

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 171**

51 Int. Cl.:
C08F 290/06 (2006.01)
C08G 63/06 (2006.01)
C08F 293/00 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03001340 .3**
96 Fecha de presentación: **23.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1338613**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **REDES POLIMÉRICAS.**

30 Prioridad:
26.02.2002 DE 10208211

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
**Helmholtz-Zentrum Geesthacht Zentrum für
Material- und Küstenforschung GmbH
Max-Planck-Strasse 1
21502 Geesthacht, DE**

72 Inventor/es:
**Lendlein, Andreas;
Schmidt, Annette y
Choi, Nok Young**

74 Agente: **Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 372 171 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

Redes poliméricas

5 [0001] La presente invención se refiere a redes poliméricas, así como a un procedimiento para la producción de redes poliméricas.

10 [0002] Las redes poliméricas se utilizan en una multitud de campos de aplicación de la técnica. Particularmente han atraído la atención sobre sí mismas en los últimos años las redes poliméricas que muestran modificaciones inducibles (característica de memoria de forma), los llamados *Shape-Memory-Polymer* (SMP) polímeros con memoria de forma (PMF). Dichos materiales SMP se describen por ejemplo, en las solicitudes W099/42528 y W099/42147. A causa del cambio reversible de la forma, estos materiales son de gran interés en multitud de campos, en los cuales, por ejemplo, se desea un cambio de magnitud. Esto se aplica p.ej. en implantes médicos, que en la medida de lo posible deben alcanzar su tamaño completo cuando alcanzan su lugar definitivo, de modo que la introducción de estos implantes sólo requiere intervenciones quirúrgicas invasivas mínimas.

20 [0003] Aunque ya se conocen en el estado de la técnica materiales SMP, estos muestran algunas desventajas. Por ejemplo, muchos materiales SMP pierden su característica de memoria de forma, cuando en varios ciclos se han requerido múltiples veces los cambios reversibles de la forma. Además, muchos materiales SMP no muestran la histocompatibilidad necesaria para la aplicación en el sector médico. También la desintegración biológica deseada, que por ejemplo se desea a veces en algunas aplicaciones médicas, es a menudo muy difícil de lograr. Además, los materiales SMP biodegradables muestran frecuentemente la indeseable característica de que durante la biodegradación, tras la superación de un determinado umbral, se modifican rápidamente las características mecánicas, aunque la biodegradación todavía no se haya completado. Una manifestación típica es una fragilización fuerte, lo que puede suscitar problemas particularmente en el sector médico, p.ej. en implantes. Finalmente, muchos de los materiales SMP conocidos se pueden variar sólo difícilmente, en vista a las características térmicas y mecánicas deseadas.

30 [0004] Es por ello tarea de la presente invención poner a disposición un material SMP, que supere los problemas de los materiales SMP conocidos hasta ahora.

[0005] Esta tarea se soluciona según la invención con la red polimérica según la reivindicación 1. Formas de realización preferidas se indican en las subreivindicaciones.

35 [0006] Además, la presente invención proporciona un producto intermedio, que se adecua para la fabricación de la red polimérica de la invención. Finalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de la red polimérica y el producto intermedio. Formas de realización preferidas se indican por otra parte en las subreivindicaciones.

40 [0007] La figura 1 muestra una representación esquemática de dos formas de realización de la presente invención.

[0008] La red polimérica de la presente invención se puede entender como red de segmentos del copoliéster, unidos mediante puntos de reticulación casi puntiformes. Si existe una red homopolimerizada (figura 1 a)), los segmentos del copoliéster son los únicos componentes de la red. Si existe otro componente, preferiblemente un componente acrilato, la red comprende además de los segmentos del copoliéster, segmentos derivados de otro componente (figura 1 b)).

