



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 233**

51 Int. Cl.:
C08J 5/12 (2006.01)
C08J 7/12 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)
B32B 9/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02713954 .2**
86 Fecha de presentación : **08.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1373376**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Hidrogel fijado a soporte y método para elaborar el mismo.**

30 Prioridad: **08.03.2001 US 273913 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es:
BIOARTIFICIAL GEL TECHNOLOGIES Inc.
400 de Maisonneuve West, Suite 1156
Montreal, Québec H3A 1L4, CA

72 Inventor/es: **Faure, Marie-Pierre;**
Brisson, Jean-François;
Martinu, Ludvik;
Klemberg-Sapieha, Jolanta y
Zabeida, Oleg

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 271 233 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

Hidrogel fijado a soporte y método para elaborar el mismo.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a hidrogeles fijados a soportes polímeros y a métodos para elaborar los mismos. Más específicamente, la presente invención trata de un método para modificar la superficie de un soporte a fin de hacer que se adhiera a hidrogeles. También trata de productos de hidrogel producidos de ese modo.

10 Antecedentes de la invención

Las características físicas de los hidrogeles permiten su uso en un número de aplicaciones, incluyendo dispositivos de liberación controlada para diversos ingredientes activos. Los campos en los que estos dispositivos de liberación controlada encuentran aplicaciones incluyen los campos cosmético, médico, biotecnológico y de laboratorio.

Muchos hidrogeles que tienen las características necesarias para hacerlos útiles en muchas de estas aplicaciones (alto contenido de agua, capacidad para liberar ingredientes, etc.) también poseen características que constituyen desventajas. Estos hidrogeles a menudo son frágiles y por lo tanto difíciles de manejar. Es muy difícil manipular trozos grandes de estos hidrogeles sin romperlos. Estos hidrogeles también tienen una tendencia a resecaarse cuando se dejan al aire libre, de modo que entonces su eficacia se reduce mucho. Por ejemplo, la eficacia de apósitos de hidrogel para heridas se reduce en un tiempo corto (de 15 minutos a unas pocas horas) después de la aplicación sobre partes del cuerpo, debido a que para ese momento se ha evaporado una gran parte de su contenido de agua.

Para muchas de las aplicaciones mencionadas anteriormente, puede ser conveniente tener hidrogeles secados y poder rehidratarlos a voluntad sin perder ninguna de sus propiedades. Por ejemplo, la naturaleza de ciertos ingredientes activos que han de estar incluidos dentro de los hidrogeles puede requerir que se introduzcan en los mismos inmediatamente antes de usar. Tales ingredientes activos frecuentemente son inestables, de modo que su eficacia es óptima inmediatamente después de la producción. Sin embargo, las prácticas de fabricación actuales a menudo hacen impracticable evitar un cierto retardo entre la producción y el uso del hidrogel. Por otra parte, puede encontrarse ventajoso preparar hidrogeles por adelantado y tenerlos almacenados; por ejemplo, una matriz de hidrogel secada básica puede cargarse con diferentes soluciones y de este modo elaborarse a voluntad para la variedad de aplicaciones para las que pueden estar destinados los hidrogeles. Sin embargo, existe una desventaja en esto, ya que los hidrogeles tienden a perder su conformación original cuando se secan y por lo tanto pueden necesitar reconformarse en moldes durante la rehidratación. Esta manipulación adicional puede introducir contaminantes. Estos inconvenientes hacen engorroso el procedimiento de secar y rehidratar hidrogeles. Usar hidrogeles que están fijados a soportes ayuda a evitar estos problemas, permitiendo que los hidrogeles rehidratados mantengan sus conformaciones originales y por lo tanto haciendo más simple el uso de hidrogeles secos.

Por lo tanto, se han hecho algunos intentos de proveer a los hidrogeles de medios de refuerzo y características para facilitar su manejo sin afectar a sus propiedades útiles.

Se han descrito métodos para asegurar hidrogeles a soportes hechos de materiales que poseen ductilidad y resistencia a la tracción generalmente inexistentes en los hidrogeles. Por ejemplo, se han descrito métodos en los que soportes de polímero plástico se fijan a hidrogeles a través del uso de productos químicos tales como agentes de correticulación (por ejemplo, glutaraldehído o cianoacrilatos).

El uso de productos químicos en hidrogeles implica muchas desventajas. Por ejemplo, los productos químicos aplicados inicialmente en la interfase del soporte y el hidrogel pueden disolverse y migrar a través del hidrogel. Estos productos químicos podrían por lo tanto entrar en contacto con el medio que ha de estar cubierto por el hidrogel. Esto constituye un problema particular cuando el medio es una herida o piel. En pruebas diagnósticas sensibles, tales como ensayos inmunológicos en los que los hidrogeles pueden servir como medios, estos productos químicos pueden distorsionar los resultados. La presencia de productos químicos disueltos en los hidrogeles podría afectar a las propiedades de los ingredientes activos contenidos en los mismos. Los productos químicos usados como agentes adhesivos también pueden hacer que el soporte tratado se hinche. Tales métodos para fijar hidrogeles a soportes también carecen generalmente de simplicidad debido a que requieren múltiples etapas y manipulaciones.

Otros métodos para obtener hidrogeles fijados a soportes se han descrito en la técnica. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.849.368 describe un método para hacer más hidrófilos dispositivos médicos polímeros destinados a ser introducidos en el cuerpo (un catéter, etc.). Implica la formación de un revestimiento de hidrogel fino sobre esos polímeros con el uso de tratamiento con gas plasmático y la aplicación de un componente intermedio de poliuretano-urea. Comprende las siguientes etapas: 1º) hacer la superficie del polímero plástico más polar y activada a través de hacer reaccionar la misma con sucesivos tratamientos de plasma que contiene oxígeno y que contiene nitrógeno; 2º) aplicar a la superficie de polímero plástico tratada productos intermedios de prepolímero terminado en isocianato; y 3º) convertir el prepolímero en un hidrogel aplicando una solución acuosa de copolímero de hidrogel sobre el revestimiento para obtener una red de hidrogel mezclada. La función del tratamiento con gas plasmático es preparar la superficie del polímero plástico para la fijación al prepolímero terminado con isocianato intermedio. Se realizan

ES 2 271 233 T3

dos tratamientos de gas plasmático para preparar así el polímero, describiéndose la combinación de los mismos como superior a solo un tratamiento con gas plasmático.

5 La Patente de EE.UU. N° 5.849.368 también se refiere a métodos para convertir polímeros en hidrófilos. Se requieren múltiples etapas y reactivos químicos. Esta patente trata de revestimientos y no describe el uso de hidrogeles como matrices para ingredientes activos ni la simple yuxtaposición de hidrogeles preformados a una superficie polímera tratada.

10 GB 1246719 describe estratificados de hidrogel que consisten en una capa homogénea de un polímero y una capa de hidrogel esponjoso, poroso y escasamente reticulado.

15 US 5480717 se refiere a un estratificado de hidrogel que comprende un sustrato revestido sobre una superficie con un polímero adhesivo y adyacente al revestimiento una capa de hidrogel que comprende al menos un polímero hidrófilo.

15 Qu y Weinberger (Journal of Biomedical Materials Research 52(3) 492-497) describen un método para tratar globos de poli(tereftalato de etileno) con plasma de oxígeno para adherirse a un hidrogel de quitosano.

20 US 5.055.316 se refiere a un método para producir una unión extremadamente firme de proteínas a la superficie de una resina sintética. La unión se alcanza tratando la superficie usando polimerización plasmática con un gas de hidrocarburo halogenado depositado mediante descarga luminosa de radiofrecuencia.

