 2**. Se aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1639 cm⁻¹ en relación con las bandas de C=O a 1718 cm⁻¹ como consecuencia de la reticulación orgánica.

2.4 Preparación de un cuerpo moldeado mediante absorción de 2 fotones

- 15 La resina preparada según 2.2 se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica". Un cuerpo moldeado preparado de esta manera se representa en la **Figura 3**.

Ejemplo 3 Funcionalización de policaprolactona-diol con éster etílico del ácido acrílico, preparación de cuerpos moldeados usando el producto y estudio de degradación

3.1 Preparación de éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico

- 20 En un matraz con llave de 100 ml con microdestilador se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 9,00 g (16,98 mmoles) de policaprolactona-diol, 26,5 ml (37,2 g, 372 mmoles) de éster etílico del ácido acrílico, 0,85 g (6,85 mmoles) de *para*-metoxifenol y 0,88 ml (0,84 g, 2,94 mmoles) de tetra(isopropiloxi)-titanio y la disolución de reacción roja se calentó a 113 °C. Después de 40 minutos se separó por destilación a 74-75 °C un azeótropo incoloro del éster etílico del ácido acrílico-etanol. Después de 2 horas la disolución se enfrió durante 30 min en el aire y se
- 25 añadieron 16,1 ml de éter de petróleo (p.e. 30-50 °C) y 3,2 ml de agua, precipitando después de 4,5 h un precipitado amarillo. El precipitado se separó centrifugando 10 minutos a 4000 rpm después de otras 15 h, se lavó dos veces con pentano y se separó de nuevo por centrifugación. Las disoluciones orgánicas se combinaron y se lavaron tres veces con cada vez 40 ml de agua. El disolvente se eliminó por destilación, de manera que quedó una disolución amarilla. Esta disolución se destiló de forma fraccionada a 7·10⁻³ mbar y 50-62 °C, obteniéndose un líquido incoloro.
- 30 Este líquido incoloro se purificó todavía a continuación por cromatografía en columna (eluyente: n-pentano:acetato de etilo = 10:1).

Rendimiento: 3,41 g (5,34 mmoles, 31,4 %)

- 35 RMN ¹H (CDCl₃, 23 °C, 400,1 MHz, [ppm]): δ = 1,19 (t, ³J_{HH} = 7,32 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,36 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=O), 1,62 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CA₂C=O), 2,24 (t, ³J_{HH} = 7,56 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=O), 4,07 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OOCH₂CH₃), 5,75 (dd, ²J_{HH} = 1,52 Hz, ³J_{HH} = 10,36 Hz, 1 H, OC=OCH=CH₂cis), 6,05 (dd, ³J_{HH} = 10,36 Hz, ³J_{HH} = 17,43 Hz, 1 H, OC=OCH=CH₂), 6,33 (dd, ²J_{HH} = 1,52 Hz, ³J_{HH} = 17,43 Hz, OC=OCH=CH₂trans). RMN ¹³C (CDCl₃, 23 °C 100,6 MHz, [ppm]): δ = 13,27 (OCH₂CH₃), 23,57, 24,51, 27,30, 33,15, 59,24, 63,32 (CH₂), 127,52 (OC=OCH=CH₂), 129,54 (OC=OCH=CH₂), 165,25, 172,51 (C=O). FT-IR (ATR, 23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 3100-3000 (w, ν (C-H)), 2945, 2866 (m, ν (C-H)), 1722 (s, ν (C=O)), 1636,
- 40 1620 (w, ν (C=C)), 1511, 1457, 1408 (m, δ (-CH₂)), 1374, 1270, 1186, 1098, 1061, 1035 (s, ν (C-O-C)).
 μ -Raman (23 °C, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ = 1072, 1199, 1304 (ν (C-O-C)), 1412, 1453 (δ (CH₂)), 1639 (ν (C=C)), 1726 (ν (C=O)), 2939 (ν (C-H)), 3042, 3072, 3109 (ν (C-H)).

3.2. Polimerización del éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico

- 45 El éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico preparado según 3.1. se mezcló con 2 % en peso de Irgacure[®] 369 como fotoiniciador y se reticuló mediante exposición a luz UV. El espectro de μ -Raman antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 4**. Se aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1634 cm⁻¹ en relación con las bandas de C=O a 1738 cm⁻¹ como consecuencia de la reticulación orgánica.

3.3 Preparación de un cuerpo moldeado de éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico mediante absorción de 2 fotones

- 50 El éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico preparado según 3.1. se mezcló con 2 % en peso de Irgacure[®] 369 como fotoiniciador y se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica". Un cuerpo moldeado preparado de esta manera se representa en la **Figura 5**.

3.4 Preparación de una resina curable usando el éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico preparado según 3.1 y un polímero híbrido inorgánico-orgánico

El éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico se mezcló y se trató análogamente al Ejemplo 1.2 con un polímero híbrido de 3-metacriloxipropil-trimetoxisilano y difenilsilanodiol, utilizándose los constituyentes en la relación molar de 50 % de éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico y 50 % de polímero híbrido.

3.5 Polimerización de la resina obtenida según 3.4. con radiación UV

La resina preparada según 3.4 se cargó en un molde y se polimerizó (curo) orgánicamente con ayuda de exposición UV. El espectro de μ -Raman antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 6**. Se aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1639 cm^{-1} en relación con las bandas de C=O a 1718 cm^{-1} como consecuencia de la reticulación orgánica.

3.6 Preparación de un cuerpo moldeado mediante absorción de 2 fotones

La resina preparada según 3.4 se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica". Los cuerpos moldeados preparados de esta manera (estructurados a partir de una gota sobre una placa de vidrio) se representan en la **Figura 7**.

3.7 Estudio de degradación

La resina preparada según 3.4 se curó como se ha expuesto en el ejemplo general y después se dispuso en disolución de PBS. El resultado se representa gráficamente en la **Figura 8**. En un experimento comparativo con el polímero híbrido inorgánico-orgánico sin éster etílico del ácido (6-acroil)hexanoico no pudo observarse ningún tipo de degradación.

Ejemplo 4 Funcionalización de policaprolactona-diol con metacrilato de metilo, preparación de cuerpos moldeados usando el producto, así como estudios de degradación y de biocompatibilidad

4.1 Preparación de éster metílico del ácido (6-metacroil)hexanoico

Se disolvieron 10,0 g (18,9 mmoles) de policaprolactonadiol bajo atmósfera de gas protector en 29,7 ml (276 mmoles) de metacrilato de metilo y se mezclaron con 991 mg (7,98 mmoles) de *p*-metoxifenol, así como 941 mg (3,31 mmoles) de tetra(isopropiloxi)-titanio (IV), después de lo cual la disolución viró a rojo oscuro. Con agitación se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en el plazo de 45 min se separaron por destilación aproximadamente 4 ml de un azeótropo de metanol y metacrilato de metilo (temperatura de transición aproximadamente $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se dejó que la mezcla se enfriara durante 30 min y se añadieron 15,2 ml de *n*-pentano, así como 3,00 ml de agua, precipitando un precipitado de color naranja. Éste se eliminó por centrifugación y separación por decantación y se lavó dos veces con cada vez aproximadamente 15 ml de *n*-pentano. Se combinaron el filtrado y las disoluciones de lavado y se liberaron a presión reducida de los disolventes. El residuo amarillo claro se purificó por destilación a $6,0 \times 10^{-3}$ mbar. Punto de ebullición: $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, rendimiento: 3,52 g (5,28 mmoles, 28 %) de un líquido violeta claro. Los espectros de RMN y de UV-Vis mostraron que todavía estaban contenidas impurezas de *p*-metoxifenol, que pudieron eliminarse por cromatografía en columna sobre una fase de gel de sílice (eluyente: mezcla 10:1 de *n*-pentano y acetato de etilo).

Rendimiento: 713 mg (3,33 mmoles, 8,8 %)

RMN ^1H (CDCl_3 , $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 400,1 MHz): $\delta = 1,35$ (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1,62 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1,87 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 1,26$ Hz, 3 H, $\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$), 2,26 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7,45$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,60 (s, 3 H, OCH_3), 4,08 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6,57$, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5,48 (m, 1 H, $\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$ *cis*), 6,02 (m, 1 H, $\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$ *trans*). RMN ^{13}C (CDCl_3 , $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 100 MHz): $\delta = 18,46$ ($\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$), 24,81, 25,72, 28,45, 34,06 (CH_2), 51,67 (OCH_3), 64,58 (CH_2), 125,41 ($\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$), 136,59 ($\text{OC}=\text{OCCH}_3=\text{CH}_2$), 167,62, 174,12 (C=O).

FT-IR (ATR, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\text{cm}^{-1}]$) $\tilde{\nu} = 3100\text{-}3000$ (w, $\nu(\text{C-H})$), 2951, 2863 (m, $\nu(\text{C-H})$), 1715 (s, $\nu(\text{C}=\text{O})$), 1636 (w, $\nu(\text{C}=\text{C})$), 1510, 1438 (m, $\delta(\text{-CH}_2)$), 1321, 1296, 1234, 1162, 1101, 1036 (s, $\nu(\text{-C-O-C})$).

μ -Raman ($23\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\text{cm}^{-1}]$) $\tilde{\nu} = 1011$, 1050, 1101, 1161, 1178, 1258, 1296 ($\nu(\text{-C-O-C})$), 1403, 1448 ($\nu(\text{CH}_2)$), 1635 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1714 ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 2925 ($\delta(\text{-C-H})$), 3062, 3105 ($\nu(\text{C-H})$).

4.2 Preparación de resinas curables usando el éster metílico del ácido (6-metacroil)hexanoico preparado según 4.1

El éster metílico del ácido (6-metacroil)hexanoico se mezcló y se trató análogamente al Ejemplo 1.2 con un polímero híbrido de 3-metacriloxipropil-trimetoxisilano y difenilsilanodiol, utilizándose los constituyentes (a) en la relación molar de 50 % de éster metílico del ácido (6-metacroil)hexanoico y 50 % de polímero híbrido y (b) de 25 % de éster metílico del ácido (6-metacroil)hexanoico y 75 % de polímero híbrido.

4.3 Polimerización de la resina obtenida según 4.2 con radiación UV

La resina preparada según 4.2, variante (a), se cargó en un molde y se polimerizó (curo) orgánicamente con ayuda de exposición UV. El espectro de μ -Raman antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 9**. Se

aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1646 cm^{-1} en relación con las bandas de C=O a 1722 cm^{-1} como consecuencia de la reticulación orgánica.

4.4 Preparación de un cuerpo moldeado mediante absorción de 2 fotones

- 5 La resina preparada según 4.2, variante (a), se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica". Los cuerpos moldeados preparados de esta manera se representan en la **Figura 10**.

4.5 Estudio de degradación

La resina preparada según 4.2, variante (a), se curó como se ha expuesto en el ejemplo general y después se dispuso en disolución de PBS. El resultado se representa gráficamente en la **Figura 11**.

10 4.6 Estudio de biocompatibilidad

Un molde con la resina preparada según 4.2, variante (a), se radió con luz UV. Después del curado se realizó un experimento de biocompatibilidad con fibroblastos de ratón L929 que se aplicaron sobre la superficie lisa del material curado. Después de tres días el material se colonizó con células. Éstas se habían extendido ("propagado") en todas las direcciones, como puede apreciarse en la **Figura 12**, lo que es una señal de que salió bien.