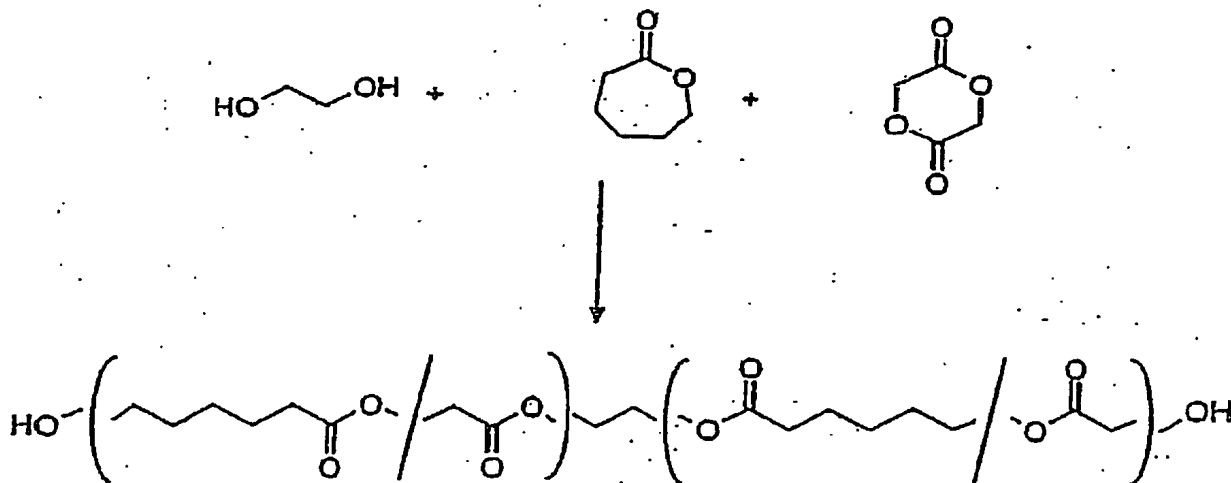
45 [0009] La red polimérica de la presente invención comprende como componente esencial segmentos del copoliéster, comprendiendo unidades derivadas de ácido glicólico (unidades de glicolato). Estos segmentos del copoliéster comprenden preferiblemente de un 5 hasta un 70% en peso de unidades derivadas de ácido glicólico. Intevalarlos más preferidos son de un 8 hasta un 50% en peso y particularmente de un 10 hasta un 30% en peso. Estos intervalos son válidos particularmente para los segmentos del copoliéster que comprenden como otro componente unidades de caprolactona. En segmentos del copoliéster con lactido preferidos, que conducen a redes amorfas, el contenido de glicólido se encuentra igualmente de un 5 hasta un 70% en peso, preferiblemente de un 8 hasta un 50% en peso, más preferiblemente de un 10 hasta un 30% en peso.

55 [0010] Como otro componente, los segmentos del copoliéster contienen unidades que se derivan de otros ácidos hidroxicarboxílicos, particularmente preferiblemente unidades derivadas de ϵ -caprolactona (unidades de caprolactona) y/o ácido láctico (unidades de lactido).

60 [0011] Los segmentos del copoliéster comprenden preferiblemente unidades derivadas de ácido glicólico en los intervalos indicados anteriormente, así como unidades derivadas de ϵ -caprolactona o ácido láctico, pero no otras unidades.

[0012] Los segmentos del copoliéster de la red polimérica según la invención se pueden producir por la copolimerización de los componentes monómeros correspondientes con uso de un iniciador, preferiblemente etilenglicol. Preferiblemente

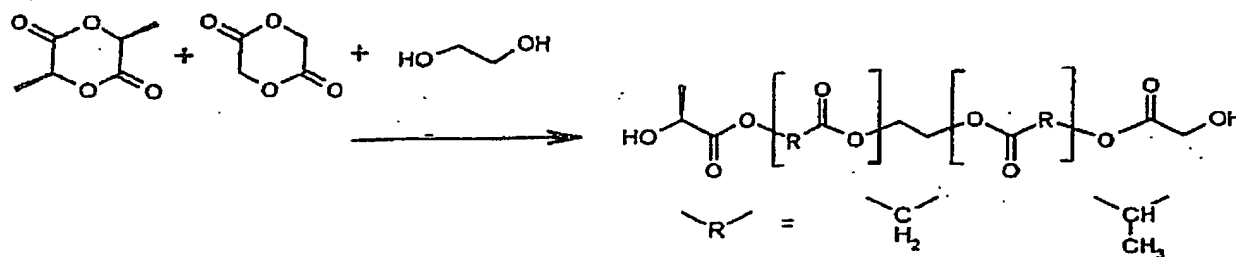
se utiliza diglicólido para la introducción de las unidades de glicolato, que se puede copolimerizar con ε-caprolactona. Para la introducción de unidades de láctido se utiliza preferiblemente LL-diláctido. Preferiblemente la reacción con ε-caprolactona se realiza acorde con la reacción (2) con lo que se obtiene el producto intermedio de la fórmula (1):



