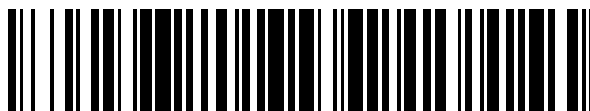


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 983**

51 Int. Cl.:

A61K 49/12 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010** **E 10193654 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016** **EP 2468305**

54 Título: **Uso de un polímero fluorado como agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) 19F en estado sólido, andamiaje que comprende dicho polímero y uso del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2016

73 Titular/es:

XELTIS B.V. (33.3%)
De Lismortel 31 R2.06
5612 AR Eindhoven, NL;
SUPRAPOLIX B.V. (33.3%) y
KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (33.3%)

72 Inventor/es:

BRIZARD, AURELIE;
PEETERS, EMIEL;
BROER, DIRK JAN;
LAMERICHS, RUDOLF MATHIAS JOHANNES
NICOLAAS;
JANSSEN, HENK;
SÖNTJENS, SERGE y
BOSMAN, ANTON WILLEM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 590 983 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

Uso de un polímero fluorado como agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F en estado sólido, andamiaje que comprende dicho polímero y uso del mismo

5 La presente invención se refiere al uso de un polímero fluorado como agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F en un objeto sólido. La presente invención se refiere además a un andamiaje adecuado para la ingeniería de tejidos, comprendiendo dicho andamiaje un componente estructural y un componente de formación de imágenes, siendo el componente de formación de imágenes al menos un polímero fluorado.

10 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F en estado sólido usando un agente de contraste que comprende un polímero fluorado.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la visualización *in vivo* de un objeto sólido o andamiaje, además de para un procedimiento para la monitorización *in vivo* de la degradación de un objeto sólido o andamiaje en el tiempo.

15 La presente invención puede aplicarse en el campo de la ingeniería de tejidos para monitorizar la remodelación post-implantación de los sustitutos de ingeniería de tejidos o para monitorizar *in vivo* la degradación de materiales o implantes de andamiaje tales como prótesis endovasculares o dispositivos que eluyen fármaco (es decir, un dispositivo que libera uno o más fármacos durante un periodo de tiempo).

20 Durante los años recientes, las mejoras continuas en nuestro cuidado sanitario han producido espectaculares cambios demográficos, por ejemplo, un aumento en la edad promedio de la población. Estos cambios demográficos están causando un aumento en la prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento. Muchas de estas enfermedades surgen de la pérdida o disfunción de tipos específicos de células en el cuerpo humano, conduciendo a tejidos y órganos permanentemente dañados.

25 Un campo de la medicina relativamente nuevo - desde principios de los años 90 - es el campo de la medicina regenerativa. La medicina regenerativa es el procedimiento de crear tejidos vivos y funcionales para reparar, sustituir o restaurar la estructura y función de tejido u órgano perdido debido a la edad, enfermedad, daño o defectos congénitos. Este campo de la medicina usa nuevos procedimientos que incluyen terapia de células (madre), desarrollo de dispositivos médicos e ingeniería de tejidos.

30 La técnica de la ingeniería de tejidos consiste en construir sustitutos (por ejemplo, sustitutos biológicos) para tejidos enfermos. La ingeniería de tejidos hace uso de andamiajes naturales o poliméricos que proporcionan soporte mecánico y promueven el re-crecimiento de células perdidas debido a traumatismo o enfermedad. Un andamiaje es una estructura temporal usada para soportar material (por ejemplo, tejido) durante la recuperación del mismo.

35 Un andamiaje de ingeniería de tejidos se implanta normalmente *in vivo* en el sitio en cuestión y se puebla lentamente con células, tanto capturando células progenitoras de la circulación como por el crecimiento hacia adentro de células de tejido sano vecino. Alternativamente, los andamiajes pueden sembrarse previamente *in vitro* con las células apropiadas antes de la implantación. En la mayoría de los casos, a medida que avanza la formación y la remodelación del tejido recientemente formado, la degradación del andamiaje debe tener lugar lentamente y estacionariamente, dejando atrás solo tejido sano nuevo. Con la degradación se indica la rotura del material en partes más pequeñas, por ejemplo, compuestos químicos y/o elementos que pueden eliminarse del cuerpo, por ejemplo, por medio de la excreción en orina. La degradación puede efectuarse por las condiciones en el cuerpo, 40 tales como la presencia de agua combinada con el uso de material degradable por agua para el andamiaje.

45 Con el fin de monitorizar cómo de rápido avanza la degradación *in vivo* de los andamiajes y con el fin de juzgar el éxito definitivo del procedimiento de ingeniería de tejidos, es esencial desarrollar materiales de andamiaje que sean visibles en técnicas de formación de imágenes clínicas relevantes, tales como, por ejemplo, tomografía computerizada (CT), formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) y/o sonografía de diagnóstico (o ultrasonografía) usando ultrasonidos para los fines de formación de imágenes.

Ya que tanto los propios andamiajes naturales como poliméricos proporcionan poco o ningún contraste en comparación con los tejidos de alrededor - debido a que están estrechamente relacionados en estructura y material - , se requieren marcas de formación de imágenes como agentes de contraste dentro de los andamiajes. Una marca de formación de imágenes es un marcador de identificación que puede unirse a un material que va a identificarse.

50 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una marca de formación de imágenes o agente de contraste que pueda usarse en objetos sólidos, por ejemplo, en andamiajes.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un objeto sólido, por ejemplo, un andamiaje que incluye un componente de formación de imágenes o agente de contraste que puede visualizarse en técnicas de formación de imágenes clínicas.

Uno o más de los objetivos anteriores se ha alcanzado por la presente invención.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que es posible usar IRM ^{19}F para objetos sólidos usando polímeros fluorados como agentes de contraste o marcas de formación de imágenes.

La presente invención se ilustra en más detalle en la siguiente descripción y con referencia a los dibujos, en los que:

- 5 La Figura 1 muestra la estructura química de dos polímeros fluorados (Polímero 1 y 2) según la presente invención;
 la Figura 2 es una representación esquemática de una red polimérica de una realización de la presente invención;
 la Figura 3 es una representación esquemática de una red polimérica de otra realización de la presente invención;
 10 la Figura 4(a) arriba es una fotografía del Polímero 1 en estado sólido y la Figura 4(a) abajo es un barrido de IRM ^{19}F del Polímero 1 en estado sólido; la Figura 4(b) muestra un estudio de RMN ^{19}F dependiente de la temperatura del Polímero 1 en estado sólido;
 la Figura 5(a) muestra un estudio de RMN ^{19}F dependiente de la temperatura del Polímero 2 en estado sólido; la
 15 Figura 5(b) es una imagen de IRM ^{19}F del Polímero 2 moldeado en una "V";
 la Figura 6 es una gráfica que representa la integración normalizada (referencia = TFA) de la señal de flúor como se mide con RMN ^{19}F con cantidades crecientes del Polímero 2 en estado sólido;
 la Figura 7 es una fotografía de microscopio óptico de fibras electrohiladas del Polímero 2;
 la Figura 8 es una representación esquemática de una red polimérica supramolecular de otra realización más de
 20 la presente invención;
 la Figura 9(a) muestra un ejemplo de la estructura química de un polímero supramolecular (Supra 1) según la invención; la Figura 9(b) es una imagen de IRM ^{19}F de Supra 1; la Figura 9(c) es una imagen de IRM ^{19}F del producto de co-extrusión de Supra 1 y un poliéter perfluorado (por ejemplo, un aceite de la serie Fomblin®).
 la Figura 10 es una representación esquemática de una red de otra realización más de la presente invención,
 25 concretamente una mezcla de polímeros (por ejemplo, Mezcla 1);
 la Figura 11 (a) es una fotografía de microscopio óptico de fibras electrohiladas de la Mezcla 1; la Figura 11 (b) es una imagen de IRM ^{19}F de la Mezcla 1.
 la Figura 12 es un diagrama de barras que muestra los ensayos de adhesión y proliferación de células de la vena safena ovina para varios polímeros según y no según la invención.

- 30 En la presente descripción y reivindicaciones adjuntas, se usan los siguientes términos, que se explican a continuación.

"Fluorado" significa un resto de hidrocarburo en el que algunos átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor en una cadena de carbono.

- 35 Un "polímero" pretende también incluir copolímero o polímero supramolecular, a menos que se establezca de otro modo.

- Un "polímero supramolecular" es un compuesto o un polímero, normalmente de masa molecular más baja, que presenta propiedades que no están comúnmente asociadas a tales compuestos o polímeros de masa molecular baja, pero que están comúnmente asociadas a polímeros de mayor masa molecular. Este efecto es debido al auto-ensamblaje de los compuestos o polímeros de masa molecular más baja, por ejemplo, debido al fuerte enlace de interacciones de hidrógeno. Como resultado del auto-ensamblaje, se logra una masa molecular virtual (mucho) mayor del material. Ejemplos de polímeros supramoleculares se han descrito en, por ejemplo, Science, 1997, 278, 1601.

"Perfluorado" significa un resto de hidrocarburo en el que esencialmente todos los átomos de hidrógeno se han sustituido con flúor en la cadena de carbono.

- 45 La "temperatura de transición vítrea", o Tg, es la temperatura a la que tiene lugar la transición del vidrio, que es el fenómeno dinámico que se produce entre dos estados distintos de materia (líquido y vidrio), cada uno con diferentes propiedades físicas. También puede describirse como la temperatura a la que la energía libre de Gibbs es tal que se supera la energía de activación para el movimiento cooperativo de 50 o así de elementos del polímero.

- La "calorimetría diferencial de barrido" (DSC) es una técnica termoanalítica en la que se mide la diferencia en la cantidad de calor requerida para aumentar la temperatura de una muestra y una muestra de referencia en función de la temperatura. La DSC puede usarse para evaluar la Tg de un material, y también puede usarse para evaluar las temperaturas de fusión o transiciones de fusión de materiales.

Un "agente de contraste" es una sustancia usada para potenciar el contraste de estructuras o fluidos dentro del cuerpo en la formación de imágenes médicas.

- 55 Un "andamiaje" es una estructura temporal usada para soportar material (por ejemplo, tejido) durante la formación y/o recuperación de dicho material.

Un “componente estructural” es la parte del andamiaje que está prevista para la provisión de propiedades estructurales.

Un “componente de formación de imágenes” es la parte del andamiaje que está prevista para la provisión de propiedades de imágenes.

- 5 Una “componente biológicamente activo” es la parte del andamiaje que está prevista para la provisión de actividad biológica.

Un “sustrato” es el material sobre el que tiene lugar el crecimiento de las células.

- 10 Un “objeto sólido” es un objeto que está en estado sólido y no en estado líquido o gaseoso. El objeto tiene preferentemente un volumen de al menos $0,01 \text{ mm}^3$, más preferentemente al menos 1 mm^3 , y lo más preferentemente al menos 10 mm^3 . El objeto según la presente invención puede o puede no tener orificios o espacios o puede o puede no ser hueco. El objeto según la presente invención puede o puede no ser de la misma sustancia completamente, es decir, puede contener uno o más materiales.