Por lo tanto, existe una necesidad de un método nuevo, más simple y más seguro para fijar hidrogeles a soportes.

25 **Objetivos de la invención**

Por lo tanto, el objetivo general de la presente invención es proporcionar un método mejorado para fijar hidrogeles a soportes.

30 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para fijar soportes a hidrogeles y productos de hidrogel producidos mediante el mismo sin los inconvenientes de la técnica anterior.

35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método más simple y más seguro para fijar hidrogeles preformados a soportes.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar productos de hidrogel que estén reforzados y sean fáciles de manejar, y que puedan tener una tendencia reducida a secarse y/o a perder cualquiera de sus propiedades útiles.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar hidrogeles fijados a soportes que puedan permanecer húmedos durante un tiempo suficiente para permitir una transferencia adecuada de ingredientes farmacéuticamente y cosméticamente activos.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar hidrogeles fijados a soportes que no contengan agentes de reticulación y correticulación.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar hidrogeles fijados a soportes en donde los hidrogeles puedan secarse y rehidratarse a voluntad sin perder ninguna propiedad útil.

50 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para fijar un hidrogel preformado a un soporte de polímero, que comprende exponer una superficie del soporte a un gas activado y depositar el hidrogel preformado sobre la superficie expuesta del soporte.

55 En una modalidad preferida, el gas activado se origina a partir de una descarga eléctrica usando una frecuencia de excitación seleccionada del grupo que consiste en baja frecuencia, radiofrecuencia y frecuencia de microondas.

60 En una modalidad alternativa, el método de la presente invención comprende elaborar un hidrogel que contiene proteína fijado a un soporte de polímero exponiendo una superficie del soporte a un gas activado a fin de producir una superficie del soporte que posea una relación atómica de nitrógeno/oxígeno de al menos aproximadamente 0,5 sobre la superficie del soporte y depositar el hidrogel sobre la superficie expuesta del soporte. En una modalidad preferida, el tratamiento con gas activado es un tratamiento con gas plasmático y la proteína del hidrogel se selecciona del grupo
65 que consiste en albúmina de suero bovino hidrolizada, soja hidrolizada, caseína, albúmina de guisante hidrolizada y ovalbúmina hidrolizada. En una modalidad más preferida, el gas plasmático comprende un gas seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno y amoníaco y/o sus mezclas con otros gases.

ES 2 271 233 T3

En una modalidad más preferida adicional, el hidrogel que contiene proteína comprende además un polietilenglicol (PEG) activado.

En otra modalidad, el soporte se selecciona del grupo que consiste en caucho y polímero plástico. Preferiblemente, cuando el soporte es un polímero plástico, se selecciona del grupo que consiste en polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliuretano, poli(éter-amida en bloques), etilo-acetato de vinilo, poliéster, copoliésteres, poli (cloruro de vinilo) (PVC), nailon, acetal, polisulfona (PS), poli(sulfuro de fenileno) (PPS), polieteretercetona (PEEK), politetrafluoroetileno (PTFE Teflon™) y poli(metacrilato de metilo), y cuando el soporte es un caucho se selecciona del grupo que consiste en neopreno y nitrilo.

En una modalidad, el tratamiento en el método de la presente invención se realiza con una presión de trabajo comprendida entre aproximadamente 10^{-4} y aproximadamente 760 Torr. En una modalidad preferida, la presión de trabajo está entre aproximadamente 10 mTorr y 1 Torr.

La presente invención describe además un producto de hidrogel que comprende un soporte de polímero fijado a un hidrogel preformado en donde la superficie del soporte sobre la que se aplica el hidrogel preformado se ha modificado mediante tratamiento con gas activado a fin de hacerse adhesiva para el hidrogel preformado. En una modalidad preferida, el soporte contiguo al hidrogel que contiene proteína preformado posee una relación atómica de hidrógeno/oxígeno de al menos aproximadamente 0,5. En otra modalidad preferida, el hidrogel que contiene proteína preformado contiene una proteína seleccionada del grupo que consiste en albúmina de suero bovino hidrolizada, soja hidrolizada, caseína, albúmina de guisante hidrolizada y ovalbúmina hidrolizada, la superficie del soporte contigua al hidrogel que contiene proteína se ha expuesto a tratamiento con gas activado y el gas activado comprende un gas seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno y amoníaco, y el hidrogel que contiene proteína comprende además polietilenglicol activado. En otra modalidad preferida más, el soporte se selecciona del grupo que comprende caucho y polímero plástico. Preferiblemente, el soporte es un polímero plástico seleccionado del grupo que consiste en polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliuretano, poli(éter-amida en bloques), etilo-acetato de vinilo y copoliésteres.

El producto de hidrogel que contiene proteína de la presente invención puede usarse en un número de aplicaciones, incluyendo como una capa para cubrir y conservar la humedad de objetos, alimentos y tejidos, como un sistema de aporte de ingredientes activos y como una herramienta diagnóstica.

Según se proporciona aquí, la expresión “ingrediente activo” pretende incluir cualquier sustancia que pueda introducirse deseablemente en hidrogeles. Sin limitar la generalidad de esta definición, se pretende incluir ingredientes farmacéuticamente activos, colorantes, reactivos diagnósticos, ingredientes cosméticos y cosmeceúticos, ingredientes de medios de cultivo, etc. Según se proporciona aquí, el término “soporte” pretende incluir cualquier material de cualquier naturaleza, forma y grosor que pueda fijarse a hidrogeles de acuerdo con los métodos y los productos de la presente invención. Sin limitar la definición dada anteriormente, incluye polímeros y caucho en forma de películas, tubos, capas, etc.

Según se proporciona aquí, el término “hidrogel” pretende incluir cualquier hidrogel de cualquier naturaleza, forma y grosor que pueda usarse de acuerdo con los métodos y los productos de la presente invención.

Según se proporciona aquí, se entiende que la expresión “hidrogel preformado” se refiere a cualquier hidrogel que se forme antes de su aplicación sobre un soporte.

Según se proporciona aquí, se entiende que la expresión “gas activado” incluye cualquier gas o vapores que se hayan sometido a descargas eléctricas de modo que puedan comprender partículas cargadas positivamente y/o partículas cargadas negativamente y/o iones y/o moléculas de gas, fragmentos o radicales.

Según se proporciona aquí, la expresión “tiempo de envejecimiento” se usa para referirse al tiempo transcurrido entre el final del tratamiento del soporte con gas activado y el momento en el que el soporte tratado se aplica a un hidrogel.

Según se usa aquí, el término “fijar” y sus derivados incluye unión covalente, adsorción, tal como fisisorción o quimisorción, interacción ligando/receptor, unión por enlace de hidrógeno, unión iónica, enclavamiento mecánico o mezcladura interfacial.

Otros objetivos, ventajas y características de la presente invención se harán más evidentes durante la lectura de la siguiente descripción no restrictiva de modalidades preferidas de la misma, dadas a modo de ejemplos solo con referencia a los dibujos adjuntos.

Descripción de las modalidades preferidas

El tratamiento con gas activado es un método conocido para transformar la superficie de materiales (Mittal y Pizzo, 1999). Implica una descarga eléctrica. La frecuencia de la descarga eléctrica no es crítica. Por ejemplo, el gas puede activarse mediante una descarga de corriente continua o una descarga eléctrica que tiene un intervalo de frecuencia que varía de baja frecuencia a radiofrecuencia y hasta frecuencias de microondas. El gas activado en la descarga

se denomina entonces plasma. Pueden usarse otras frecuencias de acuerdo con la presente invención. La energía eléctrica se transfiere a átomos y moléculas en su fase gaseosa, y la especie resultante (tanto cargada positivamente o negativamente como activada físicamente y químicamente) forma de ese modo un gas activado capaz de interactuar con la superficie del material tratado expuesto.