5

[0013] Esta reacción se realiza preferiblemente en la masa, opcionalmente con el uso de un catalizador, por ejemplo, óxido de dibutilestano (IV). Sin el uso de un catalizador se logran principalmente distribuciones tipo bloque de los comonómeros, mientras el uso de un catalizador conduce a un reparto estadístico más fuerte de los comonómeros en los copoliésteres. Puesto que muchos de los catalizadores posibles, particularmente los compuestos de estaño, son tóxicos, debe ser eliminado el resto de catalizador presente en el copoliéster en el uso de segmentos del copoliéster en materiales para el sector médico. Las correspondientes condiciones del proceso son conocidas por el experto y se ilustran a través de los ejemplos que aparecen a continuación. La reacción con el uso de LL-diláctido se realiza analógicamente, lo que da el correspondiente (1) producto intermedio (1a).

10



15

[0014] Los productos intermedios producidos por esta reacción se adecuan, tras funcionalización apropiada, por ejemplo, por la introducción de grupos acrilatos terminales, preferiblemente grupos metacrilatos, para la producción de la red polimérica de la presente invención.

20

[0015] Los segmentos del copoliéster contenidos en la red polimérica según la invención, presentan preferiblemente una distribución de las unidades de caprolactona y las unidades de glicolato, que dan como resultado los siguientes promedios en número estadísticos:

25

Promedio en número de las unidades de caprolactona (PNUC) (cantidad media de unidades de caprolactona unidas entre sí hasta la próxima unidad de glicolato): de 2 hasta 21, preferiblemente de 2 hasta 8, particularmente preferido de 2,6 a 7,5.

30

Promedio en número de las unidades de glicolato (PNUG) (cantidad media de unidades de glicolato unidas entre sí hasta la próxima unidad de caprolactona): de 1 hasta 4, preferiblemente de 1 hasta 2, particularmente preferido de 1,1 a 1,3.

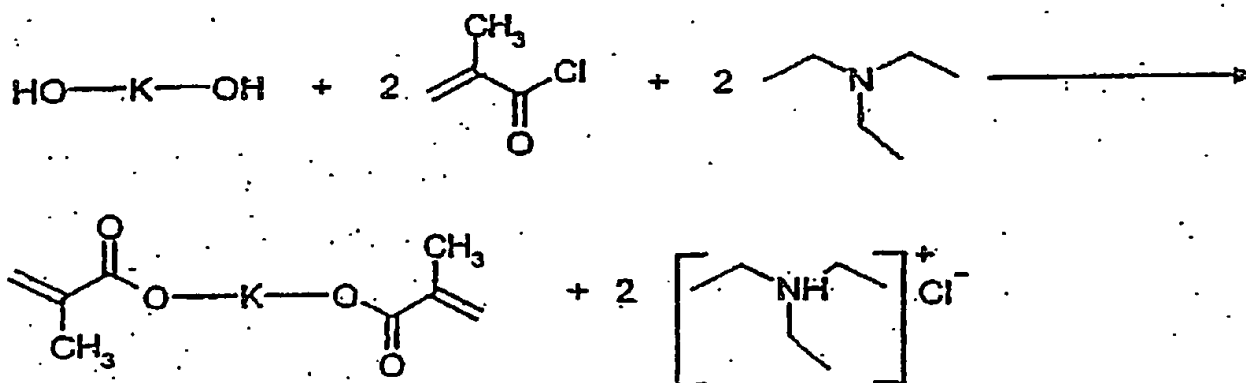
[0016] Esta distribución se puede controlar a partir de las relaciones de los monómeros en la copolimerización.

35

[0017] Los segmentos del copoliéster de la red polimérica según la invención, cuando existen unidades de caprolactona, presentan preferiblemente un promedio en número del peso molecular, determinado por GPC, de 2000 hasta 20000, más preferiblemente de 4000 hasta 15000, particularmente preferido de 8000 hasta 12000. Si por el contrario existen

unidades de láctido, el promedio en número del peso molecular es preferiblemente de 600 hasta 20000, más preferiblemente de 1000 hasta 17500 y particularmente preferido de 1100 hasta 10000. Este peso molecular se puede controlar en la copolimerización de los monómeros iniciales, puesto que la longitud (es decir, el peso molecular) de los segmentos del copoliéster corresponde a la longitud de los productos intermedios previamente producidos. Los parámetros necesarios para ello son conocidos por el experto y se ilustran en los siguientes ejemplos. Con la variación del peso molecular pueden lograrse diferentes espesores de reticulación, donde con segmentos del copoliéster uniformes (es decir, poca variabilidad del peso molecular) se pueden obtener redes poliméricas más uniformes, lo que es ventajoso para la reproducibilidad de características deseadas.

