

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 499**

21 Número de solicitud: 202231082

51 Int. Cl.:

C09D 139/04 (2006.01)
C09D 201/02 (2006.01)
C08F 8/02 (2006.01)
C08F 2/48 (2006.01)
C08F 226/06 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
C08J 7/04 (2010.01)
C12N 5/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.12.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.08.2024

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
C/ Serrano, nº 117
28006 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**REINECKE, Helmut;
GALLARDO RUIZ, Alberto;
RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ, Juan;
MARTÍNEZ CAMPOS, Enrique y
ELVIRA PUJALTE, Carlos**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE RECUBRIMIENTOS DE
POLICAPROLACTAMA TRANSPARENTES Y TERMOSENSIBLES SOBRE SUSTRATOS
POLIMÉRICOS**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de recubrimientos de policaprolactama transparentes y termosensibles sobre sustratos poliméricos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un recubrimiento termosensible y transparente de polivinilcaprolactama (PVCL) fotoquímicamente anclado a un soporte o sustrato polimérico. El procedimiento comprende: a) síntesis de un copolímero que porta grupos caprolactama y benzofenona, b) puesta en contacto del copolímero sintetizado en la etapa a) con la superficie del polímero a modificar y c) exposición a luz UV de la superficie a modificar que se ha puesto en contacto con el polímero sintetizado en la etapa a).

ES 2 976 499 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de recubrimientos de policaprolactama transparentes y termosensibles sobre sustratos poliméricos

5

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un recubrimiento de polivinilcaprolactama (PVCL) fotoquímicamente anclado a un soporte o sustrato polimérico. Esta invención permite obtener recubrimientos termosensibles y totalmente transparentes mediante el uso de estrategias sintéticas inéditas que permiten la obtención de polivinilcaprolactama activada a través de copolimerizaciones composicionalmente homogéneas. Por tanto, la presente invención pertenece al sector de superficies inteligentes y activas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

La preparación de soportes poliméricos con un recubrimiento consistente de PVCL es de interés biomédico ya que dichos materiales hinchados por agua no solo favorecen el crecimiento, proliferación y formación de monocapas celulares de diferentes tipos a 37°C, sino que, gracias a su termosensibilidad, permiten un despegado y trasplante fácil y no agresivo de las células por bajada de temperatura. Resulta imprescindible que este recubrimiento esté estable/insoluble en las condiciones experimentales aplicadas. Además, es deseable que el recubrimiento sea transparente, de manera que se permita la lectura automática de células ancladas al soporte (que son teñidas para que un lector mida su intensidad).

20

25

Se ha descrito recientemente (WO2018130739) un procedimiento para obtener sustratos poliméricos con un recubrimiento tipo hidrogel basado en N-vinilcaprolactama (VCL) donde el recubrimiento ha sido anclado al sustrato polimérico. El método preparativo para crear este tipo de recubrimientos consiste en 1) preparar una mezcla de los monómeros precursores del hidrogel, que son el derivado de vinil caprolactama, al menos dos agentes de entrecruzamiento, un fotoiniciador y, opcionalmente, un disolvente, 2) deposición de la mezcla en la superficie del sustrato polimérico y 3) inducción de la fotopolimerización bajo radiación UV. Como resultado de la difusión de las moléculas precursoras del hidrogel en las capas externas del sustrato polimérico se forma una interfaz a la que el recubrimiento de hidrogel se ancla irreversiblemente tras el fotocurado. Mediante inmersión en agua o en etanol del soporte recubierto se consigue la extracción de

30

35

monómero residual que no haya reaccionado y el hinchamiento del hidrogel.

Un problema experimental de esta metodología es la necesidad de un control muy estricto de los parámetros de la misma; así, si el grosor es demasiado grande el soporte pierde su transparencia y se forman arrugas en la superficie del hidrogel; además, resulta problemático encontrar el tiempo y la temperatura óptimos del proceso de deposición sobre el soporte y curado ya que existe una fuerte tendencia a la cristalización de la mezcla la cual impide la obtención de superficies homogéneas.

Por tanto, existe la necesidad de encontrar un proceso alternativo para obtener soportes con recubrimientos basados en PVCL que sean termosensibles y transparentes para su posterior aplicación en biomedicina.

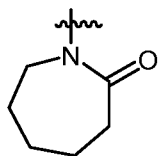
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente invención se aplica la polimerización radical para obtener y anclar PVCL a superficies poliméricas, preferiblemente de poliestireno, con la finalidad de obtener sistemas que faciliten la adhesión, proliferación y despegado en condiciones no agresivas de cultivos celulares y monocapas de los mismos. Siendo VCL un monómero poco activado para la polimerización radical, en esta invención se describe una estrategia de activación con benzofenona (BF) basada en el uso de otros precursores poco activados para conseguir copolímeros con alta homogeneidad composicional, que han permitido obtener recubrimientos transparentes y termosensibles.