5

Esta interacción puede dar como resultado diversas modificaciones de la superficie del material tratado: creación de grupos químicamente activos sobre la superficie tratada, incremento de la carga eléctrica formada sobre la superficie, incremento de la energía superficial que da como resultado una capacidad de humectación (hidrofobia/hidrofilia) superior, inercia química, rugosidad y otras modificaciones superficiales que pueden producirse como resultado del tratamiento con gas activado.

10

La naturaleza de los grupos químicamente activos creados depende de diversos factores, incluyendo la naturaleza del gas usado en el tratamiento. Por ejemplo, restos funcionales tales como $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}-\text{N}$, $-\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}\equiv\text{N}$ y $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ pueden producirse sobre la superficie del material expuesto al tratamiento con plasma cuando se usan nitrógeno o amoníaco, o sus mezclas con otros gases. Otros gases tales como oxígeno pueden producir restos funcionales cargados negativamente, tales como hidroxilo (OH^-), carboxilo ($-\text{COO}^-$), carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), epoxi o éster ($\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

15

La presente invención propone por lo tanto el uso de un tratamiento con gas activado para incrementar el poder adhesivo a soportes de modo que puedan fijarse a hidrogeles. En efecto, se encontró que los hidrogeles, que están constituidos casi enteramente por agua, pueden fijarse a soportes tratados con gas activado.

20

Aunque los resultados expuestos aquí se refieren a ciertos tipos de hidrogeles (hidrogeles que contienen proteína), la presente invención no debe limitarse así. En efecto, una vez que se ha mostrado que algunos hidrogeles pueden fijarse a soportes tratados con gas activado, no existe ninguna razón para creer que otros hidrogeles no se comporten del mismo modo. De forma similar, la gama de parámetros relacionados con la formación de gas activo es muy amplia; esta incluye presión, frecuencia de excitación, nivel energético, el método de aplicación de potencia, la configuración del reactor y otros.

25

Sin embargo, en una modalidad específica de la presente invención, se usaban hidrogeles que contienen proteína que contenían tan poco como 2% p/p de proteína. Se ha observado que estos hidrogeles están suficientemente cargados para fijarse fácilmente a soportes tratados con gas activado. Las proteínas contienen cargas positivas y negativas. Sin embargo, se supone que las cargas positivas de las proteínas en hidrogeles que contienen proteína, tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.733.563, han de ser usadas por los polímeros también contenidos en estos hidrogeles. La carga restante resultante de las proteínas es por lo tanto negativa.

30

Por lo tanto, en una modalidad preferida de la presente invención, los hidrogeles están compuestos por polímeros solubles en agua y proteínas hidrolizadas que son solubles en soluciones alcalinas.

35

Los soportes usados de acuerdo con la presente invención no están limitados. Los polímeros, tales como plásticos, copolímeros y cauchos, por ejemplo, poseen las características necesarias para hacerlos útiles como soportes para modalidades preferidas de la presente invención. Poseen buenas propiedades mecánicas, suficiente resistencia a la tracción, ductilidad, son resistentes al desgaste y no son costosos.

40

No existe restricción en cuanto a la naturaleza de los polímeros plásticos que pueden usarse en la presente invención. Las pruebas han mostrado que el polietileno, el poli(tereftalato de etileno), el poliestireno, el polipropileno, el poliuretano, el poli(éter-amida en bloques), el etilo-acetato de vinilo, el PVC, el policarbonato, los copoliésteres y los polímeros naturales, tales como celulosa, por ejemplo, pueden fijarse a hidrogeles de acuerdo con los métodos de la presente invención. Se cree que cualquier polímero plástico puede tratarse de acuerdo con la presente invención a fin de adherirse a hidrogeles. Por lo tanto, la elección del polímero plástico específico usado solo está dirigida por la aplicación particular para la que está destinado un producto de hidrogel de la presente invención.

45

Se observó que la unión del soporte tratado a hidrogeles conduce a diferentes niveles de adhesión, dependiendo de los parámetros del tratamiento. Cuando la fijación es completa, la unión es de tal fuerza que es imposible retirar el hidrogel del soporte sin romper el primero. También se encontró que la interacción producida entre los soportes y los hidrogeles que contienen proteína era irreversible.

50

Se observó además en modalidades específicas de la presente invención que ciertos factores representaban un papel en la uniformidad del poder adhesivo de los soportes tratados. Aunque los experimentos realizados con respecto a la presente invención no demostraban una clara correlación entre ningún factor y la superficie adhesiva reducida de los soportes, estos experimentos parecen apuntar a ciertos factores como posibles causas. Se observó que el grado de la adhesión de la superficie del soporte tratada disminuye generalmente con el tiempo de envejecimiento del soporte. Se hipotetizó que los restos funcionales cargados en los soportes migran progresivamente desde la superficie externa del soporte hacia el interior del soporte, reduciendo de ese modo el poder adhesivo del soporte. Otros factores también pueden haber representado un papel en la pérdida de adhesión de los soportes tratados, tales como la manipulación de los soportes tratados, los contaminantes del aire, las superficies irregulares de los soportes y el agua que queda sobre la superficie de los hidrogeles.

55

60

65

ES 2 271 233 T3

Se presentará ahora con más detalle cómo se realizaron diversas modalidades de la presente invención mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Aparato de tratamiento con plasma

La modificación superficial de soportes de acuerdo con el método de la presente invención se alcanzó con el uso del equipo de tratamiento con plasma disponible en la Ecole Polytechnique de Montreal en la provincia de Quebec, Canadá.

Este equipo comprende suministros de energía y una cámara de tratamiento donde un gas seleccionado se introduce y se transforma en plasma mediante la acción de una o más fuentes de excitación. El plasma entra a continuación en contacto con la superficie del soporte que ha de tratarse en la zona plasmática.

Este equipo permite que el plasma se introduzca a través de tres tipos de fuentes de excitación, a saber, microondas, radiofrecuencia y doble frecuencia, comprendiendo la última un uso simultáneo de señales de radiofrecuencia y microondas. Las frecuencias específicas de señales de microondas y radiofrecuencia usadas en los experimentos para los que se presentan los resultados aquí eran, respectivamente, 2,45 GHz y 13,56 MHz. Estas frecuencias específicas se eligieron solamente por razones prácticas: ciertas frecuencias se reservan para la telecomunicación y las altas frecuencias son más costosas de producir. También podrían haberse usado apropiadamente otras frecuencias.

La potencia de microondas se transmitió a la cámara de tratamiento a través de una ventana de sílice fundida situada enfrente del soporte que se trata, mientras que la señal de radiofrecuencia se transmitió usando un electrodo que también servía como un apoyo para el soporte. El electrodo se enfrió preferiblemente con agua durante el tratamiento para evitar el sobrecalentamiento del soporte. El gas podía activarse eficazmente con todas las frecuencias.

La presión de trabajo se ajustó y variaba entre 60 y 600 mTorr durante diversos experimentos realizados en relación con modalidades específicas de la presente invención. Bajo estas condiciones, la presión residual en la cámara era inferior a 1 mTorr. Se cree que la presión de trabajo podría haber estado adecuadamente en cualquier parte entre 10^{-4} y 760 Torr para conseguir resultados similares. La potencia de microondas se variaba entre unas pocas decenas y centenas de vatios, mientras que la radiofrecuencia se ajustó a fin de mantener un voltaje de autopolarización constante de 10 a varios cientos de voltios.

