



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Síntesis y caracterización de poliuretanos sensibles al medio para aplicaciones biomédicas

Francisco José Pérez García



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

Síntesis y caracterización de poliuretanos sensibles al medio para aplicaciones biomédicas

Alumno: Francisco José Pérez García

Tutoras: M^a de Gracia García Martín y Elena M^a Benito Hernández

Trabajo Fin de Grado de Carácter Experimental

Sevilla, a 5 de septiembre de 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS.....	21
4. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL.....	22
4.1 Métodos generales.....	22
4.2 Síntesis de monómeros.....	24
4.3 Síntesis de polímeros.....	27
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
5.1 Síntesis y caracterización de monómeros	31
5.2 Síntesis y caracterización de polímeros.....	32
6. CONCLUSIONES	35
7. BIBLIOGRAFÍA	36
8. ANEXOS: ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	39

1. RESUMEN

La mayoría de los fármacos administrados por vía sistémica presentan baja biodisponibilidad, de manera que la concentración en plasma se encuentra por debajo de los niveles de efectividad. Actualmente, los sistemas de liberación controlada (SLC) permiten mejorar la biodisponibilidad de los fármacos previniendo la degradación, controlando la velocidad de liberación, disminuyendo los efectos secundarios y haciendo más eficaz su transporte hacia las dianas terapéuticas.

Existe una amplia variedad de polímeros naturales y sintéticos con potencial aplicabilidad como SLC de fármacos, sin embargo, hay varios aspectos que restringen el uso de muchos de ellos, como son la biocompatibilidad y la toxicidad. También hay que tener en cuenta el coste de producción de estos sistemas.

Los polímeros destinados a SLC deben presentar propiedades físicas y químicas que regulen los siguientes aspectos: permeabilidad, respuesta al medio, funcionalidad superficial, biodegradabilidad y lugares de reconocimiento biomolecular. En este Trabajo de Fin de Grado se describe la síntesis y caracterización estructural de Co-poliuretanos anfífilos funcionalizados, derivados de carbohidratos, biocompatibles y biodegradables, y sensibles a las condiciones redox. Estas propiedades las aportan las unidades estructurales que contienen enlaces disulfuro, que pueden reducirse en los ambientes hipoxídicos reductores de las células tumorales, y grupos hidroxilo libres. En primer lugar se ha llevado a cabo la síntesis de los monómeros correspondientes para las reacciones de poliadición. Posteriormente, se han preparado cinco Co-poliuretanos que presentan diversas concentraciones de grupos hidroxilo y de grupos disulfuro en sus cadenas poliméricas. La hidrofilia de estos polímeros será modulada por la concentración de grupos hidroxilo presentes en las unidades de azúcar, la cual garantizará la biodegradación de los mismos.

Palabras clave: Polímeros Biodegradables, Polímeros Derivados de Carbohidratos, Co-Poliuretanos, Sistemas de Liberación Controlada, Polímeros Redox

2. INTRODUCCIÓN

Aunque existe una gran cantidad de compuestos con actividad terapéutica reconocida, solamente unos cuantos han encontrado utilidad clínica como fármacos para el tratamiento de determinadas enfermedades. Esto se debe a que la actividad terapéutica que muchos de estos compuestos presentan *in vivo* suele ser inferior a la encontrada en los estudios *in vitro* preliminares. La causa de la reducción de la actividad terapéutica es, en muchos casos, la baja biodisponibilidad, es decir, la extensión y velocidad con que el principio activo, o fármaco en cuestión, alcanza las dianas terapéuticas en el organismo. Para la evaluación de la eficacia terapéutica es necesario tener en cuenta la vía de administración, los mecanismos fisiológicos y el metabolismo del fármaco.

La biodisponibilidad que presentan la mayoría de los fármacos administrados por vía sistémica suele ser baja, la concentración en plasma puede incluso encontrarse por debajo de los niveles de efectividad, requiriéndose la administración de nuevas dosis. En tales casos, la falta de confianza del paciente en la eficacia de los fármacos les hace recurrir a repetidas administraciones, que pueden llevarles a sobredosis con dramáticos resultados en muchos casos.

Actualmente, los sistemas de liberación controlada (SLC) permiten mejorar la biodisponibilidad de los fármacos previniendo la degradación prematura, controlando la velocidad de liberación, disminuyendo los efectos secundarios y dirigiéndolos a las dianas terapéuticas. La FDA (Food and Drug Administration) aprobó en 1990 el primer SLC, el “Liposomal amphotericin B”, y desde entonces se han comercializado más de diez SLC para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, infecciones, o enfermedades degenerativas musculares (Zhang y cols., 2013) (Figura 1), siendo millones los pacientes que actualmente se benefician de estos avances. Como consecuencia, se ha producido un cambio económico relacionado con el desarrollo de nuevos fármacos. El coste y tiempo promedios requeridos para desarrollar un SLC es aproximadamente de 20-50 millones de dólares (USD) y 3-4 años, que es significativamente menor que para el desarrollo de un nuevo fármaco, aproximadamente 500 millones USD y 10 años.

Los SLC se basan en incorporar el agente terapéutico a un compuesto de naturaleza polimérica, de manera que aquél se vaya liberando de una manera predeterminada. Dependiendo de la formulación farmacéutica y de la aplicación requerida, el tiempo de liberación puede ir de varias horas hasta un mes o incluso varios años.

Se ha estudiado una amplia variedad de polímeros naturales y sintéticos como

transportadores de fármacos que incluyen tanto componentes hidrófobos como hidrófilos. Con objeto de establecer la aplicabilidad de los SLC, los estudios de las diversas interacciones polímero-polímero, polímero-principio activo, polímero-disolvente y polímero-medio fisiológico son de especial relevancia. Aunque en principio las combinaciones de materiales son ilimitadas, hay varios aspectos que restringen la aplicabilidad de muchos de ellos en liberación controlada, como son la biocompatibilidad, la toxicidad propia y la de los subproductos correspondientes, incluso la necesidad de eliminación de muchos de ellos vía quirúrgica. También hay que tener en cuenta el coste económico de producción de estos sistemas.

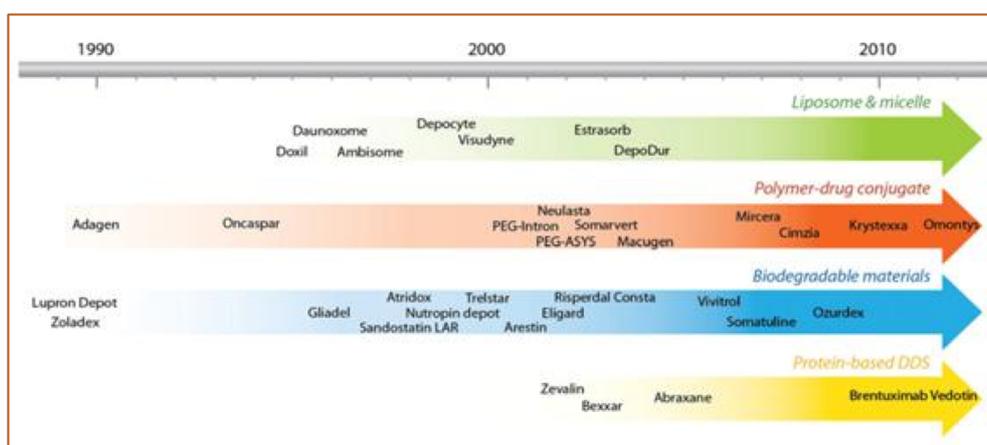


Figura 1. Sistemas de liberación controlada aprobados por la FDA (Zhang y cols., 2013)

Las propiedades físicas y químicas de los SLC son decisivas para producir sistemas “inteligentes” que regulen específicamente la permeabilidad, la respuesta al medio, la funcionalidad superficial, la biodegradabilidad y los lugares de reconocimiento biomolecular.

Los avances de la química de materiales han impulsado el desarrollo de nuevos SLC biodegradables y biocompatibles, focalizados a determinadas dianas terapéuticas que además puedan responder a determinados estímulos. En este sentido, la nanotecnología está jugando un papel muy importante ya que el tamaño de las nanopartículas (NPs) es un factor determinante en la biodistribución (Zhang y cols., 2013). El control del tamaño y forma de un SLC particulado mediante nanofabricación y nanomanufactura jugarán un importantísimo papel en el futuro (Wong y Choi, 2015).

El desarrollo de avanzados sistemas poliméricos de transporte y liberación de fármacos, capaces de responder a estímulos o señales fisiológicas en el ambiente

intracelular (ej., iones, proteínas, enzimas, cambios de pH, temperatura, condiciones redox) está suponiendo desde la pasada década un área de investigación preferente (Bajpai y cols., 2008). De manera muy eficaz se ha conseguido incorporar en las estructuras poliméricas ciertas unidades estructurales reactivas que pueden provocar tanto cambios estructurales en el SLC como liberar directamente la molécula del fármaco, que previamente es anclada mediante enlaces covalentes (Wei y cols., 2013). La Figura 2 muestra un ejemplo del diseño de copolímeros de naturaleza anfifílica capaces de responder a estímulos en el ambiente intracelular.

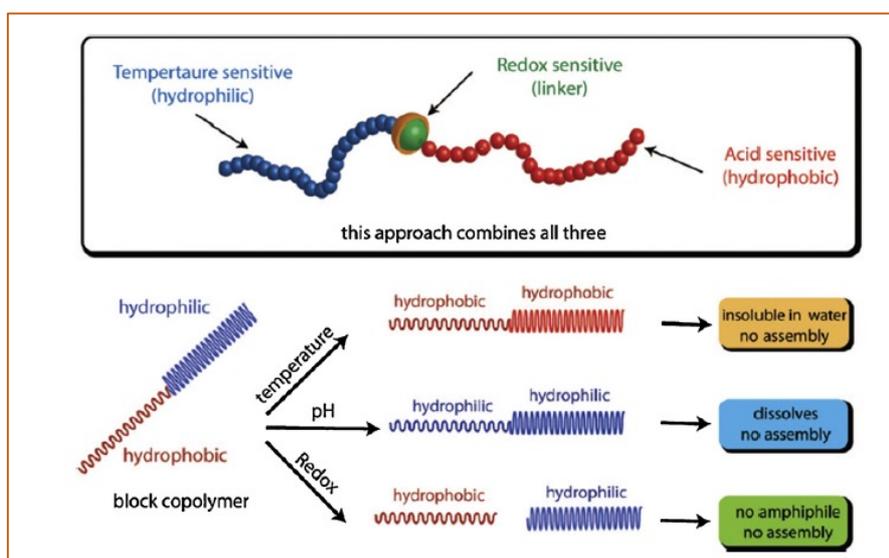


Figura 2. Diseño de copolímeros dibloque anfifílicos que responden a estímulos (temperatura, pH, condiciones redox) (Wei y cols., 2013)

Los polímeros redox son macromoléculas electroactivas que contienen grupos funcionales que pueden ser oxidados (pierden electrones) y reducidos (ganan electrones) (Figura 3). Aparte de sus aplicaciones en la producción de energía (baterías, células solares y termoeléctricas, etc.) estos polímeros tienen un importante campo de aplicaciones en medicina como SLC, biosensores, actuadores y superficies inteligentes (Figura 4) (Casado y cols., 2016).