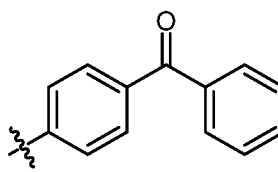
Luego, un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de recubrimientos de PVCL transparentes y termosensibles sobre sustratos poliméricos que comprende las siguientes etapas:

a) síntesis de un copolímero que porta grupos caprolactama y benzofenona, según se representan a continuación:

30



grupo caprolactama



grupo benzofenona

donde dicha síntesis se lleva a cabo mediante una de las siguientes rutas sintéticas:

- 5 a.1) síntesis de un copolímero a partir de N-vinilcaprolactama (VCL) y un monómero vinílico seleccionado de N-vinilformamida y 3-aminopropil vinil éter, seguido de hidrólisis ácida solo en el caso del copolímero obtenido a partir de VCL y N-vinilformamida a fin de hidrolizar los grupos amida a amina (-NH₂) y posterior reacción del 4-isocianato benzofenona con el copolímero obtenido a partir de VCL y 3-aminopropil vinil éter o el obtenido tras la hidrólisis ácida (esta etapa permitirá el anclaje de la BF al copolímero),
- 10 a.2) síntesis de un monómero vinílico que incorpora benzofenona a partir de 3-aminopropil vinil éter, o 2-hidroxietil vinil éter, e isocianato de 4-benzofenona y posterior reacción de copolimerización del monómero vinílico formado y VCL,
- 10 b) puesta en contacto del copolímero sintetizado en la etapa a) con la superficie del sustrato cuya superficie se quiere recubrir y
- c) exposición a luz UV del sustrato que se ha puesto en contacto con el copolímero sintetizado en la etapa a), permitiendo así el anclaje del copolímero a la superficie del sustrato y, al mismo tiempo, la formación de una red polimérica que al hincharse en agua
- 15 formará un hidrogel.

Opcionalmente, el procedimiento puede incluir una etapa d) de hinchamiento del producto obtenido en c) mediante su inmersión en agua o en etanol, formando así un recubrimiento de hidrogel.

20

Los monómeros utilizados en la etapa a) son especialmente relevantes para obtener un recubrimiento final transparente basado en VCL. Muchos copolímeros derivados de VCL presentan una heterogeneidad composicional importante, especialmente aquéllos obtenidos con monómeros más reactivos que la VCL y que polimerizan con más facilidad,

25 ya que dicha diferente reactividad da lugar a copolímeros con un gradiente composicional que se refleja macroscópicamente en una turbidez del polímero en disolución y, como consecuencia, en recubrimientos opacos. En determinadas aplicaciones en las que se requiere una total transparencia de las superficies recubiertas esta turbidez resulta inaceptable y se requiere una solución alternativa. En esta invención se describen dos

30 estrategias sintéticas (a.1) y (a.2) para conseguir copolímeros composicionalmente homogéneos de VCL y monómeros portadores de benzofenona que dan lugar a recubrimientos transparentes.

En una realización preferida, el sustrato polimérico se selecciona de poliestireno (PS),

35 polimetacrilato de metilo (PMMA), nylon, policarbonato (PC), PVC (policloruro de vinilo),

poliácido láctico (PLA) o policaprolactona (PCL). En un ejemplo más preferido, el substrato polimérico es poliestireno.

5 En una realización preferida, la síntesis de un copolímero en la etapa a) se lleva a cabo según la ruta sintética a.1) por copolimerización de VCL y N-vinilformamida o 3-aminopropil vinil éter (Esquema 1a y 2a). La reacción de copolimerización de VCL y N-vinilformamida o 3-aminopropil vinil éter se trata de una copolimerización radicalaria que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como iniciador y/o a una temperatura preferida entre 50 y 70°C y/o, preferiblemente,
10 dioxano, DMF (dimetilformamida) o etanol como disolvente. En una realización preferida, la cantidad del AIBN con respecto a la VCL es de entre 0,01 y 0,02, más preferiblemente, 0,015 mol AIBN por mol VCL. En otra realización preferida la cantidad de la N-vinilformamida o 3-aminopropil vinil éter es de entre 1,0 y 5,0 mol % con respecto a la VCL.

15 Para el posterior anclaje de benzofenona al copolímero formado por VCL y N-vinilformamida es necesario que tanto dicho copolímero como la benzofenona tengan grupos funcionales que puedan reaccionar entre sí a fin de formar un enlace covalente. Para ello, los copolímeros obtenidos por copolimerización de VCL y N-vinilformamida se someten a una hidrólisis ácida. Dicha hidrólisis se lleva a cabo en agua y ácido clorhídrico
20 en concentración preferida entre 1 y 3 molar, a una temperatura preferida entre 50 y 90°C, de manera que los grupos amida presentes en el copolímero se transforman en aminas primarias (Esquema 1a).