Se probaron dos tipos de exposición con este equipo de acuerdo con el método de la presente invención. Los polímeros se expusieron a plasma de acuerdo con 1) un método de procesamiento discontinuo y 2) un método de procesamiento continuo.

El método de procesamiento discontinuo implicaba cortar trozos de polímero de tamaños deseados, poner cada uno de ellos sobre el electrodo portador del sustrato en la zona plasmática y exponerlos al plasma durante un tiempo de permanencia seleccionado.

El método de procesamiento continuo implicaba el uso de un sistema de rodillos para transportar a través de la cámara películas de polímero flexibles destinadas como soporte. Este sistema de rodillos podía mantener películas que tenían una anchura de hasta 30 cm. La película se movió a través del transportador hacia la zona plasmática a una velocidad seleccionada. La velocidad a la que la película se desenrollaba en la zona plasmática determinaba su tiempo de permanencia en el plasma. Ventajosamente, el tiempo de permanencia se limitó a fin de evitar el sobrecalentamiento.

En los experimentos para los que se presentan aquí resultados, se usaron diversos gases o mezclas de gases. De ahí que se usaran amoníaco, nitrógeno, oxígeno, aire y mezclas de argón y nitrógeno, argón y amoníaco, helio y nitrógeno, helio y amoníaco. Se observó que, con la excepción del oxígeno solo, todos estos gases y mezclas de gases eran capaces de modificar los soportes de modo que se fijaban a hidrogeles.

Se hipotetizó que la razón por la que el oxígeno puro activado no podía modificar eficazmente los soportes a fin de que se fijaran a hidrogeles que contenían proteína podría explicarse por lo siguiente. Los grupos funcionales cargados negativamente producidos por oxígeno activado no son compatibles con hidrogeles que contienen proteína cargados negativamente. Aunque se observó que el oxígeno puro activado no era eficaz para modificar los soportes de modo que se fijaran a hidrogeles que contenían proteína, el aire activado, que contiene mucho menos oxígeno, era eficaz. Esto parece indicar que el uso de oxígeno activado no evita por sí mismo que los soportes tratados sean adhesivos para hidrogeles que contienen proteína, sino que en cambio solo una concentración excesiva de oxígeno en el gas activado puede poseer tal efecto. Por lo tanto, el oxígeno también puede usarse apropiadamente en el gas activado de acuerdo con la presente invención para producir soportes que han de fijarse a hidrogeles que contienen proteína. Obviamente, también puede usarse sin apartarse del espíritu de la presente invención para modificar soportes que han de fijarse a otros tipos de hidrogeles más compatibles con restos funcionales que contienen oxígeno cargados negativamente.

ES 2 271 233 T3

El poder adhesivo del soporte hacia un hidrogel se evaluó después de que una capa de hidrogel se depositara sobre un soporte tratado y se mantuviera allí durante un tiempo corto. El poder adhesivo se describía inicialmente como “uniforme”, “parcial” o “residual”. Las denominaciones “adhesión uniforme”, “adhesión parcial” y “adhesión residual” se usaban, respectivamente, cuando substancialmente toda la superficie (> 80%), una porción de la superficie (de 25 a 80%) y una porción muy limitada de la superficie (< 25%) del hidrogel se había fijado al soporte tratado. Se observó que las porciones del hidrogel que se fijaban a los soportes tratados se fijaban irreversiblemente; solo era posible retirar el hidrogel rascándolo del soporte.

El tiempo de envejecimiento de los soportes tratados se midió en diversas condiciones de almacenamiento. El tipo de almacenamiento usado (atmósfera libre, vacío y atmósfera de nitrógeno) parecía influir en el poder adhesivo.

El análisis espectroscópico fotoelectrónico de rayos X (denominado aquí en lo sucesivo “XPS”) realizado sobre la superficie tratada de los soportes indicaba que una relación de concentración superficial de nitrógeno/oxígeno menor que 0,5 sobre la superficie tratada se correlacionaba con un poder adhesivo menos uniforme o una ausencia de poder adhesivo cuando se aplicaba a hidrogeles que contenían proteína.

Ejemplo 2

Preparación de hidrogeles

Un polvo de polietilenglicol (PEG)-carbonato de dinitrofenilo se combinó con una solución de proteína hidrolizada (en agua destilada) que tenía una concentración que variaba de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v). Esta combinación se mezcló vigorosamente hasta que se disolvía todo el polvo de PEG. Una base fuerte (tal como NaOH, KOH, LiOH, RbOH, CsOH) o una base orgánica se añadieron a la mezcla.

Después de que la mezcla se polimerizara a fin de formar un hidrogel (de 5 a 120 minutos después de la adición de la base dependiendo del volumen de base añadido), se lavó en una solución tamponadora, tal como fosfato 10 mM, pH 7,4, para eliminar productos secundarios. A continuación, el hidrogel se equilibró en una solución de ingrediente activo. El hidrogel se secó a continuación para retirar agua en exceso restante. El agua en exceso podía retirarse con el uso de papel absorbente durante 15 minutos y de un secador industrial.

La solución de proteína usada para la elaboración de un hidrogel de PEG-soja, un hidrogel de PEG-BSA y un hidrogel de PEG-PA para los cuales se presentan aquí resultados era respectivamente proteína de soja hidrolizada, albúmina de suero bovino (BSA) hidrolizada y albúmina de guisante (PA) hidrolizada.

Ejemplo 3

Tratamiento con plasma de procesamiento discontinuo de polietileno

Películas de polietileno de calidad alimentaria que tenían grosores de 10 a 200 μm se expusieron a gas plasmático producido por microondas. Estas películas de polietileno se expusieron durante tiempos de permanencia variables a plasma de diversos gases: amoníaco, nitrógeno y oxígeno. El poder adhesivo de las muestras de las películas de polietileno tratadas en condiciones específicas se probó sobre tres tipos de hidrogeles que contienen proteína: hidrogel de polietilenglicol-albúmina de suero bovino de 4,6 K [en lo sucesivo denominado aquí “PEG-BSA_{4,6K}”]; hidrogel de polietilenglicol-albúmina de guisante de 8 K [en lo sucesivo denominado aquí “PEG-PA_{8K}”]; e hidrogel de polietilenglicol-globulina de haba de soja de 8 K [en lo sucesivo denominado aquí “PEG-SOJA_{8K}”]. Estos hidrogeles se prepararon de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 2, anteriormente.

Amoníaco

Películas de polietileno tratadas con plasma de amoníaco durante tiempos de permanencia de 15 segundos y 6 segundos se fijaban uniformemente a PEG-BSA inmediatamente después del tratamiento ($t=0$). La adhesión se observó 5 segundos después de la aplicación de PEG-BSA sobre las películas. Las películas se fijaban uniformemente a PEG-PA_{8K} 30 segundos después del contacto.

Esta adhesión uniforme todavía se observaba después de 16 horas de almacenamiento a 25°C de los hidrogeles con soportes y después de un enjuague en un tampón iónico.

Nitrógeno

Películas de polietileno tratadas con plasma de nitrógeno durante un tiempo de permanencia de 3 segundos se fijaban uniformemente a PEG-BSA inmediatamente después del tratamiento ($t=0$).

