



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 606**

51 Int. Cl.:

A61L 27/14 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

C08L 33/14 (2006.01)

C08F 265/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03810842 .9**

86 Fecha de presentación : **17.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1581271**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Estructura reticular polímera fotosensible.**

30 Prioridad: **08.01.2003 DE 103 00 271**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **Mnemoscience GmbH**
Carlstrasse 50
52531 Uebach-Palenberg, DE

72 Inventor/es: **Lendlein, Andreas;**
Jiang, Hongyan y
Jünger, Oliver

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 265 606 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

Estructura reticular polímera fotosensible.

5 La presente invención se refiere a estructuras reticulares polímeras fotosensibles, a componentes fotosensibles útiles para la preparación de estructuras reticulares polímeras fotosensibles así como a procedimientos de programación.

Estado de la técnica

10 Las estructuras reticulares polímeras son elementos constitutivos importantes en números campos de aplicación en los que las estructuras reticulares clásicas, tales como metales, cerámica y madera, ya no se consideran apropiadas debido a sus propiedades físicas limitadas. Las estructuras reticulares polímeras han conquistado por lo tanto un amplio campo de aplicación, y ello no en menor grado por el hecho de que gracias a la variación de los elementos constituyentes monómeros de las estructuras reticulares polímeras se pueden variar las propiedades de las estructuras reticulares.

15 Una clase especialmente fascinante de estructuras reticulares polímeras, que se han ido desarrollando en los últimos años, son los llamados polímeros de memoria de forma (denominados en lo sucesivo también Shape Memory Polimere, SMP o materiales SMP), es decir, estructuras reticulares polímeras que además de su forma visible actual pueden mantener en su "memoria" una o incluso varias formas, las cuales solamente adoptan de forma selectiva mediante estímulos exteriores, tales como una variación de temperatura. Debido a la variación de formas selectiva, estos materiales presentan un alto interés en multitud de aplicaciones, cuando se desea por ejemplo una variación de tamaño. Esto sucede, por ejemplo, con los implantes médicos, que a ser posible solamente podrán tener su tamaño completo una vez colocados en el lugar de utilización definitivo, de manera que la introducción de estos implantes exija sólo unas intervenciones quirúrgicas invasivas mínimas. Esta clase de materiales se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO-A-99-42528 y WO-A-99-42147.

20 La mayoría de los polímeros con memoria de forma conocidos en la bibliografía se pueden estimular térmicamente. Ahora bien, en determinados ejemplos de aplicación no es deseable producir una variación de temperatura, por lo que parece más adecuado otro tipo de estímulo, por ejemplo la luz. El empleo de SMP's biocompatibles en organismos vivos sólo permite, por ejemplo, unos aumentos de temperatura de unos pocos grados centígrados por encima de la temperatura corporal. Las temperaturas más altas dañarían el tejido circulante. En cualquier caso los materiales están expuestos a variaciones de temperatura naturales. Si en estos casos se rebasa la temperatura de transición del SMP quizá se dispare indeseablemente el efecto de memoria de forma.

25 Un planteamiento para vencer esta problemática es el empleo de SMP's fotosensibles. Los ejemplos de polímeros fotosensibles conocidos por la bibliografía se refieren generalmente a geles, que por el efecto de la luz varían su grado de esponjamiento (O. Pieroni, F. Ciardelli, Trends Polym. Sci 3, 282 (1995); Y. Osada, J.-P. Gong, Adv. Mater. 10, 827 (1998); A. Suzuki, T. Tanaka Nature 346, 345 (1990)). Así por ejemplo, se puede activar la transición Sol/Gel de un gel fotosensible por el efecto de la luz (F.M. Andreopoulos, C.R. Deible, M.T. Stauffer, S.G. Weber, W.R. Wagner, E.J. Beckmann, A.J. Russel, J. Am. Chem.- Soc. 118, 6235 (1996)). Otro ejemplo es la permeabilidad controlable por la luz de una membrana de un hidrogel fotosensible (F.M. Andreopoulos, E.J. Beckmann, A.J. Russel, Biomaterials 19, 1343 (1998)).

30 Este proceso es simplemente una variación de volumen tridimensional isótropa reversible, que no es adecuada para realizar unas variaciones de forma definidas. Además de esto, debido a su escasa estabilidad mecánica, los geles no resultan adecuados para numerosas aplicaciones.

35 Los SMP's descritos en las WO-A-99-42528 y WO-A-99-42147 están compuestos por segmentos. Su morfología parcialmente cristalina provoca la dispersión de la luz en su superficie e impide una fotorreacción en el interior del material. Debido a estas características, esta clase de materiales no se pueden estimular por el efecto de la luz.

Objetivo de la invención

40 El objetivo de la presente invención consiste por lo tanto en describir estructuras reticulares polímeras que superen los inconvenientes del estado de la técnica, es decir que se puedan conmutar, en particular, mediante un estímulo que no esté relacionado con la temperatura. A diferencia de los hidrogeles, el material debe presentar una alta resistencia mecánica. Además de esto, las estructuras reticulares polímeras deberían ofrecer la posibilidad de que mediante una simple variación de la composición resulte posible controlar sus propiedades, con lo cual se podrían obtener de forma selectiva materiales con un perfil de material deseado.

Breve descripción de la invención

45 La presente invención resuelve este problema mediante la estructura reticular polímera fotosensible conforme a la reivindicación 1. Unas formas de realización preferidas se describen en las sub-reivindicaciones. Esta estructura reticular polímera fotosensible no es en particular ningún hidrogel.

50 Además de esto, la presente invención facilita unos componentes fotosensibles que son adecuados para la preparación de las estructuras reticulares polímeras amorfas, por ejemplo, en los procedimientos descritos.

Por último, la presente invención presenta un procedimiento para la programación de los SMP's fotosensibles. Unas formas de realización preferidas se indican igualmente en las sub-reivindicaciones.

Otros aspectos de la invención se definen en las reivindicaciones y en la descripción siguiente.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el principio de funcionamiento de la estructura reticular fotosensible, a nivel macroscópico y molecular. La Figura 2 muestra la fotorreacción del ácido cinámico y de un cinamilacilato.

La Figura 3 muestra el comportamiento mecánico de las redes fotosensibles en un experimento fotomecánico cíclico.

La Figura 4 muestra la dependencia que tienen las propiedades de memoria de forma respecto al contenido de los componentes fotorreactivos.

Descripción detallada de la invención

A continuación se describe la invención de forma detallada.

La estructura reticular polímera fotosensible objeto de la invención comprende un polímero reticulado covalente (estructura reticular amorfa), equipada con grupos fotorreactivos (incorporados de forma covalente en la red amorfa o mezclados físicamente con ésta), que le confieren al material sus propiedades de memoria de forma que se pueda inducir por la luz. La estructura del polímero no absorbe la longitud de onda necesaria para la fotorreacción. Además de esto, la estructura reticular es esencialmente amorfa, homogénea y transparente.