25 Por otro lado, la benzofenona funcionalizada con un grupo isocianato (isocianato de 4-benzofenona) se obtiene preferiblemente a partir de 4-aminobenzofenona mediante tratamiento de ésta con trifosgeno y trietilamina (Esquema 1b). En una realización preferida, se utilizan entre 0,3 y 0,4 moles de trifosgeno, más preferiblemente 0,33 moles y/o entre 2 y 3 moles de trietilamina, más preferiblemente, 2 moles por cada mol de 4-aminobenzofenona.
30

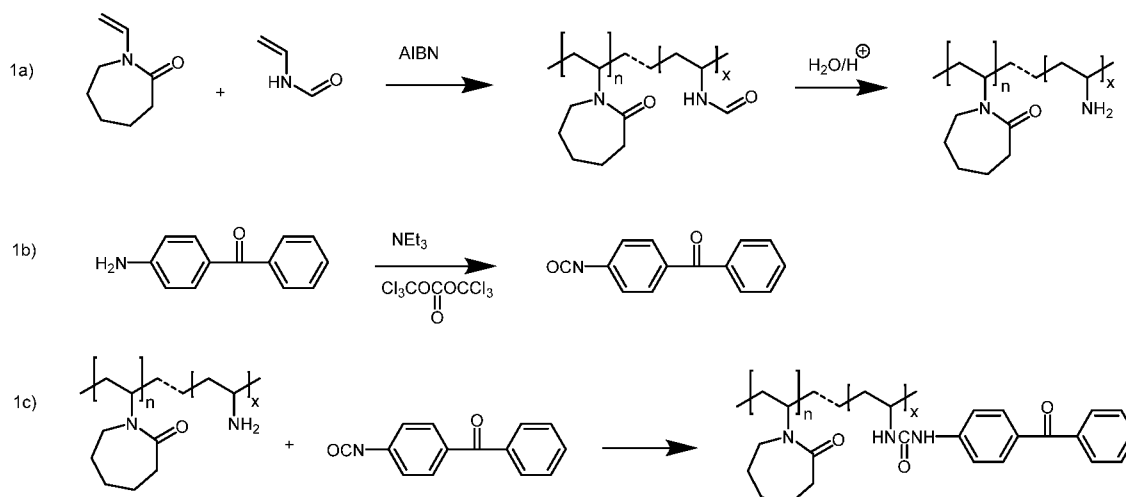
Por último, se hace reaccionar el copolímero sometido a hidrólisis ácida, o el copolímero obtenido directamente por copolimerización de VCL y 3-aminopropil vinil éter, con la cantidad de isocianato de 4-benzofenona equivalente a los moles de grupos amina del
35 copolímero para dar lugar al copolímero final correspondiente que porta grupos

caprolactama y benzofenona (esquema 1c y 2b). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en THF absoluto. En una realización preferida, el copolímero obtenido directamente por copolimerización de VCL y 3-aminopropil vinil éter se encuentra en una concentración de entre 0,05 y 0,2 g/ml, más preferiblemente 0,1 g/ml en la solución para
5 reacción con isocianato de 4-benzofenona.

En una realización preferida, el copolímero así formado es purificado por simple precipitación en dietiléter.

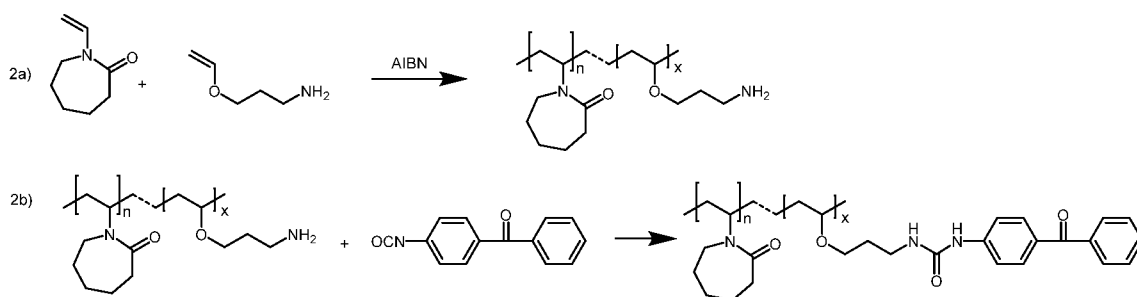
10 La ventaja sintetizar el copolímero a partir de VCL y 3-aminopropil vinil éter es que no se requiere el paso de hidrólisis para formar un grupo amina $-NH_2$ capaz de reaccionar con isocianato de 4-benzofenona, por lo que se ahorra un paso sintético.