La adhesión se observaba 5 segundos después de la aplicación de PEG-BSA sobre las películas. Las películas se fijaban uniformemente a PEG-PA_{8K} 30 segundos después del contacto. De nuevo, con un tiempo de envejecimiento de dieciséis horas con condiciones de almacenamiento de atmósfera al aire libre a 25°C, las películas de polietileno tratadas demostraban pequeña adhesión a hidrogeles.

ES 2 271 233 T3

Oxígeno

5 Películas de polietileno tratadas con plasma de oxígeno durante un tiempo de permanencia de 10 segundos no mostraban adhesión inmediatamente después del tratamiento ($t=0$). Se observaba una pequeña adhesión después de 16 horas de contacto.

10 Se observó una correlación inversa entre la propiedad de adhesión de soportes de polietileno tratados y el tiempo de envejecimiento. Películas de polietileno tratadas que tienen 16 horas de tiempo de envejecimiento con condiciones de almacenamiento de atmósfera al aire libre a 25°C solo mostraban adhesión residual a hidrogeles, mientras que se había observado adhesión uniforme con estos soportes tratados inmediatamente después del tratamiento ($t=0$).

Ejemplo 4

15 *Procesamiento discontinuo de poli(tereftalato de etileno)*

20 Láminas de poli(tereftalato de etileno) (denominado aquí en lo sucesivo “PET”) que tenían grosores de 13 μm y 100 μm se expusieron a plasma de diversos gases o mezclas de gases: (nitrógeno, amoníaco, oxígeno, argón, helio, aire, argón-nitrógeno, helio-nitrógeno, helio-amoníaco, argón-amoníaco) producidos mediante tres fuentes de excitación (microondas, radiofrecuencia y simultáneamente microondas y radiofrecuencia).

25 La potencia de microondas variaba entre 50 y 400 vatios. La potencia de radiofrecuencia variaba entre 5 y 600 vatios, lo que correspondía a un voltaje de polarización del substrato negativo de 10 a 750 V. La presión de trabajo variaba entre 20 y 500 mTorr. El flujo de gas variaba entre 20 y 60 centímetros cúbicos estándar por minuto (ccem). La lámina de polímero se expuso al plasma durante períodos que variaban entre 3 segundos y 2 minutos.

La Tabla 1, posteriormente, presenta ejemplos de las condiciones bajo las cuales se realizaron los tratamientos para las muestras 1 y 98.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 271 233 T3

TABLA 1

Condiciones de Tratamiento para Experimentos de Soportes de Polímero

Nº	Gas	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF/Potencia [V/W]	MW [W]	Presión (mTorr)	Tiempo de Exposición [s]	Grosor del PET [mm]
1	NH ₃	30	-	200	200	60	13
2	NH ₃	30	-	200	200	20	13
3	NH ₃	30	-	200	200	60	13
4	NH ₃	30	-	200	200	60	13
5	NH ₃	60	-	400	200	30	13
6	NH ₃	60	-100	400	200	60	13
7	NH ₃	60	-200	400	200	120	13
8	NH ₃	60	-200	400	200	240	13
9	NH ₃	60	-	400	200	120	13
10	NH ₃	60	-200	-	200	60	13
11	NH ₃	60	-300/150	-	200	60	13
12	NH ₃	60	-300/150	-	200	30	13
13	NH ₃	60	-300/150	-	200	11	13
14	NH ₃	60	-300/150	-	200	3	13
15	N ₂	60	-250/150	-	200	30	13
16	N ₂	60	-250/150	-	200	10	13
17	N ₂	60	-250/150	-	200	3	13
18	N ₂	60	-250/150	-	200	3	13
19	N ₂	60	-	400	200	120	13
20	N ₂	60	-	400	200	240	13
21	N ₂	60	-	400	200	60	13
22	N ₂	60	-160	400	200	30	13
23	N ₂	60	-300/150	400	200	60	13
24	N ₂	60	-300/150	400	100	60	13
25	N ₂	60	-300/150	400	100	30	13
26	N ₂	60	-300/150	400	100	10	13
27	N ₂	60	-300/150	400	100	3	13
28	N ₂	60	-300/150	-	100	30	50
29	N ₂	60	-300/150	-	100	10	50

ES 2 271 233 T3

TABLA 1 (continuación)

Nº	Gas	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF/Potencia [V/W]	MW [W]	Presión (mTorr)	Tiempo de Exposición [s]	Grosor del PET [mm]
30	N ₂	60	-300/150	-	100	3	50
31	N ₂	60	-300/150	-	40	10	50
32	O ₂	60	-300/150	-	100	30	50
33	O ₂	60	-300/150	-	100	60	50
34	O ₂	60	-	400	100	120	50
35	O ₂	60	-300/150	400	200	60	50
36	Aire	60	300	-	200	30	50
37	Aire	60	-	400	200	60	50
38	Aire	60	-300/150	400	200	30	50
39	N ₂	60	-300/150	-	350	10	50
40	N ₂	60	-300/150	-	500	10	50
41	N ₂	60	-180/150	-	480	10	50
42	N ₂	60	-100/40	-	200	10	50
43	N ₂	60	-50/15	-	200	10	50
44	N ₂	60	-400/240	-	200	10	50
45	N ₂	60	-500/350	-	200	10	50
46	N ₂	60	-750/600	-	200	10	50
47	N ₂	60	-750/600	-	200	3	50
48	N ₂	60	-200	-	200	10	50
49	N ₂	60	-300	-	200	30	50/13
50	N ₂	60	-300	-	200	30	50
51	N ₂	60	-300	-	200	10	50/13
52	N ₂	60	-300/120	-	200	30	50
53	NH ₃	60	-300/170	-	200	60	50
54	NH ₃	60	-300/170	-	200	60	50
55	NH ₃	60	-300	-	100	60	50
56	N ₂	60	-300	-	200	60	50
57	N ₂	60	-300	-	200	30	50
58	N ₂	60	-300	-	200	30	50
59	N ₂	60	-300	-	200	30	50
60	N ₂	60	-300	-	200	10	50
61	N ₂	60	-300	-	60	10	50
62	N ₂	60	-300	-	100	10	50

ES 2 271 233 T3

TABLA 1 (continuación)

N°	Gas	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF/Potencia [V/W]	MW [W]	Presión (mTorr)	Tiempo de Exposición [s]	Grosor del PET [mm]
63	N ₂	60	-300	-	300	10	50
64	N ₂	60	-300	-	500	10	50
65	N ₂	60	-300	-	300	10	50
66	N ₂	60	-300	-	300	10	50
67	N ₂	60	-150	-	300	10	50
68	N ₂	60	-100	-	300	8	50
69	N ₂	60	-300	-	300	5	50
70	N ₂	60	-300	-	300	30	50
71	N ₂	60	-300	-	200	10	50
72	N ₂	60	-300	-	200	30	50
73	Ar	60	-300	-	200	15	50
74	Ar/N ₂	60	-300	-	200	15/30	50
75	Ar/N ₂	60	-300	-	200	15/30	50
76	He/N ₂	60	-300	-	200	30/30	50
77	He/N ₂	60	-300	-	200	30	50
78	HN ₃	60	-300	-	200	30	50
79	He/NH ₃	60	-300	-	200	30	50
80	N ₂	60	-300	-	200	10	50
81	N ₂	60	-300	-	200	30	50
82	N ₂	60	-300	-	200	10	50
83	N ₂	60	-300	-	200	30	50
84	He/N ₂	60	-300	-	200	30	50
85	He/N ₂	60	-300	-	200	30	50
86	NH ₃	60	-300	-	200	30	50
87	NH ₃	60	-300	-	200	30	50
88	He/NH ₃	60	-300	-	200	30	50
89	He/NH ₃	60	-300	-	200	30	50
90	Ar/N ₂	60	-300	-	200	30	50
91	Ar/N ₂	60	-300	-	200	30	50
92	Ar/NH ₃	60	-300	-	200	30	50
93	Ar/NH ₃	60	-300	-	200	30	50
94	N ₂	60	-300	-	200	10	50
95	N ₂	60	-300	-	200	30	50