15 **Ejemplo 5** Funcionalización de policaprolactona-diol con di(etilenglicol)-dimetacrilato y polimerización orgánica del producto

5.1 Preparación de éster de (di(etilenglicol)metacrilato) del ácido (6-metacroil)hexanoico

- 20 En un matraz con llave de 100 ml con condensador de reflujo se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 4,72 g (8,90 mmoles) de policaprolactona-diol, 20,0 ml (21,64 g, 89,3 mmoles) de di(etilenglicol)-dimetacrilato y 0,50 ml (0,48 g 1,70 mmoles) de tetraisopropiltitanio (IV) y la disolución de reacción amarilla se calentó a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de cuatro horas la disolución se enfrió durante 30 min en el aire y se añadieron 10,0 ml de agua, precipitando inmediatamente un precipitado amarillento. El precipitado se separó centrifugando 10 minutos a 4000 rpm después de otras 15 h, se lavó con poco pentano y de nuevo se separó por centrifugación. Las disoluciones orgánicas se lavaron tres veces con cada vez 10 ml de agua. El disolvente se eliminó por destilación, de manera que quedó una disolución incolora. Este líquido incoloro se purificó a continuación por cromatografía en columna con n-pentano:acetato de etilo = 5:1 como eluyente.

Rendimiento: 5,754 g (16,15 mmoles, 45,4 %)

- 30 RMN ^1H (CDCl_3 , $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 400,1 MHz, [ppm]): δ = 1,35 (m, 2 H, C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂-CH₂C=OO), 1,61 (m, 4 H, C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 1,86 (s, 3 H, H₂C=CCH₃C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=O), 1,87 (s, 3 H, OCH₂CH₂OC=OCCH₃=CH₂), 2,28 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7,58 Hz, 2 H, C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 3,64 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4,80 Hz, 2 H), 3,67 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4,92 Hz, 2 H, C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 4,06 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6,57 Hz, 2 H, C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 4,16 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4,67 Hz, 2 H, C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 4,23 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 4,80 Hz, 2 H, C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 5,47 (t, 4J = 1,52 Hz, 1 H, H₂C=CCH₃C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=O *cis*), 5,51 (t, 4J = 1,52 Hz, 1 H, OCH₂CH₂OC=OCCH₃=CH₂ *cis*), 6,01 (s, 1 H, H₂C=CCH₃C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=O *trans*), 6,05 (s, 1 H, OCH₂CH₂OC=OCCH₃=CH₂ *trans*). RMN ^{13}C (CDCl_3 , $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 100,6 MHz, [ppm]): δ = 17,31, 17,32 (CH₃), 23,51 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 24,56 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 27,31 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 32,98 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 62,34 (C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 62,75 (C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 63,44 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO), 68,05, 68,12 ((C=OOCH₂CH₂OCH₂CH₂OC=O), 124,28, 124,80 (CCH₃=CH₂), 135,11, 135,41 (CCH₃=CH₂), 166,27, 166,43 (C=OCCH₃=CH₂), 172,43 (C=OOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C=OO).

- 40 FT-IR (ATR, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, [cm^{-1}]): $\tilde{\nu}$ = 2951 (m, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$), 2867 (w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$), 1715 (s, $\nu(\text{C=O})$), 1637 (m, $\nu(\text{C=C})$), 1296 (s, $\nu(\text{C-O-C})$), 1160 (ss, $\nu(\text{C-O-C})$), 940 (s, $\delta(\text{C-H})$), 814 (m, flexión del esqueleto). μ -Raman ($23\text{ }^{\circ}\text{C}$, [cm^{-1}]): $\tilde{\nu}$ = 868 (m, $\gamma(\text{C-H})$), 1444 (m, $\delta(\text{C-H})$), 1639 (m, $\nu(\text{C=C})$), 1718 (m, $\nu(\text{C=O})$), 2928 (s, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$).

45 5.2 Preparación de una resina curable usando éster de (di(etilenglicol)metacrilato) del ácido (6-metacroil)hexanoico

El éster de (di(etilenglicol)metacrilato) del ácido (6-metacroil)hexanoico se mezcló y se trató análogamente al Ejemplo 1.2 con un polímero híbrido de 3-metacriloxipropil-trimetoxisilano y difenilsilanodiol, utilizándose los constituyentes en la relación molar de 50 % de éster de metacrilato y 50 % de polímero híbrido.

5.3 Polimerización de la resina con radiación UV

- 50 La resina preparada según 5.2 se cargó en un molde y se polimerizó (curo) orgánicamente con ayuda de exposición UV. El espectro de μ -Raman antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 13**. Se aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1648 cm^{-1} en relación con las bandas de C=O a 1722 cm^{-1} como consecuencia de la reticulación orgánica.

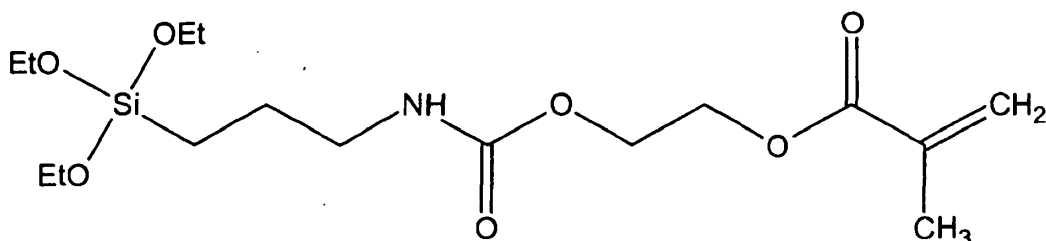
Ejemplo 6 Funcionalización de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol con anhídrido del ácido metacrílico

En un matraz de 100 ml con condensador de reflujo unido se añadieron 3,01 g (11,5 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol, así como 15,0 ml de piridina, y se agitó hasta la completa difusión del manitol. A continuación se añadieron 3,00 ml (3,13 g, 20,3 mmoles) de anhídrido del ácido metacrílico y la disolución se agitó otras tres horas y media a 65 °C a reflujo. Después se añadieron 16,2 ml de agua y la disolución incolora se agitó adicionalmente durante otra hora a 65 °C. La mezcla se enfrió a 30 °C y se agitó 17 h. Después de estas 17 h la disolución se extrajo tres veces con cada vez 10,0 ml de pentano. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron tres veces con cada vez 20 ml de agua y tres veces con cada vez 20 ml de disolución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de separarse por filtración el desecante se obtuvo un líquido incoloro claro. El disolvente se separó por destilación y el producto se secó en el vacío de la bomba de aceite, después de lo cual se obtuvo un sólido incoloro.

Ejemplo 7 Síntesis de *O*-(metacriloxietil)-*N*-(trietoxisililpropil)uretano, preparación de cuerpos moldeados usándolo, así como estudios de degradación y de biocompatibilidad

7.1. Síntesis de *O*-(metacriloxietil)-*N*-(trietoxisililpropil)uretano

Se añadieron lentamente 247 g (1 mol) de (3-isocianatopropil)trietoxisilano a una mezcla de 130 g (1 mol) de (hidroxietil)metacrilato, 150 mg de éter monometílico de hidroquinona y 180 mg de dilaurato de dibutil-estaño y la disolución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación ya no se observó la banda de IR de isocianato a 2245 cm⁻¹. El producto tuvo la siguiente fórmula estructural:



Esta molécula ofrece la posibilidad de reticulación orgánica-fotoquímica en el grupo metacrilato, puede formar una red inorgánica mediante las unidades de alcoxisilano y degradarse en el grupo carbamato.

7.2 Reticulación de *O*-(metacriloxietil)-*N*-(trietoxisililpropil)uretano mediante condensación hidrolítica de grupos sililo

En un matraz redondo de 50 ml se disolvieron 15,17 g de *O*-(metacriloxietil)-*N*-(trietoxisililpropil)uretano en 25 ml de acetato de etilo. A continuación se añadieron 1,8 ml de ácido clorhídrico 0,5 M (disolución de 192 ml de agua y 8 ml de ácido clorhídrico conc.) y la disolución turbia blanquecina se agitó durante 42 horas con exclusión de luz. Después se lavó 3 veces con cada vez 23 ml de agua destilada y después de cada etapa de lavado se controló el valor de pH. Después de secar la mezcla con ayuda de papel de filtro hidrófobo, el disolvente se eliminó por destilación y se obtuvo un líquido viscoso ligeramente amarillento.

RMN ¹H ([D₆]acetona, 23 °C, 400,1 MHz, [ppm]): δ = 0,66 (m, 2 H, NHCH₂CH₂CH₂Si), 1,66 (m, 2 H, NHCH₂CH₂CH₂Si), 1,91 (s, 3 H, H₃C=CCH₃C(O)O), 3,14 (m, 2 H, NHCH₂CH₂CH₂Si), 4,30 (m, 4 H, C(O)OCH₂CH₂OC(O)), 5,62 (m, 1 H, O(O)CCCH₃=CH₂ *cis*), 6,08 (m, 1 H, O(O)CCCH₃=CH₂ *trans*). RMN ²⁹Si ([D₆]acetona, 23 °C, 79,50 MHz, [ppm]): δ = -66,52 -63,88 (m, T³, NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)₃), -60,64 -59,49 (m, T², NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)₂(OEt)), -57,99 -57,41 (m, T², NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)₂(O)), -56,11 -48,77 (m, T¹, NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)(OEt)₂, NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)(OEt)(OH), NHCH₂CH₂CH₂Si(OSi)(OH)₂).

FT-IR (ATR, 23 °C, (cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3338 (m, ν(N-H)), 1698 (s, ν(C=O)), 1636 (m, ν(C=C)), 1530 (s, ν(CHN)), 1450 (m, δ_{as} (C-H)), 1246 (s, ν_{as} (C-O-C)), 1045 (s, ν(Si-O-Si)). μ -Raman (23 °C, [cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 539 (m, ν(C=O)), 1295 (m, ν(C-O-C)), 1407 (s, δ (=CH₂)), 1444 (s, δ (CH₂)), 1639 (s, ν(C=C)), 1718 (s, ν(C=O)), 3363 (w, ν(N-H)). Rendimiento: 12,79 g

7.3 Polimerización del condensado mediante radiación UV

La resina (policondensado) preparada según 7.2 se mezcló con 2 % en peso de Irgacure[®] 369, se cargó en un molde y se polimerizó (curo) orgánicamente con ayuda de exposición a UV. El espectro de IR antes y después de la polimerización se representa en la **Figura 14**. Se aprecia una clara reducción de las bandas de C=C a 1640 cm⁻¹ en relación con las bandas de C=O a 1718 cm⁻¹ como consecuencia de la reticulación orgánica.

7.4 Preparación de cuerpos moldeados mediante absorción de 2 fotones

La resina (policondensado) preparada según 7.2 se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica". Se usaron diferentes velocidades de escritura y potencias del láser. La **Figura 15** muestra una serie de resultados en comparación. Se muestran especialmente estructuraciones finas (formación de canales, estudio previo para la producción de andamiajes) en la **Figura 16**. Aquí, la potencia del láser se aumentó de 1,6 mW a 2,5 mW a una

velocidad de escritura constante de 1000 $\mu\text{m/s}$ capa a capa.

7.5 Preparación de andamiajes

5 La resina (policondensado) preparada según 7.2 se polimerizó orgánicamente mediante absorción de dos fotones (TPA) y se estructuró como se especifica arriba en el ejemplo general "Polimerización multifotónica" bajo las condiciones especificadas a continuación y con las dimensiones especificadas. El andamiaje se muestra en la **Figura 17**.