Esquema 1: Ruta sintética a.1) a partir de N-vinilformamida: a) preparación de copolímero VCL con N-vinilformamida y posterior hidrólisis a aminas primarias; b) transformación de 4-aminobenzofenona en el isocianato correspondiente; c) anclaje mediante la formación de grupos urea de las unidades de benzofenona al copolímero aminado.
15



20 donde, en una realización preferida, $x/(n+x)$, que es la fracción molar del componente aminado, está en el rango $0,01 < x/(n+x) < 0,05$.

Esquema 2: Ruta sintética a.1) a partir de 3-aminopropil vinil éter: a) preparación de copolímero composicionalmente homogéneo entre VCL y 3-amino vinil éter y b) posterior anclaje del 4-isocianato benzofenona mediante enlaces urea.
25



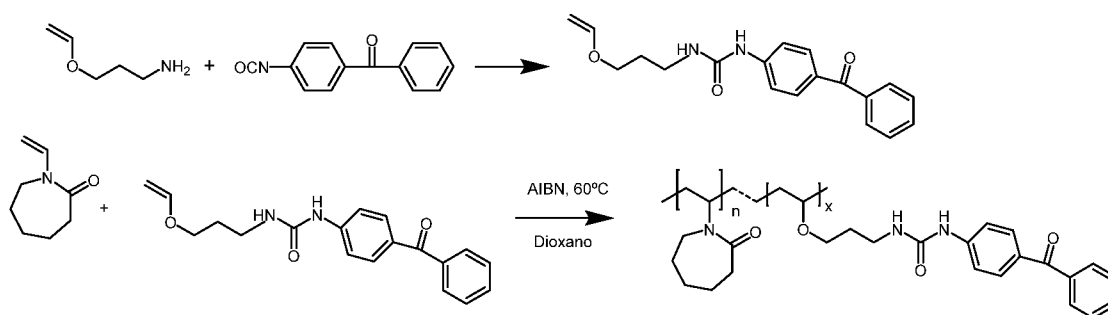
donde, en una realización preferida, $x/(n+x)$, que es la fracción molar del componente aminado, está en el rango $0,01 < x/(n+x) < 0,05$.

- 5 En otra realización preferida, la síntesis de un copolímero en la etapa a) se lleva a cabo según la ruta sintética a.2). Esta ruta evita la posible formación de polímeros de bajo peso molecular (debido a reacciones de transferencia a causa de los grupos amina presentes en la polimerización) y consiste en preparar, en un primer paso, un monómero vinílico que contiene ya la benzofenona. Para ello se hace reaccionar el 3-aminopropil vinil éter, o 2-
- 10 hidroxietil vinil éter, con el 4-isocianato benzofenona. El producto obtenido se obtiene de forma cuantitativa y puede ser empleado para la copolimerización con la VCL (esquema 4). Dicha copolimerización se trata también de una copolimerización radicalaria clásica que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como iniciador y/o a una temperatura preferida entre 50 y 70°C y/o ,
- 15 preferiblemente, dioxano, DMF (dimetilformamida) o etanol como disolvente. En una realización preferida, la cantidad del AIBN con respecto a la VCL es de entre 0,01 y 0,02 mol AIBN por mol VCL, más preferiblemente, 0,015 mol AIBN por mol VCL. En otra realización preferida, la cantidad de monómero vinílico que contiene ya la benzofenona es de entre 1,0 y 5,0 mol % con respecto a la VCL.

20

- Las reacciones de 3-aminopropil vinil éter, o 2-hidroxietil vinil éter, con la 4-isocianato benzofenona se lleva a cabo preferiblemente empleando los reactivos en cantidades estequiométricas- En una realización preferida, esta reacción se lleva a cabo en una disolución de THF seco o CH_2Cl_2 y/o a una concentración preferida de entre 0.05 y 0.2
- 25 g/ml y/o en un rango de temperaturas de entre 0 y 6°C..

Esquema 3: Ruta sintética a.2) a partir de 3-aminopropil vinil éter: preparación de monómero vinílico portador de BF y posterior copolimerización con VCL



donde, en una realización preferida, $x/(n+x)$, que es la fracción molar del componente aminado, está en el rango $0,01 < x/(n+x) < 0,05$.