- 15 La presente invención permite la visualización de, por ejemplo, materiales de andamiaje en el estado sólido haciendo uso de polímeros fluorados, tales como copolímeros fluorados o polímeros supramoleculares fluorados, polímeros fluorados que también sirven de agente de contraste en IRM ^{19}F . La presencia de las unidades fluoradas presentes en (por ejemplo, incorporadas en) la matriz de polímero permite la monitorización *in vivo* de la integridad estructural, además del procedimiento de degradación de andamiajes de ingeniería de tejidos implantados en relación con el crecimiento y la remodelación del tejido recientemente formado resolviendo, por tanto, el problema de una necesidad clínica sin cumplir hasta la fecha.

- 20 El flúor-19, abreviado ^{19}F , es el isótopo más estable del flúor. Ningún otro isótopo del flúor existe en cantidades significativas. El flúor-19 es activo para RMN e IRM y se usa en espectroscopía de RMN flúor-19.

- 25 Los presentes inventores han encontrado que compuestos, oligómeros o polímeros fluorados son muy adecuados como agentes de contraste, ya que potencian la visibilidad de los andamiajes de ingeniería de tejidos en IRM ^{19}F . Los agentes de contraste fluorados se benefician de la ausencia de señal de fondo en el tejido - ya que no hay flúor nativo presente en los tejidos - y adicionalmente se benefician de una alta relación giromagnética que hace de la IRM ^{19}F una técnica muy sensible. La relación giromagnética surge del espín nuclear del núcleo de F y se define como la relación del magnetón nuclear con respecto a la constante de Planck reducida (siendo h barra o la constante de Dirac igual a la constante de Planck dividida entre 2π) que se multiplica por el factor g del núcleo.

- 30 La relación giromagnética de un núcleo es particularmente importante debido a la función que desempeña en la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM). Esta técnica de formación de imágenes se basa en el hecho de que los espines nucleares preceden en el campo magnético a una velocidad llamada la frecuencia de Larmor, que es el producto de la relación giromagnética por la intensidad del campo magnético.

- 35 La formación de imágenes por resonancia magnética es una técnica de formación de imágenes médica no invasiva frecuentemente usada en radiología para visualizar estructuras internas detalladas del cuerpo. La IRM proporciona un mayor contraste entre los diferentes tejidos blandos del cuerpo que la tomografía computerizada (CT), haciendo que la IRM sea especialmente útil en la formación de imágenes neurológicas, musculoesqueléticas, cardiovasculares y oncológicas.

- 40 La presente invención en una realización preferida pretende el uso de IRM ^{19}F en un cuerpo humano o animal, que se implanta con un objeto sólido según la presente invención. Con el fin de que la IRM flúor-19 funcione suficientemente, es importante que haya movilidad adecuada del polímero fluorado dentro del objeto sólido. El requisito de la movilidad del flúor se describe, por ejemplo, por K. L. Lanaey y col. (Journal of Polymer Science: Parte A, 2009, 47, 1023).

- 45 Los presentes inventores han encontrado que es posible preparar polímero fluorado que contiene materiales en el estado sólido en el que las partes del polímero fluorado del material tienen una cierta movilidad. Con el fin de que esta movilidad sea adecuada, es esencial que la temperatura de transición vítrea del polímero fluorado esté por debajo de $40 \text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente por debajo de la temperatura corporal, o incluso por debajo de $20 \text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente por debajo de $0 \text{ }^\circ\text{C}$, o incluso por debajo de $-40 \text{ }^\circ\text{C}$. Si la movilidad del flúor no es adecuada, la anisotropía sería el resultado, conduciendo a ensanchamiento del pico no deseable y a formación de imágenes no adecuada.

- 50 La temperatura normal del cuerpo humano, también conocida como normotermia o eutermia, es un concepto que depende del sitio en el cuerpo en el que se lleve a cabo la medición, de la hora del día y del nivel de actividad de la persona en cuestión. No hay un número único que represente una temperatura normal o sana para todas las personas bajo todas las circunstancias usando cualquier sitio de medición. Sin embargo, la temperatura corporal promedio comúnmente aceptada de un ser humano (cuando se toma internamente) es $37,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

55

La presente invención también es aplicable a su uso en animales, preferentemente mamíferos, tales como, por ejemplo, animales domésticos o ganado vacuno. La temperatura corporal de estos animales puede variar y será conocida por un experto en la materia.

Un límite inferior preferible de la temperatura de transición vítrea es $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente $-125\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 En una primera realización de la invención, los presentes inventores proponen el uso de polímeros fluorados y/o copolímeros fluorados, que se basan preferentemente en polímeros biocompatibles. En una segunda realización de la invención, los presentes inventores proponen el uso de polímeros supramoleculares fluorados (moléculas auto-ensambladas). Todos estos tipos de polímeros fluorados según la invención son adecuados para los andamiajes de ingeniería de tejidos.

10 Una ventaja de los polímeros fluorados según la primera y segunda realizaciones mencionadas anteriormente (es decir, los copolímeros y polímeros supramoleculares) es que la parte de flúor - es decir, la parte que actúa esencialmente como agente de contraste - es intrínsecamente parte del esqueleto de polímero, antes de la implantación de un objeto sólido preparado con este polímero fluorado. Esta propiedad hace más fácil seguir la degradación del objeto sólido en el tiempo, ya que la pérdida de la señal de IRM ^{19}F está directamente y cuantitativamente relacionada con la pérdida de material. Adicionalmente, la incorporación de unidades fluoradas directamente en el esqueleto de la cadena polimérica debería limitar la hidrofobia del material, y así favorecer la adhesión celular; que se desea cuando el polímero se usa en andamiajes adecuados para su uso como sustratos para el crecimiento celular.

15 Es otra ventaja de la presente invención que proporciona un agente de contraste que permite la monitorización *in vivo* cuantitativa de la degradación de los andamiajes en el tiempo.

Es otra ventaja de la presente invención que proporciona un agente de contraste que puede usarse en un cuerpo animal o humano, incluso durante un periodo prolongado de tiempo y tras la degradación del objeto sólido.

20 En una realización preferida, la cantidad de flúor (^{19}F) en el polímero fluorado es al menos del 5 % en peso, basado en la masa total de polímero. Esto significa que la masa combinada de todos los átomos en el polímero fluorado (incluyendo los átomos de flúor) se toma como el 100 % en peso y la masa de todos los átomos de flúor (número de átomos por 19 gramos/mol) se divide entre la masa total de todos los átomos en el polímero fluorado.

Esta cantidad mínima de flúor garantiza la visibilidad adecuada en IRM ^{19}F . Los presentes inventores han llevado a cabo experimentos que muestran que cuando se usa el 3 o 4 % en peso de flúor, el contraste de la imagen de IRM puede no ser no adecuado.

30 Más preferentemente, la cantidad de flúor en el polímero fluorado es al menos el 7 % en peso, incluso más preferentemente al menos el 9 % en peso, o al menos el 11 % en peso. Cuanto mayor sea la cantidad de flúor, mejor será el contraste y la relación de señal con respecto a ruido del experimento de IRM.

35 Si, sin embargo, la cantidad de flúor es demasiado alta en el polímero fluorado (tanto solo como según la primera y segunda realizaciones desveladas anteriormente) tal como superior al 50 % en peso o, por ejemplo, más del 60 % en peso o incluso más del 70 % en peso, el polímero fluorado podría llegar a ser menos biocompatible.

El polímero fluorado puede obtenerse a partir de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en (per)fluoroéteres, (per)fluoroésteres, (per)fluoro-(met)acrilatos, (per)fluoroalquilos, preferentemente (per)fluoroéteres.

40 El polímero fluorado puede ser un homopolímero o un copolímero de cualquiera de estos monómeros o un copolímero de uno o más de estos monómeros (per)fluorados en combinación con otros monómeros no fluorados, tales como al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en ésteres, éteres, alcoholes, lactonas, preferentemente caprolactonas o lactidas, carbonatos, amidas, ureas, uretanos y combinaciones de los mismos.

45 Por tanto, el polímero fluorado como se menciona en la presente invención puede ser un polímero (per)fluorado obtenido a partir de uno o más monómeros (per)fluorados. Además, el polímero fluorado puede ser un copolímero fluorado obtenido a partir de la copolimerización de al menos un monómero (per)fluorado y al menos un monómero no fluorado. La polimerización puede ser cualquier tipo de polimerización y el copolímero fluorado puede ser un copolímero alternante, un copolímero de bloque o un copolímero al azar. Además, el polímero fluorado puede ser un polímero supramolecular fluorado obtenido mediante las interacciones entre al menos un oligómero o polímero fluorado y al menos un oligómero o polímero no fluorado. Con oligómero se indica al menos 4 unidades de repetición.

50 El uso de los monómeros (per)fluorados mencionados anteriormente es ventajoso, ya que son biocompatibles y, por tanto, aplicables para su uso en un cuerpo humano o animal. En monómeros perfluorados, esencialmente todos los átomos de hidrocarbóno en la cadena de carbono se han sustituido con átomos de flúor. Esto garantiza la presencia de una cantidad adecuada de flúor en el polímero fluorado según se requiera para la formación de imágenes de RM aceptable.

En la invención reivindicada, el objeto sólido comprende además al menos un polímero no fluorado. El objeto sólido puede prepararse, por ejemplo, a partir de una mezcla de al menos un (co)polímero fluorado y al menos un polímero no fluorado. Esto hace posible obtener propiedades estructurales adecuadas, además de propiedades de imágenes adecuadas.

- 5 El polímero fluorado y/o el al menos un polímero no fluorado o los bloques fluorados y/o los bloques no fluorados del polímero fluorado están unidos juntos, por interacciones de enlace de hidrógeno. El polímero fluorado y/o el polímero no fluorado poseen unidades de enlace de hidrógeno, seleccionadas del grupo que consiste en uretano, amida, urea, particularmente bisurea, o unidades de ureidopirimidona, y combinaciones de las mismas.

- 10 En otra realización más, el polímero fluorado y el al menos un polímero no fluorado se combinan o mezclan juntos para formar dicho objeto sólido.

- Según lo anterior, los polímeros fluorados de la presente invención tienen componentes estructurales de manera que de hecho los objetos sólidos pueden prepararse a partir de estos polímeros fluorados. El comportamiento sólido de los polímeros fluorados puede ser debido a enlaces covalentes o no covalentes entre las cadenas de polímero (es decir, reticulaciones químicas o físicas, tales como particularmente interacciones físicas de enlace de hidrógeno), y/o puede ser debido a la presencia de polímeros no fluorados o bloques no fluorados que tienen un valor de Tg que supera 50 °C, preferentemente que supera 70 °C, más preferentemente que supera 90 °C, y/o puede ser debido a la presencia de polímeros no fluorados o bloques no fluorados que pueden tener transiciones de fusión que superan 20 °C, preferentemente que superan 30 °C, más preferentemente que superan 50 °C. En la invención reivindicada, el comportamiento sólido procede de las interacciones de enlace de hidrógeno entre las cadenas de polímero y/o de la presencia de transiciones de fusión en el polímero no fluorado o bloques.