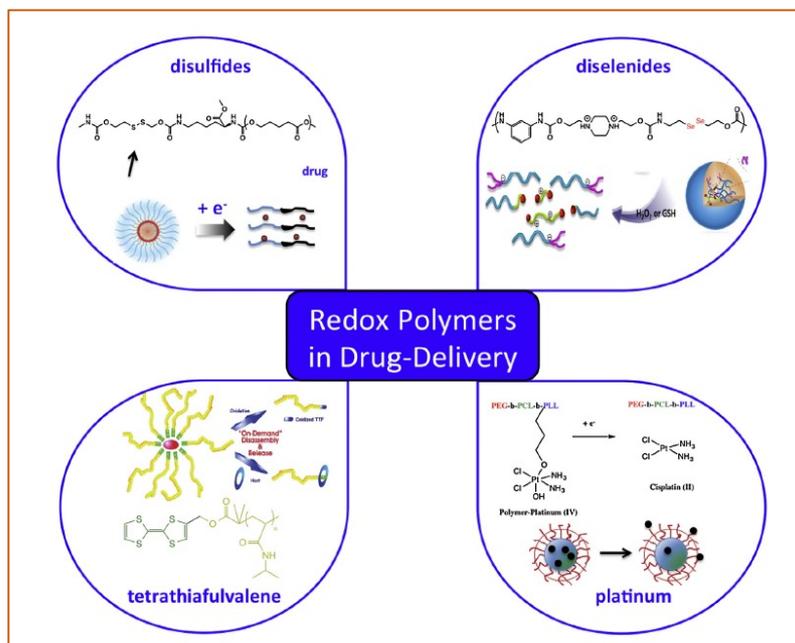


Figura 3. Principales polímeros redox para aplicaciones en SLC (Casado y cols., 2016)

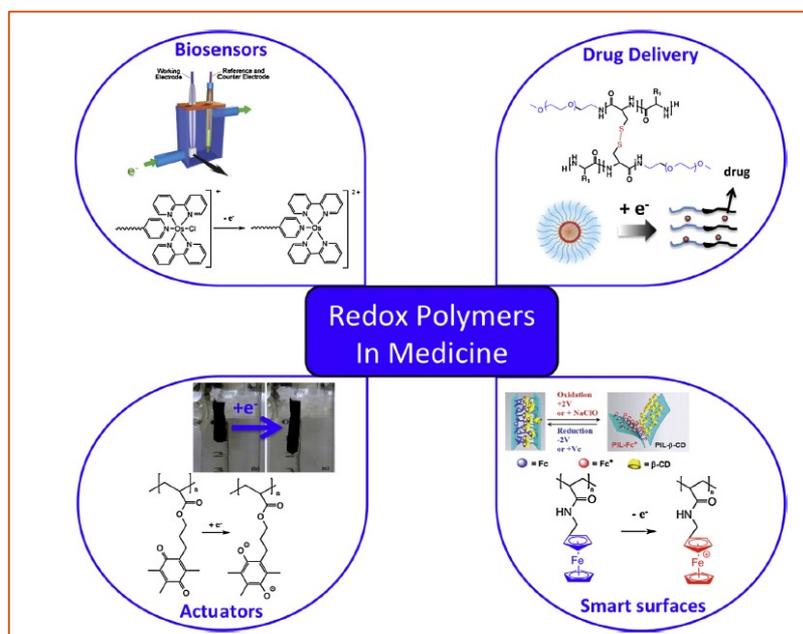


Figura 4. Representación esquemática de algunos polímeros redox de aplicación en medicina (Casado y cols., 2016)

El grupo disulfuro es uno de los grupos funcionales más habituales que están presentes en los polímeros redox para aplicaciones biomédicas porque se reduce con facilidad en el ambiente hipóxico y es reductor de las células tumorales (De Paz y cols., 2010; Wang y cols., 2012; Mura y cols., 2013; Yang y cols., 2014). Este grupo se reduce a grupos tiol por acción del tripéptido glutatión (Figura 5) cuya concentración en las células tumorales

es cuatro veces superior que en las células sanas (Zhang y cols., 2016). Cabe también señalar que los enlaces disulfuro no solamente se reducen en el ambiente intracelular sino también en compartimentos extracelulares aunque mucho más lentamente que en el citoplasma.

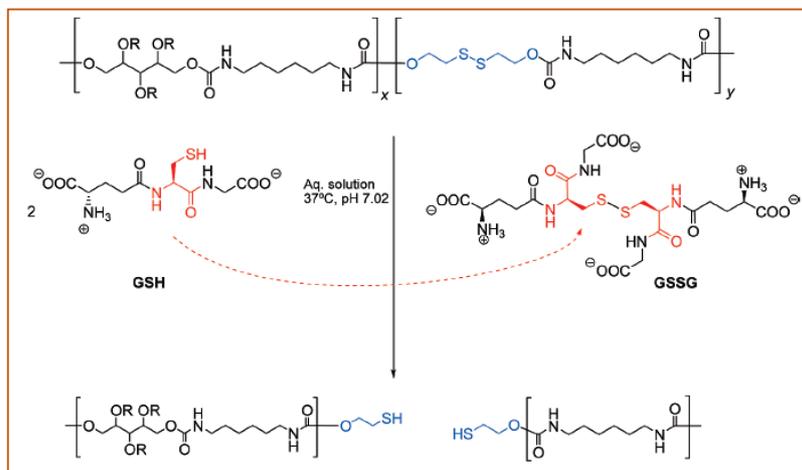


Figura 5. Degradación mediada por glutatión de poliuretanos conteniendo grupos disulfuro (De Paz y cols., 2010)

Entre los sistemas poliméricos redox, los polímeros sensibles a la reducción y sus conjugados son los que se han usado más frecuentemente. Estos biomateriales han sido muy elegantemente aplicados al desarrollo de sofisticados sistemas de liberación de agentes bioterapéuticos (pDNA, siRNA, péptidos y proteínas) así como de fármacos clásicos de bajo peso molecular (Casado y cols., 2016). Dependiendo de las aplicaciones de estos materiales, los grupos disulfuro pueden formar parte de las cadenas poliméricas o bien pueden utilizarse en posiciones de entrecruzamiento de tales cadenas. Por ejemplo, cuando se requiere una rápida biodegradabilidad, estos grupos deben formar parte de las cadenas principales en una elevada concentración. En el segundo caso, se perderá la estructura tridimensional del sistema. También pueden introducirse en las cadenas laterales de los polímeros de tipo injerto. Una de las estrategias más comunes para SLC es la preparación de micelas de estructura entrecruzada.

Sin embargo, se ha demostrado que no siempre la capacidad de reducción de los sistemas conteniendo grupos disulfuro se debe exclusivamente a la concentración de éstos en el material polimérico, sino que hay otros factores que pueden facilitar la biodegradación como son la naturaleza amorfa y la hidrofilia de estos materiales (De Paz y cols., 2010; Ferris y cols., 2010).

Es cada vez más abundante y más conveniente la utilización de compuestos provenientes de la biomasa, lo que junto a los conceptos de ingeniería macromolecular se espera que tenga un importante impacto en el desarrollo de nuevos polímeros redox y, en general, a polímeros que respondan a estímulos.

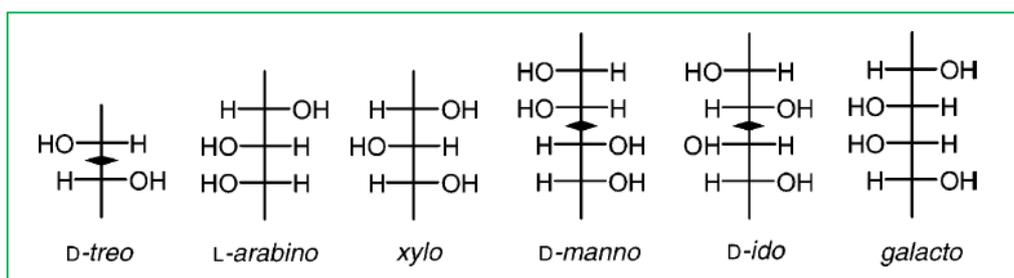
Las aplicaciones biomédicas específicas requieren materiales biocompatibles y biodegradables, y a esto se debe en parte que la química de polímeros haya experimentado durante los últimos años un gran avance tanto en el diseño como en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de una amplia variedad estructural de polímeros.

La baja biodegradabilidad y biocompatibilidad de los polímeros tradicionales derivados del petróleo así como que éste supone una fuente de recursos agotable, han desviado la atención de los investigadores hacia recursos naturales renovables para la síntesis química de los polímeros. Entre los diferentes recursos renovables, la biomasa ocupa un lugar preferente, y a partir de ella, los carbohidratos destacan como excelentes materias primas porque son abundantes y fácilmente asequibles (Gandini, 2008). De la biomasa agrícola y forestal también se obtienen otros monómeros, como ácidos carboxílicos (ácido láctico, ácido succínico, ácidos grasos), terpenos, olefinas o el propio dióxido de carbono (Yao y Tang, 2014).

Un enfoque interesante para la síntesis de biomateriales es el desarrollo de nuevos polímeros con características similares a las de los polímeros industriales pero sintetizados a partir de monómeros derivados de materias primas renovables, que a la vez imiten la estructura y función de los polímeros biológicos, aproximando cada vez más los límites entre materiales naturales y artificiales. La incorporación de unidades de azúcar en polímeros de condensación tradicionales, tales como poliamidas, poliésteres, policarbonatos y poliuretanos, se considera un método interesante para la preparación de nuevos materiales biodegradables y biocompatibles para su uso en aplicaciones biomédicas (Galbis y García-Martín, 2010; Galbis y cols., 2016), incluso en otros sectores como el embalaje de productos alimenticios.

Los polímeros sintéticos basados en carbohidratos son inocuos para la salud humana y su naturaleza hidrófila garantiza la degradación hidrolítica. En el grupo de investigación dirigido por el profesor Juan A. Galbis de la Universidad de Sevilla, se han sintetizado una gran variedad de polímeros a partir de diversos monosacáridos y se ha demostrado para algunos de ellos su aplicabilidad como sistemas de liberación controlada de determinados fármacos (Galbis y cols., 2016) y la degradabilidad en condiciones fisiológicas.