- 5 En una realización preferida, el copolímero obtenido en la etapa a) se disuelve en un disolvente, preferiblemente en una concentración de entre 3 y 25 mg de copolímero por cada ml de disolvente, y se aplica por spraying (pulverización), spin coating (recubrimiento por rotación) o dipcoating (recubrimiento por inmersión) a la superficie a modificar. Como disolvente se emplea cualquier líquido que disuelva el copolímero y no interaccione con el sustrato. En una realización preferida, se emplean alcoholes con puntos de ebullición por debajo de 100°C. En una realización más preferida, se emplea etanol como disolvente.

15 El grosor del recubrimiento se ajusta empleando la concentración apropiada del copolímero en el disolvente. Para crear un grosor o espesor de recubrimiento entre 1 y 10 μm se emplea una concentración de entre 3 y 25 mg de copolímero por cada ml de disolvente.

20 El anclaje del recubrimiento seco al sustrato se lleva a cabo por exposición del mismo a la luz UV, preferiblemente en una cámara de fotocurado.

En una realización preferida, la longitud de onda de la luz UV empleada en la etapa c) es de 365 nm.

25 En otra realización preferida, el tiempo de exposición a la luz UV en la etapa c) es de entre 20 y 60 minutos.

30 Otro aspecto de la invención se refiere a un material que comprende un sustrato polimérico, preferiblemente poliestireno, y un recubrimiento unido covalentemente a la superficie de dicho sustrato, donde dicho recubrimiento comprende un copolímero que

porta grupos caprolactama y benzofenona, donde dicho material se es obtenido por el procedimiento descrito en el primer aspecto de la invención.

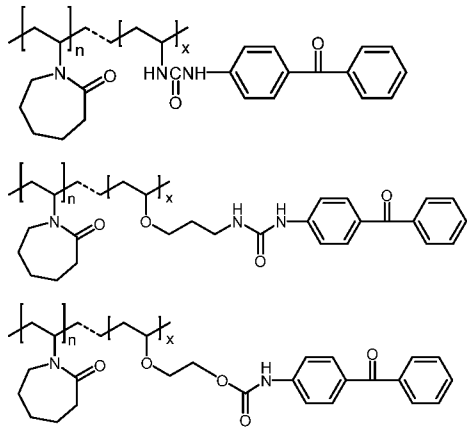
5 En una realización preferida, el substrato polimérico se selecciona de poliestireno (PS), polimetacrilato de metilo (PMMA), nylon, policarbonato (PC), PVC (policloruro de vinilo), poliácido láctico (PLA) o policaprolactona (PCL). En un ejemplo más preferido, el substrato polimérico es poliestireno.

El recubrimiento del material es termosensible y transparente.

10

En una realización preferida, el espesor del recubrimiento es de entre 1 y 50 μm , más preferiblemente, entre 1 y 10 μm .

15 La presente invención también se refiere a los copolímeros obtenidos mediante las rutas sintéticas a.1) y a.2) indicadas anteriormente y cuyas fórmulas son las siguientes:



20 donde, en una realización preferida, $x/(n+x)$, que es la fracción molar del componente aminado, está en el rango $0,01 < x/(n+x) < 0,05$.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1: ¹H-RMN del copolímero obtenido en el ejemplo 3.

EJEMPLOS

- 5 A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ejemplos realizados por los inventores.

Ejemplo 1: Preparación de copolímeros composicionalmente homogéneos según la ruta a.1) a partir de VCL y vinilformamida

- 10 Se disuelve 9 g (96,7 mol%) de VCL y 157 mg (3,3 mol%) de vinilformamida en 67 ml de dioxano, añade 165 mg de AIBN y desgasifica la mezcla pasando durante 30 minutos un flujo de N₂ por la disolución. Después se calienta durante 24 horas a 60°C. Se elimina el dioxano y añade 60 ml H₂O y 5 ml clorhídrico al copolímero formado y calienta durante 20 horas a 70°C. Posteriormente se dializa en bolsas de diálisis de tamaño de exclusión
15 de 1000 y se liofiliza el copolímero.

- Por otro lado, se transforma 4-aminobenzofenona mediante trifosgeno y trietilamina en el isocianato correspondiente. Para ello se disuelve por un lado el 219 mg trifosgeno en 30 ml diclorometano y, por otro, 436 mg 4-amino benzofenona junto con 0,65 ml trietilamina en 50 ml diclorometano. Se añade la disolución de las aminas sobre la disolución del
20 trifosgeno y utiliza la mezcla obtenida para el próximo paso.

- Por último, se disuelve el copolímero de la VCL aminada en 50 ml CH₂Cl₂ y se mezcla con el isocianato de la benzofenona. Se elimina el diclorometano después de 5 minutos, disuelve el residuo en etanol y purifica la disolución por diálisis en agua (bolsa de diálisis de 1000). Después de liofilizar el contenido de las bolsas de diálisis se obtiene 9,4 g de
25 un copolímero a base de VCL portador de 4 mol% de unidades de benzofenona que se emplea para crear recubrimientos sobre las placas de poliestireno.