La Figura 1 muestra el principio de funcionamiento de la estructura reticular fotosensible a nivel macroscópico y molecular. A lo largo de las "cadenas principales" de la estructura reticular hay sustituyentes que al final están equipados con un grupo fotorreactivo. Sometiéndolos a la radiación UV, estos grupos están en condiciones de formar enlaces covalentes entre sí. Si se deforma el material y se irradia con luz de una longitud de onda adecuada λ_1 , la estructura reticular original adquiere adicionalmente una reticulación transversal. Debido a la reticulación se obtiene una fijación temporal del material en el estado deformado (programación). Dado que la fotorreticulación es reversible se puede volver a deshacer la reticulación, irradiando de nuevo con luz de otra longitud de onda λ_2 , recuperando de esta manera la forma original del material (restablecimiento). Este ciclo fotomecánico se puede repetir cuantas veces se desee.

Para que las estructuras reticulares polímeras fotosensibles objeto de la invención presenten las propiedades deseadas, es decir, para que puedan cumplir el objetivo planteado, es preciso que la estructura reticular sea esencialmente transparente para la radiación pensada para la variación de forma. Esta radiación generalmente está dentro de la gama UV, ya que de este modo se puede evitar en particular que se active la variación de forma por luz visible, que es muy difícil de excluir totalmente en todos los ámbitos vitales. Por otra parte, la proporción de radiación UV, que también está contenida en la mayoría de las fuentes de luz, no es suficiente para activar una variación de forma en el material objeto de la invención. Por lo tanto, el material de la presente invención es preferentemente transparente frente a la radiación UV, especialmente en la gama de 200 ó 400 nm, más preferentemente en la gama de 250 a 350 nm.

Componentes de la estructura reticular

1. Matriz

La base de las estructuras reticulares está formada por una matriz, que tal como se ha dicho anteriormente, es transparente en cuanto a la radiación pensada para activar la variación de forma, es decir, que se trata preferentemente de una matriz transparente a la radiación UV. Además, esta matriz debe presentar un cierto grado de elasticidad y flexibilidad (propiedades elastómeras). Además de esto es necesario que la matriz sea amorfa. Por último es importante que la matriz esté reticulada para asegurar una cierta medida de estabilidad mecánica, así como las características de memoria de forma deseadas conforme a la invención. En principio se pueden emplear, conforme a la invención, en este sentido todos los compuestos polimerizables que den lugar a una matriz de este tipo, donde estos compuestos deberían ser preferentemente polimerizables en la masa.

Para la base de la estructura reticular objeto de la presente invención se prefiere, conforme a la invención, una matriz a base de acrilatos y metacrilatos de bajo peso molecular, que se pueden polimerizar radicalmente, en particular C1-C6-(met)acrilatos y sus hidróxidos derivados, prefiriéndose hidroxietilacrilato, hidroxipropilmetacrilato, hidroxipropilacrilato, poli(etilenglicol)metacrilato y n-butilacrilato; preferentemente se emplean n-butilacrilato e hidroxietilmetacrilato.

El n-butilacrilato, que se prefiere como componente de la matriz, presenta la ventaja de que su homopolímero presenta una temperatura de transición vítrea baja de -55°C, por lo que cabe esperar propiedades elásticas debido a estos componentes en las redes. Un comonomero, preferentemente hidroximetilmetacrilato, sirve eventualmente para el control de las propiedades térmicas y mecánicas. Estos dos compuestos se pueden polimerizar en cualesquiera proporciones, si está presente hidroxietilmetacrilato (HEMA), y n-butilacrilato supone la proporción principal. Las

proporciones molares preferidas de n-butilacrilato respecto a HEMA son del orden de 10:0,1 a 10:5, preferentemente 10:1 a 10:3 y en particular de aproximadamente 10:2.

2. Reticulador

Además del material para la matriz, la estructura reticular polímera objeto de la presente invención contiene también un componente que es el responsable de la reticulación de la matriz. La naturaleza química de este componente depende naturalmente de la naturaleza de los materiales de la matriz. También aquí se pueden emplear multitud de compuestos, ajustados con los materiales de la matriz.

Para las estructuras reticulares preferidas, a base de los materiales de acrilato descritos anteriormente como preferentes, son adecuados como reticuladores los compuestos de acrilato bifuncionales, que con los materiales de partida para la matriz son adecuadamente reactivos, de manera que se pueden transformar conjuntamente. Estos reticuladores comprenden reticuladores cortos, bifuncionales, tales como etilendiacrilato, reticuladores de bajo peso molecular bi- o polifuncionales, oligómeros, reticuladores lineales de diacrilato tales como poli(oxietilen)diacrilatos o poli(oxipropilen)diacrilatos, así como oligómeros ramificados o polímeros con grupos terminales acrilato.

Como reticulador se emplea preferentemente un dimetilacrilato, en particular, poli(propilenglicol) dimetilacrilato, con un peso molecular de 300 a 1000 g/mol, preferentemente de unos 560 g/ml. El reticulador se emplea en concentraciones relativamente reducidas de aprox. 0,3 a 3 mol %, referido a la cantidad total de materiales que se vayan a polimerizar para formar la estructura reticular, para que se formen estructuras reticulares elásticas. Unas proporciones mayores de reticulador dan lugar a unos materiales menos elásticos hasta materiales con acritud.

De acuerdo con la invención, la incorporación del reticulador en la estructura reticular se efectúa simplemente mezclando el reticulador con los materiales de partida para la matriz y polimerizando a continuación, preferentemente en la masa, empleando iniciadores adecuados.

3. Componente reactivo

Otro componente que forma parte de la estructura reticular objeto de la invención es un componente fotorreactivo (grupo), que es también responsable de la activación de la variación de forma controlable de modo selectivo. Este grupo fotorreactivo es una unidad capaz de una reacción reversible (con un segundo grupo fotorreactivo) al ser excitado con una radiación luminosa adecuada, preferentemente radiación UV, que da lugar a la producción o disolución de enlaces covalentes. Los grupos fotorreactivos preferidos son aquellos que sean capaces de una fotodimerización reversible.

Con una funcionalización adecuada, el componente fotorreactivo se puede o bien copolimerizar radicalmente, de forma directa con los monómeros citados, o bien constituir la parte interpenetrante de una estructura reticular interpenetrante (IPN).

Los componentes fotorreactivos adecuados son aquellos que presentan las propiedades antes citadas, y que además se puedan polimerizar al mismo tiempo juntos en una estructura reticular (por ejemplo, en una estructura reticular que contenga acrilato mediante la introducción del grupo fotorreactivo en un monómero u oligómero de acrilato), o mediante procedimientos de esponjado o similares se puedan introducir en una red ya existente, por ejemplo, en forma de polímeros u oligómeros adecuadamente funcionalizados.

Como componentes fotorreactivos en las estructuras fotosensibles objeto de la invención sirven preferentemente diversos ésteres del ácido cinámico (cinamatos, CA) y el éster del ácido cinamilacético (cinamilacilatos, CAA).