ES 2 271 233 T3

TABLA 1 (continuación)

Nº	Gas	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF/Potencia [V/W]	MW [W]	Presión (mTorr)	Tiempo de Exposición [s]	Grosor del PET [mm]
96	N ₂	60	-300	-	200	30	50
97	N ₂	60	300 v	-	200	30	50
98	N ₂	60	300 v	-	200	30	50

Dentro de las condiciones presentadas en la Tabla 1, anteriormente, excepto para los soportes tratados con plasma de oxígeno puro, todos los soportes tratados demostraban poder adhesivo a hidrogeles que contenían proteína. El resultado mostraba además que la adición de un gas inerte tal como helio o argón a nitrógeno o amoníaco como gas plasmático no mejoraba notablemente la adhesión de los soportes tratados. Resultados detallados de adhesión y XPS se presentan en las Tablas 3 y 5, posteriormente, con muestras representativas de los soportes tratados de acuerdo con las condiciones descritas en la Tabla 1.

Ejemplo 5

Procesamiento de tratamiento continuo de PET

Rollos de PET que tenía un grosor de 50 μm se expusieron a plasma de nitrógeno a caudales que variaban entre 30 y 100 ccem con una potencia de radiofrecuencia que conducía a valores de polarización que variaban entre 30 y 400 voltios con una presión de 200 mTorr.

La Tabla 2 posterior presenta condiciones bajo las cuales se realizaban los tratamientos para las muestras 99 a 120 y para las que la relación de nitrógeno/oxígeno sobre su superficie se medía mediante XPS.

TABLA 2

Condiciones de Tratamiento para Experimentos en Soportes de Polímero Adicionales

Nº	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF [V]	Velocidad del polímero [cm/s]	Grosor del PET [m]
99	30	300	0,5	50
100	30	300	0,2	50
101	30	300	0,2	50
102	30	300	0,3	50
103	30	300	0,3	50

ES 2 271 233 T3

TABLA 2 (continuación)

N°	Flujo de gas [ccem]	Polarización de RF [V]	Velocidad del polímero [cm/s]	Grosor del PET [m]
104	30	300	0,3	50
105	100	300	0,3	50
106	100	450	-	50
107	100	450	-	50
108	60	300	-	50
109	100	300	0,3	50
110	90	300	0,3	25
111	90	300	1,0	25
112	90	300	3,0	25
113	90	200	0,3	25
114	90	180	1,0	25
115	90	180	3	25
116	90	180	5	25
117	90	300	5	25
118	90	200	1,0	25
119	90	300	0,6	25
120	90	300	0,3	25

Dentro de las condiciones presentadas en la Tabla 2 anteriormente, todos los soportes tratados demostraban poder adhesivo a hidrogeles que contenían proteína. Los resultados de adhesión y XPS detallados se resumen en las Tablas 4 y 5, posteriormente, para muestras representativas de los soportes tratados de acuerdo con las condiciones descritas en la Tabla 2.

La propiedad de adhesión de muestras de PET se analizó a diversos tiempos de envejecimiento mientras estaban almacenadas a condiciones atmosféricas abiertas con hidrogeles compuestos de polietilenglicol y proteína de globulina de soja de 8 K (en lo sucesivo denominado aquí "PEG-SOJA"), PEG-PA y PEG-BSA.

La combinación del hidrogel con las películas de PET se alcanzaba simplemente depositando una capa de hidrogel sobre el soporte tratado. Un trozo de PET de la marca MYLAR™ de tamaño deseado se cortó y se depositó sobre una capa de hidrogel en la que se había retirado el agua en exceso sobre la superficie.

Se observó que cuando el hidrogel se fijaba al soporte esta fijación era irreversible.

Ejemplo 6

Poder adhesivo de soportes tratados con plasma frente al envejecimiento

La propiedad de adhesión de soportes de PET frente a los tiempos de envejecimiento se probó sobre PEG-BSA, PEG-PA y PEG-SOJA en tres condiciones de almacenamiento diferentes: Atmósfera al aire libre, desecador de vacío y atmósfera de nitrógeno.

ES 2 271 233 T3

La Tabla 3 posteriormente presenta el poder adhesivo de muestras representativas de soportes de PET tratados a diferentes tiempos de envejecimiento. En estas tablas, los números de tratamiento corresponden a las muestras definidas en la Tabla 1, anteriormente.

TABLA 3

Efectos del Tiempo de Envejecimiento Sobre Soportes Tratados con Plasma

PEG-SOJA																
Tiempo de Envejec.	0	1d	4	14	15	17	18	19	21	22	25	26	29	31	32	36
13	■	■	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	.	.	.	N/D	.
26	.	N/D	-	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	N/D	.	N/D
28	■	■	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	.	N/D	.	N/D	.	N/D
32	-	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	.	N/D
39	■	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	.	N/D
44	■	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	N/D
63	-	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	N/D
70	■	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	N/D
Tiempo de Envejec.	0	2 días			5 días			12 días			18 días			26 días		
		A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N
80-81	■	■	■	■	.	.	■	■	N/D
82-83	■	■	■	■	.	.	■	■	.
84-85	■	■	■	■	■	■	■	■	.	.	.
86-87	■	■	.	■	■	■	■	.	■
88-89	■	■	■	■	■	■	■	.	■	■	.	■
90-91	■	■	■	■	■	■	■	.	■	.	.	■	.	.	.	■
92-93	■	■	■	■	■	■	■	.	■	■	.	■	■	.	.	■
94	N/D	N/D	■	■	N/D	■	■	N/D	■	.	■	■	■	N/D	.	■

ES 2 271 233 T3

PEG-PA																	
Tiempo de Envejec.	0	1d	4	14	15	17	18	19	21	22	25	26	29	31	32	36	
5	13	■	■	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	-	N/D	-	-	
	26	.	N/D	-	N/D	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	-	
10	28	■	■	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	
	32	-	-	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	
	39	■	N/D	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	-	-	N/D	
15	44	■	N/D	N/D	.	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	-	N/D	N/D	
	63	-	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	-	N/D	N/D	
	70	■	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	-	N/D	N/D	
20	Tiempo de Envejec.	0	2 días			5 días			12 días			18 días			26 días		
			A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N
25	80-81	■	■	■	N/D
	82-83	■	N/D	■	■	.
	84-85	■	.	N/D	N/D	■	.	■	■
	86-87	■	■	.	■	■	.
30	88-89	.	■	.	■	.	.	■	.	.	■	.	■	■	■	■	■
	90-91	■	■	■	■	.	■	■	.
	92-93	■	N/D	■	.	■	■	.	.	■	■	■	■	■	.	■	.
35	94	N/D	N/D	■	■	N/D	■	■	N/D	■	■	N/D	.	■	N/D	.	■
PEG-BSA																	
Tiempo de Envejec.	0	1d	4	14	15	17	18	19	21	22	25	26	29	31	32	36	
40	13	■	■	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	-	-	N/D	N/D	.	
	26	.	.	■	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	N/D	-	-
45	28	■	■	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	-	N/D	.	-
	32	-	-	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	-	-
	39	■	N/D	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	N/D	N/D	.	-
50	44	■	N/D	N/D	.	N/D	.	N/D	N/D	.	N/D	N/D	N/D	N/D	.	N/D	-
	63	-	N/D	N/D	-	N/D	-	N/D	N/D	-	N/D	N/D	N/D	N/D	.	.	-
	70	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	Tiempo de Envejec.	0	2 días			5 días			12 días			18 días			26 días		
			A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N	A	V	N
60	80-81	■	■	■	■	.	■	■	■	N/D
	82-83	■	■	■	■	.	.	N/D	■	.	-
	84-85	■	■	■	■	■	■	■	■
	86-87	.	■	■	■	.	■	■	■	.
65	88-89	■	.	■	■	■	.
	90-91	.	.	.	■	■	■	.