Ejemplo 2: Preparación de copolímeros composicionalmente homogéneos según la ruta a.1) a partir de VCL y 3-aminopropil vinil éter

- 30 Se disuelve 9 g (95,0 mol%) de VCL y 344 mg (5,0 mol%) de 3-aminopropil viniléter en 68 ml de dioxano, añade 168 mg de AIBN y desgasifica la mezcla pasando durante 30 minutos un flujo de N₂ por la disolución. Después se calienta durante 24 horas a 60°C. Se elimina el dioxano y se sustituye por la misma cantidad de CH₂Cl₂.

- 35 Por otro lado, se transforma 4-aminobenzofenona mediante trifosgeno y trietilamina en el

isocianato correspondiente (Esquema 2b). Para ello se disuelve por un lado 337 mg trifosgeno en 30 ml diclorometano y, por otro, 672 mg 4-amino benzofenona junto con 1.0 ml trietilamina en 50 ml diclorometano. Se añade la disolución de las aminas sobre la disolución del trifosgeno y utiliza la mezcla obtenida para el próximo paso.

- 5 Por último, se disuelve el copolímero de la caprolactama aminada (esquema 3a) en 60 ml CH_2Cl_2 y se mezcla con el isocianato de la benzofenona (esquema 3c). Se elimina el diclorometano después de 5 minutos, disuelve el residuo en etanol y purifica la disolución por diálisis en etanol (bolsa de diálisis de 1000). Después de eliminar el etanol se obtiene 10,6 g de un copolímero a base de caprolactama portador de 4 mol% de unidades de benzofenona que se emplea para crear recubrimientos sobre las placas de poliestireno.

Ejemplo 3: Preparación de copolímeros composicionalmente homogéneos según la ruta a.2)

En primer lugar, se prepara el monómero por reacción de 4-isocianato benzofenona y 3-aminopropil vinil éter. Se disuelve 5 gramos de 4-isocianato benzofenona en 50 ml de CH_2Cl_2 y añade, a temperatura ambiente, una disolución de 2,26 gramos de 3-aminopropil vinil éter disuelto en 50 ml de CH_2Cl_2 . Se elimina el diclorometano y se suspende el residuo en THF. Se filtra la suspensión y elimina el THF del filtrado. El producto obtenido tiene la pureza suficiente para ser usado en la copolimerización con la VCL.

20 Se disuelve 9 g (95 mol%) de VCL y 1,13 g (5,0 mol%) del monómero obtenido por reacción de 4-isocianato benzofenona y 3-aminopropil vinil éter en 68 ml de dioxano, añade 168 mg de AIBN y desgasifica la mezcla pasando durante 30 minutos un flujo de N_2 por la disolución. Después se calienta durante 24 horas a 60°C. Se precipita el copolímero obtenido en dietiléter.

25

Ejemplo 4: Preparación de las placas de poliestireno (PS) con recubrimiento de PVCL

Se prepara una disolución de entre 20 y 50 mg del copolímero obtenido en cualquiera de los ejemplos 1 a 3 en 1 ml de etanol. Se filtra la disolución para que esté libre de polvo.

30 Se rellena cada uno de los 12 pocillos de una placa de PS (diámetro de 2 cm cada uno) con entre 150 y 200 μl de la disolución. Se evapora el disolvente a temperatura ambiente y mete la placa en la cámara de fotocurado e ilumina con luz UV (365 nm) durante 40 minutos. En todos los casos se obtuvieron recubrimientos transparentes con grosores que varían según la cantidad del copolímero y el volumen empleados para rellenar los pocillos.

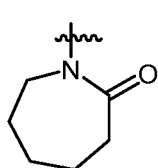
35 Valores típicos de espesor de entre 5 y 50 micras son obtenidos.

REIVINDICACIONES

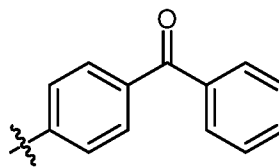
1. Procedimiento para la preparación de recubrimientos de polivinil-caprolactama transparentes y termosensibles sobre sustratos poliméricos que comprende las siguientes etapas:

5

a) sintetizar un copolímero de polivinil-caprolactama que contiene grupos caprolactama y benzofenona,



10 grupo caprolactama



grupo benzofenona

donde dicha síntesis se lleva a cabo mediante una de las siguientes rutas sintéticas:

a.1) síntesis del copolímero a partir de N-vinilcaprolactama (VCL) y un monómero vinílico seleccionado de N-vinilformamida y 3-aminopropil vinil éter, seguido de hidrólisis ácida solo en el caso del copolímero obtenido a partir de VCL y N-vinilformamida a fin de hidrolizar los grupos amida a amina y posterior reacción del 4-isocianato benzofenona con el copolímero obtenido a partir de VCL y 3-aminopropil vinil éter o el obtenido tras la hidrólisis ácida, o