Es sabido que el ácido cinámico y sus derivados dimerizan bajo la luz UV de aproximadamente 300 nm, formando un ciclobutano. Los dímeros se pueden volver a disociar si se irradia con una luz UV de longitud de onda menor, de unos 240 nm. Los máximos de absorción se pueden desplazar mediante sustituyentes en el anillo de fenilo, pero se mantienen siempre dentro de la gama UV. Otros derivados que se pueden fotodimerizar son el 1,3-difenil-2-propen-1-ona (Chalcona), el ácido cinamilacético, la 4-metilcoumarina, diversos ácidos cinámicos orto-sustituidos, cinamiloxilsilanos (éter sililo del alcohol cinámico).

La fotodimerización del ácido cinámico y derivados similares es una cicloadición [2+2] de los enlaces dobles formando un derivado de ciclobutano. Tanto los isómeros E como Z están en condiciones de realizar esta reacción. Sometida a radiación, la isomerización E/Z transcurre en concurrencia con la cicloadición. Sin embargo, en estado cristalino está impedida la isomerización E/Z. Debido a las diferentes posibilidades de disposición de los isómeros entre sí, caben teóricamente 11 productos estereoisómeros diferentes (ácidos truxílicos, ácidos truxínicos). La separación de los dobles enlaces de dos grupos de ácido cinámico, necesaria para la reacción, es de aproximadamente 4 Å. La Figura 2 muestra la fotorreacción del ácido cinámico y de un cinamilacilato.

Tal como se ha descrito anteriormente, la introducción del componente fotorreactivo en la estructura reticular objeto de la invención tiene lugar de dos modos diferentes. Por una parte se puede incluir el grupo fotorreactivo (componente) polimerizándolo junto con la matriz de la estructura reticular, de manera que la estructura reticular sea fotorreactiva como tal. Esto simplifica en cierto modo el proceso de fabricación ya que después de una única polimerización se puede mantener la estructura reticular fotosensible polímera. Otros eventuales pasos de reacción

necesarios se refieren entonces ya sólo o bien a fases de depuración o a fases para incorporar otros componentes opcionales. Al mismo tiempo, de este modo se pueden controlar de forma sencilla las propiedades de la estructura reticular objeto de la invención, toda vez que ésta viene ya determinada esencialmente por la mezcla de polimerización. La segunda alternativa consiste en que no se equipe la estructura reticular como tal por el grupo fotorreactivo, sino que éste se mezcle por procedimientos físicos con la matriz de la estructura reticular. Un ejemplo típico de esto es la preparación de un IPN de matriz polímera reticulada (que puede ser tal como se ha descrito anteriormente) con un segundo polímero u oligómero funcionalizado adecuadamente, que soporta el grupo fotorreactivo y que puede penetrar la estructura reticular. Una ventaja de esta variante consiste en que la preparación de la matriz de la estructura reticular polímera no está sujeta a unas limitaciones tan rigurosas, ya que el grupo fotorreactivo más sensible y que en algunos procesos de polimerización resulta molesto, no está presente durante la preparación de la matriz de la estructura reticular. Así, por ejemplo, en este caso se puede polimerizar la matriz de la estructura reticular mediante iniciación o radiación UV, lo cual no es posible en la primera alternativa, ya que entonces los grupos fotorreactivos del componente fotorreactivo podrían intervenir de forma molesta en la polimerización.

Para demostrar la fotorreacción (cicloadición) se puede recurrir a diversos métodos espectroscópicos. Con espectroscopía UV se observa una disminución del máximo de absorción a 275 nm, debido a la suspensión de la conjugación de los electrones π del anillo de benzol, con el grupo alquén-carbonilo.

3.1 Incorporación del componente fotorreactivo en la polimerización

Una posibilidad para introducir el componente fotorreactivo en la estructura reticular consiste en acoplar el grupo fotorreactivo a los materiales de partida de la matriz de la estructura reticular. En las estructuras reticulares preferidas a base de acrilatos existe, por ejemplo, la posibilidad de esterificar los correspondientes cloruros del ácido cinámico o del ácido cinamilacético con hidroxiacrilatos o metacrilatos. De este modo se obtienen ésteres fotorreactivos que se pueden copolimerizar radicalmente de forma sencilla con otros monómeros. Unos hidroxiacrilatos y metacrilatos adecuados para la esterificación con ácido cinámico (CA) o ácido cinamilacético (CAA) son el hidroxietilmetacrilato (HEMA), el hidroxietilacrilato (HEA), el hidroxipropilmetacrilato (HPMA), el hidroxipropilacrilato (HPA), el poli(etilenglicol)metacrilato (PEGMA). La esterificación tiene lugar en condiciones que el especialista conoce por el estado de la técnica (método de Schotten-Baumann. El hidroxiacrilato o metacrilato se disuelve en dietiléter y se combina primero, por ejemplo, con cloruro del ácido cinámico y después con trietilamina).

La polimerización radical de los componentes antes citados para formar la estructura reticular tiene lugar preferentemente en sustancia con adición de un iniciador termolábil. Son iniciadores adecuados los peróxidos, tales como peróxido de benzoilo, peróxido de di-tert-butilo y los compuestos azoicos, tales como azobisisobutironitrilo (AIBN). Se emplea preferentemente el AIBN en concentraciones del 0,1 al 1% en peso.

La cantidad de componente fotorreactivo representa generalmente del 1 al 30% molar, referido a la mezcla total de 1. a 3., preferentemente 2 a 20 mol.%, más preferentemente 4 a 12 mol.%.

La incorporación a la polimerización da lugar a una distribución estadística de los componentes fotorreactivos en la estructura reticular polímera, tal como se ha podido demostrar mediante análisis espectroscópico. Esto provoca un aseguramiento de las propiedades de memoria de forma, ya que solamente en caso de una distribución uniforme del componente fotorreactivo en el conjunto de la estructura reticular se pueden esperar unas propiedades de memoria de forma uniformes, reproducibles y fiables.

3.2 Carga posterior (mezcla física)

Otra posibilidad de equipar una estructura reticular con grupos fotorreactivos es la carga física posterior de estructuras reticulares no funcionalizadas. La carga de una estructura reticular tiene lugar esponjándola en una solución del componente fotorreactivo y secándola después. El componente fotorreactivo atraviesa de esta manera la totalidad de la estructura reticular. Si la estructura reticular cargada se irradia a continuación con luz UV los grupos fotorreactivos dimerizan formando una estructura reticular reversible en la estructura reticular permanente. Se forma una estructura reticular interpenetrante (IPN).

La estructura reticular no funcionalizada de esta forma de realización corresponde preferentemente a la estructura reticular amorfa que se ha descrito anteriormente, y que comprende un componente de matriz y un componente reticulador. Las formas de realización preferidas descritas anteriormente a este respecto se consideran también aquí como preferidas.

Para que pueda llegar a formarse una estructura reticular reversible es necesario que el componente fotorreactivo contenga como mínimo tres grupos fotorreticulables por molécula. Para cargar las estructuras reticulares permanentes son por lo tanto adecuados los polímeros u oligómeros ramificados en forma de estrella, o los polímeros u oligómeros de injerto en forma de peine o de varilla o de barra. Se emplea preferentemente un macromonomero en forma de estrella con un grupo fotorreactivo en cada extremo (brazo) de la cadena. Los brazos son en este caso preferentemente a base de unidades de alquilenglicol.