- Diseño:

- Diámetro 5,5 mm, altura aproximadamente 1,2 mm
- Poros cúbicos (200 micrómetros de longitud lateral)

- 10 • Procesamiento

1. Polimerización por dos fotones con sistema de exposición estándar (véase la Figura 1, que también se explica detalladamente en el documento WO 03/037606 A1)
2. Revelado (3 h en isopropanol/MBIK (1:1))
3. Exposición posterior a UV con el alineador de máscara (20 mW/cm^2 durante 3 min)

15 7.6 Estudio de degradación

La resina (policondensado) preparada según 7.2 se curó como se ha expuesto en el ejemplo general y después se dispuso en disolución de PBS. El resultado se representa gráficamente en la **Figura 18**.

7.7 Estudio de biocompatibilidad

20 La resina preparada según 7.2 se radió con luz UV. Después del curado se realizó un experimento de biocompatibilidad con fibroblastos de ratón L929 que se aplicaron sobre el material curado (material a granel). Después de siete días el material se colonizó con células. Éstas se habían extendido ("propagado") en todas las direcciones, como puede apreciarse en la **Figura 19**, lo que es una señal de que salió bien.

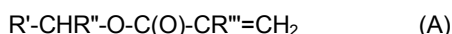
La invención proporciona, en consecuencia, entre otros, los siguientes procedimientos, objetos y posibilidades de uso:

25 1. Un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados tridimensionales auto-portantes y/o soportados por sustrato o de estructuras sobre superficies por solidificación selectiva de sitio de un material de líquido a pastoso, orgánico u orgánicamente modificado dentro de un baño de este material con ayuda de polimerización por dos fotones o multifotónica, en el que el material presenta al menos un compuesto que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible, y/o en el que el material del baño contiene además grupos o restos que están disponibles para una reticulación orgánica o ya están inorgánicamente reticulados, con la condición de que en el material deban estar contenidos tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible.

30 2. Un procedimiento como se define en el punto 1, en el que el resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible es uno tal que presenta al menos un grupo seleccionado de un puente de oxígeno entre dos átomos de carbono, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, y/o que se disocia bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo humano o animal o por microorganismos, y en el que el resto mencionado es preferentemente uno tal que presente al menos un grupo seleccionado de $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})-$, y/o al menos dos grupos seleccionados de un puente de oxígeno entre dos átomos de carbono, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

35 3. Un procedimiento como se define en los puntos 1 o 2, en el que el material orgánico u orgánicamente modificado presenta al menos un compuesto que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible.

40 3a. Un procedimiento como se define en el punto 3, en el que el compuesto mencionado se selecciona de compuestos de fórmula (A)



en la que el resto R''' significa H o CH_3 y en la que $\text{R}'\text{CHR}''$ se deriva de un compuesto $\text{R}'\text{-CHR}''\text{OH}$, seleccionado de

50 (a) monosacáridos, concretamente aldo- y ceto-pentosas, -hexosas y -heptosas con al menos un grupo hidroxilo libre, en los que los grupos hidroxilo no libres están presentes en forma protegida, especialmente como éteres o ésteres, hidratos de carbono diméricos, oligoméricos o poliméricos que contienen al menos uno de los monosacáridos mencionados,

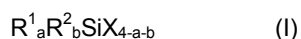
(b) alcoholes de azúcar monoméricos u oligoméricos o poliméricos, que pueden obtenerse mediante reducción del grupo aldehído o ceto en las moléculas mencionadas en (a),

(c) monohidroxiácidos saturados monoméricos, oligoméricos o poliméricos, así como sus lactonas y lactidas, seleccionados de α -hidroxiácidos con preferentemente 3 o 4 átomos de carbono y ω -hidroxiácidos con preferentemente 4-8 átomos de carbono.

5 4. Un procedimiento como se define en los puntos anteriores, en el que el material del baño contiene además grupos o restos que están disponibles para una reticulación orgánica o ya están inorgánicamente reticulados.

10 5. Un procedimiento como se define en el punto 4, en el que los grupos o restos que están disponibles para una reticulación orgánica o ya están inorgánicamente reticulados se seleccionan de unidades oligomerizadas o polimerizadas con enlaces -O-Si-O- y -O-M-O- con M igual a boro, aluminio o un metal de transición.

6. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de un material de partida, que contiene al menos un silano de fórmula (I)



15 así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo

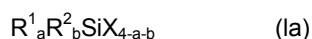


y/o del tipo



20 y/o en el que el material del baño presenta al menos un compuesto (I) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R^2 es igual o diferente y significa un resto orgánico no polimerizable de esta forma, R^3 representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 0, 1, 2 o 3.

25 7. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia)



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

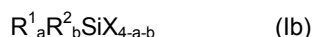
30 $M^{III}(OR^3)_3 \quad (II)$

y/o del tipo



35 y/o presenta al menos un compuesto (Ia) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R^2 es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R^3 representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 1 o 2 y a+b juntos son 2 o 3.

40 8. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de un material de partida, que contiene al menos un silano de fórmula (Ib)



así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo



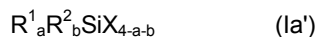
y/o del tipo

45 $M^{IV}(OR^3)_4 \quad (III)$

50 y/o en el que el material del baño contiene al menos un compuesto (Ib) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que R^1 es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, que adicionalmente presenta una proporción biocompatible, biodegradable o biorresorbible, R^2 representa un resto orgánico no polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R^3 representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto

hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

5 9. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material del baño presenta al menos un compuesto orgánico puro con un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible, así como o un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia')



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

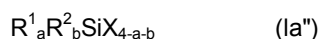


10 y/o del tipo



15 y/o al menos un compuesto (Ia') todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

20 10. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material orgánicamente modificado comprende al menos un compuesto orgánico puro que presenta un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, así como o un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia)



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

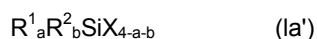


y/o del tipo

25 $M^{IV}(OR^3)_4 \quad (III)$

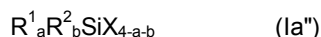
30 y/o al menos un compuesto (Ia'') todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III) contiene, en las que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

11. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material orgánicamente modificado contiene al menos un polisiloxano orgánicamente modificado que se obtuvo o puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia')



35 como se define en el punto 9, y

condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia'')



como se define en el punto 10,

así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

40 $M^{III}(OR^3)_3 \quad (II)$

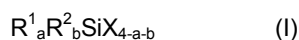
y/o del tipo



45 y/o al menos un compuesto (Ia') todavía no hidrolíticamente condensado como se define en el punto 9 y al menos un compuesto (Ia'') todavía no hidrolíticamente condensado como se define en el punto 10 y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III).

12. Un procedimiento como se define bajo el punto 5, en el que el material orgánico u orgánicamente modificado comprende al menos un compuesto orgánico puro que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un resto biocompatible, biodegradable o

biorresorbible y el material del baño contiene además un organopolisiloxano que puede obtenerse exclusivamente o adicionalmente por condensación al menos parcialmente hidrolítica de al menos un silano de fórmula (I)



5 así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



y/o del tipo



10 y/o compuestos (I) todavía no hidrolíticamente condensados y dado el caso (II) y/o (III), en las que los restos e índices R^1 , R^2 , X y b son como se definen en el punto 6 para la fórmula (I) o como se definen en el punto 7 para la fórmula (Ia) y el índice a es 0, 1, 2 o 3.

12a. Un procedimiento como se define en el punto 12, utilizándose el compuesto orgánico puro que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como también un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible, se selecciona de compuestos de fórmula (A)



en la que el resto R''' significa H o CH_3 y en la que $R'CHR''$ se deriva de un compuesto $R'-CHR''OH$, seleccionado de

20 (a) monosacáridos, concretamente aldo- y ceto-pentosas, -hexosas y -heptosas con al menos un grupo hidroxilo libre, en los que los grupos hidroxilo no libres están presentes en forma protegida, especialmente como éteres o ésteres,

hidratos de carbono diméricos, oligoméricos o poliméricos que contienen al menos uno de los monosacáridos mencionados,

25 (b) alcoholes de azúcar monoméricos u oligoméricos o poliméricos, que pueden obtenerse mediante reducción del grupo aldehído o ceto en las moléculas mencionadas en (a),

(c) monohidroxiácidos saturados monoméricos, oligoméricos o poliméricos, así como sus lactonas y lactidas, seleccionados de α -hidroxiácidos con preferentemente 3 o 4 átomos de carbono y ω -hidroxiácidos con preferentemente 4-8 átomos de carbono.

30 12b. Un procedimiento como se define en el punto 12a, en el que el silano de fórmula (I) se define como en la reivindicación 6 con la condición de que a no pueda ser 0, siendo a preferentemente 1 y muy preferentemente b es además 0, mientras que R^1 presenta preferentemente un grupo (met)acrilato.

13. Un procedimiento como se define en el punto 12 o el punto 12a, en el que a 1, 2 o 3.

35 14. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 6 a 13, en el que R^1 es un doble enlace $C=C$ no aromático, preferentemente un resto que contiene un doble enlace disponible para una adición de Michael y/o en el que X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, aciloxi o NR^3_2 con R^3 igual a hidrógeno o alquilo inferior.

15. Un procedimiento como se define en el punto 6 o el punto 8, en el que R^2 es alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo dado el caso sustituidos, en el que la cadena de carbono de estos restos puede estar dado el caso interrumpida por O, S, NH, COHN, COO, NHCOO, y/o contiene al menos un grupo que puede entrar en una reacción de adición por radicales con dobles enlaces $C=C$.

40 16. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 5 a 15, en el que el material del baño un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse o se obtuvo exclusivamente o adicionalmente mediante hidrólisis y condensación o co-condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (IV)



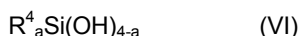
45 y/o presenta un compuesto (IV) todavía no hidrolíticamente condensado, en la que X es igual o diferente y es un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, en la que hasta 2 o incluso hasta 3 grupos X pueden significar además OH.

17. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 5 a 16, en el que el material del baño un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse o se obtuvo exclusivamente o adicionalmente mediante hidrólisis y condensación o co-condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (V)



50 y/o presenta un compuesto (V) todavía no hidrolíticamente condensado de fórmula, en el que R^1 y R^2 tienen el significado especificado en la reivindicación 6 para la fórmula (I) o en la reivindicación 8 para la fórmula (Ia).

18. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 5 a 17, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse o se obtuvo exclusivamente o adicionalmente mediante hidrólisis y condensación o co-condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (VI)



y/o presenta un compuesto (VI) todavía no hidrolíticamente condensado, en la que R^4 pueden ser iguales o distintos y o bien posee el significado de R^1 o de R^2 como en la reivindicación 6 para la fórmula (I) o bien como se define en la reivindicación 9 para la fórmula (Ia) o es un alquilo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico o arilo y en el que el índice a significa 1, 2 o 3.

19. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 5 a 18, en el que el material del baño un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse o se obtuvo exclusivamente o adicionalmente mediante hidrólisis y condensación o co-condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (VII)



y/o presenta un compuesto todavía no hidrolíticamente condensado de fórmula (VII), en la que R^5 es o presenta un grupo que puede añadirse por radicales a un doble enlace $C=C$.

20. Un procedimiento como se define en uno de los puntos 5 a 19, caracterizado porque dentro del cuerpo moldeado se obtienen diferentes grados de reticulación, realizando la radiación con diferentes gradientes de intensidad, preferentemente reduciendo la intensidad y abriendo el foco.