15

a.2) síntesis de un monómero vinílico que incorpora benzofenona a partir de 3-aminopropil vinil éter, o 2-hidroxietil vinil éter, e isocianato de 4-benzofenona y posterior reacción de copolimerización del monómero vinílico formado y VCL,

20

b) poner en contacto el copolímero sintetizado en la etapa a) con la superficie del sustrato cuya superficie se quiere recubrir y

c) exponer a luz UV el sustrato que se ha puesto en contacto con el copolímero.

25

2. Procedimiento, según reivindicación 1 o 2, donde el sustrato polimérico es poliestireno.

3. Procedimiento, según reivindicación 1 o 2, donde la síntesis del copolímero en la etapa a) se lleva a cabo según la ruta sintética a.1) por copolimerización de VCL y N-vinilformamida o 3-aminopropil vinil éter donde dicha copolimerización se lleva a cabo en presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como iniciador, a una temperatura entre 50 y 70°C y/o en dioxano, dimetilformamida o etanol como disolvente.

30

4. Procedimiento, según reivindicación cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la síntesis del copolímero en la etapa a) se lleva a cabo según la ruta sintética a.1) donde la cantidad utilizada de N-vinilformamida o 3-aminopropil vinil éter, es de entre 1,0
5 y 5,0 mol % con respecto a la VCL.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la hidrólisis ácida del copolímero de VCL y N-vinilformamida se lleva a cabo en agua y ácido clorhídrico en concentración entre 1 y 3 molar y/o a una temperatura entre 50 y 90°C,
10 formando así un copolímero aminado.
6. Procedimiento, según reivindicación 4, donde, siguiendo la ruta sintética a.1), se hace reaccionar el copolímero sometido a hidrólisis ácida, o el copolímero obtenido directamente por copolimerización de VCL y 3-aminopropil vinil éter, con la cantidad de
15 isocianato de 4-benzofenona equivalente a los moles de grupos amina del copolímero para dar lugar al copolímero final.
7. Procedimiento, según reivindicación 1 o 2, donde la síntesis del copolímero en la etapa a) se lleva a cabo según la ruta sintética a.2) por reacción de 3-aminopropil vinil
20 éter o 2-hidroxietil vinil éter con la 4-isocianato benzofenona donde los reactivos se utilizan en cantidades estequiométricas y/o a temperaturas de entre 0 y 6°C
8. Procedimiento, según reivindicación 1, 2 o 7, donde la reacción de copolimerización del monómero vinílico formado y la VCL según la ruta sintética a.2) se lleva a cabo en
25 presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como iniciador, a una temperatura entre 50 y 70°C y/o dioxano, dimetilformamida o etanol como disolvente.
9. Procedimiento, según reivindicación 1, 2, 7 u 8, donde la cantidad de monómero
30 vinílico que contiene ya la benzofenona es de entre 1,0 y 5,0 mol % con respecto a la VCL en la reacción de copolimerización en la ruta sintética a.2).
10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el copolímero obtenido en la etapa a) se disuelve en un disolvente para su puesta en
35 contacto con la superficie del sustrato .
11. Procedimiento, según reivindicación 10, donde el copolímero se aplica a la superficie

del sustrato por pulverización, recubrimiento por rotación o recubrimiento por inmersión.

12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 o 10, donde el disolvente de la etapa b) es un alcohol con punto de ebullición por debajo de 100°C.

5

13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 11, donde el disolvente de la etapa b) es etanol.

14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la exposición del paso c) se lleva a cabo a 365 nm.

10

15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la exposición el paso c) se lleva a cabo durante un tiempo entre 20 y 60 min.

15

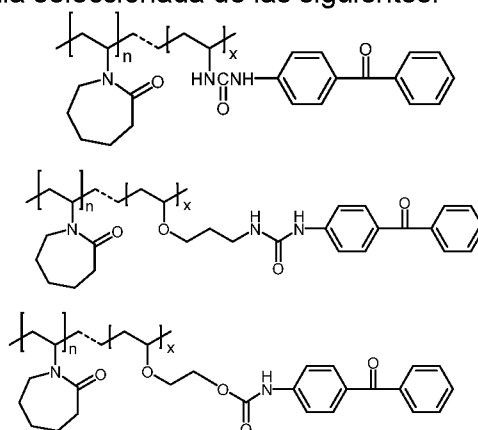
16. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una etapa adicional d) de hinchamiento del producto obtenido en la etapa c) mediante su inmersión en agua o en etanol, formando así un recubrimiento de hidrogel.