- Se sabe que una variedad de compuestos, oligómeros o polímeros fluorados o perfluorados, tales como bromuro de perfluoro-octilo (PFOB) y poli-tetra-fluoro-eteno (PTFE, también conocido como Teflon), por ejemplo, son inertes y se considera que son materiales biocompatibles. Los presentes inventores han encontrado que los polímeros fluorados pueden incorporarse en objetos sólidos, tales como andamiajes, para la implantación en un cuerpo humano o animal para la ingeniería de tejidos, como agente de contraste. Esto permite seguir la degradación progresiva (es decir, que se produce estacionariamente) de dichos andamiajes o implantes, sin riesgo de toxicidad a largo plazo, producida por el agente de contraste. Así, esta presente invención se refiere al uso de polímeros fluorados como un material de andamiaje para la ingeniería de tejidos y como agente de contraste para IRM ¹⁹F.

- En la realización de la presente invención que usa copolímeros fluorados, estos copolímeros consisten, por una parte, en una repetición de unidades oligoméricas o poliméricas altamente fluoradas (o perfluoradas) (A), tales como unidades de (per)fluoroalquilo, (per)fluoroalquileno, (per)fluoroéster, (per)fluoroéter o (per)fluoro-poliéter. Estos copolímeros consisten, por otra parte, en una unidad polimérica (B) basada preferentemente en polímeros biocompatibles, tales como poliésteres, poliéteres, polialcoholes o poliuretano. Una unidad de perfluoroalquilo (A) puede, por ejemplo, ser $-(CF_2)_n-$ en la que n es al menos 4, preferentemente 5, más preferentemente 6 o 8. Una unidad de perfluoroéter (A) puede consistir en grupos $-(OCF_2)_n-$ y/o $-(OCF_2CF_2)_n-$ en los que n es al menos 5, más preferentemente al menos 10. La estructura general del polímero fluorado resultante puede ser, por ejemplo: $-(A-B)_n-$ o $-(A)_n(B)_m-$, en la que tanto n como m son números enteros. Por consiguiente, las unidades A y B pueden organizarse en un modo alternante, segmentado, de bloque o al azar, o en una combinación de los mismos, preferentemente en un modo al azar. Las conexiones entre las unidades A y B pueden elegirse libremente, y pueden implicar, por ejemplo, enlaces éter, uretano, amida y/o éster. El copolímero fluorado tiene preferentemente un módulo de Young que es al menos 0,1 MegaPascal (MPa), preferentemente al menos 1 MPa, lo más preferentemente al menos 5 MPa. En esta realización, el copolímero fluorado tiene preferentemente una masa molecular de al menos 2000 gramos/mol, más preferentemente al menos 4000 gramos/mol, incluso más preferentemente al menos 10.000 gramos/mol. La masa molecular del copolímero es preferentemente inferior a 100.000 gramos/mol, más preferentemente inferior a 60.000 gramos/mol, incluso más preferentemente inferior a 40.000 gramos/mol.

- La Figura 1 muestra la estructura química de dos polímeros fluorados según la presente invención, concretamente el Polímero 1 y el Polímero 2. El Polímero 1 es un copolímero de bloque de bloques de policaprolactona biocompatibles no fluorados y bloques perfluorados conectados por medio de espaciadores de urea que forman grupos de reticulación física. El Polímero 2 es un copolímero de bloque de bloques de policaprolactona biocompatibles no fluorados y bloques de poliéter fluorados conectados por medio de espaciadores de urea que forman grupos de reticulación física.

- La Figura 2 es una representación esquemática de una red polimérica formada por varias moléculas del Polímero 1 o el Polímero 2. La parte ondulada representa el segmento fluorado (es decir, los bloques (per)fluorados). La línea continua representa el segmento no fluorado (es decir, los bloques de policaprolactona). Los segmentos no fluorados y fluorados están conectados covalentemente como es evidente de la Figura 1. La combinación del triángulo y el elemento receptor en forma de corona representan los grupos de reticulación (es decir, enlaces de hidrógeno), cuya reticulación es opcional en el caso de copolímeros fluorados covalentemente conectados, tales como el Polímero 1 y el Polímero 2.

La Figura 3 muestra una estrategia alternativa para construir una red de polímero fluorado. En esta estrategia no hay enlace covalente entre los segmentos fluorados y no fluorados. La parte ondulada representa el segmento fluorado (es decir, los bloques (per)fluorados). La línea continua representa el segmento no fluorado (es decir, los bloques de policaprolactona). La combinación del triángulo y el elemento receptor en forma de corona representa los grupos de enlace reticulados (es decir, enlaces de hidrógeno). Esta estrategia se basa, por tanto, en la policaprolactona funcionalizada con bisurea que es capaz de unirse a restos fluorados (pequeños), debido a interacciones de enlace de hidrógeno. Las fibras poliméricas se funcionalizan así con marcas de ^{19}F .

Los copolímeros fluorados presentados y polímeros supramoleculares son la mayoría insolubles en agua y muestran propiedades mecánicas que proporcionan soporte estructural adecuado para el crecimiento celular *in vitro* o *in vivo*. En un objeto sólido formado a partir de estos copolímeros, los polímeros fluorados forman el componente de formación de imágenes y los polímeros no fluorados forman el componente estructural. Las propiedades mecánicas de estos polímeros fluorados pueden ajustarse por la presencia de los llamados grupos de "reticulación" que permiten interacciones intermoleculares mediante enlaces covalentes o mediante el establecimiento de unidades de enlace de hidrógeno, tales como, por ejemplo, unidades de amida, uretano, o urea. Estos grupos de reticulación también pueden usarse para la incorporación adicional de grupos biológicamente activos para promover la adhesión celular y la diferenciación celular en el andamiaje de ingeniería de tejidos.

La Figura 8 muestra un ejemplo no limitante de una estrategia alternativa para construir una red de polímero supramolecular fluorado, que comprende una pluralidad de oligómeros no fluorados (líneas continuas), cada uno de los cuales comprende al menos tres unidades de reticulación (mitad de los cuadrados) y una pluralidad de oligómeros fluorados (líneas onduladas), que comprenden cada una al menos dos unidades de reticulación (mitad de los cuadrados). Se obtiene una red polimérica supramolecular por interacciones fuertes entre las unidades de reticulación complementarias (mitad de los cuadrados) tal como, por ejemplo, unidades de ureidopirimidona o bis-urea.

En la realización de la presente invención en la que se usan polímeros supramoleculares, el polímero fluorado comprende unidades poliméricas altamente fluoradas (A), tales como poliéster fluorado, poli(met)acrilato fluorado, siliconas fluoradas o poliéter fluorado, por ejemplo, que comprenden normalmente al menos el 5 % en peso de átomos de flúor por unidad polimérica, unidades (A) que están funcionalizadas por al menos dos grupos químicos (es decir, unidades de reticulación) que permiten el auto-ensamblaje o reconocimiento (x). Grupos preferidos (x) son grupos α,ω -bis(ureido)alquilo, grupos α,ω -bis(ureido)arilo, o derivados de ureidopirimidona, tales como 2-ureido-6-alquilisocitosina y 2-ureido-5-(2-hidroxietyl)-6-alquilisocitosina. Preferentemente, (x) es un derivado de ureidopirimidona. La estructura general del polímero supramolecular puede ser, por ejemplo: ...x-A-x...x-A-x...x-A-x...x-A-x..., en la que ... representa un grupo de reticulación física. Dicho polímero supramolecular fluorado tiene un módulo de Young que es al menos 0,1 megaPascal (MPa), preferentemente al menos 1 MPa, lo más preferentemente al menos 5 MPa. En esta realización de la invención, las unidades poliméricas (A) tienen preferentemente una masa molecular de entre 600 y 10.000 gramos/mol, más preferentemente de entre 1500 y 6000 gramos/mol, incluso más preferentemente de entre 2000 y 4500 gramos/mol.

En otra realización más, el copolímero supramolecular fluorado comprende un primer polímero supramolecular fluorado que comprende unidades de al menos un polímero fluorado u oligómero (A) y al menos dos grupos químicos (x) que permiten el auto-ensamblaje o reconocimiento y un segundo polímero supramolecular no fluorado que comprende unidades de al menos un polímero no fluorado u oligómero (Y) y al menos dos grupos químicos (x) que permiten el auto-ensamblaje o reconocimiento. Preferentemente, el segundo polímero no fluorado comprende al menos tres grupos químicos (x), más preferentemente cuatro. En una realización preferida de la presente invención, el polímero (Y) tiene una masa molecular de entre 1250 y 40.000 gramos/mol, más preferentemente de entre 2000 y 20.000 gramos/mol, incluso más preferentemente de entre 3000 y 15.000 gramos/mol.

Este tipo de polímero fluorado es principalmente insoluble en agua y muestra propiedades mecánicas que pueden ser fácilmente ajustadas mezclando estos tipos de polímeros fluorados con polímeros (no) fluorados supramoleculares similares a diversas relaciones (por ejemplo, un polímero supramolecular x-Y-x en la que Y no está fluorado). La estructura general de un copolímero supramolecular tal pueden ser, por ejemplo: ...x-A-x...x-Y-x...x-A-x...x-Y-x...

También se desarrollaron y probaron polímeros supramoleculares basados en bloques fluorados modificados con funciones químicas capaces de auto-ensamblaje (Figuras 8 y 9). La estructura general de tales materiales se representa en la Figura 9. Las moléculas fluoradas pueden mezclarse con moléculas no fluoradas para ajustar las propiedades mecánicas y de adhesión a células. Tanto los materiales fluorados como no fluorados están funcionalizados con restos de ureidopirimidinona de enlace de hidrógeno cuádruple (los llamados UPy), en los que estos restos se auto-ensamblan y, por tanto, dan lugar a un aumento en la masa molecular virtual de los polímeros supramoleculares. Los materiales que presentan un diverso intervalo de propiedades mecánicas y biológicas pueden obtenerse, usando un enfoque modular, simplemente mezclando diferentes relaciones de estos materiales funcionalizados con UPy. La Figura 9c ilustra que los polímeros supramoleculares, a modo de la presencia de los bloques fluorados, pueden plastificarse con aceites fluorados tales como, por ejemplo, con (per)fluoroalcanos o (per)fluoro-poliéteres. Esta estrategia plastificante produce otro aumento del contraste, y también puede aplicarse a los copolímeros fluorados previamente presentados (por ejemplo, aquellos presentados en las Figuras 2 y 3,

particularmente materiales del tipo de Polímero 2).