21. Un procedimiento para la producción de de un compuesto con la fórmula (A)

$R'-CHR''-O-C(O)-CR'''=CH_2$ (A) en la que el resto R''' significa H o CH_3 y en la que $R'CHR''$ se deriva de un compuesto $R'-CHR''OH$, seleccionado de

(a) monosacáridos, concretamente aldo- y ceto-pentosas, -hexosas y -heptosas con al menos un grupo hidroxilo libre, en los que los grupos hidroxilo no libres están presentes en forma protegida, especialmente como éteres o ésteres,

hidratos de carbono diméricos, oligoméricos o poliméricos que contienen al menos uno de los monosacáridos mencionados,

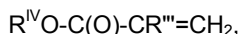
(b) alcoholes de azúcar monoméricos u oligoméricos o poliméricos, que pueden obtenerse mediante reducción del grupo aldehído o ceto en las moléculas mencionadas en (a),

(c) monohidroxiácidos saturados monoméricos, oligoméricos o poliméricos, así como sus lactonas y lactidas, seleccionados de α -hidroxiácidos con preferentemente 3 o 4 átomos de carbono y ω -hidroxiácidos con preferentemente 4-8 átomos de carbono,

caracterizado porque un compuesto



se hace reaccionar con un compuesto



en la que R^{IV} es un resto alquilo con preferentemente 1 a 20, más preferentemente con 1 a 10 átomos de carbono, que dado el caso puede estar sustituido con uno o varios grupos $O-C(O)-CR'''=CH_2$, bajo condiciones que desplazan el equilibrio de reacción hacia el producto.

21 a. Un procedimiento como se define en el punto 21, en el que el equilibrio de reacción se desplaza hacia el producto con ayuda de un exceso de compuesto $R^{IV}O-C(O)-CR'''=CH_2$ en la mezcla de reacción o por un catalizador.

22. Un cuerpo moldeado tridimensional auto-portante y/o soportado por sustrato o estructura superficial tridimensional, generado con ayuda del procedimiento según uno de los puntos 4 a 20, caracterizado porque presenta una estructura superficial espacial que permite la unión y multiplicación de células.

23. Un cuerpo moldeado o una estructura superficial como se define en el punto 22 con células vivas y/u otros componentes biológicos que se adhieren encima, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN.

24. Un cuerpo moldeado o una estructura superficial como se define en el punto 23, caracterizado porque el cuerpo moldeado o la estructura superficial presenta poros que son inferiores a las células y/u otros componentes biológicos que se adhieren encima, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN, o que el cuerpo moldeado o la estructura superficial presenta poros que son mayores que las células que se adhieren encima, o que el cuerpo moldeado o la estructura superficial presenta poros que son parcialmente más pequeños y parcialmente mayores que las células que se adhieren encima, presentando los poros preferentemente un diámetro en el intervalo de 20 y 500 μm .

25. El uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial como se definió en uno de los puntos 22 a 24, como matriz para un ensamblaje de matriz extracelular formada por las células y/u otros componentes biológicos, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN y estas propias células y/u otros componentes biológicos, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN, o como matriz para un ensamblaje por diferentes tipos de células y/u otros componentes biológicos, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN, o para órganos o componentes de órganos que se reproducen.

26. El uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial como se definió en uno de los puntos 22 a 24,

como matriz para células para la obtención de productos de secreción de estas células.

27. El uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial como se definió en uno de los puntos 22 a 24, como cuerpo de apoyo para células que maduran en un tejido dañado o incompleto y/o en una matriz para éstas.

5 28. El uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial como se definió en uno de los puntos 22 a 24, como depósito que va a aplicarse sobre una superficie epitelial o la superficie de un ojo de un ser humano o de un animal o que va a implantarse para la liberación de principios activos.

29. El uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial como se definió en uno de los puntos 22 a 24, como implante en un cuerpo animal o humano.

10 30. El uso como se define en el punto 29, en el que el implante puede degradarse parcialmente o completamente.

31. El uso como se define en el punto 29, en el que el implante como matriz sirve para un ensamblaje de matriz extracelular formada por las células y/u otros componentes biológicos, como proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN o de ARN y estas propias células, o para un ensamblaje de diferentes tipos de células, o para órganos o componentes de órganos que se reproducen.

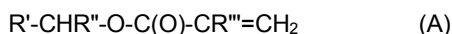
15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de cuerpos moldeados tridimensionales auto-portantes y/o soportados por sustrato o de estructuras sobre superficies por solidificación selectiva de sitio de un material líquido a pastoso, orgánico u orgánicamente modificado, dentro de un baño de este material con ayuda de polimerización por dos fotones o multifotónica, presentando el material al menos un compuesto que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible, y/o en donde el material del baño contiene además grupos o restos que están disponibles para una reticulación inorgánica o ya están inorgánicamente reticulados, con la condición de que en el material deban estar contenidos tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como un grupo biocompatible, biodegradable o biorresorbible.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible es uno tal que presenta al menos un grupo seleccionado de -O-, -OC(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -C(O)OC(O)- o -C(O)O-, y/o que se disocia bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo humano o animal o por la infestación de microorganismos, presentando el resto mencionado preferentemente al menos un grupo seleccionado de -OC(O)O-, -NHC(O)NH- y -C(O)OC(O)-, o al menos dos grupos seleccionados de un puente de oxígeno entre dos átomos de carbono, -OC(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -C(O)OC(O)- y -C(O)O-.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto mencionado se selecciona de compuestos de fórmula (A)



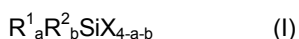
en la que el resto R''' significa H o CH₃ y en la que R'CHR'' se deriva de un compuesto R'-CHR''OH seleccionado de

(a) monosacáridos, concretamente aldo- y ceto-pentosas, -hexosas y -heptosas con al menos un grupo hidroxilo libre, en los que los grupos hidroxilo no libres están presentes en forma protegida, hidratos de carbono diméricos, oligoméricos o poliméricos que contienen al menos uno de los monosacáridos mencionados,

(b) alcoholes de azúcar monoméricos u oligoméricos o poliméricos, que pueden obtenerse mediante reducción de los grupos aldehído o ceto en las moléculas mencionadas en (a),

(c) monohidroxiácidos saturados monoméricos, oligoméricos o poliméricos, así como sus lactonas y lactidas, seleccionados de α-hidroxiácidos y ω-hidroxiácidos.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de un material de partida, que contiene al menos un silano de fórmula (I)



así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo

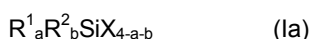


y/o del tipo



y/o en el que el material del baño presenta al menos un compuesto (I) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos del tipo (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, en la que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es igual o diferente y significa un resto orgánico no polimerizable de esta forma, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o es un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 0, 1, 2 o 3.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia)



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

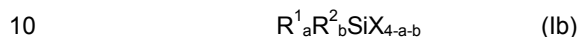


y/o del tipo



5 y/o presenta al menos un compuesto (Ia) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos de los tipos (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, en la que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 1 o 2 y a+b juntos son 2 o 3.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material del baño contiene un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de un material de partida, que contiene al menos un silano de fórmula (Ib)



así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo

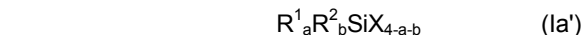


y/o del tipo



15 y/o en el que el material del baño contiene al menos un compuesto (Ib) todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos de los tipos (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, en la que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, que adicionalmente presenta una proporción biocompatible, biodegradable o biorresorbible, R² representa un resto orgánico no polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

20 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material del baño contiene al menos un compuesto orgánico puro con un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible, así como o un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia')



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo

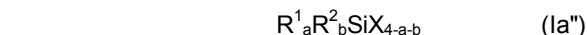


y/o del tipo



y/o presenta al menos un compuesto (Ia') todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos de los tipos (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, en la que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 1, 2 o 3, el índice b significa 0, 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

35 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material orgánicamente modificado contiene al menos un compuesto orgánico puro que presenta un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, así como un polisiloxano orgánicamente modificado que puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia'')



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



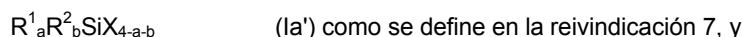
y/o del tipo



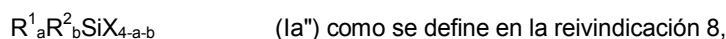
y/o al menos un compuesto (Ia'') todavía no hidrolíticamente condensado y dado el caso compuestos de los tipos (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, en la que R¹ es igual o diferente y representa un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica, R² es un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible o presenta uno tal, R³ representa un grupo alcoxi y X es -OH o un

resto hidrolíticamente condensable bajo condiciones de hidrólisis, el índice a significa 0, 1, 2 o 3, el índice b significa 1 o 2 y a+b juntos son 1, 2 o 3.

5 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material orgánicamente modificado contiene al menos un polisiloxano orgánicamente modificado que se obtuvo o puede obtenerse mediante hidrólisis y condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia')



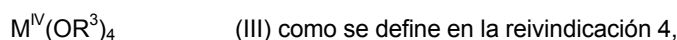
condensación al menos parcial de al menos un silano de fórmula (Ia'')



así como dado el caso adicionalmente al menos un compuesto del tipo

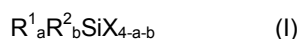


y/o del tipo



15 y/o al menos un compuesto (Ia') todavía no hidrolíticamente condensado como se define en la reivindicación 7 y al menos un compuesto (Ia'') todavía no hidrolíticamente condensado como se define en la reivindicación 8 y dado el caso compuestos de los tipos (II) y/o (III).

20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material orgánico u orgánicamente modificado comprende al menos un compuesto orgánico puro que presenta tanto un resto orgánico polimerizable por polimerización por dos fotones o multifotónica como un resto biocompatible, biodegradable o biorresorbible y el material del baño contiene además un organopolisiloxano que puede obtenerse exclusivamente o adicionalmente por condensación al menos parcialmente hidrolítica de al menos un silano de fórmula (I)



así como dado el caso adicionalmente de al menos un compuesto del tipo



y/o del tipo



y/o compuestos todavía no hidrolíticamente condensados (I) y dado el caso (II) y/o (III), en las que M se selecciona de boro, aluminio y un metal de transición, R^3 representa un grupo alcoxi, los restos e índices R^1 , R^2 , X y b son como se definen en la reivindicación 4 para la fórmula (I) o como en la reivindicación 5 para la fórmula (Ia) y el índice a es 0, 1, 2 o 3.

30 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 10, en el que R^1 en las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), (Ia'') o (Ib) es un doble enlace C=C no aromático, preferentemente un resto que contiene un doble enlace disponible para una adición de Michael y/o en el que X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, aciloxi o NR^3_2 con R^3 igual a hidrógeno o alquilo con 1 a 6, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono.