El macromonomero se puede preparar a base de moléculas en forma de estrella con grupos OH terminales, que se esterifican con uno de los cloruros ácidos fotorreactivos antes citados. Se prefiere un poli(etilenglicol) de cuatro brazos

ES 2 265 606 T3

con un peso molecular de 400 a 1000 g/mol, preferentemente unos 560 g/mol, que puede obtenerse comercialmente. El peso molecular y el número de brazos no son determinantes. Sin embargo, se necesitan como mínimo tres brazos. La esterificación tiene lugar en condiciones conocidas por la bibliografía.

La carga de la estructura reticular con el componente fotorreactivo se realiza esponjando la estructura reticular en una solución del componente fotorreactivo. En las estructuras reticulares preferidas a base de acrilatos, cargadas con los componentes fotorreactivos en forma de estrella, preferentemente de cuatro brazos, la carga representa preferentemente del 5 al 45% en peso referido a la mezcla total, más preferentemente del 15 al 35% en peso y especialmente del 25 al 35% en peso, y preferido sobre todo aproximadamente un 30% en peso.

También en los IPN preferidos conforme a la invención, el componente fotorreactivo se encuentra esencialmente en una distribución uniforme en la estructura reticular, lo que asegura las características de memoria de forma tal como se ha descrito anteriormente.

Estructuras reticulares fotosensibles

Estructuras reticulares simples

Mediante la copolimerización radical de un éster del ácido dinámico, en la forma antes indicada, con acrilatos o metacrilatos, tal como se ha expuesto anteriormente, se consigue la representación de estructuras reticulares fotorreactivas, tal como se demostrará mediante el ejemplo de dos series de estructuras reticulares. En la primera serie se copolimerizó uno de los ésteres del ácido cinámico con dos componentes (n-butilacrilato y poli(propilenglicol)-dimetilacrilato), y en la segunda serie, con tres componentes (adicionalmente hidroxietilmetacrilato HEMA). La concentración del éster del ácido cinámico se varió dentro de cada serie. El contenido del componente fotorreactivo en las mezclas estaba entre 0,075 y 1,27 mmol/g.

Los valores correspondientes al contenido en gel de la estructura reticular obtenida, es decir, la proporción de componentes no extraíbles, se encuentran a menudo por encima del 90%, y en la mayoría de los casos incluso por encima del 95%, lo que corresponde a altos rendimientos. Por lo tanto se puede suponer, como aproximación, que una mezcla de monómeros y la estructura reticular correspondiente presentan la misma composición.

IPN

Las estructuras reticulares adecuadas para la carga física con componentes fotosensibles (macromonómeros) constan, preferentemente, de n-butilacrilato y poli(propilenglicol) dimetacrilato. Las estructuras reticulares se esponjan en una solución del macromonómero en THF, y se vuelven a secar. El grado de carga se puede controlar a través de la concentración de la solución. Después de secar las muestras embebidas se puede comprobar un aumento de peso de, por ejemplo, un 30%, si la solución contenía un 10% en peso de macromonómero. Esto equivale a un contenido de grupos fotorreactivos en la estructura reticular de 0,32 mmol/g (0,32 mmol/g x 85% de funcionalización de los grupos terminales = 0,27 mmol/g).

Estas estructuras reticulares fotosensibles objeto de la presente invención se caracterizan por las siguientes propiedades.

Todas las estructuras reticulares son transparentes, lo que es indicación de una morfología homogénea y amorfa. La excepción son las estructuras reticulares 10A-C, que son ligeramente opacas.

Las estructuras reticulares se caracterizan por una temperatura de transición vítrea baja. Para las estructuras reticulares de la serie sin HEMA se sitúa entre -46,1 y -10,9°C (DSC), y con HEMA entre -11,9 y 16,1°C. Tendencialmente aumenta la temperatura de transición vítrea a medida que aumenta el contenido del componente fotorreactivo.

Por encima de su temperatura de transición vítrea, las estructuras reticulares son elásticas. A la temperatura ambiente, la tensión de rotura de la mayoría de las estructuras reticulares sin HEMA es del 20-45%, y la de las estructuras reticulares con HEMA alcanza hasta el 60%. El módulo E aumenta tendencialmente según aumenta la proporción de comonómero fotorreactivo en la estructura reticular alcanzando valores de hasta 4,2 MPa (estructuras reticulares sin HEMA) o de hasta 120 MPa (con HEMA), es decir, que la elasticidad disminuye. Las estructuras reticulares interpenetrantes se pueden dilatar más del 100% sin romper.

Mediante la fotorreacción cambian las propiedades mecánicas del material. La radiación UV con λ_1 provoca una reticulación covalente de los grupos fotorreactivos y puede dar lugar a un aumento del módulo E en un 18% (ejemplo IPN). Al irradiar con luz UV de otra longitud de onda característica λ_2 , se anula la reticulación y el grupo E vuelve a disminuir.

El alto grado de elasticidad de las estructuras reticulares antes de la irradiación permite la fácil deformación del material para la programación de una forma temporal. En conjunto, las estructuras reticulares amorfas objeto de la presente invención son buenos materiales SMP, con altos valores de recuperación, es decir, que la forma original se conserva de nuevo incluso después de atravesar varios ciclos de cambio de forma, en un porcentaje muy elevado, generalmente superior al 90%. Al mismo tiempo no aparece ninguna pérdida negativa de valores de características mecánicas.

ES 2 265 606 T3

Las características de memoria de forma de los materiales objeto de la presente invención se definen a continuación brevemente.

Los polímeros con memoria de forma en el sentido de la presente invención son materiales que por su estructura químico-física están en condiciones de realizar unos cambios de forma selectivos. Además de su forma permanente propiamente dicha, los materiales tienen otra forma que se le puede dar al material de manera temporal. Estos materiales se distinguen por dos características. Comprenden los llamados grupos fotorreactivos, que pueden activar una transición estimulada por la luz. Además de esto, estos materiales presentan unos puntos de reticulación covalentes, que son los responsables de lo que se llama su forma permanente. Esta forma permanente está caracterizada por el carácter tridimensional de la estructura reticular de una red. Los puntos de reticulación existentes en la estructura reticular conforme a la invención son de carácter covalente, y en las formas de realización preferidas de la presente invención se obtienen por polimerización de los grupos acrilato o metacrilato. Los grupos fotorreactivos que provocan la transición inducida por la luz (cambio de forma) son, en la presente invención y referidos a las formas de realización preferidas, los grupos cinamato o cinamilacilo.

Un ciclo fotomecánico se compone de los siguientes pasos: dilatación de la muestra, irradiación con λ_1 (fijación, programación), distensión de la muestra, irradiación con λ_2 (restablecimiento).