En otra realización más de la presente invención, el objeto sólido comprende una mezcla de un polímero fluorado con un polímero no fluorado, en que el polímero fluorado tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de la temperatura corporal, o incluso por debajo de 20 °C, o incluso por debajo de 0 °C, lo más preferentemente por debajo de -40 °C. Esto se representa esquemáticamente en la Figura 10, que muestra una red de polímero fluorado, que comprende una pluralidad de polímeros no fluorados (líneas continuas) y una pluralidad de polímeros fluorados (líneas onduladas), polímeros que se mezclan juntos. Las partes no fluoradas pueden basarse, por ejemplo, en poliésteres alifáticos de alta masa molecular, policarbonatos y poli(ortoésteres), tales como poli(caprolactona), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico-co-láctico) y copoliésteres de los mismos, y poli(carbonato de trimetileno). De otro modo, los polímeros no fluorados pueden ser (co)-poliésteres, (co)-policarbonatos, poliésteres supramoleculares o policarbonatos supramoleculares que comprenden unidades de ureidopirimidona, urea y/o bisurea, en las que los polímeros supramoleculares tienen preferentemente una masa molecular más baja. En esta realización, los polímeros fluorados tienen preferentemente una masa de aproximadamente 600 a aproximadamente 15.000 gramos/mol, más preferentemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4500 gramos/mol. Preferentemente, el polímero fluorado está seleccionado del grupo que consiste en perfluoroalcanos, perfluoroarenos y perfluoropoliéteres (PFPE). Los PFPE se conocen en la técnica y preferentemente comprenden unidades monoméricas seleccionadas de $-\text{OCF}_2-$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2-$, $-\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)-$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2-$ y/o $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2-$. Ejemplos comercialmente disponibles de tales PFPE son Galden® D02 TS, serie HC de Fomblin®, Fomblin® HV 25/9, serie Y de Fomblin®, serie W de Fomblin®, serie Z de Fomblin®, serie 143 de Krytox® y serie S de Demnum®. Lo más preferentemente, el polímero fluorado es un perfluoropoliéter. Por consiguiente, en esta realización específica, el polímero fluorado puede tener altos contenidos de flúor que pueden superar el 50 % en peso o incluso el 60 % en peso.

La masa molecular del componente no fluorado en la mezcla está entre 2000 y 200.000 gramos/mol, preferentemente entre 40.000 y 150.000 gramos/mol, más preferentemente entre 60.000 y 100.000 gramos/mol.

Estas mezclas de polímeros fluorados y no fluorados son principalmente insolubles en agua y muestran propiedades mecánicas que proporcionan soporte estructural adecuado para el crecimiento celular *in vitro* o *in vivo*. En un objeto sólido formado a partir de una mezcla de polímeros tal, los polímeros fluorados forman el componente de formación de imágenes y los polímeros no fluorados forman el componente estructural.

La presente invención se refiere además a un objeto sólido que comprende un componente estructural y un componente de formación de imágenes, en el que el componente de formación de imágenes es al menos un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g), preferentemente determinada por calorimetría diferencial de barrido, de por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C. El objeto sólido es, por ejemplo, un andamiaje adecuado para la ingeniería de tejidos. El componente de formación de imágenes comprende al menos un polímero fluorado según la presente invención como se ha desvelado anteriormente. Todas las realizaciones ya descritas anteriormente también se aplican al objeto sólido.

El compuesto, oligómero o polímero fluorado podrían actuar tanto de componente de formación de imágenes como de componente estructural, es decir, el componente de formación de imágenes puede proporcionar alguna o todas de las propiedades estructurales que se desean. Sin embargo, al menos un polímero no fluorado está presente en el objeto sólido como componente estructural, además del al menos un polímero fluorado como el componente de formación de imágenes, en la invención como se reivindica.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un andamiaje en que el componente estructural está seleccionado del grupo que consiste en un polímero, un copolímero covalentemente o no covalentemente unido, y una o más mezclas o combinaciones de los mismos.

En otra realización más, el componente estructural del objeto sólido o el objeto sólido total se obtiene por medio de colada en disolvente, recubrimiento por inmersión, liofilización, colada por precipitación, recubrimiento por pulverización, pintura, recubrimiento con rodillo, espumación, hilado con disolvente, hilado en húmedo, (crio)electrohilado, impresión por micro-contacto, impresión por chorro de tinta, técnicas de lixiviación de partículas, técnicas de separación en fases o procedimientos de emulsión. Preferentemente, el componente estructural del objeto sólido o el objeto sólido total se obtiene por medio de electrohilado. El electrohilado usa una carga eléctrica para extraer fibras muy finas de un líquido en el que el polímero o polímeros se han disuelto. Las fibras pueden, por ejemplo, estar en una escala de micrómetros o nanómetros.

En otra realización más, el componente estructural del objeto sólido o el objeto sólido total se obtienen por medio de extrusión, extrusión reactiva, micro-extrusión, modelado de deposición fundida, moldeo, laminación, soplado de películas, moldeo por reacción-inyección (RIM), técnicas de hilado, prototipado rápido o por curado térmico o fotocurado de un recubrimiento.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un objeto sólido o andamiaje en el que el módulo de Young del componente estructural es al menos 0,1 megaPascal (MPa), preferentemente al menos 1 MPa, lo más

preferentemente al menos 5 MPa. Esto permite la fabricación de objetos sólidos o andamiajes que son de resistencia adecuada, que se requiere para que el objeto sólido o andamiaje realice sus funciones deseadas. El módulo de Young o el módulo a la tracción es una medida de la rigidez de un material elástico isotrópico.

5 En otra realización más, la presente invención se refiere a un polímero fluorado que tiene un módulo de Young que es al menos 0,1 MegaPascal (MPa), preferentemente al menos 1 MPa, más preferentemente al menos 5 MPa. Esto permite la fabricación de objetos sólidos o andamiajes que son de resistencia adecuada para realizar su función deseada. El módulo de Young o módulo a la tracción es una medida de la rigidez de un material elástico isotrópico.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un objeto sólido o andamiaje en el que:

- 10 - el componente estructural está presente en una cantidad del 0 al 99 % en peso, preferentemente 75 al 95 % en peso, más preferentemente 80 % en peso al 92 % en peso basado en la masa total del andamiaje,
- el componente de formación de imágenes está presente en una cantidad del 1 al 100 % en peso, preferentemente 2 al 25 % en peso, más preferentemente 4 al 20 % en peso, basado en la masa total del andamiaje,
- 15 - un componente biológicamente activo está opcionalmente presente en una cantidad del 0 al 50 % en peso, preferentemente 0,1 al 10 % en peso, basado en la masa total del andamiaje.

La presente invención se refiere además al uso de un andamiaje como se ha descrito anteriormente como sustrato para el crecimiento de un elemento seleccionado del grupo de un tejido, una válvula del corazón, un parche del corazón, uno o más vasos sanguíneos o una conexión de los mismos, o como una guía nerviosa, prótesis o implante.

20 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F en estado sólido usando un agente de contraste que comprende un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C. La Tg se mide preferentemente por DSC. Todas las realizaciones desveladas anteriormente para el uso también son aplicables con
25 relación a este procedimiento.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la visualización *in vivo* de un objeto sólido o andamiaje según la presente invención, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- * proporcionar un objeto sólido o andamiaje según la presente invención;
- * insertar quirúrgicamente dicho objeto sólido o andamiaje dentro de un cuerpo humano o animal;
- 30 * visualizar dicho objeto sólido o andamiaje usando formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F.

Todas las realizaciones desveladas anteriormente para el uso también son aplicables con relación a este procedimiento. Así, este procedimiento se refiere a la visualización *in vivo* en tiempo real de un objeto sólido o andamiaje según la presente invención.

35 Esto puede usarse, por ejemplo, cuando un objeto sólido se inserta en un cuerpo y la localización precisa después de la implantación va a confirmarse con el fin de asegurar que el objeto sólido esté presente en la localización prevista.

40 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la monitorización *in vivo* de la degradación de un objeto sólido o andamiaje en el tiempo, en que el objeto sólido o andamiaje se usa según la presente invención y en el que la degradación se monitoriza en el tiempo usando formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F y espectroscopia de resonancia magnética (MRS) ¹⁹F para visualizar el objeto sólido o andamiaje y en el que la cantidad de degradación del objeto sólido o andamiaje se determina basándose en la disminución en la visibilidad de la cantidad de ¹⁹F.

45 Esto puede usarse, por ejemplo, cuando un objeto sólido o andamiaje se inserta en un cuerpo y se desea que este objeto sólido o andamiaje se degrade en el tiempo y su sitio sea tomado por células del cuerpo recién crecidas. En ese caso, no solo la localización precisa después de la implantación puede confirmarse, sino también que la degradación puede monitorizarse completamente hasta que ya no haya ningún polímero fluorado visible, es decir, cuando la degradación ha progresado a un grado tal que esté por debajo del límite de visibilidad, es decir, hasta que el objeto sólido se haya degradado casi o completamente.

50 Cuando los polímeros fluorados, los objetos sólidos o andamiajes según la presente invención se degradan *in vivo*, los productos de degradación son no tóxicos, y son metabolizados o eliminados por el cuerpo por el procedimiento conocido para un experto en la materia.

55 El producto y uso según la presente invención como se desvela en las reivindicaciones adjuntas se refiere al campo de formación de imágenes *in vivo* de las construcciones de ingeniería de tejidos. Los inventores proponen el uso de polímeros, copolímeros o polímeros supramoleculares fluorados como marcas de formación de imágenes

adecuadas para andamiajes de ingeniería de tejidos. Como se ha mencionado anteriormente, la estrategia de los presentes inventores se basa en el desarrollo de materiales que contienen unidades de flúor que tienen una alta movilidad, mientras que las unidades de flúor están en el estado sólido. Esto se logra por los polímeros fluorados que tienen una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40, y por la definición del polímero no fluorado en la reivindicación 1, para la invención como se reivindica. La Tg se determina preferentemente por calorimetría diferencial de barrido. Este valor máximo para la temperatura de transición vítrea permite materiales que tienen transiciones de fase de baja temperatura para las unidades de flúor y con unidades de flúor que tienen flexibilidad y movilidad adecuadas, por ejemplo, debido a la existencia de enlaces no covalentes en el caso de polímeros supramoleculares. Esto permite la medición de estos polímeros fluorados a temperatura corporal.

Las ventajas de la presente invención son que permiten un procedimiento cuantitativo, que no hay señal de fondo de flúor que vaya a encontrarse en el cuerpo, y así ningún artefacto procedente de otros tejidos. Otra ventaja es que la formación de imágenes en el estado sólido es posible y que no hay necesidad de inyección de un agente de contraste, ya que el último es intrínsecamente parte del andamiaje. Además, hay una buena capacidad de procesamiento de los materiales. En comparación con CT u formación de imágenes por ultrasonidos, la IRM tiene una resolución muy buena y es en particular adecuada para la visualización de tejidos. Esta solución, usando IRM ¹⁹F, ofrece la ventaja del uso de agentes de contraste, que los presentes inventores creen que son menos tóxicos a la larga en comparación con los agentes comúnmente usados para IRM ¹H.