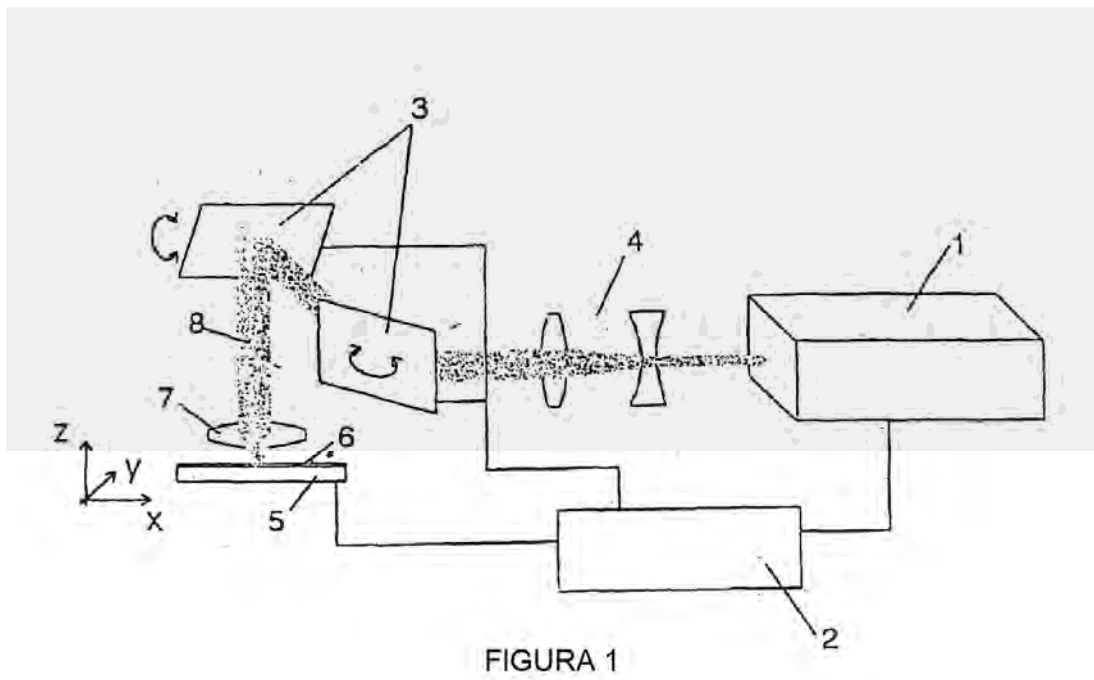
35 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** dentro del cuerpo moldeado se obtienen diferentes grados de reticulación, realizando la radiación con diferentes gradientes de intensidad, preferentemente reduciendo la intensidad y abriendo el foco.

40 13. Cuerpo moldeado tridimensional auto-portante y/o soportado por sustrato o estructura superficial tridimensional, generado con ayuda del procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, que presenta una estructura superficial espacial a la que al menos un componente biológico está presente unido, o en el que la estructura superficial espacial está configurada de forma que es adecuada para la unión de un componente biológico, seleccionándose el componente biológico en cada caso de células vegetales, animales y humanas, proteínas, enzimas, péptidos, aminoácidos, anticuerpos, fragmentos de ADN y ARN.

14. Uso de un cuerpo moldeado o de una estructura superficial según la reivindicación 13

- 45
- como matriz para un ensamblaje de matriz extracelular formada por células, y para estas mismas células,
 - para un ensamblaje de diferentes tipos de células o para órganos o componentes de órganos que se reproducen,
 - como matriz para células para la obtención de productos de secreción de estas células,
 - como cuerpo de apoyo para células que maduran en un tejido dañado o incompleto y/o en una matriz para éstas,

- como depósito que va a aplicarse sobre una superficie epitelial o una superficie de un ojo de un ser humano o de un animal o que va a implantarse para la liberación de principios activos, o
- como implante dado el caso parcialmente o completamente degradable para inserción en un cuerpo humano o animal.