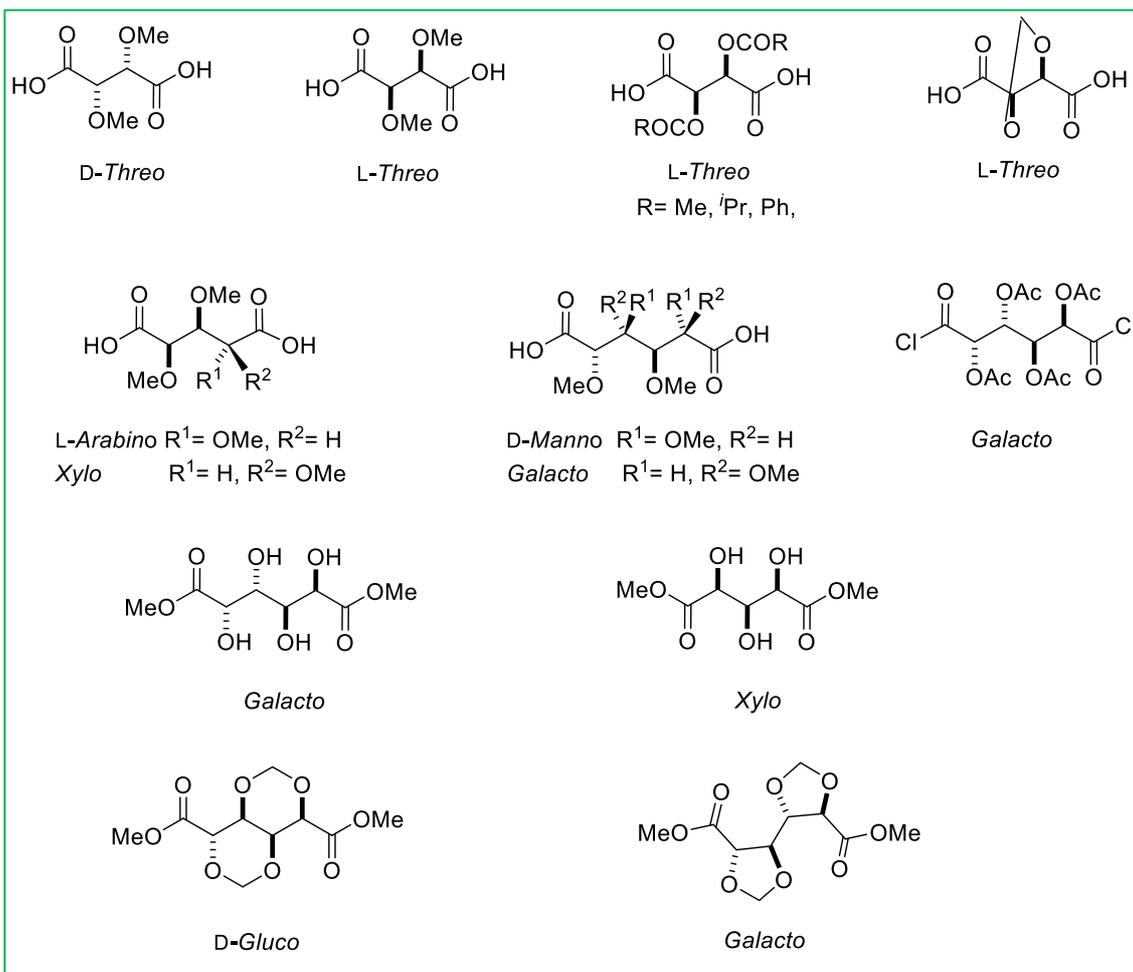
En el grupo del profesor Galbis, grupo en el que he llevado a cabo este Trabajo Fin de Grado, se ha llevado a cabo un estudio sistemático para la preparación de polímeros con amplia diversidad estructural y estereoquímica. Para ello, se ha partido de diversos monosacáridos fácilmente asequibles que aportan la variedad estructural buscada, y que además pueden dar lugar a polímeros ópticamente activos (Esquema 1). Dependiendo del tipo de monosacárido empleado como monómero, se pueden obtener polímeros estereorregulares que además sean regiorregulares, por ejemplo los monosacáridos de configuración *treo*, *mano*, e *ido* porque presentan un eje de simetría C_2 .



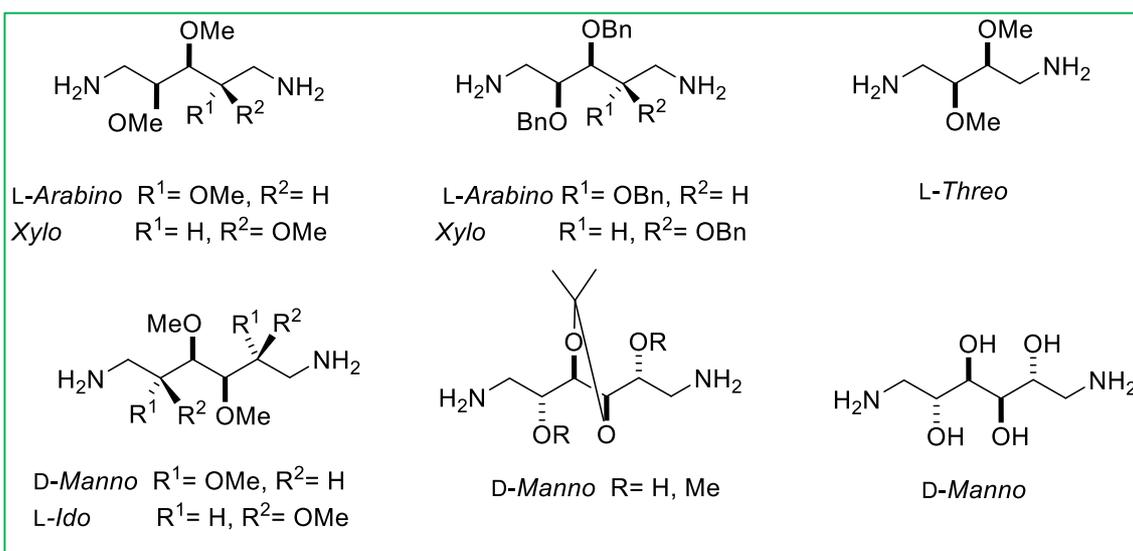
Esquema 1. Configuraciones de algunos monosacáridos

Debido a la multifuncionalidad que presentan los carbohidratos, para la síntesis de los monómeros apropiados para llevar a cabo las reacciones de polimerización es necesario proteger previamente algunos grupos funcionales, generalmente los grupos hidroxilo secundarios, y en algunos casos activar convenientemente otros grupos funcionales como el caso de los grupos carboxilo para la obtención de poliamidas. La mayoría de estos polímeros contienen las unidades de azúcar formando parte de las unidades constitucionales repetitivas de las cadenas poliméricas.

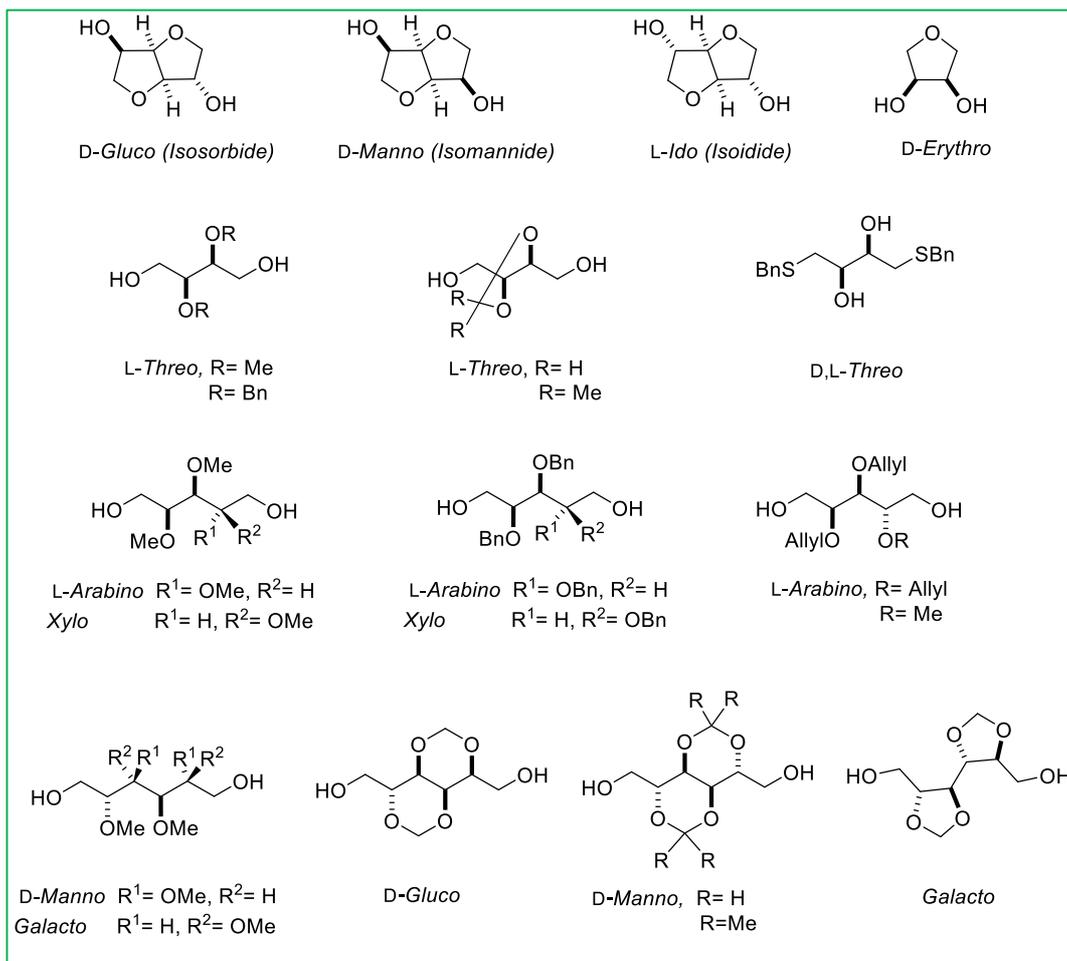
Los monómeros más frecuentemente utilizados se han elaborado a partir de monosacáridos asequibles como los ácidos D- y L-tartárico, L-arabinosa, D-arabinosa, D-xilosa, D-glucosa, D-glucitol (sorbitol), D-manitol y D-galactitol. En los Esquemas 2-4 se muestran algunos ejemplos representativos de los siguientes monómeros: ácidos aldáricos, diaminas y alditoles.