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención es aplicable en el campo de la ingeniería de tejidos para monitorizar tras la remodelación post-implantación las construcciones de ingeniería de tejidos y degradación *in vivo* de materiales de andamiaje en relación con el crecimiento y remodelación de tejido recientemente formado. Los polímeros y mezclas de polímeros descritos en la presente memoria descriptiva pueden procesarse fácilmente en una malla fibrilar que permite la fabricación de andamiajes para aplicaciones tales como válvulas del corazón artificiales o injertos vasculares, pero no se limitan a éstos (también podrían ser todos los tipos de andamiajes usados para otros órganos/dispositivos/objetivos). La monitorización puede realizarse con escáneres de IRM clínicos equipados con las bobinas y software necesarios para IRM ¹⁹F.

La presente invención se dilucidará a continuación usando los siguientes ejemplos.

Ejemplos

En los ejemplos de la presente invención, se han preparado polímeros que contienen unidades alternantes de tanto un alquileo fluorado, por ejemplo (CF₂)₆, (Polímero 1) como un poliéter fluorado, por ejemplo, de la clase de los perfluoropoliéteres comercialmente disponibles comercializados bajo el nombre comercial de Fomblin® (Polímero 2), por un lado, y segmentos basados en policaprolactona, por otro lado. Para garantizar las buenas propiedades mecánicas, se incorporaron unidades de urea en la cadena de polímero, unidades de urea que pueden conducir a enlaces de hidrógeno intermoleculares de reticulación (es decir, reticulación física).

El contenido de flúor en los polímeros fluorados investigados fue de aproximadamente el 9 % en peso para tanto el Polímero 1 como el Polímero 2, como se basa en la masa total de los copolímeros respectivos. El contenido de flúor puede calcularse teniendo en cuenta la cantidad de reactivos que se han usado para preparar los materiales, y estos contenidos de flúor calculados se han dado en estos ejemplos. Alternativamente, los contenidos fluorados pueden determinarse experimentalmente en un ensayo de RMN ¹⁹F usando un patrón interno que contiene átomos de flúor (por ejemplo, HFIP). Los inventores han encontrado que estos tipos de ensayos proporcionan valores comparables, si no algo mayores, que aquellos que han sido calculados.

La Figura 1 ilustra la estructura general del Polímero 1 y el Polímero 2. La Figura 2 muestra una representación esquemática de la red de polímero de un polímero fluorado tal como el Polímero 1 o el Polímero 2. Ambos copolímeros consisten en unidades alternantes de bloques fluorados y segmentos de (bio)-polímero, que están rigidizados por grupos de reticulación física.

Síntesis del Polímero 1

La diamina fluorada 1,8-diamino-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluorooctano requerida para la síntesis del Polímero 1 se sintetizó según un procedimiento modificado como se ha descrito previamente por Greenwald (J. Org. Chem., 41, 1469 (1976)). Brevemente, el 1,8-dihidroxi-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluorooctano comercialmente disponible se tosiló con un exceso de cloruro de tosilo (1,5 equivalentes) en piridina a 4 °C. El tosilato se aisló por procesamiento acuso (extracción con éter), seguido de cristalización en acetato de etilo, y posteriormente se hizo reaccionar durante 24 h con NaN₃ en DMSO a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el producto de diazida (un aceite) se aisló por extracción con acetato de etilo y evaporación del disolvente. Finalmente, la diazida se hidrogenó en etanol usando presión de hidrógeno (50 psi) y un catalizador de Pd/C, dando el producto sólido de diamina.

Se secó diol de poli-caprolactona (PCL, M_n = 2000, 20 g, 10 mmoles, iniciada por etilenglicol) a vacío a 80 °C durante 5 horas. Posteriormente, se añadió 1,6-diisocianatoheptano (10 g, 59,5 mmoles) al polímero fundido y la mezcla resultante se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en 500 ml de n-hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío dando 19,0 g

(81 %) de la unidad estructural de diisocianato de PCL deseada.

Los picos en el espectro de RMN ^1H usando cloroformo deuterado como referencia son los siguientes: $\delta = 4,69$ (singlete ancho para NH), 4,21 (triplete para OCH_2 del iniciador de dietilenglicol), 4,04 (triplete para OCH_2 de caprolactona), 3,68 (triplete para OCH_2 del iniciador de etilenglicol), 3,28 (triplete para CH_2NCO), 3,14 (multiplete ancho para CH_2NH), 2,29 (triplete para CH_2CO para caprolactona), 1,8-1,2 (multiplete ancho) ppm.

Los picos encontrados usando espectroscopía infrarroja en el modo de reflexión total atenuada (es decir, IR(ATR)) son los siguientes: $\nu = 3386$ (NH), 2939, 2864 (CH), 2270 (NCO), 1728 (C=O), 1235, 1161 cm^{-1} .

El diisocianato de PCL obtenido anteriormente (4,6 g, 2 mmoles) se disolvió en 20 ml de THF seco y se agitó bajo una atmósfera de argón. La diamina fluorada 1,8-diamino-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluorooctano (0,70 g, 2 mmoles), sintetizada según un procedimiento modificado como se ha descrito previamente por Greenwald (J. Org. Chem., 41, 1469 (1976)), se añadió lentamente en 10 ml de THF seco. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y otras 16 horas a reflujo. El disolvente se eliminó posteriormente usando evaporación rotatoria y el sólido resultante se agitó con 100 ml de metanol, se decantó y se secó. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de cloroformo y metanol (2:1) y precipitó en éter frío, dando 2,93 g (55 %) del Polímero 1.

Los picos en el espectro de RMN de protones usando DMSO-d_6 como referencia son los siguientes: $\delta = 6,99$ (singlete ancho para NH), 6,33 (singlete ancho para NH), 6,12 (singlete ancho para NH), 4,09 (multiplete para OCH_2 del iniciador de etilenglicol), 3,96 (triplete para OCH_2 de caprolactona), 3,87 (multiplete para CH_2NH), 3,58 (multiplete para OCH_2 del iniciador de etilenglicol), 3,1-2,8 (multiplete ancho para CH_2NH), 2,25 (triplete para CH_2CO de caprolactona), 1,7-1,1 (multiplete ancho) ppm.

Los picos en el espectro de RMN ^{19}F usando DMSO-d_6 como disolvente son los siguientes: $\delta = -113, -117, -119$ ppm. El contenido de flúor en el Polímero 1 es aproximadamente el 9 % en peso.

Los picos encontrados usando espectroscopía infrarroja en el modo de reflexión total atenuada (es decir, IR(ATR)) son los siguientes: $\nu = 3357$ (NH), 2937 (CH), 2864 (CH), 1726 (C=O), 1650 (C=O), 1574, 1537, 1237, 1161 cm^{-1} .

Usando cromatografía de exclusión molecular (GPC) en HFIP, se determinó que la masa molecular promedio en número (M_n) era 32 kg por mol en comparación con los patrones de referencia poli(metacrilato de metilo) (PMMA). Se encontró que el índice de polidispersidad (PDI) era 2,8.

Se encontró que la temperatura de transición vítrea del material de Polímero 1 era aproximadamente -50 °C, como se ha determinado por DSC. Con DSC también se han registrado transiciones de fusión anchas de aproximadamente 45 °C y 80 °C.

Mediciones en el Polímero 1

El Polímero 1 según la presente invención se solubilizó fácilmente en disolventes orgánicos tales como cloroformo, tetrahidrofurano o hexafluoroisopropanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo un disco sólido de aproximadamente 600 miligramos, disco que se sumergió en agua. El disco se analizó con RMN ^{19}F en el estado sólido. Como se muestra en la Figura 4(b), el Polímero 1 del experimento de RMN ^{19}F reveló una señal creciente y más afilada del flúor con temperatura creciente a aproximadamente -115 ppm; la referencia es TFA. El polímero fluorado se ha sumergido en el estado sólido en una solución de D_2O que contiene 0,05 % (ácido trifluoroacético) de TFA (que tiene un pico singlete a -76 ppm). Este aumento y agudización de la señal es debido al aumento de la movilidad de las unidades de flúor en la matriz de polímero con temperatura creciente. En particular, el Polímero 1 todavía siguió en el estado sólido. La intensidad de la señal también fue directamente proporcional a la cantidad de material, que muestra que tal polímero es apropiado para estudios cuantitativos.

La Figura 4(a) muestra una foto de un objeto sólido del Polímero 1 antes de la inserción en un aparato de IRM (vista desde arriba) y una imagen de IRM ^{19}F del mismo a 37 °C (vista desde abajo).

Aún cuando los bloques de flúor no se fundieron completamente a temperatura corporal (transiciones de fase completas a aproximadamente 45 °C y aproximadamente 80 °C), se obtuvieron satisfactoriamente imágenes de este polímero fluorado en estados clínicos a una temperatura de 37 °C en el estado sólido; no hubo necesidad de un agente de contraste externo. La IRM ^{19}F de hecho confirmó la visibilidad del disco sólido como se muestra en la Figura 4(a). Este polímero fluorado también podría ser electrohilado a partir de una solución de 300 mg/ml en HFIP (hexafluoro-2-propanol), proporcionando así una malla de fibras poliméricas en el intervalo de micrómetros. Tal malla abierta se desea para la proliferación celular.

Síntesis de materiales de copolímero del tipo de Polímero 2

Una mezcla de 1,4-diisocianatobutano (220 mg, 1,88 mmoles) y α,ω -diol de poli(óxido de tetrafluoroetileno-co-óxido de difluorometileno) etoxilado ($M_n = 2,2$ kg mol^{-1} , 0,20 g, 0,09 mmoles) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar antes de disolverse en 1,5 ml de tetrahidrofurano seco para obtener una solución de isocianato, llamada la solución A.

Por separado, una α,ω -diamina de policaprolactona protegida por carbobenciloxi ($M_n = 2,88 \text{ kg mol}^{-1}$, 5,42 g, 1,88 mmoles) se preparó según la publicación en Biomacromolecules 7, página 3385 (2006).

5 Posteriormente, el producto se desprotegió por medio de hidrogenólisis usando 10 % de paladio sobre carbono en 70 ml de una mezcla 5:2 de acetato de etilo y metanol. Después de completarse la reacción de hidrogenólisis, la mezcla de reacción obtenida se filtró sobre tierra de diatomeas (por ejemplo, Celite®) y se evaporó a un volumen final de aproximadamente 30 ml.

10 La α,ω -diamina de policaprolactona desprotegida se precipitó entonces con n-hexano, se secó después de la decantación del disolvente, y posteriormente se redisolvió en 15 ml de cloroformo seco. La solución A de isocianato resultante que se obtuvo previamente se añadió lentamente a esta solución de α,ω -diamina de policaprolactona en cloroformo bajo agitación constante bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante otras 16 horas bajo argón, antes los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria.

El sólido resultante se agitó con 50 ml de metanol, el disolvente se decantó y el producto se secó para proporcionar 3,7 g (75 %) de un material del tipo de Polímero 2.

15 Los picos en el espectro de RMN de protones usando acetona- d_6 como referencia son los siguientes: $\delta = 8,5$ (singlete ancho para NH), 5,7 (singlete ancho para NH), 4,18 (triplete para OCH_2 , iniciador de dietilenglicol), 4,05 (triplete para OCH_2 , caprolactona), 3,68 (triplete, para OCH_2 , iniciador de dietilenglicol), 3,12 (multiplete ancho para CH_2NH), 2,31 (triplete para CH_2CO), 1,7-1,2 (multiplete ancho) ppm. Debe observarse que los protones del 5 % de perfluoroéter en el copolímero no son visibles.