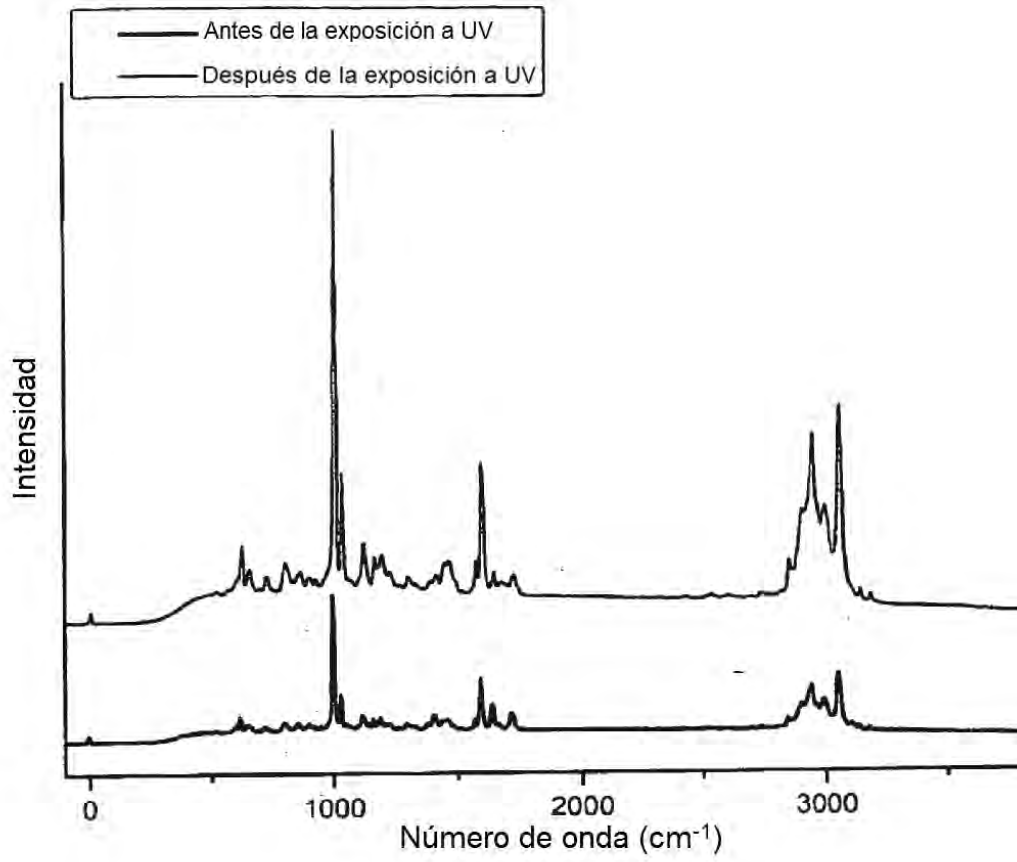


Figura 2

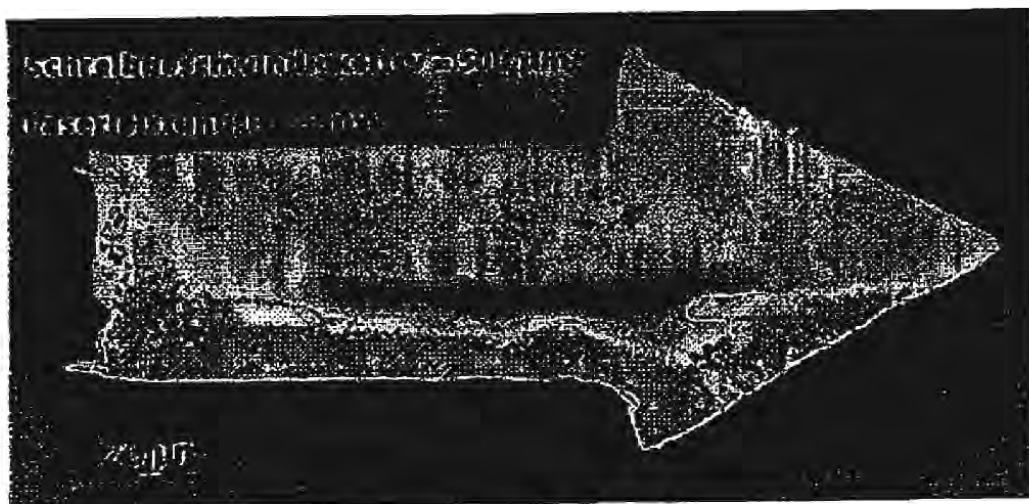


Figura 3

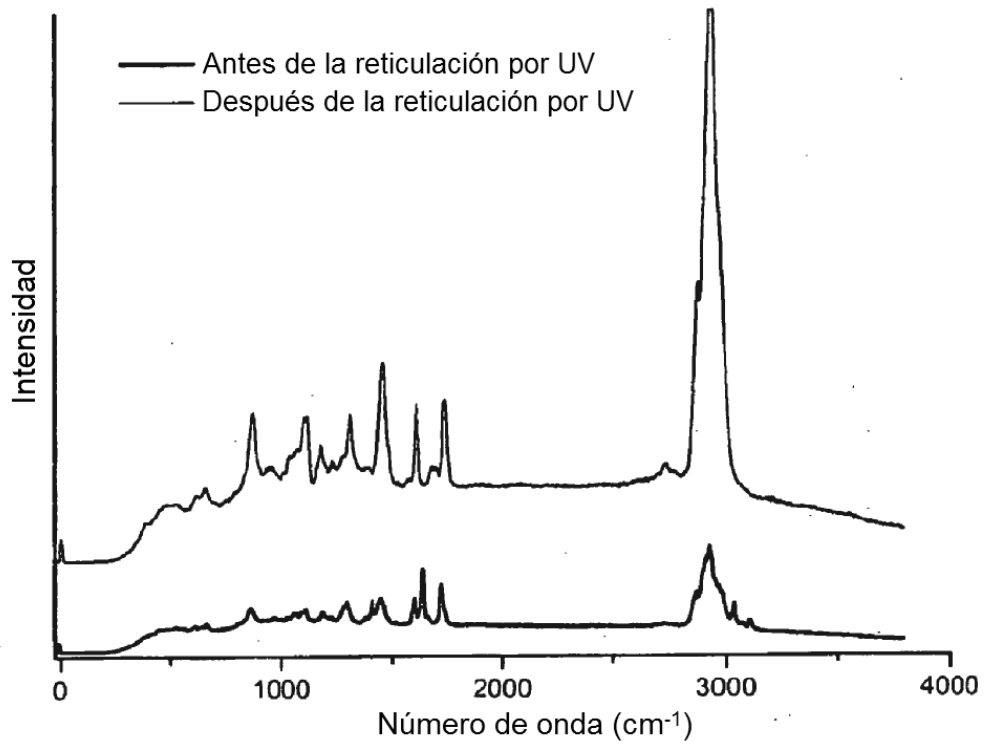


Figura 4

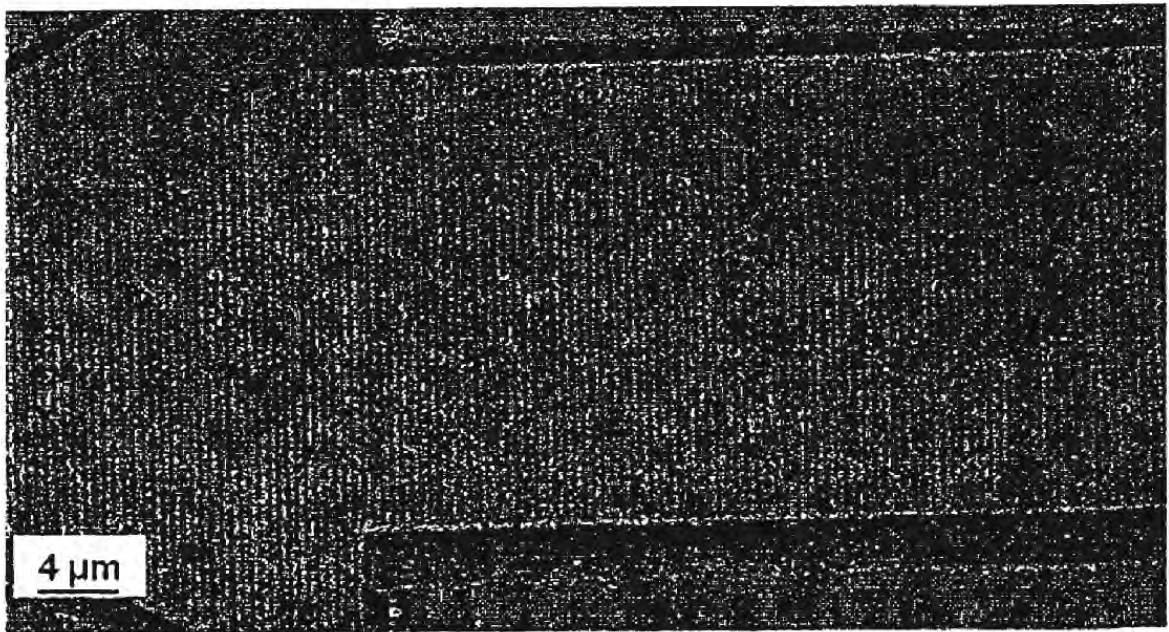


Figura 5

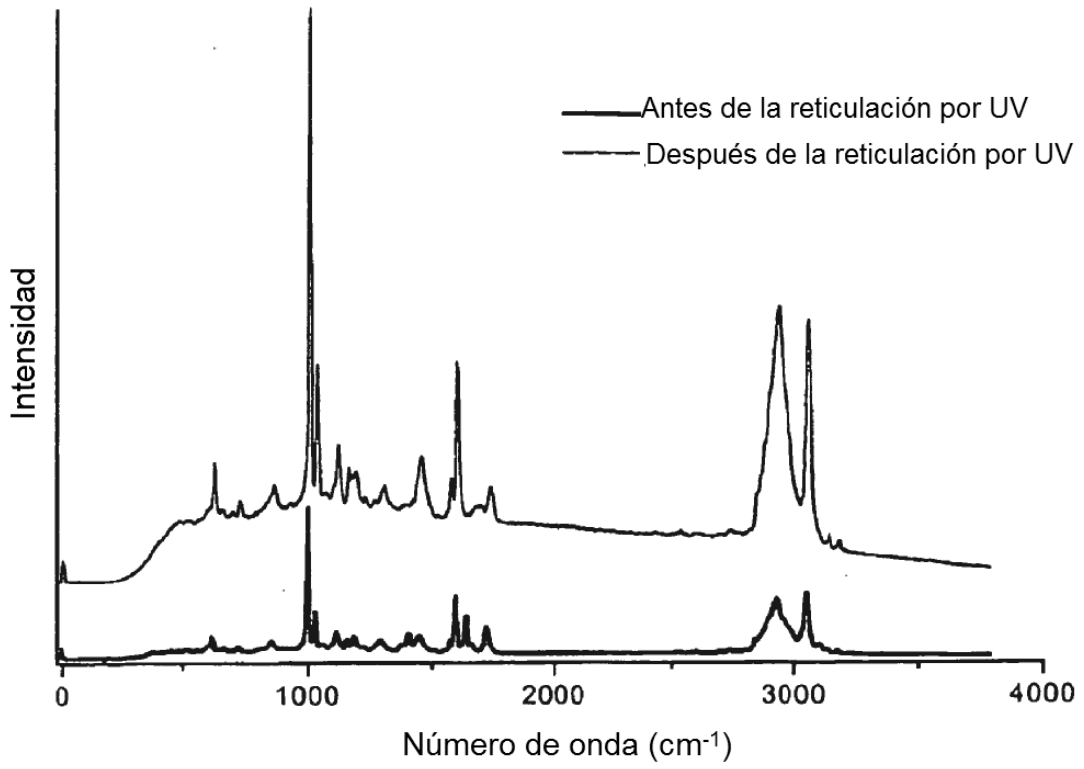


Figura 6

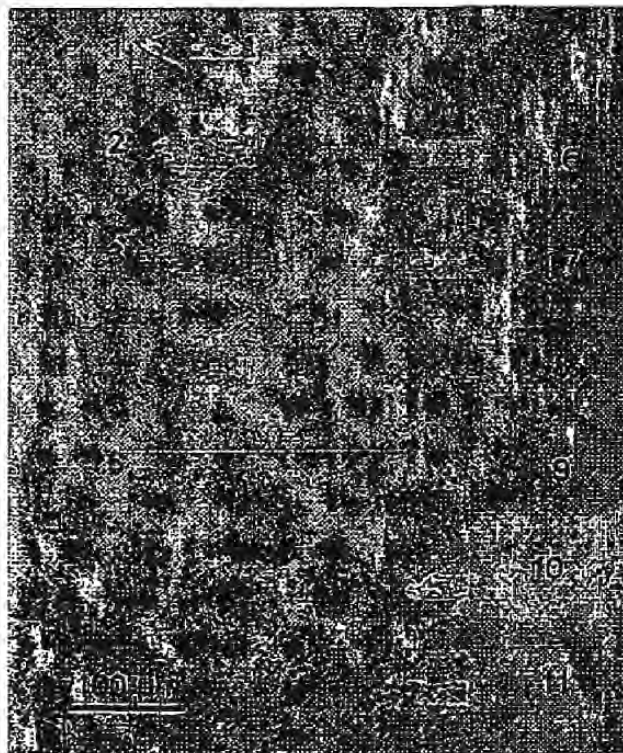


Figura 7