ES 2 271 233 T3

92-93	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
94	-	-	■	■	-	■	■	-	■	■	-	-	-	-	■	■

5

Factor de evaluación cualitativa:

■: Adhesión uniforme

10

■: Adhesión parcial

.: Adhesión pequeña

15

-: Ausencia de adhesión

Tipo de almacenamiento:

A: atmósfera de aire

20

V: vacío

N: atmósfera de nitrógeno

25

Estos resultados muestran que el poder adhesivo en tres tipos de hidrogeles, a saber PEG-SOJA, PEG-PA y PEG-BSA, es generalmente uniforme cuando el soporte tratado tiene un tiempo de envejecimiento de 0 a 2 días y que la uniformidad generalmente disminuye con el tiempo.

30

La Tabla 4, posteriormente, presenta el poder adhesivo de otras muestras representativas de películas de PET tratadas cuando se aplica a PEG-SOJA durante tiempos de envejecimiento de 0 días a 5 días. En esta Tabla, los números de tratamiento corresponden a los números de tratamiento de las muestras tratadas definidas en la Tabla 2, anteriormente.

TABLA 4

35

Condiciones para Tratamientos Continuos de Soportes de Polímero Adicionales y Resultados de Envejecimiento

40

Tratamiento Nº	RF[V]	Flujo de Gas [ccem]	Velocidad del Polímero [cm/s]	Según se trata	5 días
100	-300	60	0,5	-	-
101	-300	60	0,2	■	-
102	-300	60	0,2	■	-
103	-300	60	0,3	■	-
104	-300	60	0,3	-	-
105	-300	60	0,3	■	-
106	-300	60	0,3	■	-

60

65

ES 2 271 233 T3

TABLA 4 (continuación)

Tratamiento N°	RF[V]	Flujo de Gas [ccem]	Velocidad del Polímero [cm/s]	Según se trata	5 días
107	-300	100	0,3	-	-
108	-450	100	0/30	.	-
109	-300	60	0/30	▪	-
110	-300	90	0,3	-	-
111	-300	90	0,3	■	▪
112	-300	90	1	■	-
113	-300	90	3	▪	-
114	-200	90	0,3	.	-
115	-200	90	1	.	-
116	-200	90	3	-	-
117	-200	90	5	-	-
118	-300	90	5	-	-

Factor de evaluación cualitativa:

- : Adhesión uniforme
- : Adhesión parcial
- .: Adhesión pequeña
- : Ausencia de adhesión

Estos resultados también muestran que el poder adhesivo para tres tipos de hidrogeles, a saber PEG-SOJA, PEG-PA y PEG-BSA, es generalmente uniforme cuando el soporte tratado tiene un tiempo de envejecimiento de 0 a 2 días y que la uniformidad generalmente disminuye con el tiempo.

Ejemplo 7

Análisis espectroscópico fotoelectrónico de rayos X

Para establecer una correlación con la propiedad de adhesión de soportes tratados y la naturaleza y la proporción de diversos átomos sobre su superficie, se realizó XPS sobre muestras seleccionadas de películas de PET tratadas.

Las Tablas 5 y 6, posteriormente, presentan los resultados de XPS para muestras representativas. La Tabla 5 muestra además resultados de XPS comparativos para las muestras almacenadas en diversas condiciones: atmósfera libre, atmósfera de nitrógeno y vacío. En estas Tablas, los números de tratamiento corresponden a las muestras definidas, respectivamente, en la Tabla 1, anteriormente.

ES 2 271 233 T3

TABLA 5

Resultados de Análisis de XPS para Diferentes Soportes de Polímero

Tratamiento N°	Tiempo de envejecimiento [días]	Condiciones de almacenamiento	O [en %]	N [en %]	C [en %]	relación N/O
13	7	Atmósfera libre	19,5	10,3	70,2	0,53
28	3	Atmósfera libre	17	12	71	0,71
32	3	Atmósfera libre	30	0,7	69,7	0,02
49	1	Atmósfera libre	17,5	10,1	72,5	0,58
57	1	Atmósfera libre	15,4	13,6	71	0,88
81	5	Atmósfera libre	14,9	13,7	71,4	0,92
94	5	Nitrógeno	15	12,7	72,3	0,85
94	5	Vacío	15,4	12,9	71,7	0,84
82	5	Atmósfera libre	16,7	9,5	73,8	0,57
85	5	Atmósfera libre	14,2	13,1	72,7	0,92
83	5	Atmósfera libre	18,4	10,4	71,2	0,57
91	5	Atmósfera libre	15	13,9	71,1	0,93
93	5	Atmósfera libre	16,5	11,0	71,5	0,67

TABLA 6

Relación de Nitrógeno/Oxígeno para Diferentes Soportes de PET

Tratamiento N°	Oxígeno [en %]	Nitrógeno [en %]	Relación N/O
106	14,59	27,22	1,87
111	14,72	24,92	1,69
112	18,05	17,97	1,00
113	19,64	13,38	0,68
114	22,45	15,12	0,67
115	23,18	12,76	0,55
116	22,55	7,99	0,35

ES 2 271 233 T3

TABLA 6 (continuación)

Tratamiento N°	Oxígeno [en %]	Nitrógeno [en %]	Relación N/O
117	27,59	7,52	0,27
118	23,82	10,76	0,45
Sin tratar	27,12	-	-
Sin tratar + Bombeado	27,88	-	-

La Tabla 7, posteriormente, presenta el poder adhesivo de muestras representativas de PET tratadas cuando se aplican a hidrogeles de PEG-SOJA y la relación de nitrógeno/oxígeno de su superficie según se mide mediante XPS. En esta tabla, los números de tratamiento corresponden a las muestras definidas, respectivamente, en las Tabla 1 y 2, anteriormente.

TABLA 7

Correlación entre poder adhesivo y relación N/O

N°	Poder adhesivo	Relación N/O
109	■	1,87
110	■	1,69
111	■	1,00
112	▪	0,68
113	.	0,67
114	.	0,55
115	-	0,35
116	-	0,27
117	-	0,45
81	▪	0,92
82	▪	0,57
85	■	0,92
83	▪	0,57
91	■	0,93
93	■	0,67
Factor de evaluación cualitativa: ■: Adhesión uniforme ▪: Adhesión parcial .: Adhesión pequeña -: Ausencia de adhesión		

Estos resultados muestran que hay una correlación entre la relación de nitrógeno/oxígeno sobre superficies tratadas de soporte y las propiedades de adhesión de estas películas. En efecto, los soportes tratados en los que el análisis de XPS mostraba relaciones de nitrógeno/oxígeno superiores a 0,5 han demostrado todos poderes adhesivos más o menos uniformes, mientras que aquellos en los que tales relaciones eran inferiores a 0,5 han demostrado escasa adhesión.

