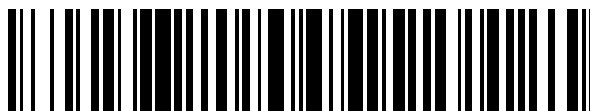


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 830**

51 Int. Cl.:

A61M 5/32 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)
A61M 5/162 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
A61B 5/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2013** E 13759994 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** EP 2895221

54 Título: **Dispositivo médico de inyección**

30 Prioridad:

14.09.2012 EP 12184405
14.09.2012 US 201261700995 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2016

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.H., DE

72 Inventor/es:

BREUER-THAL, BARBARA;
WITT, RUEDIGER;
WEDER, CHRISTOPH;
FOSTER, EARL JOHAN;
JORFI, MEHDI y
ROBERTS, MATTHEW NEAL

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 585 830 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).

DISPOSITIVO MÉDICO DE INYECCIÓN**DESCRIPCIÓN**

5 La invención se refiere a un dispositivo médico de inyección conforme al preámbulo de la reivindicación 1, un método para producir un dispositivo médico de inyección y un método para inducir un cambio de rigidez en un dispositivo médico de inyección.

10 Un dispositivo médico de inyección de esta clase que tiene propiedades mecánicas cambiables comprende una sección tubular hueca que tiene un orificio interior, en donde la sección del tubo hueca está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables tales que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción, en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y es cambiante entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo.

15 Muchas prácticas médicas terapéuticas y diagnósticas actuales están basadas en la administración sostenida de fluidos intravenosos. Esto requiere que los pacientes mantengan un dispositivo médico de inyección tal como una aguja, cánula, catéter u otra tubería o tubo sumergido en su tejido corporal durante largos periodos de tiempo, hasta varios días. Es sabido que las agujas de acero, cuyo uso es una práctica estándar bien establecida, inflaman el tejido que rodea la aguja, causando incomodidad para el paciente, y plantean el riesgo de lesión indeseable por pinchazo de aguja. En respuesta a estos inconvenientes, se han propuesto cánulas blandas o mecánicamente adaptativas con el objetivo de reducir la irritación tisular y aumentar la seguridad, pero no están disponibles actualmente en el comercio.

20 Con objeto de que una cánula blanda funcione eficazmente, existe el deseo de un dispositivo médico de inyección que tenga características mecánicas, en particular una rigidez suficiente mientras se encuentra fuera del cuerpo, para permitir la inserción de la cánula.

25 Por US 4.755.173 se conoce una cánula intrínsecamente blanda que está compuesta de Teflon® o un material de hidrogel y puede insertarse en el cuerpo con ayuda de una punta de aguja de acero saliente que puede retirarse después de la inserción de la cánula. Este enfoque general se ha convertido hoy en día en un estándar de cuidado.

30 Asimismo, han llegado a estar disponibles cánulas mecánicamente adaptativas que pueden sufrir una transición desde un estado rígido pre-inserción a un estado flexible post-inserción, eliminando así la necesidad de una punta de aguja de acero. Por ejemplo, US 7.435.240 sugiere el uso de materiales con memoria de forma que requieren aplicación de electricidad o radiación para inducir un cambio en el módulo elástico, pero ninguno de tales materiales se especifica en la solicitud. US 7.513.891 enseña el uso de materiales termosensibles que requieren enfriamiento a o por debajo de 0°C para generar un estado rígido pre-inserción y que se reblandecen por inserción después de calentamiento a la temperatura corporal. WO 2006/074948 A1 reivindica que un material hecho de un copolímero de bloques podría ser adecuado para sufrir una transición mecánica en respuesta al contacto con un fluido.

40 En la actualidad, parece existir una comprensión general de que un intervalo de módulo E de 3-5 GPa es ideal para el estado original (rígido) de la aguja adaptativa y que para el estado blando (es decir, después de inyección) es deseable un intervalo de 500-700 MPa. Sin embargo, puede haber situaciones en las cuales un material con una rigidez inicial caracterizada por un módulo de almacenamiento por tracción E' de ~ 5 GPa puede no ser adecuado para un dispositivo médico de inyección a fin de permitir fiablemente la penetración de la piel o tejido humano.

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo médico de inyección, un método para producir un dispositivo médico de inyección y un método para inducir un cambio de rigidez en un dispositivo médico de inyección que permita de manera fácil un cambio de un dispositivo médico de inyección entre dos estados de cambio, exhibiendo el dispositivo médico de inyección propiedades mecánicas beneficiosas tanto en el primer estado de cambio para inyección del dispositivo como en el segundo estado de cambio cuando permanece por ejemplo en un cuerpo humano.