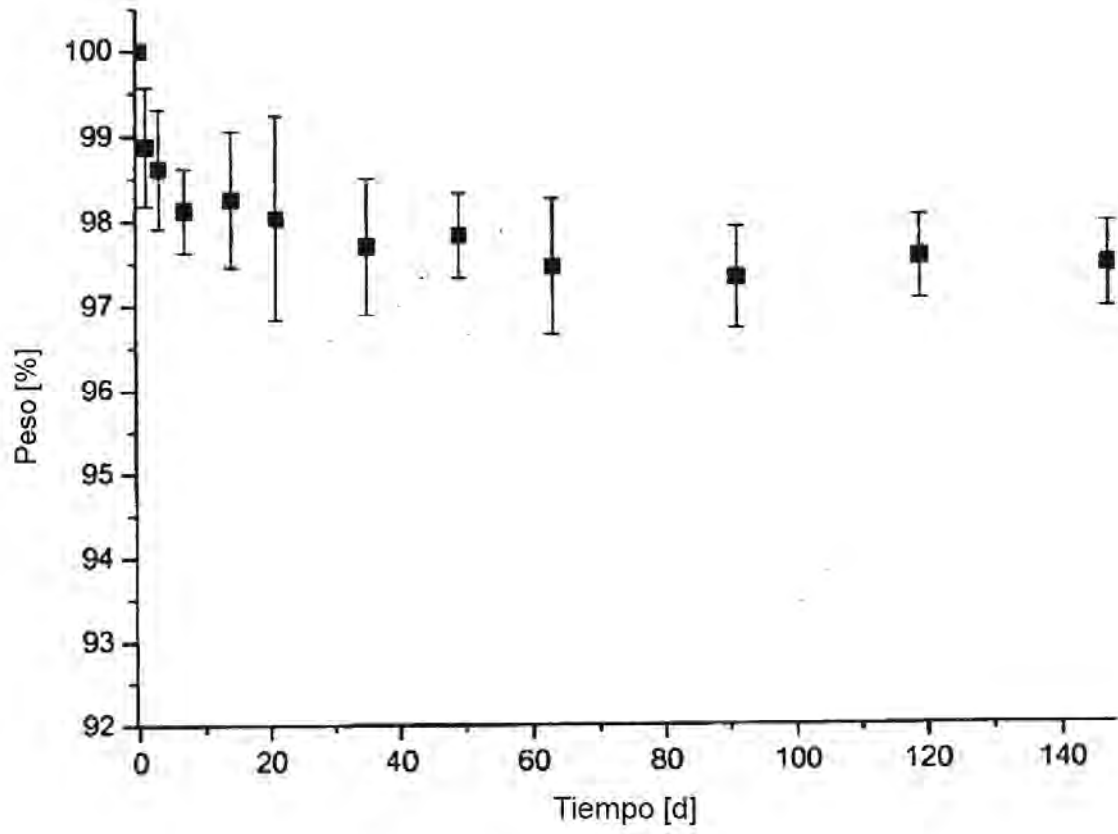


Figura 8

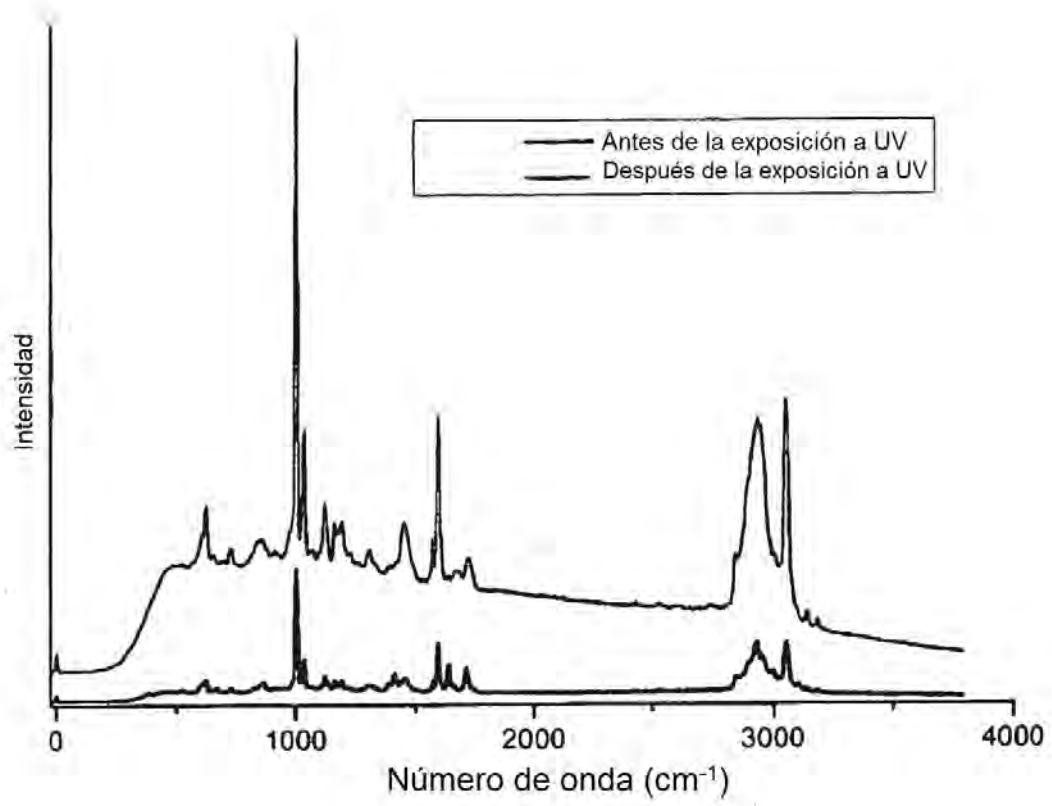


Figura 9

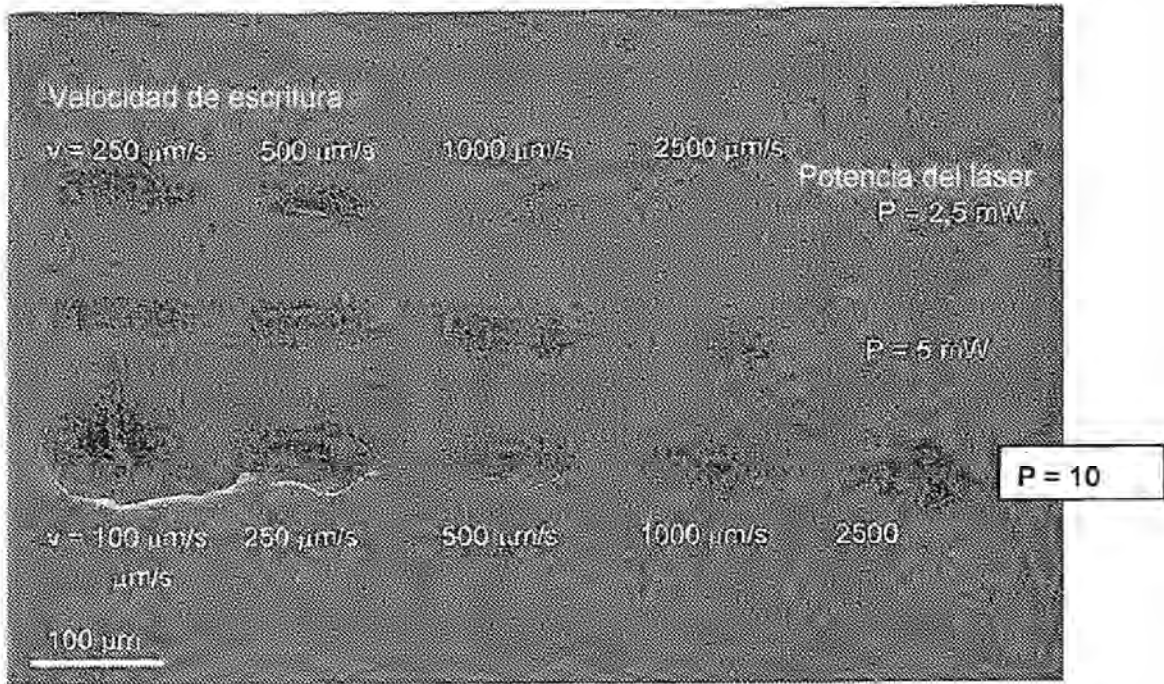


Figura 10

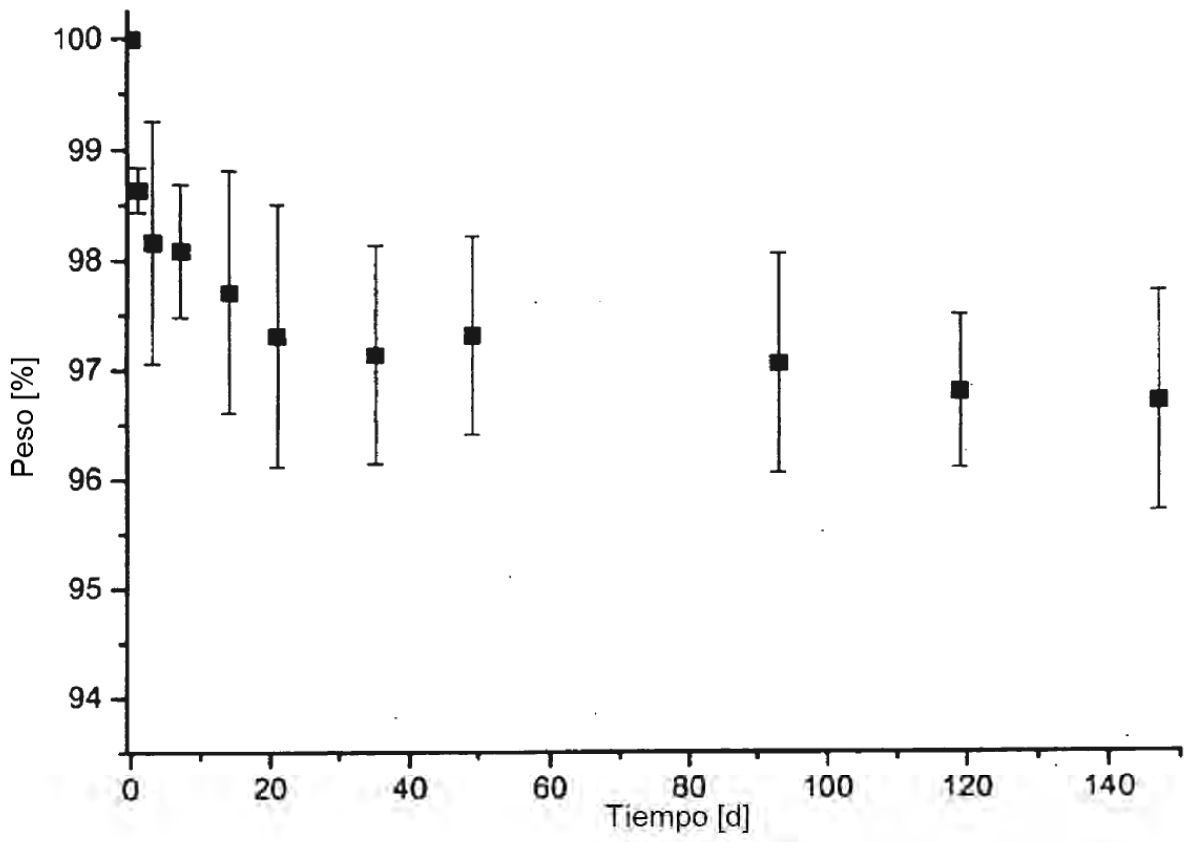


Figura 11

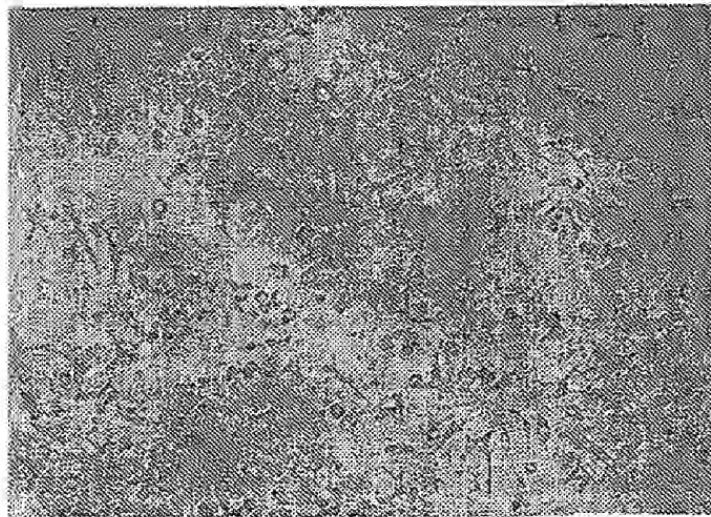


Figura 12

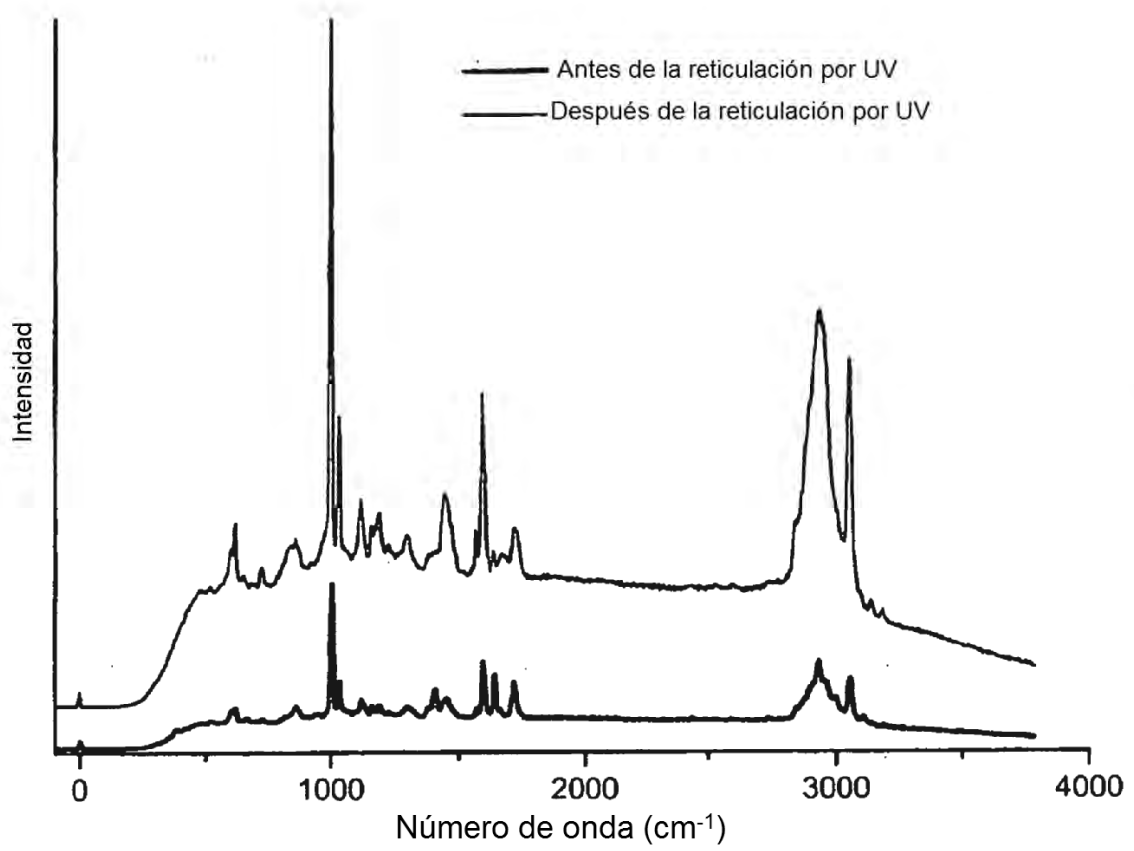


Figura 13