17. Material que comprende un sustrato polimérico y un recubrimiento unido covalentemente a la superficie de dicho sustrato, donde dicho recubrimiento comprende un copolímero de polivinil-caprolactama que contiene grupos caprolactama y benzofenona, donde dicho material se ha obtenido por el procedimiento descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

20

25

18. Copolímero de fórmula seleccionada de las siguientes:



30

donde, $x/(n+x)$ está en el rango: $0,01 < x/(n+x) < 0,05$.

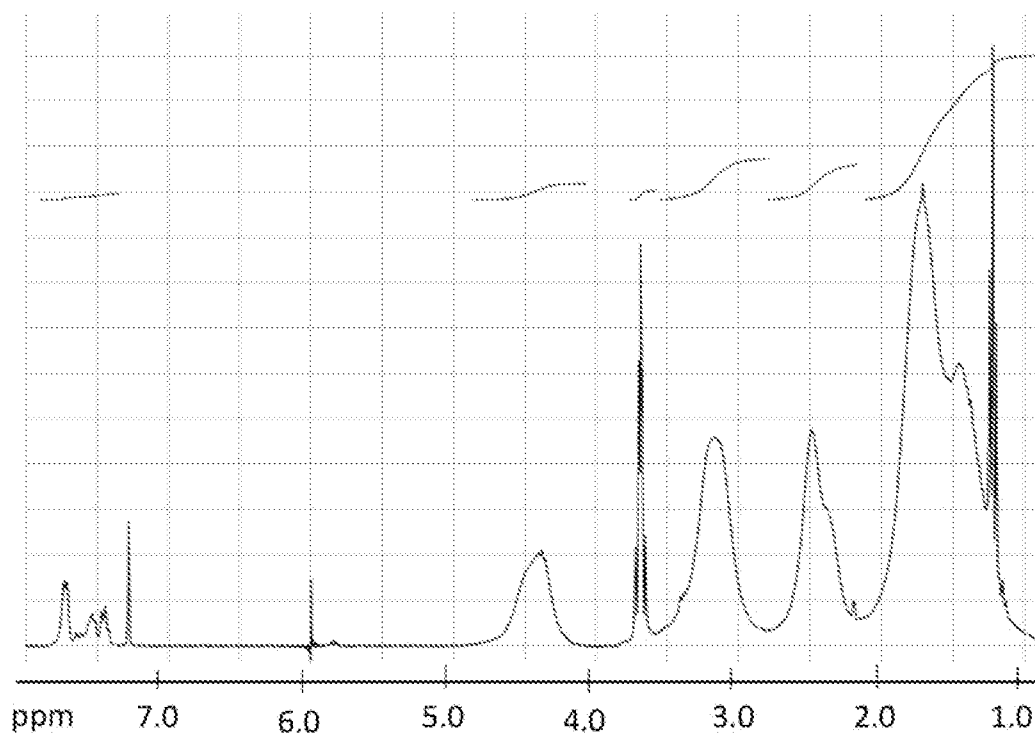


Fig. 1



- ②① N.º solicitud: 202231082
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.12.2022
 ③③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 5741551 A (GUIRE PATRICK E. et al.) 21/04/1998, columna 1 línea 50-columna 2 línea 16, col. 3 lin. 22, col. 6 lin. 32-33, col. 8 lin. 34.	1-18
A	US 2010210015 A1 (ALFERIEV IVAN et al.) 19/08/2010, párrafos 0004, 0025, 0027, 0028, 0045, 0116 y 0117 y figura 1.	1-18
A	WO 2018130739 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.) 19/07/2018, página 5 líneas 1-18, pág. 6 lin. 29-pag. 7 lin. 4, pág. 11 lin. 16-33, figura 2, ejemplo 1.	1-18
A	WO 2019193236 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION) 10/10/2019, página 1 líneas 5-11, pág. 3 lin. 10-14, pág. 11 líneas 1-12.	1-18
A	MARTINEZ-CAMPOS, E. et al., Thermosensitive hydrogel platforms with modulated ionic load for optimal cell sheet harvesting. European Polymer Journal, 22/04/2018, Vol. 103, Páginas 400-409, <DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2018.04.021>. Resumen, tabla 1 y figura 2.	1-18

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.11.2023

Examinador
B. de Luis Fernández

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C09D139/04 (2006.01)
C09D201/02 (2006.01)
C08F8/02 (2006.01)
C08F2/48 (2006.01)
C08F226/06 (2006.01)
C08J3/24 (2006.01)
C08J7/04 (2020.01)
C12N5/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C09D, C08F, C08J, C12N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, CAPLUS, XPESP