20 Los picos en el espectro de RMN de flúor usando acetona- d_6 como referencia son los siguientes: $\delta = -56,8, -47,3, -48,9, -50,0, -50,6, -51,8, -73,2, -75,4, -84,0, -84,3, -85,3, -86,1, -87,0$ ppm. El contenido de flúor de este material de Polímero 2 particular es aproximadamente el 2 % en peso,

Los picos encontrados usando espectroscopía infrarroja en el modo de reflexión total atenuada (es decir, IR(ATR)) son los siguientes: $\nu = 3336$ (NH), 2943 (CH), 2866 (CH), 1721 (C=O), 1624 (C=O), 1571 (urea), 1471, 1239, 1164 cm^{-1} .

25 Usando cromatografía de exclusión molecular (GPC) en HFIP, se determinó que la masa molecular promedio en número (M_n) era 17 kg/mol. Se encontró que el índice de polidispersidad (PDI) era 2,0 con PMMA como patrón de referencia.

30 Una T_g del material aislado como se ha determinado con DSC fue aproximadamente -50°C . Esto está de acuerdo con la T_g de la fase de poliéster amorfa. La T_g del bloque de fluoroéter fue demasiado baja como para ser registrada (al menos inferior a -50°C).

De un modo similar a como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse otros materiales del tipo de Polímero 2 que tienen un mayor contenido de flúor. Esto cambia la relación n/m a mayores valores, véase la Figura 1. Esto puede lograrse usando relativamente menos de la unidad estructural de 1,4-diisocianatobutano, mientras que se usa más de la unidad estructural de fluoroéter.

35 De este modo, se ha preparado un material del Polímero 2 con un contenido de flúor de aproximadamente el 9 % en peso; este Polímero 2 se ha examinado en más detalle, y los resultados se han informado a continuación.

Mediciones en el Polímero 2

40 La Figura 1 también muestra la estructura química del Polímero 2 según la invención basada en un polímero de policaprolactona que contiene segmentos de poliéter fluorados. La Figura 5(a) es el estudio de RMN ^{19}F dependiente de la temperatura del Polímero 2 que contiene 9 % en peso de flúor. Se sumergió una cantidad de 150 mg del Polímero 2 en estado sólido en una solución de óxido de deuterio que contenía 0,05 % de ácido trifluoroacético (singlete a -76 ppm). De forma interesante, las dos señales que se originaron a partir del polímero a -55 ppm y -90 ppm estuvieron muy afectadas por la temperatura, sugiriendo un estado fundido de la parte fluorada del polímero fluorado, ya a temperatura ambiente. La intensidad de estas dos señales a -55 ppm y -90 ppm fue comparable a aquellas medidas con el Polímero 1 a temperatura alta (aproximadamente 80°C). La Figura 5(b) es una imagen de IRM ^{19}F de un objeto sólido en forma de V del Polímero 2 a temperatura ambiente. El objeto sólido tiene una masa de 1,6 gramos. Como se muestra en la Figura 5(b), podrían obtenerse fácilmente imágenes de la forma en V en un escáner 3T Philips, a temperatura ambiente, sin la necesidad de agente de contraste adicional. El tamaño de vóxel (es decir, píxel volumétrico o elemento de imagen volumétrico) es 2 por 2 mm. Por tanto, solo son necesarios algunos minutos de adquisición para conseguir la imagen de la Figura 5(b).

55 En particular, el Polímero 2 también podría electrohilarse satisfactoriamente a partir de una solución de HFIP a una concentración de 250 mg/ml y con una tensión aplicada de 18 kV (véase la Figura 7). Se obtiene una red de fibras en el intervalo de micrómetros. La integración de la superficie de las señales de flúor a -90 ppm con una cantidad absoluta creciente del Polímero 2 (como se mide por espectroscopía de resonancia magnética, MRS, contra una referencia de TFA) reveló un comportamiento lineal en el estado sólido, haciendo, por tanto, la IRM ^{19}F adecuada

para mediciones cuantitativas (véase la Figura 6).

Preparación de Supra 1

5 ZDOL 4000 (2,57 g), un α,ω -diol de poli(óxido de tetrafluoroetileno-co-óxido de difluorometileno) terminado en metilol con $M_n = 4,0 \text{ kg mol}^{-1}$ se mezcló con isoforondiisocianato (355 mg) y se agitó durante 16 h a 80 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C. Esto se siguió de la adición de carbonato de propileno (0,5 ml) y 6-metil-isocitosina (200 mg). Después de agitar durante 2 horas bajo una atmósfera inerte, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, tras lo que se separó un sólido de la solución. Este sólido se aisló, se disolvió en hexafluoroxileno caliente y se filtró sobre Celite®. El posterior secado a vacío del sólido obtenido produjo un polímero supramolecular fluorado como un material gomoso blanco.

10 Este polímero supramolecular fluorado gomoso que lleva grupos ureidopirimidona (UPy) se combinó en una prensa extrusora de doble husillo a 120 °C con un polímero de policaprolactona de cadena extendida que contenía grupos UPy tales como los desvelados en la solicitud de patente EP 1 687 378 (Polímero c4), de manera que se obtuvo el material Supra 1 que comprendía 9,1 % en peso de dicho polímero supramolecular fluorado y 90,9 % en peso de dicho polímero de policaprolactona modificado con grupos UPy.

Mediciones en Supra 1

Los polímeros supramoleculares fluorados basados en un bloque de polímero fluorado central flanqueado en ambos lados por unidades de ureidopirimidona (UPy) (Figura 9a) se han medido usando técnicas de RMN ^{19}F e IRM ^{19}F y mostraron señales intensas con ambas técnicas.

20 La Figura 8 muestra una representación esquemática de una red de polímero que ilustra el material de Supra 1. La unidad de polímero fluorado (línea ondulada) está físicamente reticulada con los segmentos de polímero no fluorado (línea continua), produciendo el material de polímero supramolecular Supra 1.

La Figura 9(b) es una imagen de IRM ^{19}F de este material de Supra 1 a 22 °C.

25 La Figura 9(c) es una imagen de IRM ^{19}F de Supra 1 co-extruido con un aceite de poliéter perfluorado (Fomblin® Y06), es decir, el objeto investigado comprendió una combinación de la policaprolactona modificada con UPy (89 % en peso) con el perfluoropoliéter modificado con UPy (3,8 % en peso) y Fomblin® Y06 (7,2 % en peso). Ambas mediciones de IRM ^{19}F en muestras que contienen Supra 1 se llevaron a cabo en muestras en el estado sólido a 22 °C.

30 Cuando el polímero supramolecular fluorado no combinado (que contiene aproximadamente 50 % de ^{19}F en masa) se dispuso en un escáner de IRM (escáner 3T Philips®), también pudieron obtenerse directamente imágenes de este sólido como tal.

Preparación de la Mezcla 1

35 Un polímero fluorado, α,ω -diol de poli(óxido de tetrafluoroetileno-co-óxido de difluorometileno) etoxilado ($M_n = 2. \text{ kg mol}^{-1}$) se mezcló con policaprolactona (80.000 gramos/mol) en una relación de 200 mg de polímero fluorado con respecto a 1000 mg de policaprolactona y éste se disolvió en 4 ml de HFIP. La solución viscosa resultante se electrohiló a una tasa de alimentación de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$, bajo una tensión de 15 kV. La muestra recogida se secó durante la noche para garantizar la evaporación completa del disolvente de HFIP. La evaporación completa del disolvente se confirmó por RMN ^{19}F . El contenido fluorado de la Mezcla 1 fue de aproximadamente el 9 % en peso.

Mediciones en la Mezcla 1

40 La Figura 10 muestra un ejemplo en boceto de una combinación de un polímero fluorado (línea ondulada) mezclado con un polímero no fluorado (línea recta) tal como la Mezcla 1. La Figura 11 (a) muestra una foto de las fibras electrohiladas que forman un no tejido poroso o banda, banda que puede usarse como un andamiaje. La Figura 11 (b) es una imagen de IRM ^{19}F de un objeto sólido de la Mezcla 1. Dicho objeto sólido se preparó mediante electrohilado a partir de HFIP en una forma rectangular a temperatura ambiente (masa = 700 mg).

45 La mezcla anteriormente mencionada de polímero fluorado y PCL se sumergió en el estado sólido en una solución de óxido de deuterio que contenía 0,05 % de ácido trifluoroacético (singlete a -76 ppm). Las señales de RMN ^{19}F que se originan a partir del polímero a -55 ppm y -90 ppm fueron muy intensas, sugiriendo una alta movilidad del polímero fluorado en el objeto sólido.

Pruebas de proliferación

50 Se investigó la proliferación de las células de la vena safena ovina sobre bandas electrohiladas del Polímero 1, Polímero 2 y Mezcla 1 según la presente invención, comprendiendo cada uno aproximadamente 9 % en peso de flúor.

5 Se eligieron células de la vena safena ovina, ya que el modelo animal previsto es la oveja y debido a que estas células son muy similares a aquellas implicadas en la formación de los tejidos que constituyen las arterias y válvulas del corazón. Se compararon las proliferaciones celulares con un ejemplo no según la invención, concretamente una banda electrohilada de policaprolactona (es decir, un material autorizado por la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA)). Se usó poliestireno (PS) como patrón de referencia y se estableció en 100.