El efecto de memoria de forma se puede demostrar mediante experimentos adecuados de tracción - dilatación. Como ejemplo de tales mediciones de tracción - dilatación la Figura 3 muestra el comportamiento mecánico de una estructura reticular fotosensible al pasar por tres ciclos fotomecánicos.

En la Figura 3 se dilató una lámina SMP en un 10% (pasando de ε_i a ε_m), y se irradió durante 90 minutos con $\lambda_1 > 250$ nm (45 minutos por cada cara). La precisión mediante la cual se puede fijar la forma temporal se designa como fijación de forma R_f . Las pinzas se volvieron a llevar entonces a la longitud de partida (ε_u), y la lámina (ahora curvada), se irradió de nuevo en estado distendido durante 90 minutos con $\lambda_2 < 250$ nm. Al hacerlo, la lámina se vuelve a contraer (efecto de memoria de forma), donde en el primer ciclo no se alcanza exactamente la longitud original sino que en el material permanece una pequeña dilatación residual (λ_c) (equilibrado en los primeros ciclos). La precisión con la que se vuelve a obtener la forma original se designa relación de recuperación R_r .

R_f y R_r se calculan según:

$$R_f = \varepsilon_u / \varepsilon_m \times 100 \quad (a)$$

y

$$R_r(N) = \varepsilon_m - \varepsilon_p(N) / \varepsilon_m - \varepsilon_p(n - 1) \times 100 \quad (b)$$

siendo N = Número del ciclo.

La irradiación de la muestra dilatada se puede efectuar bien sea regulando su longitud (longitud de muestra constante) o bien regulando la tensión (tensión constante). Si se mantiene constante la dilatación durante la irradiación, aumenta la tensión. Si la tensión se mantiene constante, se comprueba por lo general que tiene lugar una contracción de las muestras. La Figura 4 muestra que la forma de proceder tiene tan sólo una influencia escasa sobre las propiedades de memoria de forma. Las propiedades de memoria de forma dependen de la concentración de los grupos fotorreactivos en la estructura reticular, tal como muestra también la Figura 4. R_r y R_f (se evalúa el 5º ciclo) alcanzan un valor límite para una concentración de aprox. 18%.

Las estructuras reticulares polímeras objeto de la invención se caracterizan porque por primera vez se han creado materiales con memoria de forma aptos para funcionar que se pueden conmutar mediante un estímulo distinto a la temperatura. Con ello, la presente invención abre un nuevo campo de los materiales con memoria de forma y una nueva vía para el empleo de tales materiales en aplicaciones en las que no se pueden utilizar materiales con memoria de forma controlados por la temperatura. Las estructuras reticulares preferidas de la presente invención se pueden conmutar además con luz UV dentro de una gama de longitudes de onda con límites estrechos, una gama que no presenta problemas para numerosas aplicaciones, ya que por una parte ya están disponibles las fuentes de radiación correspondientes, y además esta gama de longitudes de onda no presenta ningún inconveniente para otros materiales.

Las estructuras reticulares amorfas objeto de la presente invención pueden contener, además de los componentes esenciales antes expuestos, otras sustancias, siempre y cuando no se perjudique la función de las estructuras reticulares. Tales medios adicionales pueden ser, por ejemplo, colorantes, materiales de carga o materiales polímeros adicionales que se puedan emplear para determinadas aplicaciones. En particular, las estructuras reticulares amorfas objeto de la presente invención que se vayan a utilizar para fines médicos pueden incluir sustancias activas medicinales y sustancias de diagnóstico, tales como medios de contraste. Éstos se pueden incorporar a la estructura reticular aplicando procedimientos conocidos.

En los siguientes ejemplos de aplicación se explica la invención.

ES 2 265 606 T3

Preparación de los macromonómeros fotosensibles en forma de estrella

Poli(etilenglicol) en forma de estrella con 4 brazos (peso molecular 2000 g/mol), se disuelve en THF seco y trietilamina. Para ello se va goteando lentamente en el THF seco, acetilcloruro de cinamilideno disuelto. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después durante 3 días a 50°C. Las sales precipitadas se separan por filtración, se reconcentra el filtrado y se lava el producto obtenido mediante dietiléter. Las mediciones H-NMR indican un rendimiento del 85%. El macromonómero presenta antes de la fotorreacción un máximo de absorción a 310 nm, y después de la fotorreacción a 254 nm, determinado por espectroscopía UV.

Preparación de las estructuras reticulares

10 mmol de n-butilacrilato (BA), un éster del ácido cinámico (0,1 - 3 mmol) y eventualmente 2 mmol de hidroximetilmetacrilato (HEMA) se mezclan en un matraz de vidrio. A la mezcla se le añaden 1 mol% de AIBN y 0,3 mol% de poli(propilenglicol)dimetilacrilato (Mn = 560). La mezcla se carga con una jeringa en un molde a base de dos portaobjetos silizados entre los cuales se encuentra un anillo de junta de teflón con un espesor de 0,5 mm. La polimerización de la mezcla se realiza en 18 horas a 80°C.

El molde en el que tiene lugar la reticulación corresponde a la forma permanente. La mezcla se puede reticular también en cualesquiera otros moldes.

Después de la polimerización se desprende la estructura reticular del molde y se cubre con 150 ml de fracción de hexano. A continuación se va añadiendo poco a poco cloroformo. Esta mezcla de disolventes se cambia varias veces a lo largo de 24 horas, para disolver componentes de bajo peso molecular y no reticulados. Por último se depura la estructura reticular con la fracción de hexano y se seca al vacío a 30°C durante la noche. El peso de la muestra extraída con relación al peso anterior corresponde al contenido de gel. Las dos tablas siguientes indican las cantidades de monómeros empleados y el esponjamiento de las estructuras reticulares en cloroformo, y su contenido de gel.

Nº	Contenido en monómeros de la mezcla (mmol)						Q (%)	G (%)
	BA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
1A	10	0,25	-	-	-	-	720	97,2
1B	10	0,5	-	-	-	-	550	94,9
1C	10	1	-	-	-	-	400	91,6
2A	10	-	0,1	-	-	-	620	89,0
2B	10	-	0,25	-	-	-	900	96,2
2C	10	-	0,5	-	-	-	680	95,7
2D	10	-	1	-	-	-	1320	96,5
2E	10	-	2	-	-	-	1320	96,5
3A	10	-	-	0,25	-	-	950	98,7
3B	10	-	-	0,5	-	-	650	93,4
3C	1	-	-	1	-	-	450	98,4
4A	10	-	-	-	0,25	-	830	95,9
4B	10	-	-	-	0,5	-	700	98,1
4C	10	-	-	-	1	-	550	94,3
5A	10	-	-	-	-	0,25	600	98,2
5B	10	-	-	-	-	0,5	550	97,3
5C	10	-	-	-	-	1	530	92,4

ES 2 265 606 T3

En una segunda serie se le añade a los sistemas polímeros binarios adicionalmente una cantidad de 2 mmol de hidroxietilmetacrilato (HEMA), dado que mediante este comonomero se espera otra posibilidad para poder controlar las propiedades mecánicas de las estructuras reticulares polímeras.