Esquema 2. Monómeros basados en carbohidratos: Ácidos aldéricos

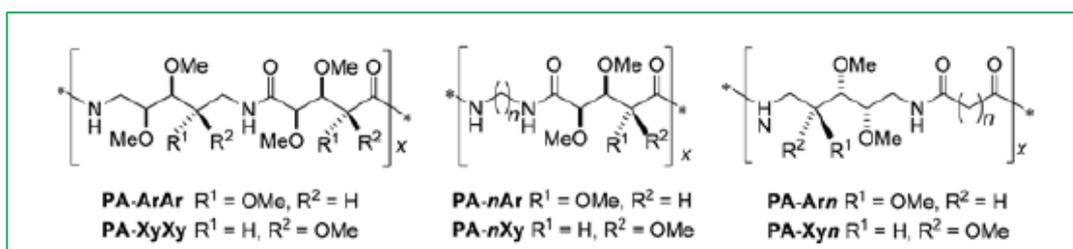


Esquema 3. Monómeros basados en carbohidratos: Diaminas

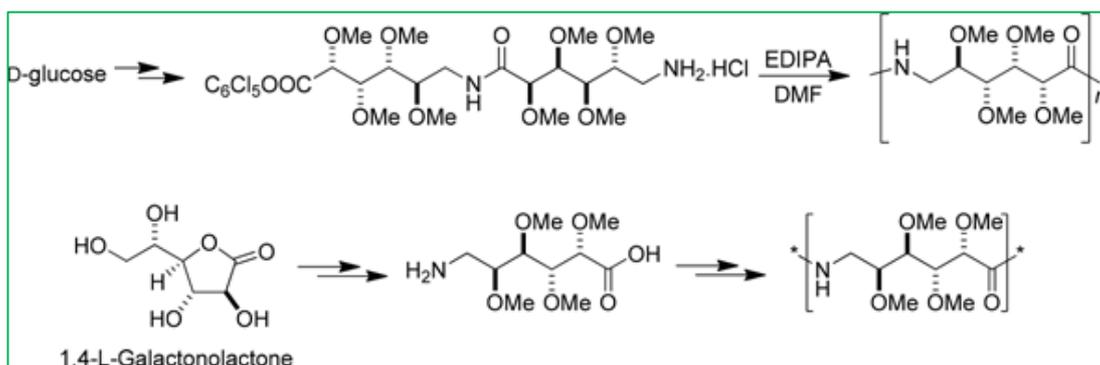


Esquema 4. Monómeros basados en carbohidratos: Alditoles

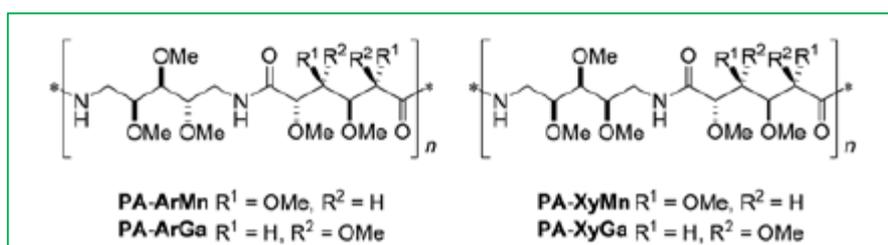
Los ácidos aldáricos con los grupos hidroxilo convenientemente protegidos y los grupos carboxilo activados como ésteres activos se han empleado en la síntesis de poliamidas quirales por reacción de policondensación con diaminas alifáticas, o con diaminas derivadas de carbohidratos. En el Esquema 5 se muestra una amplia variedad de poliamidas obtenidas por reacción de policondensación y también mediante apertura de anillo (Ring Opening Polymerization, ROP).



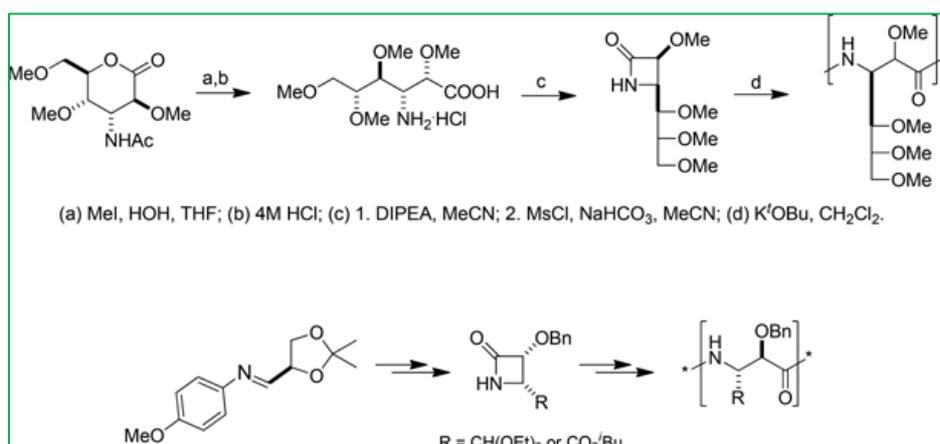
a) Poliamidas no estereorregulares derivadas de L-arabinosa y D-xilosa



b) Poliamidas estereorregulares análogas al Nylon 6



c) Poliamidas análogas al Nylon 6,6 y Nylon 5,6

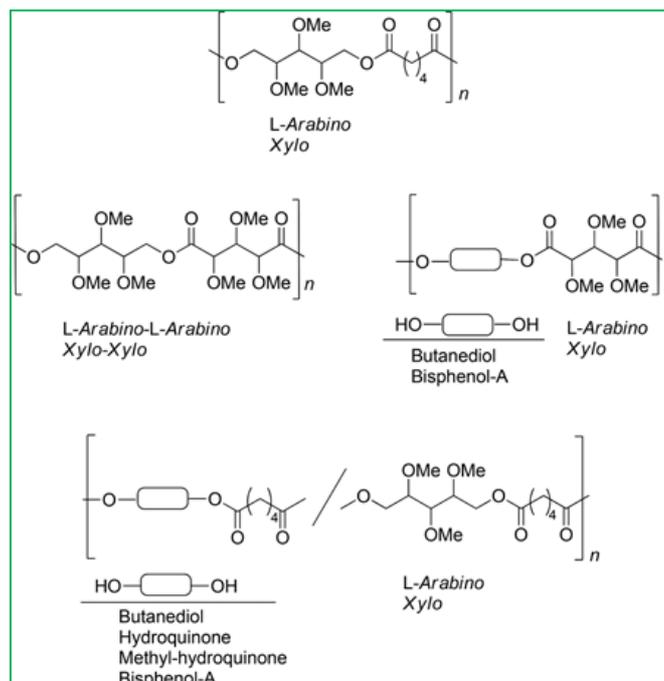


d) Poliamidas estereorregulares análogas al Nylon 3 mediante ROP

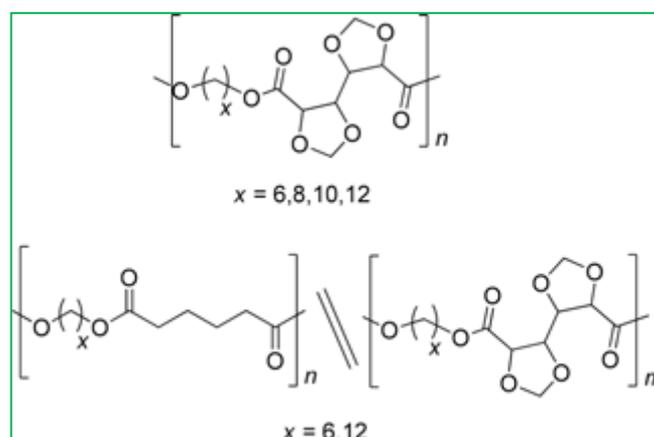
Esquema 5. Poliamidas basadas en carbohidratos (Galbis y cols., 2016)

Los poliésteres lineales alifáticos se han preparado a partir de ácidos aldáricos y dioles alifáticos, o por reacción de ácidos dicarboxílicos alifáticos con alditoles. También se han llevado a cabo modificaciones del PET (polietilentereftalato) y del PBT (polibutilentereftalato) sustituyendo el etilenglicol y el butilenglicol por unidades de alditol en diversas proporciones. El ácido ftálico también ha sido sustituido por unidades de ácidos aldáricos de estructura bicíclica (D-gluco y D-galacto) (Esquemas 6 y 7). Estos

polímeros modificados con unidades de azúcar presentaron propiedades físicas y mecánicas muy interesantes, y resultaron ser más fácilmente degradables tanto bajo condiciones hidrolíticas como enzimáticamente.

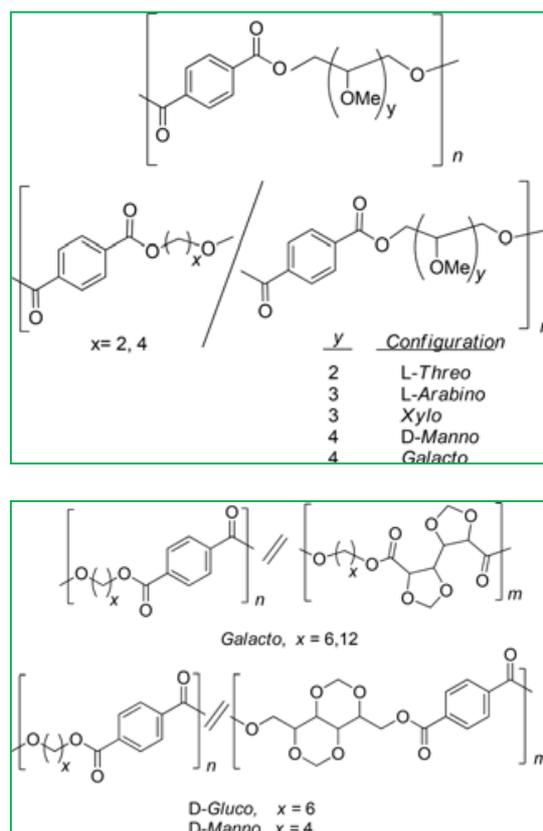


Poliésteres lineales derivados de L-arabinitol y xilitol



Poliésteres derivados de ácido galactárico

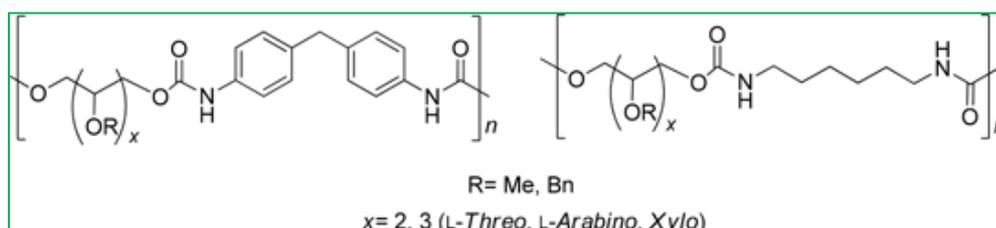
Esquema 6. Poliésteres alifáticos (Galbis y cols., 2016)



Esquema 7. Poliésteres aromáticos (Galbis y cols., 2016)

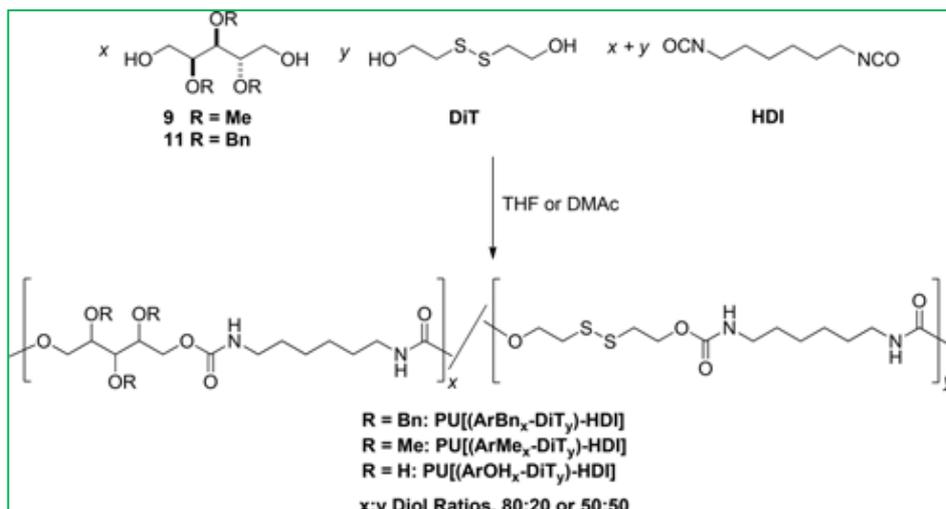
También se sintetizaron policarbonatos a partir de alditoles y poliesteramidas a partir de aminoalcoholes derivados de carbohidratos, así como poliureas a partir de diaminas (Galbis y cols., 2016).