10 Los resultados se muestran en la Figura 12. A partir de la Figura 12 es evidente que todos los polímeros probados en los experimentos mostraron tasas de adhesión similares. El Polímero 1 y el Polímero 2 según la invención solo mostraron resultados ligeramente más bajos. Estos resultados demuestran que la incorporación de hasta el 9 % en peso de flúor no previene que las células se adhieran y proliferen. Por tanto, este resultado indica que los polímeros fluorados según la presente invención son no solo fácilmente visibles por técnicas de formación de imágenes convencionales a temperatura ambiente, sino que también son adecuados para su uso en procedimientos de ingeniería de tejidos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C, como componente de formación de imágenes o agente de contraste en formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F de un objeto sólido, comprendiendo dicho objeto sólido dicha marca de formación de imágenes o agente de contraste, **caracterizado porque** el objeto sólido comprende además al menos un polímero no fluorado en el que el polímero fluorado y el al menos un polímero no fluorado están unidos conjuntamente por medio de enlace covalente o no covalente, en el que el al menos un polímero no fluorado está unido no covalentemente a el al menos un polímero fluorado por medio de enlace de hidrógeno y en el que el al menos un polímero no fluorado unido por medio de enlace de hidrógeno se obtiene a partir de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en uretano, urea, bisurea, ureidopirimidona y combinaciones de los mismos.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de flúor (¹⁹F) en el polímero fluorado es al menos el 5 % en peso, basado en la masa total del polímero.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que el polímero fluorado comprende al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliéteres (per)fluorados, poliésteres (per)fluorados, poli(met)acrilatos (per)fluorados y polisiliconas (per)fluoradas, preferentemente poliéteres (per)fluorados.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero fluorado tiene una masa molecular de al menos 600 gramos/mol, preferentemente al menos 1500 gramos/mol, más preferentemente al menos 2000 gramos/mol.
5. Objeto sólido, preferentemente un andamiaje adecuado para ingeniería de tejidos, que comprende un componente estructural y un componente de formación de imágenes o agente de contraste, en el que el componente de formación de imágenes o agente de contraste es al menos un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C, **caracterizado porque** el objeto sólido comprende además al menos un polímero no fluorado, en el que el polímero fluorado y el al menos un polímero no fluorado están unidos conjuntamente por enlace covalente o no covalente; en el que el al menos un polímero no fluorado está unido no covalentemente a el al menos un polímero fluorado por medio de enlace de hidrógeno y en el que el al menos un polímero no fluorado unido por medio de enlace de hidrógeno se obtiene de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en uretano, urea, bisurea, ureidopirimidona y combinaciones de los mismos.
6. Objeto sólido según la reivindicación 5, en el que el componente estructural está seleccionado del grupo que consiste en un polímero, un copolímero unido covalentemente o no covalentemente, y una o más combinaciones de los mismos.
7. Objeto sólido según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que el módulo de Young del componente estructural es al menos 0,1 megaPascal (MPa), preferentemente al menos 1 MPa, más preferentemente al menos 5 MPa.
8. Objeto sólido según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que:
- el componente estructural está presente en una cantidad del 0 al 99 % en peso, preferentemente 75 al 95 % en peso, más preferentemente del 80 % en peso al 92 % en peso, basado en la masa total del andamiaje,
 - el componente de formación de imágenes está presente en una cantidad del 1 al 100 % en peso, preferentemente 2 al 25 % en peso, más preferentemente 4 al 20 % en peso, basado en la masa total del andamiaje,
 - opcionalmente un componente biológico activo está presente en una cantidad del 0 al 50 % en peso, preferentemente 0,1 al 10 % en peso, basado en la masa total del andamiaje.
9. Uso de un andamiaje según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 como sustrato para el cultivo de un elemento seleccionado del grupo de un tejido, una válvula del corazón, un parche del corazón, uno o más vasos sanguíneos o una conexión de los mismos, o como una guía nerviosa, prótesis o implante.
10. Procedimiento de formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F en estado sólido usando un agente de contraste que comprende un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C, **caracterizado porque** el objeto sólido comprende además al menos un polímero no fluorado, en el que el polímero fluorado y el al menos un polímero no fluorado están unidos conjuntamente por enlace covalente o no covalente; en el que el al menos un polímero no fluorado está unido no covalentemente a el al menos un polímero fluorado por medio de enlace de hidrógeno y en el que el al menos un polímero no fluorado unido por medio de enlace de hidrógeno se obtiene de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en uretano, urea, bisurea, ureidopirimidona y combinaciones de los mismos.

11. Procedimiento para visualizar *in vivo* un andamiaje según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

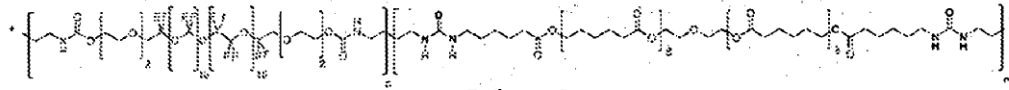
- * proporcionar un objeto sólido según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8;
- * insertar quirúrgicamente dicho objeto sólido en un cuerpo humano o animal;
- * visualizar dicho objeto sólido, usando formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F.

12. Procedimiento para la monitorización *in vivo* de la degradación de un objeto sólido en el tiempo, en el que el objeto sólido se usa según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y en el que la degradación se monitoriza en el tiempo usando formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F para visualizar el objeto sólido, y en el que la cantidad de degradación del objeto sólido se determina basándose en la disminución en la visibilidad de la cantidad de ¹⁹F.

13. Uso de un polímero fluorado que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) por debajo de 40 °C, preferentemente por debajo de 20 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -40 °C, como un componente de formación de imágenes o agente de contraste en formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) ¹⁹F de un objeto sólido, comprendiendo dicho objeto sólido dicha marca de formación de imágenes o agente de contraste, caracterizado porque el objeto sólido comprende además al menos un polímero no fluorado; en el que el al menos un polímero no fluorado está unido no covalentemente a el al menos un polímero fluorado por medio de enlace de hidrógeno y en el que el al menos un polímero no fluorado unido por medio de enlace de hidrógeno se obtiene de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en uretano, urea, bisurea, ureidopirimidona y combinaciones de los mismos, y en el que el polímero fluorado y el al menos un polímero no fluorado se mezclan conjuntamente.