[0018] La producción de la red polimérica según la invención se realiza preferiblemente con el uso del producto intermedio de la fórmula (1) o (1a), tras funcionalización apropiada. Esta funcionalización se realiza preferiblemente con la introducción de unidades de acrilato terminales, preferiblemente con utilización de cloruro de metacriilo, p.ej. conforme a la reacción (3), donde K representa la cadena principal del producto intermedio:



[0019] Esta reacción se realiza preferiblemente en solución, p.ej. en una solución con THF como disolvente. Los parámetros de procedimiento necesarios para ello son conocidos por el experto y se ilustran en los siguientes ejemplos. La transformación de productos intermedios con láctido de la fórmula (1a) se realiza análogamente. Con esta funcionalización se obtienen macromonómeros adecuados para la producción de la red polimérica según la invención mediante la reticulación posterior. El grado de funcionalización, p.ej. con la introducción de grupos terminales de metacrilato del grado de metacrilación, es preferiblemente mayor que 70%. En metacrilaciones se alcanzan típicamente grados de metacrilación de 85 hasta 99%, donde un grado de metacrilación del 100% corresponde a la funcionalización completa de ambos grupos terminales por molécula de producto intermedio. Los productos intermedios funcionalizados de esta manera se pueden utilizar para la producción de la red polimérica según la invención. De modo que no molesta una cierta proporción de productos intermedios no funcionalizados completamente. Los productos intermedios no funcionalizados completamente conducen en la reticulación a la aparición de extremos de cadena sueltos o a oligómeros unidos de forma no covalente a la red polimérica. Tanto los extremos de cadena sueltos como los oligómeros no son molestos, mientras su proporción no sea excesiva. Con grados de funcionalización en el intervalo de 70 hasta 100% se pueden producir redes poliméricas según la presente invención.

[0020] La reticulación de los macromonómeros después de la funcionalización se realiza preferiblemente por radiación ultravioleta, con lo que los grupos terminales funcionalizados reactivos reaccionan entre sí. Puesto que los macromonómeros pueden considerarse tetrafuncionales, puede ocurrir una reticulación, que da como resultado las redes poliméricas de la invención, comprendiendo los segmentos del copoliéster. Por consiguiente surge una red tridimensional reticulada covalente con la reticulación puntiforme citada anteriormente.

[0021] Si se realiza la reacción de reticulación, que tiene lugar preferiblemente en la fusión de los macromonómeros, sólo con los macromonómeros, surgen las redes homopolimerizadas esquemáticamente representadas en la figura 1 a). En una forma de realización preferida, la reacción de reticulación puede ocurrir en presencia de un monómero copolimerizable adicional. Este uso de otros monómeros copolimerizables conduce a la producción de segmentos de este otro monómero, que se integran de manera covalente en la red que se origina. La red que se origina a partir de ello se muestra esquemáticamente en figura 1 b).

[0022] Además de los segmentos del copoliéster, se muestran los segmentos del monómero copolimerizable adicional. Tales redes pueden denominarse redes-AB, comprendiendo segmentos A del polímero adicional y segmentos B, que corresponde a los segmentos del copoliéster.

[0023] El monómero adicional se elige preferiblemente de los monómeros de acrilato, se prefieren acrilato de etilo, acrilato de n-butilo y acrilato de hexilo, particularmente acrilato de n-butilo.

[0024] El monómero adicional puede presentarse en una cantidad de un 5 hasta un 70% en peso, referido al total de la red, preferiblemente en una cantidad de un 15 hasta un 60% en peso. La inclusión de cantidades variables del monómero adicional se realiza mediante la adición de cantidades correspondientes de monómero a la mezcla a reticular. La inclusión del monómero adicional en la red según la invención, se realiza en una cantidad que corresponde a la cantidad contenida en la mezcla de reticulación. Parámetros especiales de la conducción del procedimiento se ilustran a través de los siguientes ejemplos.