Los poliuretanos se prepararon a partir de alditoles y diisocianatos comerciales como el HMDI (hexametilendiisocianato) y el MDI [4,4'-metilen-bis(fenilisocianato)]. Se demostró que la presencia de grupos metoxilo fue determinante en la hidrodegradabilidad de los mismos, los derivados de pentitoles conteniendo mayor número de grupos metoxilo se degradaron más rápidamente (Esquema 8).



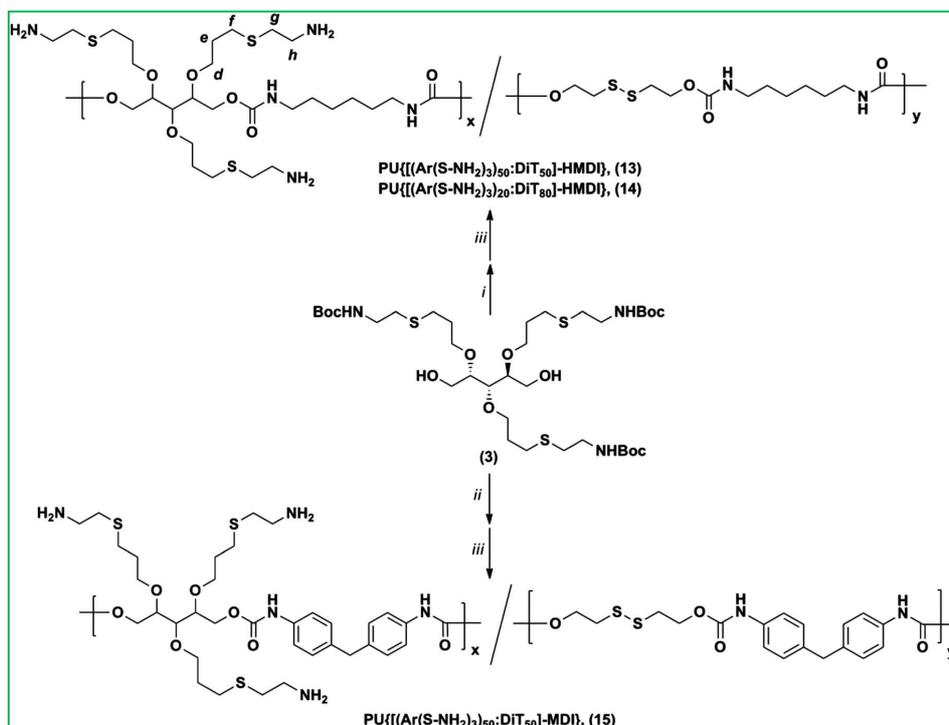
Esquema 8. Poliuretanos lineales (De Paz y cols., 2007; Ferris y cols., 2011; Marin y cols., 2008; Marin y cols., 2009)

Los Co-poliuretanos preparados a partir de L-arabinitol y 2,2'-ditioetanol, se degradaron en presencia de glutatión bajo condiciones fisiológicas (Esquema 9).



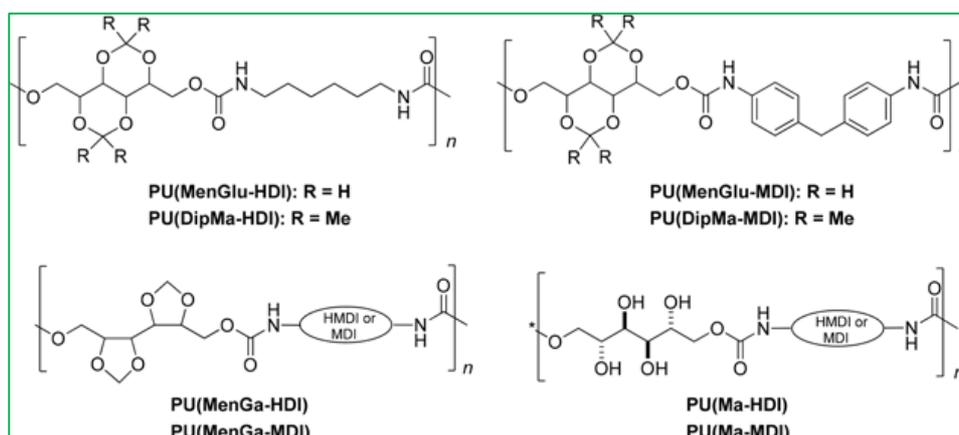
Esquema 9. Poliuretanos degradables por glutatión (De Paz y cols., 2007; Ferris y cols., 2010; Ferris y cols., 2012)

Algunos de los polímeros mostrados en el Esquema 10 fueron estudiados como matrices para sistemas de liberación controlada del fármaco anticanceroso metotrexato *in vitro*, presentando un excelente perfil de liberación a nivel de colon.



Esquema 10. Poliuretanos degradables por glutatión (Campiñez y cols., 2013; Ferris y cols., 2014)

El Esquema 11 muestra una serie de poliuretanos basados en hexitoles, de ellos el PU(DipMa-HDI) fue transformado, por hidrólisis de los grupos isopropilidenos protectores de los grupos hidroxilo secundarios del D-manitol, en el más hidrofílico PU(Ma-HDI) que se degradó totalmente a pH 7, en 7 días.



Esquema 11. Poliuretanos lineales derivados de monómeros acetalizados

(Begines y cols., 2016)

Según los antecedentes expuestos podemos concluir diciendo que la presencia en las cadenas poliméricas de enlaces disulfuro junto con unidades estructurales que aporten hidrofilia a los correspondientes materiales, asegura la biodegradación de los mismos en ambientes reductores hipoxídicos. Con estos patrones podemos diseñar sistemas poliméricos biodegradables anfífilicos con propiedades redox. La hidrofilia puede ser modulada por la presencia de unidades estructurales derivadas de carbohidratos, las cuales además garantizarán la menor toxicidad de estos materiales para aplicaciones biomédicas.

3. OBJETIVOS

Como se indica previamente, uno de los grandes retos hoy en día es el interés por la liberación controlada de fármacos centrándose los estudios en el desarrollo de nuevos sistemas que sean biodegradables y biocompatibles. En este sentido, en el presente Trabajo Fin de Grado se plantean los siguientes objetivos:

1. Síntesis y caracterización de monómeros que contengan grupos hidroxilos primarios a partir de monosacáridos fácilmente asequibles. También se prepararán monómeros que contengan grupos isocianato y grupos disulfuro como parte del esqueleto.
 - 1.1. Dado que los polímeros tienen que ser biodegradables y biocompatibles, los correspondientes monómeros deben presentar una constitución adecuada. Así, se prepararán monómeros derivados de carbohidratos que aportarán a los polímeros un carácter anfífilico.
 - 1.2. Para asegurar la degradación de los correspondientes polímeros en ambientes reductores, se prepararán monómeros que contengan enlaces disulfuro en su estructura.
 - 1.3. Estos monómeros, además deben contener grupos funcionales reactivos para las reacciones de polimerización. Estos serán grupos hidroxilos libres y grupos isocianato.
2. Síntesis de polímeros:
 - 2.1. Las reacciones de polimerización se llevarán a cabo por poliadición de los monómeros dando lugar a poliuretanos.
 - 2.2. Se emplearán distintas proporciones de los monómeros hidroxílicos con el fin de obtener una serie de Co-poliuretanos cuya degradación pueda ser modulada por la mayor o menor presencia de grupos funcionales.
3. Finalmente se procederá a la caracterización estructural tanto de los monómeros como de los nuevos polímeros. Para ello se utilizarán las técnicas espectroscópicas habituales FTIR-ATR y RMN. Los tamaños moleculares de los polímeros se determinarán mediante GPC.

4. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Métodos generales

Los reactivos utilizados en las distintas síntesis fueron comerciales (Sigma-Aldrich Chemical Co, Fluka, Merck y Panreac) y se utilizaron sin purificación previa. Los disolventes se secaron y purificaron, cuando fue necesario, utilizando los métodos estándares. Los reactivos que así lo requerían fueron almacenados en frío a 4 °C y se manejaron bajo atmósfera inerte.

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Electrothermal en tubos capilares abiertos y sin corregir.

Las evaporaciones de los disolventes se efectuaron a presión reducida (0,1 a 20 mmHg) y temperaturas inferiores a 60 °C.

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (c.c.f.). Las cromatografías en capa fina con fines cualitativos se realizaron en cromatoplasmas de Sílica Gel 60 F254 sobre aluminio (Merck) de 0,2 mm de espesor. Como eluyentes se emplearon los que se indican en cada caso. La detección de los compuestos en las placas se llevó a cabo mediante la exposición de éstas a la luz UV ($\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$) y posterior revelado por inmersión en disoluciones de H₂SO₄ en EtOH al 10% o ácido fosfomolibdico en EtOH al 3%, y posterior calentamiento.

Espectros de absorción en el infrarrojo (IR)

Los espectros de absorción de IR se registraron en un espectrofotómetro JASCO FT/IR-4200 equipado con ATR.

Espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protones (¹H-RMN) se registraron en espectrofotómetros Bruker AV-500 (500,13 MHz) y AMX-300 (300,1 MHz). Las muestras se prepararon en disolución de deuterocloroformo o dimetilsulfóxido deuterado. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresaron en ppm referidos al tetrametilsilano (SiMe₄) y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se refirieron

en Hertzios (Hz). La multiplicidad de señales se indica mediante las abreviaturas: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), m (multiplete).

Espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (^{13}C -RMN) se realizaron en los mismos equipos nombrados anteriormente a 125 ó 75 MHz respectivamente. Los espectros se calibraron usando las señales de los disolventes como referencias internas. Para facilitar la interpretación de los espectros se utilizaron las siguientes técnicas:

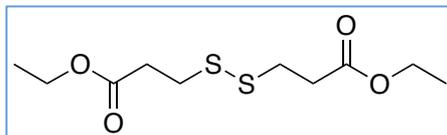
- Experimentos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La longitud de pulsos utilizada se ha elegido de forma que los carbonos primarios y terciarios aparecen como fase positiva, los secundarios como fase negativa y los carbonos que no están unidos a hidrógeno no aparecen.
- Experimentos de correlación homonuclear (COSY ^1H - ^1H).
- Experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR ^1H - ^{13}C).

Cromatografía de permeabilidad en gel (GPC)

Las cromatografías de permeación en gel (GPC) se realizaron en un cromatógrafo Waters 1515 utilizando un detector de índice de refracción Waters 2414 y equipado con dos columnas Styragel[®] HR (7,8 x 300 mm) dispuestas en serie, termostatizado a 60 °C, usando dimetilformamida (DMF) con bromuro de litio, grado HPLC, como fase móvil. El flujo empleado fue de 0,5 mL/min y la concentración de los estándares y las muestras fue del 0,1% p/v. Los pesos moleculares fueron estimados usando patrones de poliestireno.