Polímero 1



Polímero 2

Fig. 1

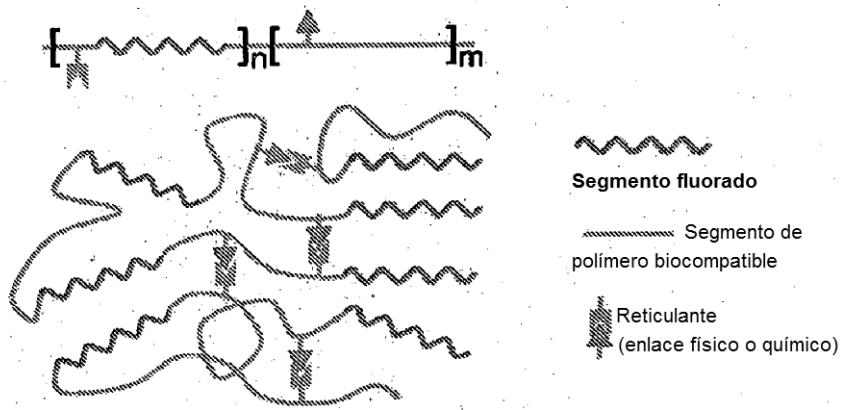


Fig. 2

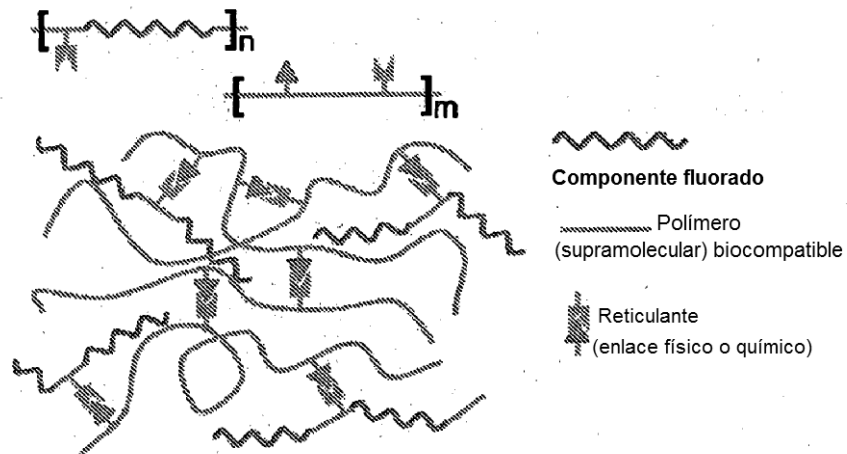


Fig. 3

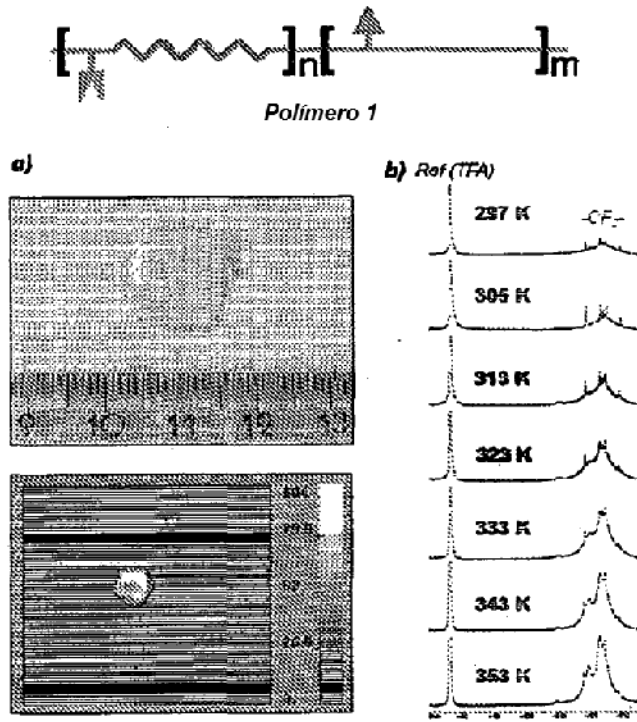


Fig. 4

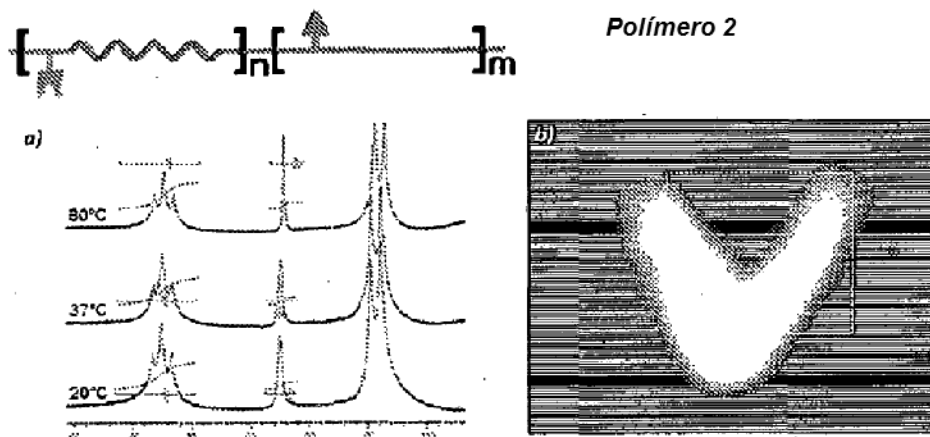


Fig. 5

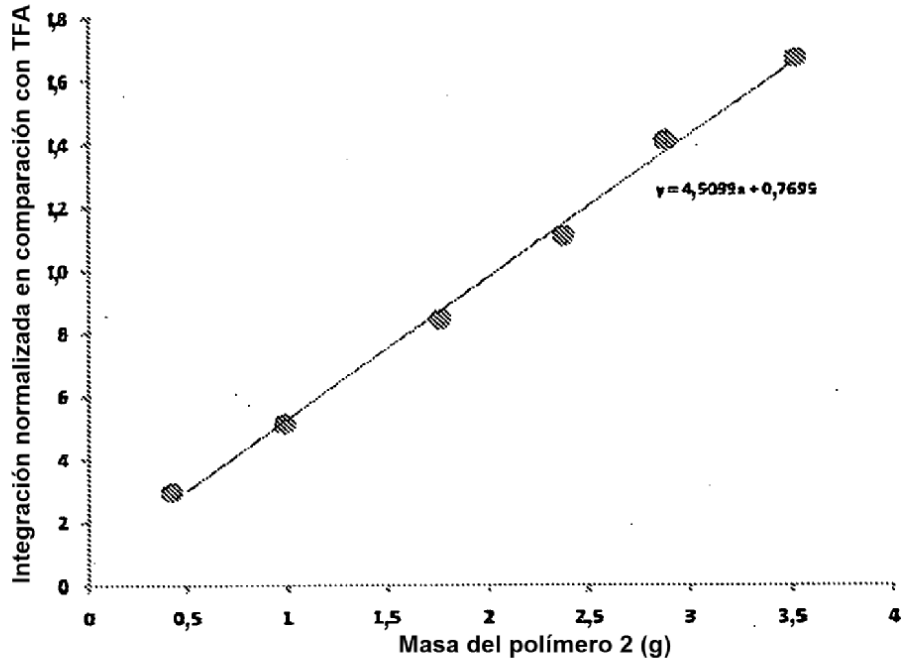


Fig. 6

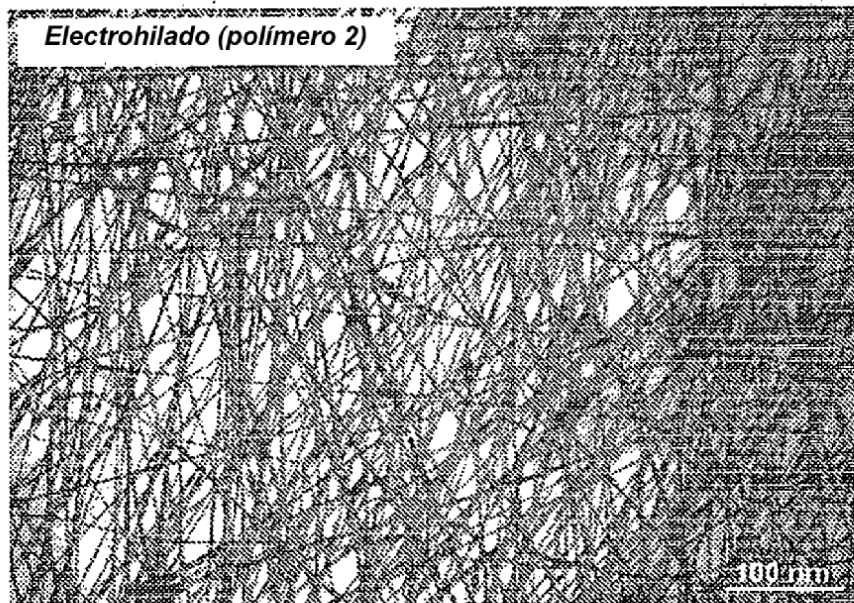
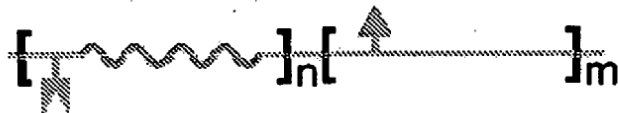


Fig. 7

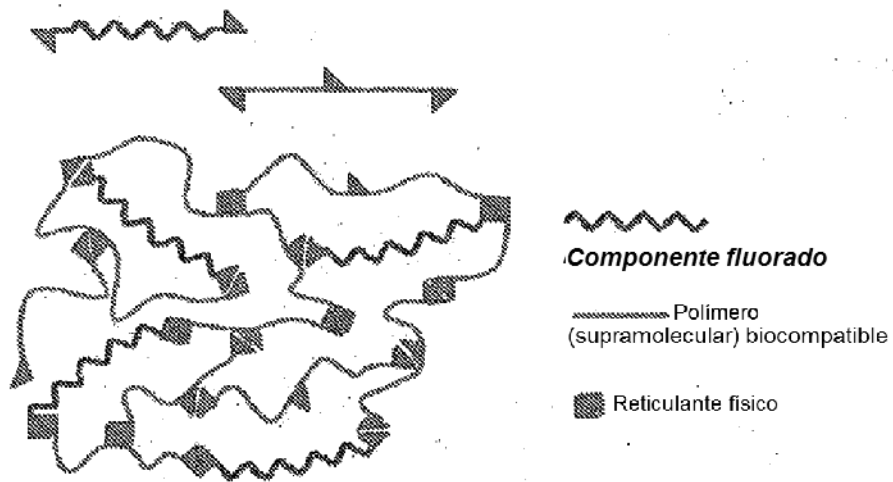


Fig. 8

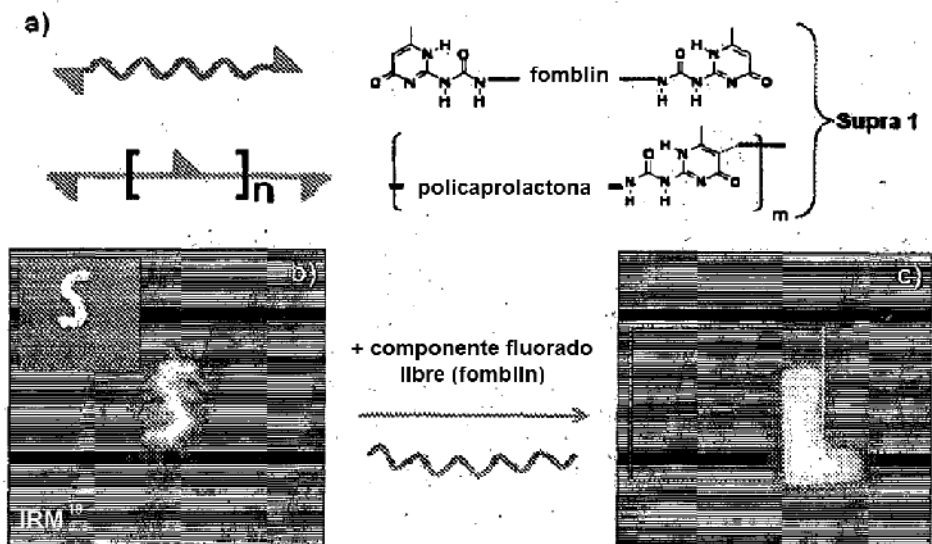


Fig-9

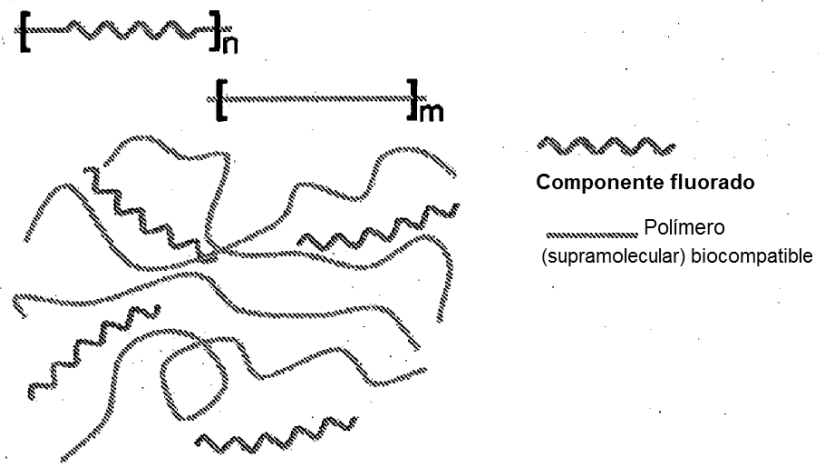


Fig. 10

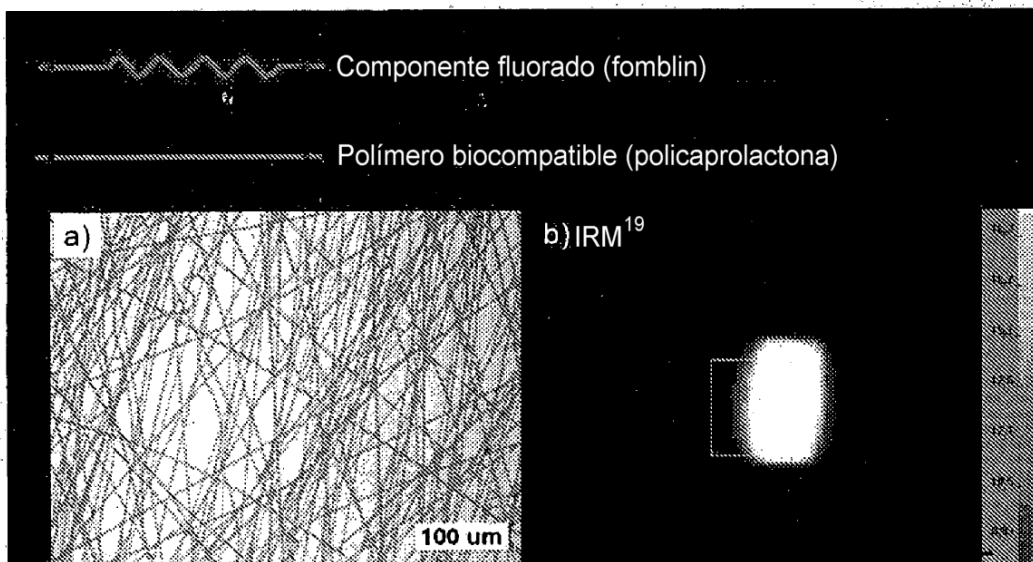


Fig. 11

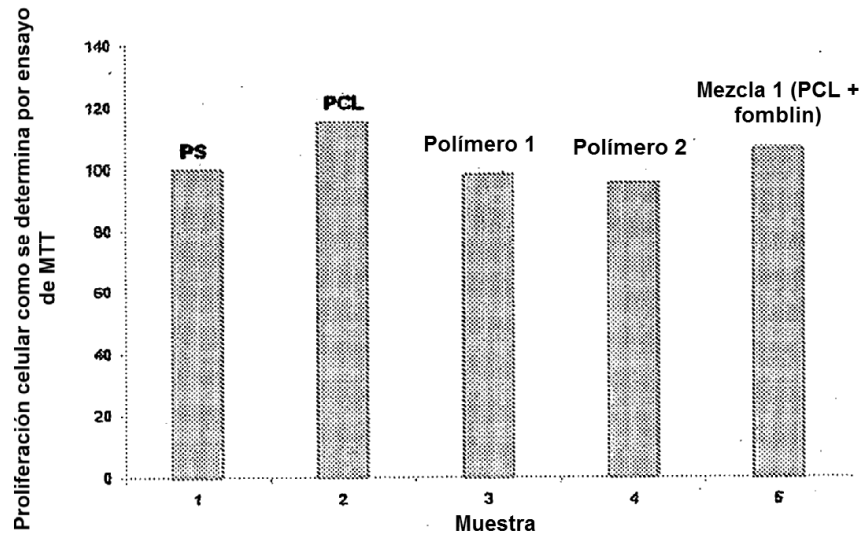


Fig. 12