N°	Contenido en monómeros de la mezcla (mmol)							Q (%)	G (%)
	8A	HEMA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
6A	10	2	1	-	-	-	-	370	95,5
6B	10	2	2	-	-	-	-	350	99,2
6C	10	2	3	-	-	-	-	420	96,8
7A	10	2	-	1	-	-	-	390	98,5
7B	10	2	-	2	-	-	-	300	92,8
7C	10	2	-	3	-	-	-	250	96,4
8A	10	2	-	-	1	-	-	240	94,4
8B	10	2	-	-	2	-	-	310	92,3
8C	10	2	-	-	3	-	-	310	92,9
9A	10	2	-	-	-	1	-	450	94,7
9B	10	2	-	-	-	2	-	360	82,7
9C	10	2	-	-	-	3	-	380	80,2
10A	10	2	-	-	-	-	1	1300	83,4
10B	10	2	-	-	-	-	2	1450	83,8
10c	10	2	-	-	-	-	3	2150	84,8

Preparación de las estructuras reticulares interpenetrantes IPN

El n-butilacrilato se reticula con un 3% en peso (0,6 mol%) de poli(propilenglicol)dimetilacrilato (peso molecular 560 g/mol) en presencia de 0,1% en peso de AIBN, en la forma antes descrita. La película se esponja a continuación en THF para disolver y desprender el monómero que no haya sido consumido, y después se vuelve a secar. Después se deja esponjar la película en una solución del macromonomero fotorreactivo en forma de estrella en THF (10% en peso), y a continuación se vuelve a secar. La carga de la estructura reticular con el componente fotorreactivo es de aproximadamente un 30% en peso.

Las estructuras reticulares amorfas polímeras se investigaron en cuanto a sus restantes propiedades térmicas y mecánicas. Los resultados de estas investigaciones se resumen en la tabla siguiente.

N°	T _g (°C)	Módulo E para RT en (MPa)	Tensión de rotura ζ_r para RT (MPa)	Alargamiento de rotura ε_r para RT (%)
1A	-40,8	0,54	0,24	45
1B	-34,5	1,10	0,21	15
1C	-21,2	1,77	0,24	10
2A	-46,1	0,29	1,00	20
2B	-40,3	0,22	0,15	20
2C	-35,6	0,94	0,18	20
2D	-19,9	1,69	0,42	20

ES 2 265 606 T3

(Continuación)

5	N°	T _g (°C)	Módulo E para RT en (MPa)	Tensión de rotura ζ_r para RT (MPa)	Alargamiento de rotura ε_r para RT (%)
	2E	-10,9	4,22	0,12	35
	3A	-30,6	0,56	0,15	30
10	3B	-22,8	0,90	0,31	35
	3C	-18,6	2,39	0,44	25
15	4A	-40,5	0,54	0,18	35
	4B	-34,9	1,04	0,24	25
	4C	-24,9	1,88	0,35	25
20	5A	-38,8	0,36	0,08	20
	5B	-36,5	1,44	0,10	15
	5C	-29,6	1,41	0,22	6
25	6A	-10,0	1,80	0,34	25
	3B	2,2	11,52	2,48	35
30	6C	16,1	120,69	9,66	15
	7A	-11,4	2,67	0,51	25
	7B	7,3	9,71	2,26	30
35	7C	12,6	39,78	5,28	25
	8A	-11,9	2,35	0,83	45
40	8B	6,6	25,02	5,17	50
	8C	10,4	139,9	13,06	15
	9A	3,5	1,53	0,53	50
45	9B	8,5	14,04	4,55	60
	9C	13,9	32,42	6,42	50
	10A	-27,4 25,7	1,40	0,29	30
50	10B	-23,6 52,8	2,41	0,67	25
	10C	-20,0 56,6	4,74	0,96	25
55	11*	-46,5	0,15	>1,60	>2000
	12* antes de la irradiación	-45,0	0,17	1,0 – 1,5	300 - 500
60	13** después de la irradiación	-40,0	0,20	0,5 – 0,9	30 – 100

* Estructura reticular de n-butilacrilato; 0,3 mol%, sin componente fotorreactivo.

** IPN; 0,6 mol% reticulador, cargado físicamente con componente fotorreactivo.

ES 2 265 606 T3

Las propiedades de memoria de forma se determinaron en experimentos fotomecánicos cíclicos. Para ello se emplearon unos trozos de lámina de 0,5 mm de espesor, troquelados en forma de mancuernas, con una longitud de 10 mm y una anchura de 3 mm.

Antes del comienzo de los ciclos fotomecánicos, el material se somete eventualmente a un tratamiento previo mediante irradiación con λ_2 , para disociar anillos de ciclobutano eventualmente presentes, y que a ser posible todos los grupos fotorreactivos estén presentes como monómeros. La dilatación de las muestras se realiza a una velocidad de 10 mm/minuto. Para fijar la forma temporal las muestras se estiraron un 30% y se irradiaron manteniendo constante la tensión. Para activar el efecto de memoria de forma se irradiaron de nuevo las muestras sin tensiones.

La irradiación de las muestras tuvo lugar mediante una lámpara UV. Mediante un filtro se seleccionó la gama de longitudes de onda adecuada.

Estructuras reticulares normales con CA: $\lambda_1 = > 250$ nm

IPN con CAA: $\lambda_1 = > 300$ nm; $\lambda_2 = 254$ nm

La distancia a la muestra fue de

10 cm, en caso de empleo de una lámpara de 200 vatios (> 300 nm), o

3 cm, en caso de empleo de una lámpara de 4 vatios (254 nm), o

10 cm, en caso de empleo de una lámpara de 40 vatios ($> y < 250$ nm).

La duración óptima de irradiación depende entre otras cosas de la distancia entre la lámpara y la muestra, así como de la magnitud de la intensidad de la luz. Para las estructuras reticulares normales basta con que la irradiación tenga una duración de 30 minutos por cara para conseguir unos valores máximos posibles de R_f y R_r . En el caso de los IPNs se alcanza un valor máximo del 21% para R_f al cabo de 4 horas de irradiación.

Estos experimentos demuestran las superiores propiedades de las estructuras reticulares amorfas objeto de la invención. Las estructuras reticulares se caracterizan por unos buenos valores para la relación de recuperación total después de 5 ciclos que caracterizan las propiedades SMP, tal como se puede ver en la tabla siguiente. Los materiales conformes al estado de la técnica presentan aquí con frecuencia valores inferiores al 80%.

Mediante los sencillos módulos básicos de las estructuras reticulares objeto de la invención se asegura además una cierta sencillez de la síntesis. Variando la composición, tal como se ha demostrado anteriormente, se pueden obtener de forma selectiva materiales polímeros que se caracterizan por combinaciones deseadas de propiedades.