[0025] Las redes poliméricas según la invención presentan las siguientes ventajas, que son sorprendentes teniendo en cuenta los antecedentes de la técnica en el estado de la técnica:

[0026] Las redes poliméricas de la presente invención muestran buenas características SMP, que se mejoran en vista a los materiales SMP ya conocidos. Así, las redes poliméricas según la invención muestran un mantenimiento notablemente aumentado de las características SMP, incluso después de desencadenar múltiples veces del efecto de memoria de forma. La llamada recuperación de la forma o la fijación de la forma, que puede descender en redes conocidas de caprolactona a valores de un 85 hasta un 90%, en las redes poliméricas según la invención, particularmente las redes con unidades de caprolactona es sin excepción de un 97 hasta un 99%. Con las redes poliméricas con láctido se obtienen valores de un 85 hasta un 99,7% para la recuperación de la forma y de hasta un 99,5% para la fijación de la forma. Por consiguiente, las redes poliméricas según la invención no pierden sus características SMP tan fuertemente como los materiales del estado de la técnica.

[0027] A través de la variación de la cantidad de las unidades de glicolato es posible simultáneamente un control de la temperatura, que se denomina como la temperatura de conmutación, es decir, la temperatura a la que las redes poliméricas de la presente invención muestran una variación de la forma. En las redes a base de ácido de glicol y caprolactona puede ajustarse por ejemplo por ello la temperatura de conmutación a valores en el intervalo de 20 hasta 50°C, dependiendo de la cantidad de unidades de glicolato y la cantidad de monómeros adicionales copolimerizados durante la reacción de reticulación de los macromonómeros. Estas temperaturas de conmutación se encuentran además ventajosamente en un intervalo que permite su utilización en el sector médico, donde se desean temperaturas de conmutación en el intervalo de la temperatura del cuerpo.

[0028] Mediante la utilización de componentes básicos no tóxicos y biodegradables (caprolactona, ácido láctico y ácido de glicol) se asegura además también una buena biotolerancia. La inclusión opcional de monómeros adicionales, preferiblemente acrilato de n-butilo, permite un control adicional de las características mecánicas y las características de degradación de las redes poliméricas según la invención.

[0029] Por la variación de las cantidades de los componentes individuales de los segmentos del copoliéster pueden ajustarse también de forma precisa las características mecánicas. En redes a base de ácido de glicol y caprolactona pueden obtenerse por ejemplo valores para módulo E y dilatación, determinados a 70°C, de 0,2 a 0,9 MPa o de 120 hasta 260%, donde los valores correspondientes, determinados a 25°C, son 0,8 hasta 46 MPa o 200 hasta 480%. Para redes, que comprenden además acrilato de n-butilo (redes AB), los valores correspondientes son 0,41 a 2,29 MPa o 63 hasta 142% a 70°C y 6,4 a 11 MPa o 271 hasta 422% a 25°C. Las redes con láctido, muestran entre otros, dependientemente del peso molecular de los segmentos del copoliéster, valores para el módulo E y alargamiento de rotura de 3 hasta 11 o 50 hasta 200%.

[0030] A través de la elección del segundo componente del segmento del copoliéster se pueden controlar igualmente las características mecánicas. Mientras que con el uso de unidades de caprolactona surgen habitualmente materiales parcialmente cristalinos en los que la transición entre las diferentes formas está termodinámicamente determinada, con el uso de unidades de láctido puede obtenerse un material en el que la transición está determinada cinéticamente. De esta forma, la transición de la forma temporal a la permanente se puede configurar en principio como un procedimiento infinitamente lento. Además, las redes poliméricas con unidades de láctido son transparentes tanto por encima como por debajo de la temperatura de transición, lo que en determinadas aplicaciones es una ventaja.

[0031] La longitud ajustable de forma variable de los segmentos del copoliéster permite además la producción de redes poliméricas con diferente densidad de reticulación. A través de la densidad de reticulación, con mantenimiento de la temperatura de transición vítrea, se puede controlar la resistencia de las redes poliméricas.

[0032] Por consiguiente, las redes poliméricas de la presente invención proporcionan una especie de sistema modular, en el que se pueden producir, utilizando materiales iniciales sencillos y utilizando reacciones sencillas, estructuras moleculares precisas con un perfil de características deseado. Los segmentos del copoliéster con unidades de glicolato sirven por lo tanto como segmentos de conmutación para las características de memoria de forma.