Ejemplo 8

Fuerza de adhesión medida mediante la prueba de despegue

5 Para cuantificar la fuerza de adhesión entre polímero tratado e hidrogel, se realizaron medidas de la prueba de despegue en las que muestras de hidrogel de 2,54 cm x 5,1 cm x 2,54 cm (1 pulgada x 2 pulgadas x 1 pulgada) se ponían entre dos trozos de polímero activado. La adhesión se determinó a continuación como la fuerza necesaria para separar el soporte del hidrogel o para romper el hidrogel (fallo adhesivo o cohesivo). Como un ejemplo, se midió la fuerza de adhesión entre soporte de polímero de polipropileno (PP) e hidrogel de PEG-SOJA. La Tabla 8 posterior
10 representa los resultados de diferentes tiempos de tratamiento usando plasma de nitrógeno (plasma de RF en un modo continuo). Las condiciones experimentales eran como sigue: flujo de nitrógeno - 100 ccm, presión - 180 mTorr, polarización de rf - -300 V.

TABLA 8

Efecto del tiempo de tratamiento sobre la fuerza de adhesión

Tiempo de tratamiento, s	Fuerza de adhesión, g/cm (g/pulgada)
0	0,3 (0,8)
3,9	7,6 (19,2)
6,1	8,6 (21,8)
8,1	9,0 (22,9)
12,2	9,5 (24,2)
22,4	11,3 (28,7)

35 Incluso un tratamiento corto de 4 segundos de duración conduce a un incremento de 20 veces de la adhesión; se considera que esto es un valor aceptable para la mayoría de las aplicaciones. Los tiempos de tratamiento que son cinco veces mayores suman otro 50% a la fuerza de adhesión, cuando se produce un fallo cohesivo en los hidrogeles. Claramente, pueden identificarse condiciones en las que incluso un tiempo de tratamiento más corto sería suficiente para alcanzar tal incremento en la adhesión; por ejemplo, usando una potencia de RF, una presión, etc. diferentes.

40 También se evaluó cuantitativamente la adhesión como una función del tiempo después de haber aplicado el hidrogel a un soporte activado, mientras se almacenaban las muestras en aire ambiental. Los resultados para el sistema PP/PEG-SOJA se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9

Fuerza de adhesión frente al tiempo de exposición a aire ambiental

Tiempo de exposición al aire, min	Fuerza de adhesión, g/cm (g/pulgada)
10	1,3 (3,3)
15	1,5 (3,8)
30	1,7 (4,4)
45	2,5 (6,4)
60	3,1 (7,8)
90	7,2 (18,2)
120	5,8 (14,7)
150	13,6 (34,6)
180	20,7 (52,7)

ES 2 271 233 T3

Puede observarse que la fuerza de adhesión se incrementa significativamente con el tiempo. Esto puede relacionarse con dos efectos, que actúan con sinergia. En primer lugar, cuando la superficie del gel se seca, se hacen disponibles más sitios de enlace covalente y esto conduce a una fuerza de adhesión superior. En segundo lugar, puesto que el propio gel se hace más rígido debido a la pérdida de agua, se necesita una fuerza superior para romper cohesivamente el hidrogel.

En otro experimento, se dejó que el hidrogel se secase completamente cuando se fijaba a un soporte. Se encontró que es posible rehidratar este hidrogel seco hasta su contenido de agua original, mientras que el hidrogel permanecía firmemente adherido al soporte.

Referencias

1. Patente de EE.UU. N° 5.849.368.

2. Patente de EE.UU. N° 5.733.563.

3. K.L. Mittal y L. Pizzo, eds., *Adhesion Promotion Techniques - Technological Applications* (Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1999).

REIVINDICACIONES

1. Un método para fijar un hidrogel preformado a un soporte de polímero, que comprende las etapas de:
- 5 proporcionar un hidrogel preformado;
- tratar una superficie de un soporte de polímero con un gas activado; y
- 10 depositar el hidrogel preformado sobre la superficie tratada del soporte de polímero.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrogel preformado comprende una proteína.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el hidrogel preformado comprende polietilenglicol
15 activado.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la proteína se selecciona del grupo que consiste en
 albúmina de suero bovino, proteína de soja, caseína, albúmina de guisante, ovalbúmina y formas hidrolizadas de las
 mismas.
- 20 5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el soporte de polímero
 comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en caucho y plástico.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el plástico se selecciona del grupo que consiste en
25 polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliuretano, poli(éter-amida en bloques), etilo-acetato de vinilo,
 poliéster, copolíesteres, poli(cloruro de vinilo), nailon, acetal, polisulfona, poli(sulfuro de fenileno), polieteretercetona,
 politetrafluoroetileno, poliestireno, policarbonato y poli(metacrilato de metilo).
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el caucho se selecciona del grupo que consiste en
30 neopreno y nitrilo.
8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas activado se
 origina a partir de una descarga eléctrica usando una frecuencia de excitación.
- 35 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha frecuencia de excitación se selecciona del grupo
 que consiste en baja frecuencia, radiofrecuencia, frecuencia de microondas y un uso simultáneo de radiofrecuencia y
 frecuencia de microondas.
10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento con gas
40 activado comprende un tratamiento con gas plasmático.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el gas plasmático comprende un gas seleccionado del
 grupo que consiste en nitrógeno, amoníaco, una mezcla de nitrógeno con al menos otro gas y una mezcla de amoníaco
 con al menos otro gas.
- 45 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que después de la etapa de
 tratamiento, la superficie del soporte de polímero comprende una relación atómica de nitrógeno/oxígeno de al menos
 0,5.
- 50 13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho tratamiento con
 gas activado se realiza bajo una presión de trabajo entre 0,1 mTorr y 760 Torr.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha presión de trabajo está entre 10 mTorr y 1 Torr.
- 55 15. Un producto de hidrogel que comprende:
- un hidrogel preformado que contiene proteína; y
- un soporte de polímero fijado al hidrogel que contiene proteína, habiéndose modificado el soporte de polí-
60 mero mediante un tratamiento con gas activado.
16. Un producto de hidrogel de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el hidrogel preformado que contiene
 proteína comprende polietilenglicol activado.
- 65 17. Un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, en el que la proteína
 se selecciona del grupo que consiste en albúmina de suero bovino, proteína de soja, caseína, albúmina de guisante,
 ovalbúmina y formas hidrolizadas de las mismas.

ES 2 271 233 T3

18. Un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el soporte de polímero comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en caucho y plástico.

5 19. Un producto de hidrogel de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el plástico se selecciona del grupo que consiste en polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliuretano, poli(éter-amida en bloques), etiloacetato de vinilo, poliéster, copolíesteres, poli(cloruro de vinilo), nailon, acetal, polisulfona, poli(sulfuro de fenileno), polieteretercetona, politetrafluoroetileno, poliestireno, policarbonato y poli(metacrilato de metilo).

10 20. Un producto de hidrogel de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el caucho se selecciona del grupo que consiste en neopreno y nitrilo.

15 21. Un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en el que el gas activado comprende un gas seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, amoníaco, una mezcla de nitrógeno con al menos otro gas y una mezcla de amoníaco con al menos otro gas.

20 22. Un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que una superficie del soporte de polímero contigua al hidrogel preformado que contiene proteína comprende una relación atómica de nitrógeno/oxígeno de al menos 0,5.

25 23. Uso de un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, como una capa para cubrir y conservar la humedad de objetos, alimentos y tejidos.

30 24. Uso de un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, como un sistema de aporte de ingredientes activos.

35 25. Uso de un producto de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, como una herramienta diagnóstica.

40

45

50

55

60

65