Los materiales objeto de la presente invención son especialmente adecuados como materiales en el campo médico, como implantes, para la liberación de sustancias activas selectivas sensibles a los estímulos, para aumento de ligamentos, como sustitutivo de discos intervertebrales. Además, las estructuras reticulares amorfas son transparentes por encima de la temperatura de transición vítrea, lo cual constituye una ventaja para determinadas aplicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Estructura reticular polímera fotosensible que comprende una estructura reticular amorfa y un componente fotorreactivo.
2. Estructura reticular polímera fotosensible según la reivindicación 1, donde la estructura reticular amorfa comprende un componente de matriz y un componente reticulador.
- 10 3. Estructura reticular polímera fotosensible según la reivindicación 2, donde el componente fotorreactivo se ha incorporado por polimerización en la estructura reticular amorfa.
4. Estructura reticular polímera fotosensible según la reivindicación 2, donde el componente fotorreactivo no está incorporado por polimerización en la estructura reticular amorfa.
- 15 5. Estructura reticular polímera fotosensible según la reivindicación 4, donde la estructura reticular polímera comprende una estructura reticular amorfa y un componente fotorreactivo, mezclado con ella físicamente.
- 20 6. Estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores, donde el componente de la matriz es un material de acrilato y/o un material de metacrilato, y el componente de reticulación es un compuesto de diacrilato y/o un compuesto de dimetacrilato.
7. Estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores, donde el componente fotorreactivo es un componente apto para una reacción reversible de fotodimensionado.
- 25 8. Estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores, donde el componente fotorreactivo es un compuesto del éster del ácido cinámico o un compuesto de éster del ácido cinámico.
- 30 9. Estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores, donde el componente fotorreactivo se ha incorporado por polimerización en la estructura reticular amorfa en forma de un compuesto de acrilato, o donde el componente fotorreactivo se ha mezclado físicamente con la estructura reticular amorfa en forma de un polímero u oligómero, con un mínimo de tres grupos fotorreactivos.
- 35 10. Procedimiento para la preparación de una estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores donde, o bien
 - se polimerizan un componente de la matriz con un componente reticulador y un componente fotorreactivo; o
 - 40 - bien se polimeriza un componente de matriz con un componente reticulador para formar una estructura reticular amorfa, mezclándose a continuación físicamente un componente fotorreactivo con la estructura reticular amorfa.
- 45 11. Utilización de una estructura reticular polímera fotosensible según una de las reivindicaciones anteriores, como material médico, en particular para el transporte y para la liberación selectiva de sustancias activas o de diagnóstico.
- 50 12. Componente fotorreactivo, comprendiendo una estructura básica oligómera o polímera con un mínimo de tres finales de cadena, donde cada final de cadena soporta un grupo fotorreactivo.
- 55 13. Componente fotorreactivo según la reivindicación 12, donde el grupo fotorreactivo es un grupo apto para una reacción reversible de fotodimerizado.
14. Componente fotorreactivo según la reivindicación 13, donde el grupo fotorreactivo es un compuesto del éster del ácido cinámico o un compuesto del éster del ácido cinámico.
15. Componente fotorreactivo según una de las reivindicaciones 12 a 14, donde la estructura base es una estructura base en forma de estrella, con tres a seis, preferentemente, cuatro brazos (terminales de cadena).
- 60 16. Componente fotorreactivo según la reivindicación 15, donde la estructura base es una estructura base de polialquilenglicol, preferentemente una estructura base de polietilenglicol.
17. Empleo de un componente fotorreactivo según una de las reivindicaciones 12 a 16 para la preparación de una estructura reticular polímera fotosensible.
- 65 18. Procedimiento para la programación de una estructura reticular polímera fotosensible, comprendiendo las fases siguientes:

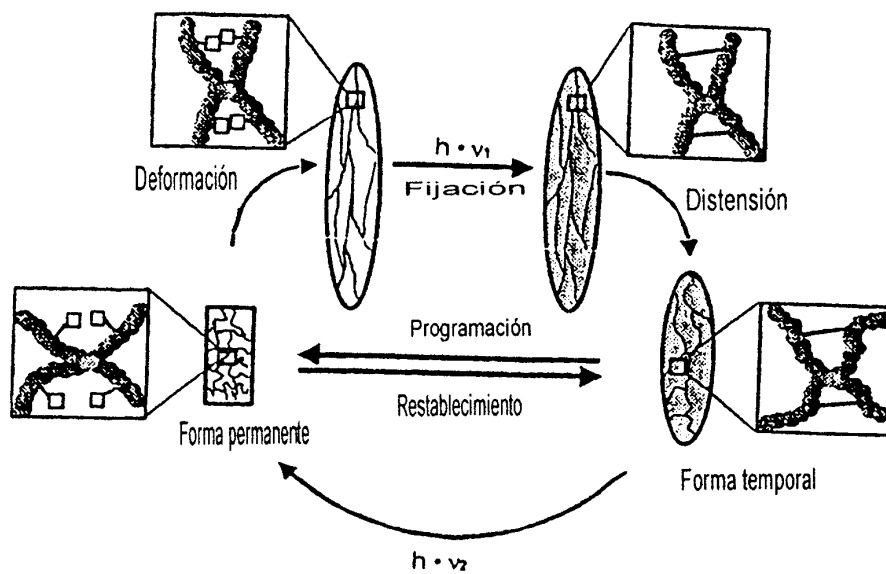
ES 2 265 606 T3

- Preparación de una muestra de una estructura reticular polímera fotosensible, donde los grupos fotorreactivos no están presentes en la forma fotodimerizada,
- Deformación de la muestra,
- Irradiación de la muestra con luz de una longitud de onda que provoque la fotodimerización del componente reactivo,
- Distensión de la muestra.

19. Procedimiento para la programación de una estructura reticular polímera fotosensible conforme a la reivindicación 18, donde el componente fotorreactivo es un compuesto del éster del ácido cinámico o un compuesto del éster del ácido cinamídico.

20. Procedimiento para la programación de una estructura reticular polímera fotosensible según las reivindicaciones 18 ó 19, donde la luz es una radiación UV con una longitud de onda en la gama de > 250 nm.