[0033] A causa de las características descritas anteriormente, las redes poliméricas según la invención se adecuan especialmente para la aplicación en el sector médico, para implantes, como aumento temporal de ligamentos, para la producción de formulaciones de liberación sostenida, pero también como prótesis de disco intervertebral.

[0034] La presente invención se describe además a través de los siguientes ejemplos, que sirven meramente como ilustración.

Ejemplos

5

Producción de los productos intermedios (macrodióles)

10

[0035] Copoliésteres de diglicólido y ϵ -caprolactona se produjeron por polimerización por apertura de anillo en la masa a partir de los monómeros. Como iniciador se utilizó etilenglicol. En algunos productos ((05), (09), (11a), (13a), (18)) se utilizó óxido de dibutilestaño (IV) como catalizador. Los monómeros iniciales fueron depurados antes de la polimerización a través de procedimientos habituales. La siguiente tabla muestra las características esenciales de los productos intermedios producidos. T_{m1} y T_{m2} fueron determinados por mediciones DSC y representan los máximos locales en el diagrama DSC.

Ejemplo	% en peso glicolato	Peso molecular promedio en número	PNUC	PNUG	T_{m1} °C	T_{m2} °C
(10)	10	7600	21	3,1	47	51
(11)	11	8300	11	3,2	48	53
(13)	13	9300	9,2	3	46	51
(16)	16	9700	8,3	3,6	50	
(05)	5		7,5	1,1	44	
(09)	9		5,9	1,1	39	43
(11a)	11	11000	4,5	1,1	37	42
(13a)	13	10600	3,3	1,2	28	37
(18)	18	11200	2,6	1,3	16	28

15

[0036] La presencia de dos máximos contiguos en el diagrama DSC señala la presencia de cristales pequeños con estabilidad termodinámica diferente.

20

[0037] Algunos de los productos intermedios citados anteriormente fueron metacrilizados por transformación con cloruro de metacriilo bajo catálisis básica con trietilamina en THF a 25°C y con tiempos de reacción de hasta tres días. El grado de metacrilización para los productos intermedios utilizados ((05), (09), (11a), (13a), (18)) fue de un 86 hasta un 96%.

25

[0038] Estos macromonómeros fueron entonces reticulados por radiación ultravioleta de 308nm a 70°C. Los datos esenciales de las redes poliméricas se representan en la tabla siguiente. Los valores mecánicos fueron determinados a través de ensayos de deformación por tracción. T_g y T_m denominan la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión, T_{trans} la temperatura de transición de memoria de forma, E el módulo de elasticidad y $R_{r,ges}$ la condición de posición de retorno global tras cinco ciclos. $R_{r,ges}$ se determinó conforme al procedimiento de medición publicado para ello para características de memoria de forma con aplicación de dispositivos de deformación por tracción.

30

Ejemplo	T_g °C	T_m °C	EMPa	$R_{r,ges}$ %	T_{trans} °C
(05)	-59	46	0,97	99	43
(09)	-55	39	0,90	99	37
(11a)	-56	37	0,24	99	36
(13a)	-52	30	0,34	99	27
(18)	-52	20	0,45	99	

[0039] Los macromonómeros de las pruebas (09) y (11a) fueron reticulados en presencia de acrilato de n-butilo, con condiciones de reacción por lo demás idénticas. La siguiente tabla muestra los datos esenciales de las redes poliméricas obtenidas.

35

Ejemplo	% en peso de acrilato de butilo determinado en la red por $^{13}\text{C-NMR}$	EMPA	% alargamiento de rotura
(09)B17	17	11	271

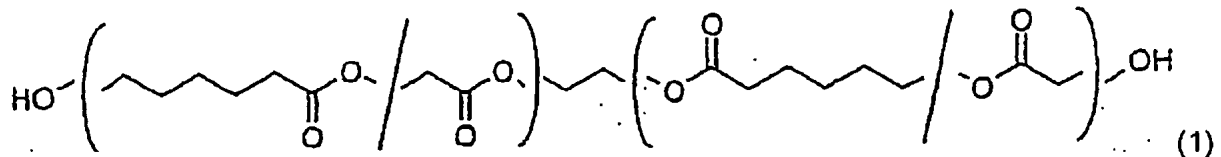
ES 2 372 171 T3

(09)B28	28	8,1	422
(09)B41	41	6,4	400
(09)B56	56	6,5	399
(11a)B18	18	8,8	372

[0040] Los ejemplos según la invención muestran, que mediante sencilla variación de los componentes moleculares de las redes poliméricas se pueden producir perfiles de características deseados.