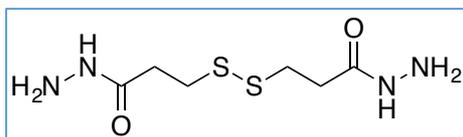
4.2 Síntesis de monómeros

3,3'-ditiopropionato de dietilo (2)



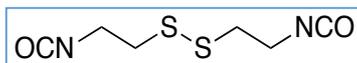
El ácido 3,3'-ditiopropiónico (**1**) (10 g, 47,6 mmol) se introdujo en un matraz y se adicionaron 30 mL de etanol, 30 mL de tolueno y 0,17 mL de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agitó a reflujo con una trampa Dean Stark durante 15 horas. Pasado este tiempo se concentró a sequedad, el residuo resultante se disolvió en dietil éter y la disolución se lavó tres veces con 20-30 mL de agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para dar el producto **2** como un líquido incoloro (12,64 g, 99,84 %). Los datos espectrofotométricos coincidieron con los descritos en la literatura para el compuesto **2** (Teramura y cols., 2007).

3,3'-disulfanediildi(propanohidrazida) (3)



A una disolución de **2** (12,64 g, 47,53 mmol) en 13,6 mL de metanol se le añadió una disolución acuosa al 65% de hidrazina monohidrato (22,71 mL, 304,16 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtró, se lavó con metanol y el sólido filtrado se recrystalizó de metanol para dar lugar al producto **3** como un sólido blanco (7,81 g, 69%). Sus características físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para este compuesto **3**, p.f. 130-131 °C [Lit. 125-126 °C (Vercruyse KP y cols., 1997)].

2,2'-ditiodietildiisocianato (DTDI) (4)

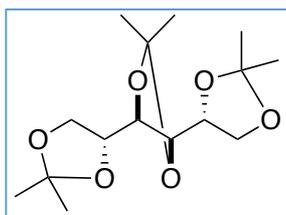


Una disolución del compuesto **3** (7,23 g, 30,4 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico y agua (5,75 mL de HCl concentrado y 28,08 mL de agua) se agitó en un baño de hielo durante cinco minutos. A continuación se adicionó gota a gota una disolución de nitrito de sodio (4,13 g, 60,50 mmol) en agua (5,75 mL) y 31 mL de tolueno. La agitación se mantuvo a 5 °C durante 20 minutos y la suspensión resultante se filtró. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se calentó a reflujo durante 30 minutos. Finalmente la disolución se concentró a sequedad obteniéndose el compuesto **4** como un líquido amarillento (4,80 g, 77,4%) (Teramura y cols., 2007).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 2,90 (t, 4H, *J* = 6,3 Hz, SCH₂), 3,64 (t, 4H, *J* = 6,3 Hz, OCNCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 39,7 (SCH₂), 41,6 (OCNCH₂), 123,6 (NCO).

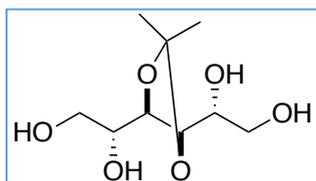
1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilidén-D-manitol (6)



A una suspensión de D-manitol comercial (**5**) (40 g, 0,21 moles) en 500 mL de acetona se le añadieron 4 mL de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución resultante se neutralizó por adición gota a gota de una disolución de sosa concentrada hasta pH neutro. Las sales formadas se filtraron y la disolución resultante se concentró a un tercio de su volumen original. A continuación se diluyó al doble con agua dando lugar a una cristalización en masa, obteniéndose el compuesto **6** (38,91 g, 58,95%) que se utilizó en la siguiente etapa sin

previa purificación. Sus características físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para este compuesto, p.f. 66-67 °C. [Lit. 69-70 °C (Wiggins y cols., 1946)].

3,4-*O*-isopropilidén-D-manitol (7)



Una disolución del compuesto **6** (20 g, 66 mmol) en 400 mL de ácido acético al 70% se calentó durante 90 minutos a 40 °C. La disolución obtenida se concentró a sequedad a 40-50 °C y el residuo aceitoso obtenido se trató con acetona. La evaporación de la disolución acetónica dio lugar a un aceite incoloro cromatográficamente puro que cristalizó espontáneamente. Finalmente, se recrystalizó de una disolución muy concentrada de acetona hirviente a la que se le añadió hexano hasta turbidez (13,4 g, 91,3%). Las características físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para este compuesto, p.f. 89-90 °C. [Lit. 86-87 °C (Wiggins y cols., 1946)].

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ (ppm) 1,28 (s, 6H, CH₃), 3,32-3,39 (m, 4H, H-1_a, H-1_b, H-6_a, H-6_b), 4,45-3,59 (m, 2H, H-2, H-5), 3,86 (dd, 2H, *J* = 4,8 y 1,5 Hz, H-3, H-4), 4,45 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz, CH₂OH), 5,06 (sa, 2H, CHOH).

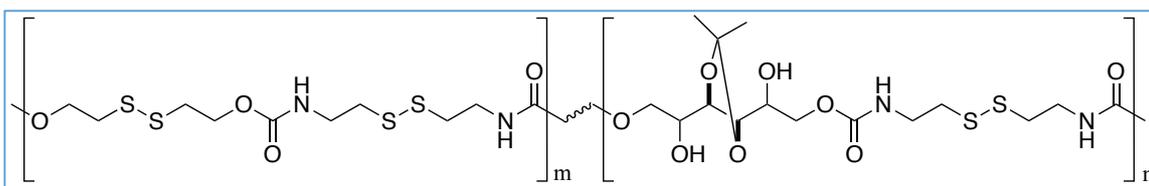
¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ (ppm) 27,2 (2CH₃), 62,9 (C-1, C-6), 72,82 (C-2, C-3), 79,0 (C-4, C-5), 108,2 [C(CH₃)₂].

4.3 Síntesis de polímeros

Procedimiento general de preparación de Co-poliuretanos

Una mezcla de los compuestos **7** y 2,2'-ditiodietanol (**8**) en las correspondientes proporciones (4 mmol) se introdujo en un matraz de fondo redondo y se realizaron tres ciclos de Argón-vacío. Después se añadió THF (4 mL) y la mezcla se agitó hasta obtener una disolución homogénea. A continuación se adicionó el diisocianato **4** (4 mmol) y una gota de dilaurato de dibutilestaño, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo se detuvo la reacción añadiendo 1,2 mL de *tert*-butanol y se agitó durante 30 minutos más. Finalmente la mezcla de reacción se vertió sobre dietil éter frío (200 mL) y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío durante 24 horas.

PU{[(¹Pr)Man]_m: [ditiodietanol]_n-DTDI}



PU{[(¹Pr)Man]₅₀: [ditiodietanol]₅₀-DTDI} (9**)**

Rto. 55%, M_w 27000, M_n 24800, M_w/M_n 1,09.

IR: ν_{\max} (cm⁻¹) 3339 (OH), 1683 (C=O), 1531 (NH y N-C=O), 1256 (CH₃).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1,32 (sa, 6H, CH₃), 2,71-2,86 (m, 8H, SCH₂CH₂N), 2,90-3,00 (m, 4H, SCH₂CH₂O), 3,22-3,31 (m, 8H, CH₂NH), 3,45-3,70 (m, 4H, H-1_a, H-6_a, H-3, H-4) 3,80-3,95 (m, 2H, H-2, H-5), 4,09-4,27 (m, 8H, SCH₂CH₂O, H-1_b, H-6_b), 4,44- 5,35 (varios singuletes, OH libres), 7,28 (sa, 2H, NH azúcar), 7,36 (sa, 2H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ (ppm) 27,3 (CH₃), 37,0, 37,1 (HOCH₂CH₂S), 37,4 (OCH₂CH₂S), 39,7 (HNCH₂CH₂S), 41,1 (CH₂NH), 59,4 (HOCH₂CH₂S), 61,8, 61,9 (OCH₂CH₂S), 62,9 (C-1, C-6 ram), 65,8 (C-1, C-6), 70,0 (C-2, C-5), 72,8 (C-2, C-5 ram), 78,9 (C-3, C-4 ram), 79,2 (C-3, C-4), 108,5, 108,9 [C(CH₃)₂], 155,9, 156,3 (CO).

PU{[(¹Pr)Man]₈₀:[ditiodietanol]₂₀-DTDI} (10)

Rto. 51%, M_w 25000, M_n 22900, M_w/M_n 1,08.

IR: ν_{\max} (cm⁻¹) 3338 (OH), 1693 (C=O), 1530 (NH y N-C=O), 1252 (CH₃).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1,31 (s, 9,6H, CH₃), 2,72-2,85 (m, 8H, SCH₂CH₂N), 2,89-3,01 (m, 1,6H, SCH₂CH₂O), 3,22-3,31 (m, 8H, CH₂NH), 3,45-3,77 (m, 6H, H-3, H-4, H-1_a, H-6_a), 3,80-3,97 (m, 4,6H, H-2, H-5), 4,09-4,25 (m, 5H, SCH₂CH₂O, H-1_b, H-6_b), 4,43- 5,31 (varias señales, OH libres), 7,26 (s, 2,2H, NH azúcar), 7,36 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ (ppm) 27,2 (CH₃ ram), 27,3 (CH₃), 37,1 (HOCH₂CH₂S), 37,4 (OCH₂CH₂S), 39,7 (HNCH₂CH₂S), 41,1 (CH₂NH), 59,4, 59,7 (HOCH₂CH₂S), 61,8, 61,9 (OCH₂CH₂S), 63,0, 64,9 (C-1, C-6 ram), 65,8 (C-1, C-6), 70,0 (C-2, C-5), 71,3, 72,8 (C-2, C-5 ram), 79,0 (C-3, C-4 ram), 79,2 (C-3, C-4), 79,3 (C-3, C-4 ram), 108,6, 108,9 [C(CH₃)₂], 155,9, 156,3 (CO).

PU{[(¹Pr)Man]₂₀:[ditiodietanol]₈₀-DTDI} (11)

Rto. 56%, M_w 23000, M_n 20900, M_w/M_n 1,08.

IR: ν_{\max} (cm⁻¹) 3337 (OH), 1681 (C=O), 1528 (NH y N-C=O), 1263 (CH₃).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1,32 (s, 2,4H, CH₃), 2,73-2,81 (m, 8H, SCH₂CH₂N), 2,91-3,01 (m, 6H, SCH₂CH₂O), 3,24-3,30 (m, 8H, CH₂NH), 3,60-3,67 (m, 2H, H-3, H-4 H-1_a, H-6_a), 3,83-3,96 (m, 1H, H-2, H-5), 4,10-4,27 (m, 6H, SCH₂CH₂O y H-1_b, H-6_b), 4,45- 5,27 (varias señales, OH libres), 7,27 (sa, 1H, NH azúcar), 7,35 (sa, 2H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ (ppm) 27,2 (CH₃), 27,3 (CH₃ ram), 37,0, 37,1 (HOCH₂CH₂S), 37,4 (OCH₂CH₂S), 39,7 (HNCH₂CH₂S), 41,2 (CH₂NH), 59,4 (HOCH₂CH₂S), 61,8, 61,9 (OCH₂CH₂S), 63,0 (C-1, C-6 ram), 65,8 (C-1, C-6), 70,0, 70,1

(C-2, C-5 ram), 72,8 (C-2, C-5), 79,0 (C-3, C-4), 79,2, 79,3 (C-3, C-4 ram), 108,6, 108,9 [C(CH₃)₂], 155,9, 156,3 (CO).

PU{[(¹Pr)Man]₆₀:[ditiolietanol]₄₀-DTDI} (12)

Rto. 60%, *M_w* 28000, *M_n* 24700, *M_w/M_n* 1,13.