Figura 1

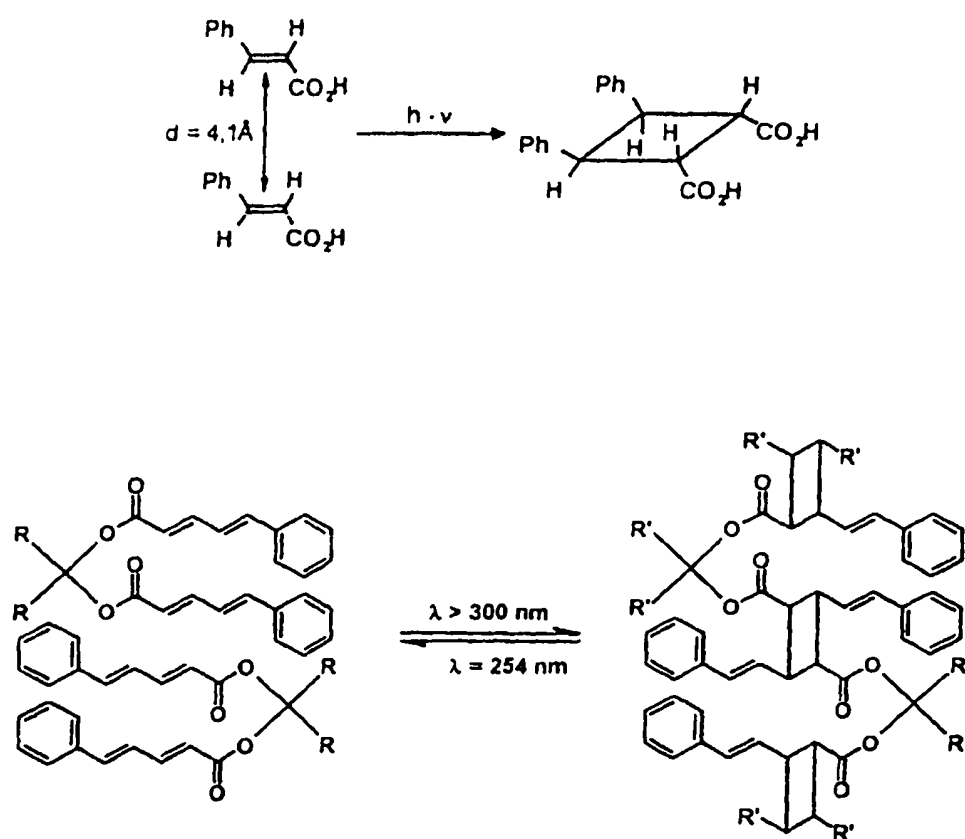


- 5 Principio de funcionamiento de una estructura reticular fotosensible a nivel macroscópico y molecular

- Grupo fotorreactivo
- Punto de reticulación covalente
- Cadena de polímeros.

.0

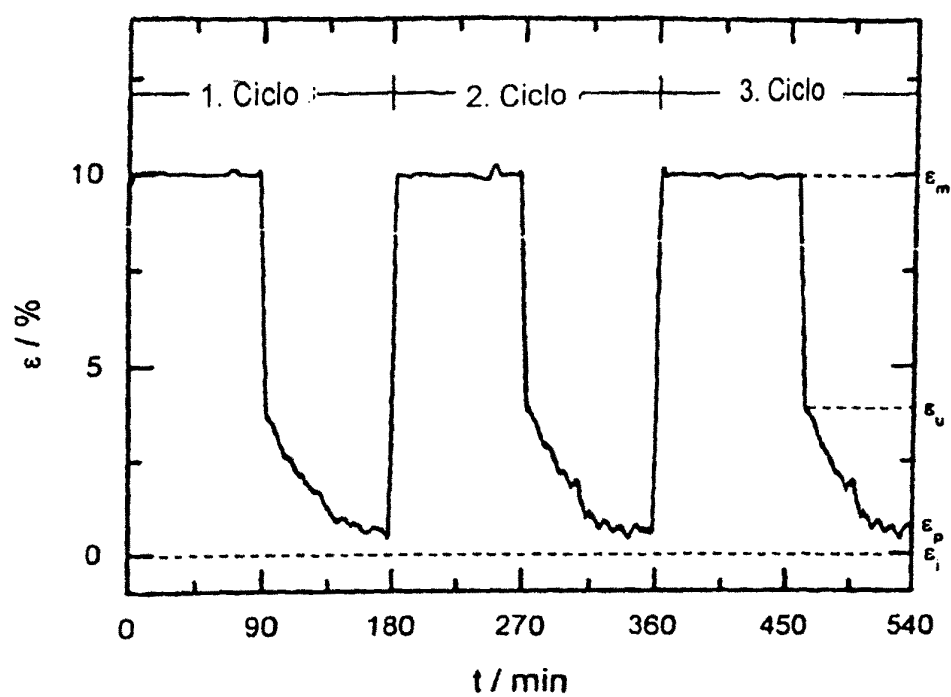
Figura 2



Arriba: Fotorreacción del ácido cinámico.

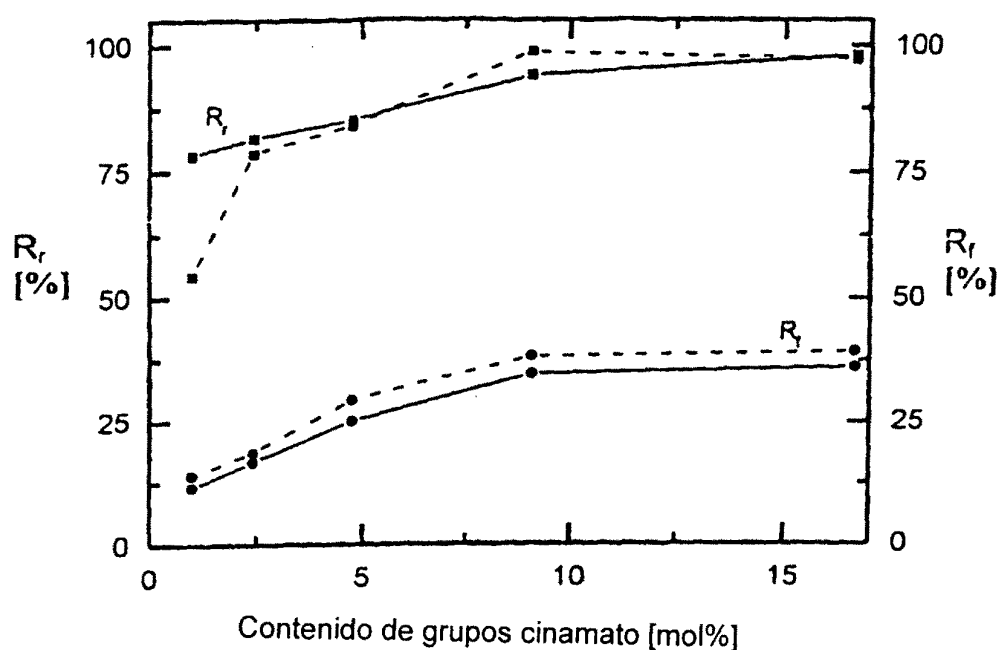
Abajo: Fotorreticulación reversible de un cinamilacrilato mediante el tratamiento con luz UV. R: Cinamilacrilato ((C₆H₅)-(C)₄-CO₂-); R': Red de polímeros; X: b-PEG (en forma de estrella de 4 brazos).

Figura 3



Dilatación ε de una estructura reticular fotosensible (muestra 7A), al pasar por tres ciclos fotomecánicos (regulados por la tensión).

Figura 4



Propiedades de memoria de forma de las muestras fotosensibles de SMP 2A-2E, con contenido creciente de componente fotorreactivo. Las líneas continuas indican los resultados de los ciclos fotónicos regulados por la tensión ($\square$ - R_r , y $-$ - R_t), las líneas de trazos, los de los ciclos regulados por longitud ($\square$ - R_r , y $-$ - R_t). Se evaluó el 5º ciclo. La dilatación fue del 10%.