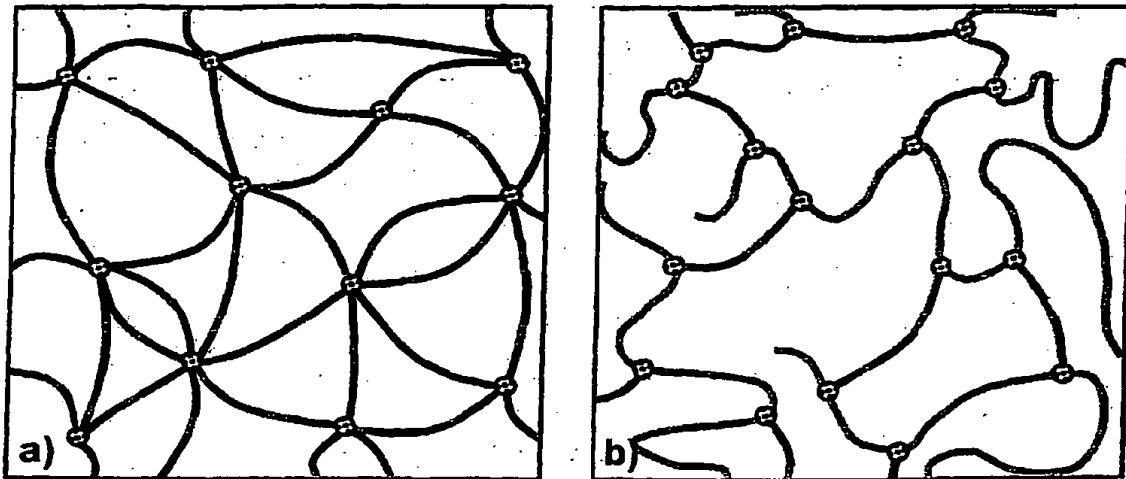
REIVINDICACIONES

- 5
10
15
20
25
30
1. Red polimérica reticulada de manera covalente, que comprende segmentos del copoliéster, donde los segmentos del copoliéster contienen unidades derivadas de ácido glicólico.
 2. Red polimérica según la reivindicación 1, donde los segmentos del copoliéster contienen adicionalmente unidades derivadas de caprolactona.
 3. Red polimérica según la reivindicación 1, donde los segmentos del copoliéster contienen adicionalmente unidades derivadas de ácido láctico.
 4. Red polimérica según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, que además comprende unidades derivadas de acrilato.
 5. Red polimérica según la reivindicación 4, donde el acrilato es acrilato de n-butilo.
 6. Red polimérica según una de las reivindicaciones 4 o 5, que comprende de un 5 hasta un 70% en peso de unidades derivadas de acrilato.
 7. Red polimérica según una de las reivindicaciones precedentes, donde los segmentos del copoliéster contienen de un 8 hasta un 50% en peso de unidades derivadas de ácido glicólico.
 8. Red polimérica según una de las reivindicaciones precedentes, donde los segmentos del copoliéster tienen un promedio en número del peso molecular de 5.000 hasta 20.000.
 9. Red polimérica según una de las reivindicaciones precedentes, donde el promedio en número de las secuencias derivadas de caprolactona es de 2 hasta 21 y/o el promedio en número de las secuencias derivadas de ácido glicólico es de 1 hasta 4.
 10. Procedimiento para la producción de una red polimérica según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, que comprende la dimetacrilización de un producto intermedio de la fórmula (1):



- y a continuación reticulación de los compuestos funcionalizados con dimetacrilato, eventualmente con adición de un monómero de acrilato.
- 35 11. Procedimiento según la reivindicación 10, donde el monómero de acrilato eventualmente añadido es acrilato de n-butilo.
 12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, donde la reticulación se inicia por radiación ultravioleta.
 - 40 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 hasta 12, donde la reticulación se realiza en la fusión.

Figura 1



Representación esquemática de la estructura de la red

a) Homopolimerizado

b) Copolimerizado

— Segmento oligo[(ϵ -hidroxicaproato)-co-glicolato]
 ~ Segmento oligobutilacrilato
 ● Reticulaciones