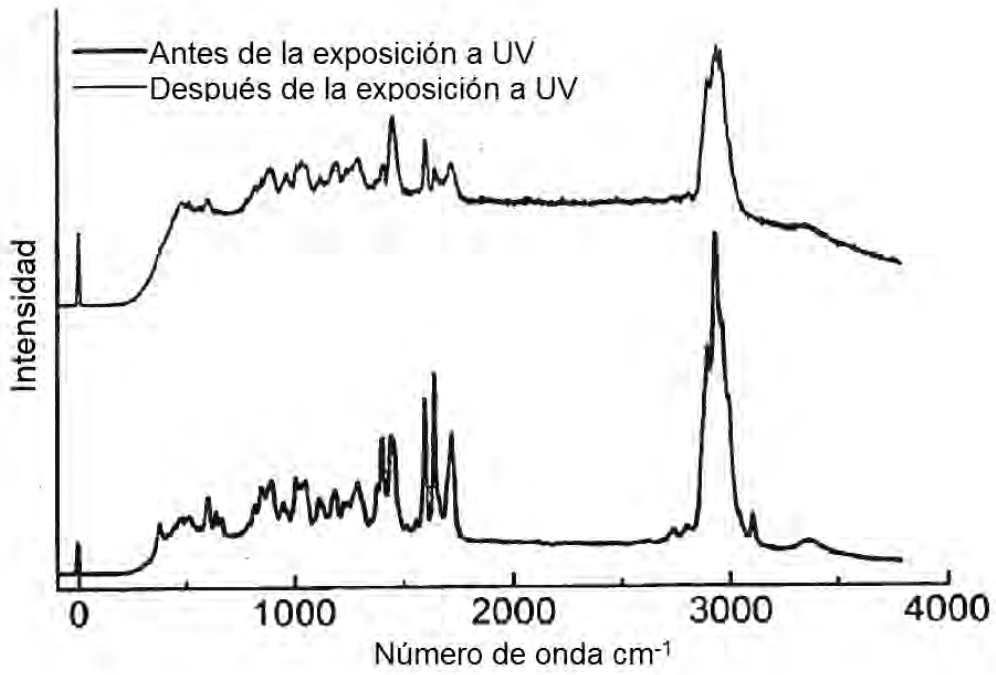


Figura 14

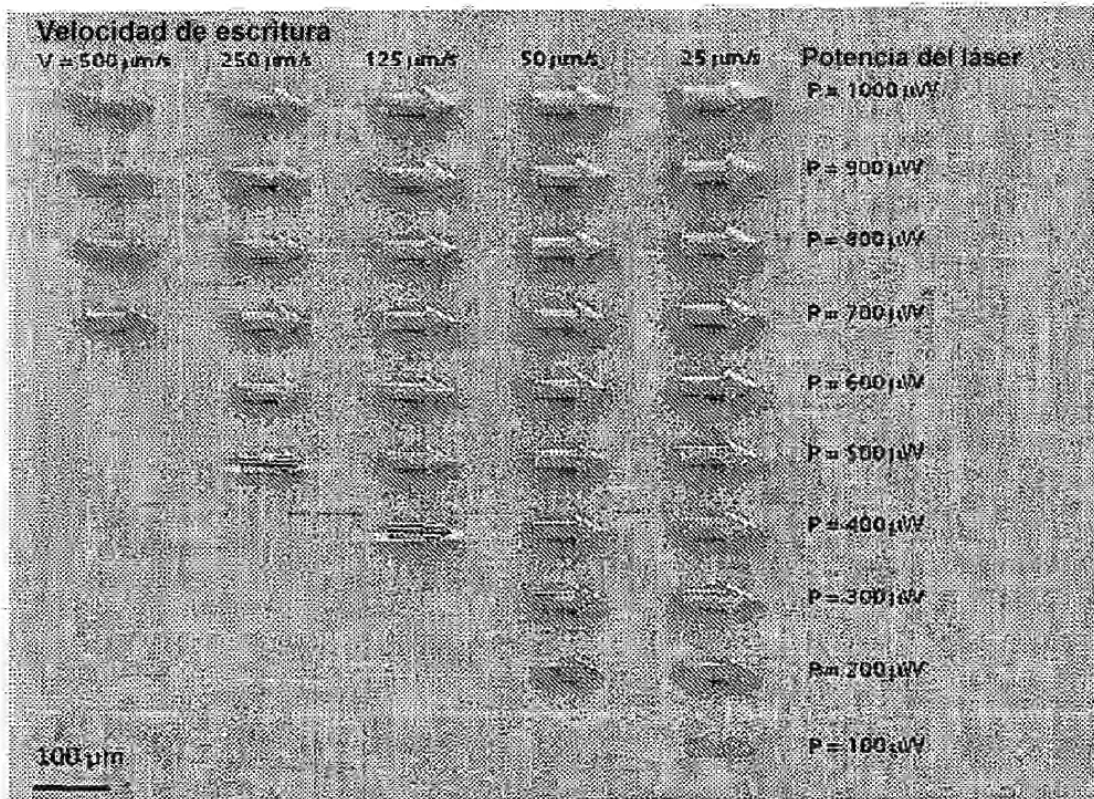


Figura 15

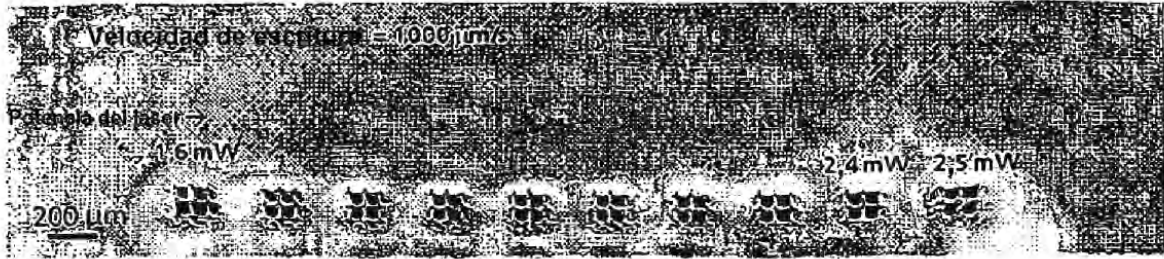


Figura 16

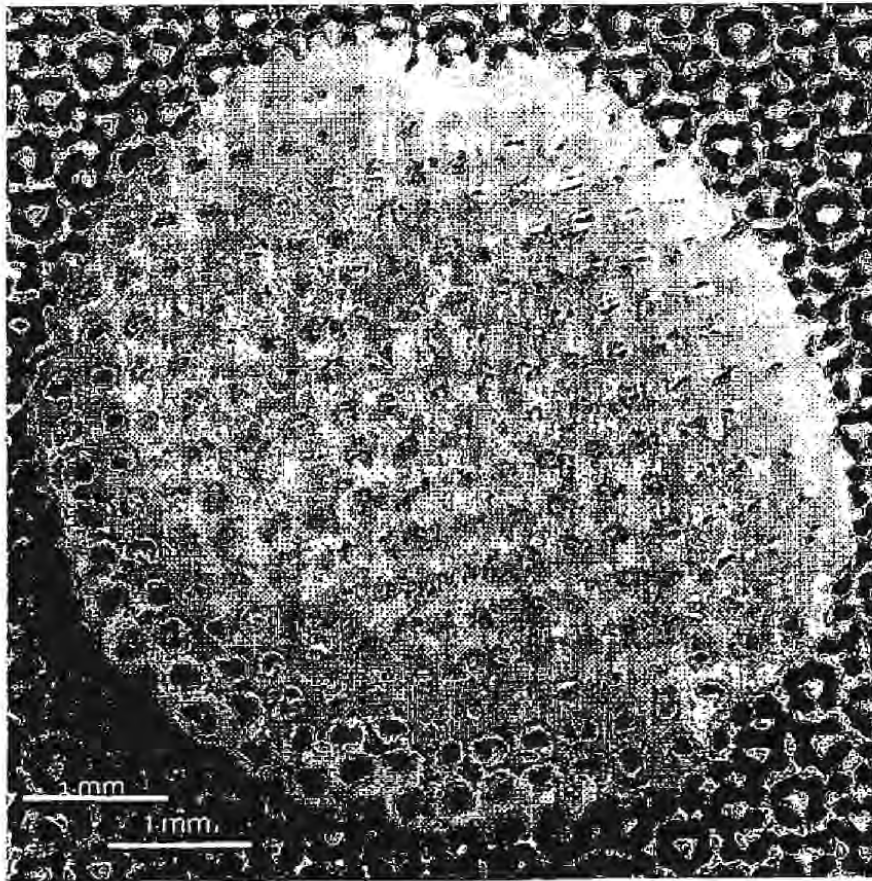


Figura 17

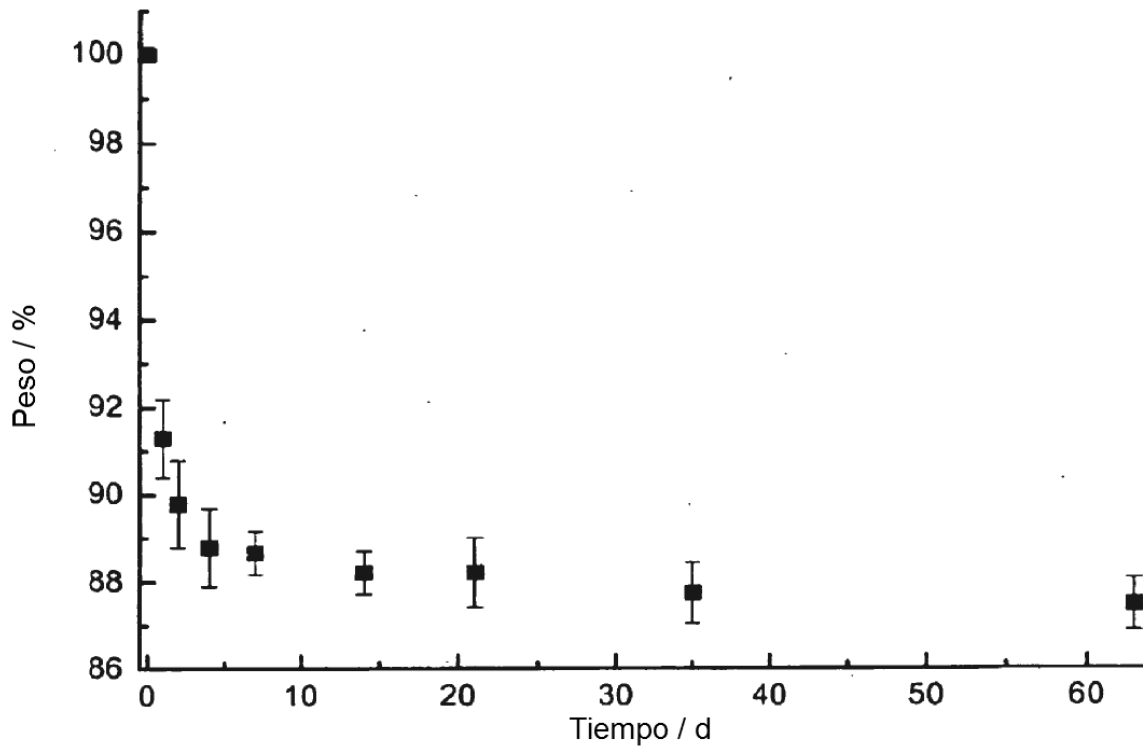


Figura 18

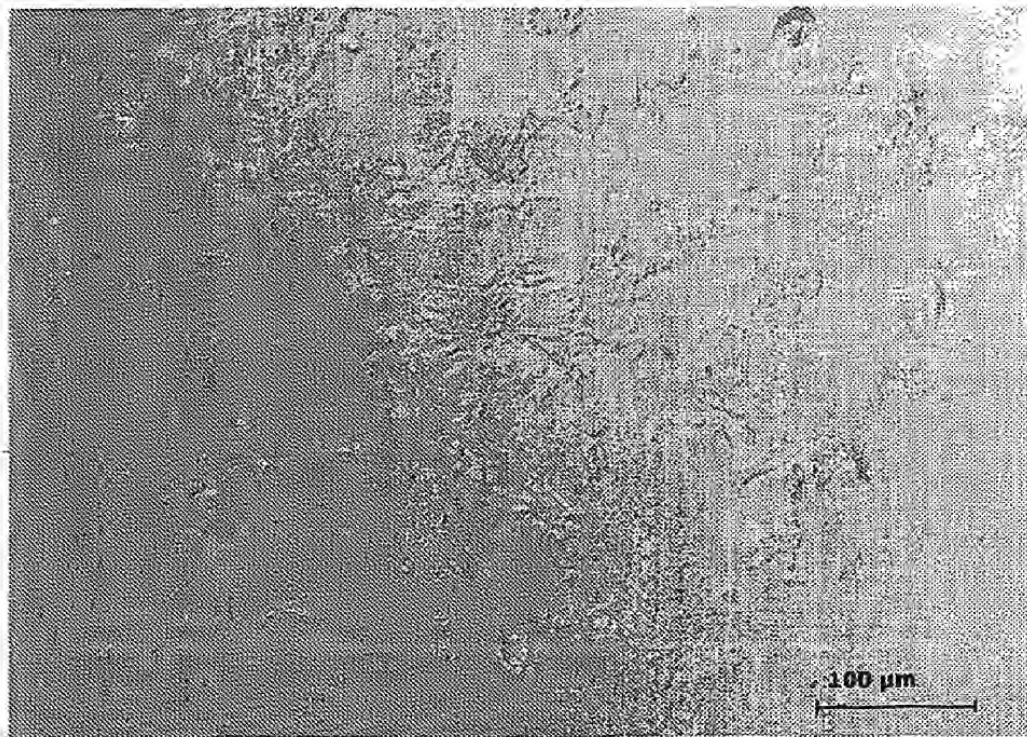


Figura 19