IR: ν_{\max} (cm⁻¹) 3338 (OH), 1681 (C=O), 1531 (NH y N-C=O), 1261 (CH₃).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1,31, 1,32 (s, 7,2H, CH₃), 2,72-2,88 (m, 8H, SCH₂CH₂N), 2,92-3,06 (m, 3,2H, SCH₂CH₂O), 3,22-3,30 (m, 8H, CH₂NH), 3,52-3,67 (m, 3H, H-3, H-4 y H- 1_a, H-6_a), 3,81-3,97 (m, 2,5H, H-2, H-5), 4,16-4,25 (m, 7H, SCH₂CH₂O y H-1_b, H-6_b), 4,36- 5,20 (varias señales, OH libres), 7,27 (sa, 1H, NH azúcar), 7,38 (sa, 3H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ (ppm) 27,2 (CH₃), 27,3 (CH₃ ram), 37,1 (HOCH₂CH₂S), 37,4 (OCH₂CH₂S), 39,7 (HNCH₂CH₂S), 41,2 (CH₂NH), 59,4 (HOCH₂CH₂S), 61,8, 61,9 (OCH₂CH₂S), 62,9, 63,8 (C-1, C-6 ram), 65,8 (C-1, C-6), 69,7 (C-2, C-5), 70,0, 71,3 (C-2, C-5 ram), 78,9 (C-3, C-4), 79,1, 79,2, 79,3 (C-3, C-4 ram), 108,6, 108,9 [C(CH₃)₂], 155,9, 156,3 (CO).

PU{[(¹Pr)Man]₄₀:[ditiolietanol]₆₀-DTDI} (13)

Rto. 68%, *M_w* 27000, *M_n* 23800, *M_w/M_n* 1,13.

IR: ν_{\max} (cm⁻¹) 3324 (OH), 1684 (C=O), 1532 (NH y N-C=O), 1253 (CH₃).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1,30, 1,32 (s, 5H, CH₃), 2,74-2,81 (m, 8H, SCH₂CH₂N), 2,92-3,02 (m, 4H, SCH₂CH₂O), 3,23-3,31 (m, 8H, CH₂NH), 3,54-3,67 (m, 3H, H-3, H-4 y H- 1_a, H-6_a), 3,83-3,95 (m, 2,5H, H-2, H-5), 4,16-4,26 (m, 4H, SCH₂CH₂O y H-1_b, H-6_b), 4,28- 5,31 (varias señales, OH libres), 7,27 (sa, 1H, NH azúcar), 7,35 (sa, 1H, NH).

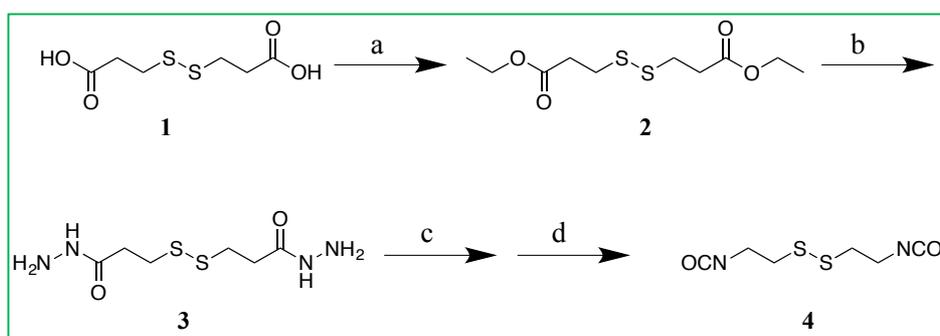
¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ (ppm) 27,2 (CH₃), 27,3 (CH₃ ram), 37,1 (HOCH₂CH₂S), 37,4 (OCH₂CH₂S), 39,7 (HNCH₂CH₂S), 41,2 (CH₂NH), 59,4 (HOCH₂CH₂S), 61,8, 61,9 (OCH₂CH₂S), 62,9, 63,8 (C-1, C-6 ram), 65,8 (C-1, C-6), 69,7 (C-2, C-5), 70,0, 71,4 (C-2, C-5 ram), 79,0 (C-3, C-4), 79,1, 79,2, 79,3 (C-3, C-4 ram), 108,6, 108,9 [C(CH₃)₂], 155,9, 156,3 (CO).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis y caracterización de monómeros

En primer lugar se describe la preparación de monómeros difuncionales para la obtención de poliuretanos mediante reacciones de poliadición. Así se han preparado el diisocianato **4** y el derivado de D-manitol **7**.

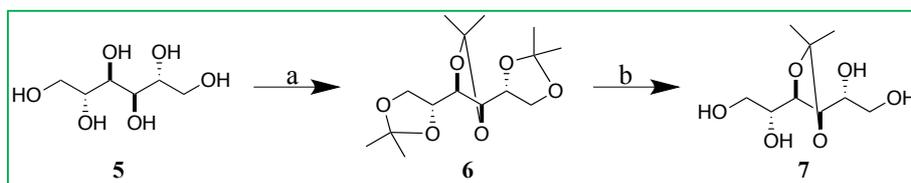
La síntesis del 2,2'-ditiodietildiisocianato (**4**), en adelante **DTDI**, se llevó a cabo según el método descrito (Teramura y cols., 2007) aunque introduciendo algunas modificaciones. Este diisocianato es habitualmente utilizado como agente de entrecruzamiento pero en este trabajo se describe su utilización como monómero para la preparación de poliuretanos mediante reacciones de poliadición con dioles o alditoles. Este compuesto se preparó a partir del ácido 3,3'-ditiopropiónico (**1**) en tres etapas. En primer lugar, se llevó a cabo una destilación azeotrópica utilizando un Dean Stark, con etanol en tolueno conteniendo ácido sulfúrico durante 15 horas, para dar lugar al 3,3'-ditiodipropionato de dietilo (**2**). Después se adicionó una disolución acuosa al 65% de hidrazina monohidrato y se obtuvo la hidrazida (**3**) (Vercruysse y cols., 1997). Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico acuoso a 0 °C, seguido de una disolución de nitrito de sodio. Después se calentó a reflujo para dar el 2,2'-ditiodietildiisocianato (**4**) con un rendimiento global del 77,4% (Esquema 12).



Esquema 12. (a) EtOH, Tolueno, H₂SO₄, 150 °C; (b) H₂NNH₂, MeOH; (c) HCl, H₂O, 0 °C; (d) NaNO₂, tolueno, 80 °C.

Por otro lado, a partir de D-manitol comercial se sintetizó el monómero **7**, como se indica en el Esquema 13, siguiendo la metodología descrita (Wiggins, 1946). En primer lugar, se hizo reaccionar el D-manitol (**5**) con acetona en presencia de H₂SO₄ concentrado durante 24 horas dando lugar al 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilidén-D-manitol (**6**). Este compuesto se trató con ácido acético al 70% consiguiéndose la hidrólisis parcial de dos

grupos isopropilideno protectores, obteniéndose así el 3,4-*O*-isopropilidén-D-manitol (**7**), con un rendimiento del 91,3% (Esquema 13).

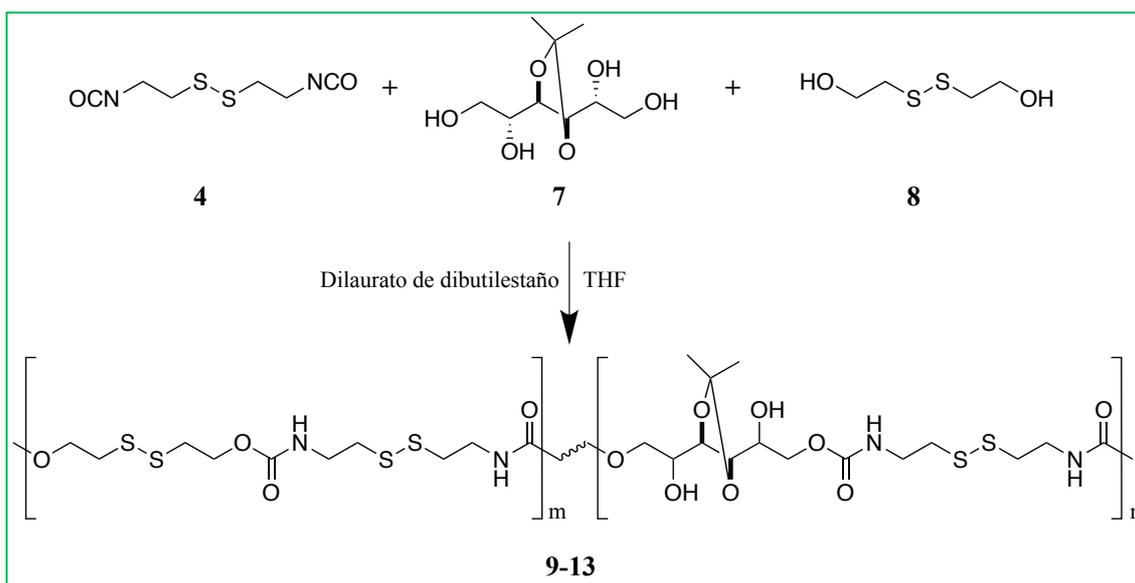


Esquema 13. (a) Acetona, H₂SO₄ concentrado; (b) CH₃COOH, 40 °C.

5.2 Síntesis y caracterización de polímeros

Síntesis de Co-poliuretanos derivados del DTDI

Se han preparado los Co-poliuretanos **9**, **10**, **11**, **12** y **13** a partir del 2,2'-ditiodietildiisocianato (**4**), 3,4-*O*-isopropilidén-D-manitol (**7**) y 2,2'-ditiodietanol (**8**). El método general consistió en disolver una mezcla de los dioles **7** y **8**, en las proporciones correspondientes, en THF y adicionar **4** junto con una gota de dilaurato de dibutilestaño, que se utilizó como catalizador (Ferris y cols., 2011) (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de los Co-poliuretanos PU{[(ⁱPr)Man]_m: [ditiodietanol]_n-DTDl} (9-13).

Las polimerizaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas, tras las cuales se detuvo la reacción por adición de *tert*-butanol. Los poliuretanos se aislaron

por precipitación sobre dietil éter frío, y posterior filtración, lavando con el mismo disolvente. Finalmente fueron secados a vacío durante varios días. Los rendimientos obtenidos fueron del orden del 50-60% y los pesos moleculares que presentaron los nuevos copolímeros estuvieron entre 23000 y 78000 g/mol con polidispersidades de 1,1 a 1,9 (Tabla 1).

Tabla 1: Comparación de pesos moleculares y rendimientos de los Co-poliuretanos PU{[(ⁱPr)Man]_m:[ditiodietanol]_n-DTDI} (9-13).

Co-poliuretano	Rto. (%)	M _w ^a	M _n ^a	M _w /M _n ^a
9	55	27000	24800	1,09
10	51	25000	22900	1,08
11	56	23000	20900	1,08
12	60	28000	24700	1,13
13	68	27000	23800	1,13

^a Pesos moleculares y polidispersidades estimados mediante GPC usando patrones de poliestireno y utilizando DMF con bromuro de litio como fase móvil.

El análisis de los espectros de RMN de protones y carbono-13 de los compuestos preparados demuestran la formación de los enlaces uretano. La elucidación de las señales se llevó a cabo empleando técnicas de espectroscopía bidimensional (COSY y HETCOR). En el RMN de protones se aprecian las dos señales correspondientes a los H de cada uno de los NH formados. En los espectros de carbono-13 también se evidencia la presencia de los uretanos formados, apareciendo dos señales de carbonilo diferentes a 155,9 y 156,3 ppm. Así mismo se pueden observar el resto de señales esperadas, siendo significativa la disminución en la intensidad de las señales correspondientes a los CH₃ del azúcar a medida que disminuye su proporción en la mezcla de partida. Analizando con detalle la intensidad de estas señales mediante la integración de las mismas se pudo determinar la proporción de cada diol contenida en cada uno de los copolímeros preparados. Estas proporciones se ajustaron bastante a las de partida para cada caso, excepto para los polímeros **12** y **13** en las que se observó una pequeña desviación (Tabla 2).

Los espectros estudiados también revelan que los grupos hidroxilos secundarios del manitol reaccionaron con el diisocianato **4**, por lo que el poliuretano obtenido no es lineal, sino que posee cierto grado de ramificación. Las señales de entrecruzamiento se observan

claramente en el espectro de carbono-13, donde aparecen varias señales para cada uno de los carbonos de la cadena de manitol. En ensayos anteriores realizados el grupo de investigación se comprobó que el homopolímero derivado de manitol presentó hasta un 10% de entrecruzamiento (Romero-Azogil, 2014).

Tabla 2: Comparación de las proporciones de partida y las halladas de dioles en los Co-poliuretanos PU{[(¹Pr)Man]_m:[ditiodietanol]_n-DTDI} (9-13)

Co-poliuretano	Proporciones de partida		Proporciones halladas	
	m	n	m	n
9	50	50	50	50
10	80	20	80	20
11	20	80	25	75
12	60	40	52	48
13	40	60	50	50

Finalmente, en el espectro de infrarrojos de los Co-poliuretanos **9-13** se observan bandas de vibración típicas de tensión y flexión de los uretanos (1680, 1530 cm⁻¹) y la vibración de tensión OH a 3330 cm⁻¹, así como la vibración de esqueleto de los metilos de los grupos isopropilideno a 1250 cm⁻¹, variando la intensidad de las señales en función de la proporción de manitol y ditiodietanol presente en cada Co-poliuretano.

Actualmente, en el grupo de investigación, se están llevando a cabo diversos estudios de degradación tanto en condiciones hidrolíticas como en condiciones reductoras, mediadas por glutatión (ambas en condiciones fisiológicas), de los homopolímeros previamente sintetizados y de los Co-poliuretanos que se presentan en este trabajo. Los resultados preliminares muestran que, en ambos casos, el porcentaje de degradación aumenta con la proporción del fragmento azucarado del copolímero, por lo que se deduce que la degradación viene determinada más bien por la presencia de grupos hidroxilo libres del polímero, es decir por su hidrofilia, y no tanto por la proporción de puentes disulfuro presentes en el mismo.

6. CONCLUSIONES

1. Con objeto de preparar polímeros sensibles al ambiente reductor presente en las células tumorales, que puedan ser aplicados como SLC de fármacos, es necesario sintetizar previamente los monómeros adecuados. Estos monómeros deben estar debidamente funcionalizados, por ejemplo con grupos disulfuro que se reducen en ambientes hipoxídicos reductores. La presencia en estos monómeros de grupos hidroxilo libres, o grupos protectores fácilmente eliminables, facilita la degradación tanto hidrolítica como mediada por glutatión de los correspondientes polímeros.
2. En este Trabajo Fin de Grado ha sido posible sintetizar, con buenos rendimientos, dos monómeros bifuncionales necesarios para llevar a cabo las reacciones de polimerización: un diisocianato que contiene el grupo disulfuro y el 3,4-*O*-isopropiliden-D-manitol que contiene cuatro grupos hidroxilo libres y un grupo protector que puede hidrolizarse fácilmente. También se ha utilizado como comonómero el 2,2'-ditiiodietanol.
3. Para conseguir sistemas cuya degradación pueda ser modulada por la presencia de los distintos grupos funcionales, se han preparado cinco Co-poliuretanos, mediante reacciones de poliadición, con buenos rendimientos, empleando distintas proporciones de los monómeros anteriormente mencionados. Las proporciones derivado de D-manitol-ditiiodietanol fueron 80:20, 60:40, 50:50, 40:60 y 20:80, que se hicieron reaccionar con la cantidad equivalente del diisocianato.
4. Mediante ^1H -RMN se ha demostrado que los Co-poliuretanos han incorporado los monómeros en prácticamente las mismas proporciones que en la fuente de alimentación de las correspondientes reacciones de poliadición, si bien presentaron cierto grado de entrecruzamiento entre las cadenas poliméricas.
5. Con posterioridad a la finalización de este trabajo experimental, el grupo de investigación ha demostrado que los Co-poliuretanos más hidrofílicos, con mayor concentración de grupos hidroxilo libres, se degradan más rápidamente en presencia de glutatión bajo condiciones fisiológicas.

7. BIBLIOGRAFÍA

Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 2008; 33(11): 1088–118.

Begines B, Zamora F, Benito E, García-Martín MG, Galbis JA. Conformationally restricted linear polyurethanes from acetalized sugar-based monomers. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2012; 50(22): 4638–46.

Campiñez MD, Aguilar-de-Leyva Á, Ferris C, de Paz MV, Galbis JA, Caraballo I. Study of the properties of the new biodegradable polyurethane PU (TEG-HMDI) as matrix forming excipient for controlled drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013; 39(11):1 758–64.

Casado N, Hernández G, Sardon H, Mecerreyes D. Current trends in redox polymers for energy and medicine. *Prog. Polym. Sci.* 2016; 52: 107–35.

De Paz MV, Marín R, Zamora F, Hakkou K, Alla A, Galbis JA, et al. Linear polyurethanes derived from alditols and diisocyanates. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2007;45(17):4109–17.

De Paz MV, Zamora F, Begines B, Ferris C, Galbis JA. Glutathione-mediated biodegradable polyurethanes derived from L-arabinitol. *Biomacromolecules.* 2010; 11(1): 269–76.

Ferris C, De Paz MV, Aguilar-de-Leyva Á, Caraballo I, Galbis JA, Nair LS, et al. Reduction-sensitive functionalized copolyurethanes for biomedical applications. *Polym. Chem.* 2014; 5(7): 2370.

Ferris C, De Paz MV, Galbis JA. L-arabinitol-based functional polyurethanes. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2011;49(5):1147–54.

Ferris C, De Paz MV, Galbis JA. Synthesis of Functional Sugar-Based Polyurethanes. *Macromol. Chem. Phys.* 2012; 213(5): 480–8.

Ferris C, De Paz MV, Zamora F, Galbis JA. Dithiothreitol-based polyurethanes. Synthesis and degradation studies. *Polym. Degrad. Stab.* 2010; 95(9):1480–7.

Galbis JA, García-Martín MG. Sugar as monomers. En: Belgacem MN, Gandini A. *Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources*. 1ª Ed. Amsterdam, Holanda: Elsevier; 2008. 89-114.

Galbis JA, García-Martín MG. Synthetic Polymers from Readily Available Monosaccharides. *Springer Berlin Heidelberg. Top. Curr. Chem*, 2010; 295: 147–76.

Galbis JA, García-Martín MG, De Paz MV, Galbis E. Synthetic Polymers from Sugar-Based Monomers. *Chem. Rev.* 2016; 116(3): 1600–36.

Gandini A. Polymers from renewable resources: A challenge for the future of macromolecular materials. *Macromolecules*. 2008;41(24):9491–504.

Marín R, Muñoz-Guerra S. Linear polyurethanes made from threitol: Acetalized and hydroxylated polymers. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2008; 46(24): 7996–8012.

Marín R, de Paz MV, Ittobane N, Galbis JA, Muñoz-Guerra S. Hydroxylated Linear Polyurethanes Derived from Sugar Alditols. *Macromol. Chem. Phys.* 2009; 210(6): 486–94.

Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat. Mater.* 2013; 12(11): 991–1003.

Romero-Azogil, L. Desarrollo de nuevos sistemas poliméricos biodegradables y su aplicación como sistemas de liberación controlada de fármacos. Sevilla: Facultad de Farmacia. Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica; 2014.

Teramura Y, Kaneda Y, Iwata H. Islet-encapsulation in ultra-thin layer-by-layer membranes of poly(vinyl alcohol) anchored to poly(ethylene glycol)-lipids in the cell membrane. *Biomaterials*. 2007; 28(32): 4818–25.

Wang K, Luo G-F, Liu Y, Li C, Cheng S-X, Zhuo R-X, et al. Redox-sensitive shell cross-linked PEG–polypeptide hybrid micelles for controlled drug release. *Polym. Chem.* 2012; 3(4): 1084.

Wei H, Zhuo R-X, Zhang X-Z. Design and development of polymeric micelles with cleavable links for intracellular drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 2013; 38(3): 503–35.

Wiggins LF. The acetone derivatives of hexahydric alcohols; triacetone mannitol and its conversion into D-arabinose. *J. Chem. Soc.* 1946; 13–14.

Wong PT, Choi SK. Mechanisms of Drug Release in Nanotherapeutic Delivery Systems. *Chem. Rev.* 2015; 115: 3388-432.

Yang D, Chen W, Hu J. Design of controlled drug delivery system based on disulfide cleavage trigger. *J. Phys. Chem. B.* 2014; 118(43): 12311–7.

Yao K, Tang C. Controlled Polymerization of Next-Generation Renewable Monomers and Beyond. *Macromolecules.* 2013; 46(5): 1689–712.

Zhang P, Zhang H, He W, Zhao D, Song A, Luan Y. Disulfide-Linked Amphiphilic Polymer-Docetaxel Conjugates Assembled Redox-Sensitive Micelles for Efficient Antitumor Drug Delivery. *Biomacromolecules,* 2016; 17(5): 1621-32.

Zhang Y, Chan HF, Leong KW. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65(1): 104–20.

8. ANEXOS: ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ATR	Attenuated Total Reflection
¹³C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₃COOH	Ácido acético
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doblete
dd	Doble doblete
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DTDI	2,2'-ditiodietildiisocianato
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
g	Gramos
GPC	Cromatografía de permeación de gel
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
¹H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protones
HMDI	Hexametilendisocianato
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	Hertzios
H₂NNH₂	Hidrazina
H₂O	Agua
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Lit.	Literatura
m	Multiplete
Man	Manitol
MDI	4,4'-metilen-bis(fenilisocianato)

MHz	Mega Hertzios
min	Minuto
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
M_n	Peso Molecular promediado en número
M_w	Peso Molecular promediado en peso
M_w/M_n	Polidispersidad
NaNO₂	Nitrito de sodio
NPs	Nanopartículas
p.f.	Punto de fusión
PBT	Polibutilentereftalato
pDNA	Plasmid DNA
PEG	Polietilenglicol
PET	Polietilentereftalato
ppm	Partes por millón
PU	Poliuretano
ROP	Ring opening polymeritation
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
s	Singulete
sa	Singulete ancho
siRNA	Small interfering RNA
SLC	Sistemas de Liberación Controlada
t	Triplete
SiMe₄	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano
USD	Dólar estadounidense
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda
ν	Número de onda