Este objeto se consigue por la materia objeto que se define por las reivindicaciones 1, 15 y 16. Adicionalmente, otras realizaciones ventajosas se siguen de las reivindicaciones subordinadas.

50 De acuerdo con ello, para producir el dispositivo médico de inyección se utiliza un material nanocompuesto que comprende un polímero matriz y una red de nanopartículas. La red de nanopartículas está formada por una formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas que están incorporadas, por ejemplo dispersadas, en el polímero matriz e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz. La nanocomposición de nanopolímero en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción y en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez menor, caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción. La nanocomposición es cambiante del primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición de la composición de polímero a un estímulo que influye en las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz.

Una nanocomposición de esta clase es conocida por ejemplo por US 2009/0318590 A1. Sin embargo, US 2009/0318590 A1 no sugiere el uso de materiales nanocompuestos de polímero para producir dispositivos médicos de inyección.

5 La presente invención está basada en la idea de preparar dispositivos médicos de inyección, tales como agujas, cánulas, catéteres u otras tuberías o tubos para inyección a un paciente, utilizando nanocomposiciones basadas en polímeros que están constituidos por una matriz de polímero y nanopartículas reforzantes, cuyas interacciones son sensibles a los estímulos y regulan las propiedades mecánicas del material a granel.

10 Aunque existen muchas nanocargas potenciales, en una realización pueden utilizarse nanopartículas cristalinas de celulosa, a las que se hace referencia como "nanotriquitos". Los nanotriquitos de celulosa (NWs) pueden aislarse de una diversidad de fuentes, que incluyen plantas (v.g., madera, algodón, o paja de trigo), animales marinos (tunicados), así como fuentes bacterianas, tales como algas, hongos, y amebas (protozoos). Utilizando NWs aislados de tunicados, por ejemplo, pueden obtenerse materiales que exhiben propiedades mecánicas mejoradas, que pueden explicarse por la formación de una red de percolación de NWs unida por enlaces hidrógeno, dentro de la matriz de polímero. Las nanocomposiciones basadas en NW tienen las ventajas de bajo coste, propiedades mecánicas excelentes, disponibilidad, sostenibilidad, biodegradabilidad, y baja densidad de los NWs.

15 La rigidez de las nanocomposiciones basadas en NW puede - de modo preferible reversiblemente - cambiarse por control del grado de interacciones entre la carga rígida (compárese por ejemplo Capadona, J.R. et al., *Science*, 2008, 319, 1370). Las NWs forman una red de percolación entre la matriz que se mantiene - en ausencia de un agente de enlaces hidrógeno competitivo - unida por enlaces hidrógeno entre los grupos hidroxilo de la superficie. Esto causa un refuerzo de la matriz de polímero. Por exposición a productos químicos que pueden unirse competitivamente por enlaces hidrógeno a los NWs, v.g. agua, las interacciones entre NWs individuales se reducen y la nanocomposición se reblandece considerablemente, como se predice por modelos mecánicos.

20 En una realización, nanocomposiciones mecánicamente adaptativas basadas en un copolímero gomoso óxido de etileno-epiclorhidrina (EO-EPI) y nanotriquitos de celulosa aislados de tunicados (TNWs), como se describe por ejemplo en US 2009/0318590 A1, pueden utilizarse para el dispositivo médico de inyección. Las nanocomposiciones EO-EPI/TNW secas exhiben un aumento del módulo de almacenamiento E' desde 3,7 MPa (EO-EPI puro) a 800 MPa con un contenido de NW de 19% v/v a 25°C. Estos materiales sufren una reducción pronunciada y reversible del módulo desde 800 a 20 MPa por exposición al agua. Se ha demostrado que la plastificación de la matriz de polímero por hinchamiento en agua refuerza el efecto, por ejemplo en nanocomposiciones basadas en poli(acetato de vinilo) (PVAc) y TNWs o CNWs. Las nanocomposiciones PVAc/TNW demostraron un aumento del E' desde 1,8 GPa (PVAc puro) a 5,2 GPa para una nanocomposición que contenía 16,5% v/v de TNWs. Debido a la naturaleza vítrea de la matriz de PVAc, estos materiales exhiben una rigidez inicial mucho mayor que los sistemas basados en EO-EPI, pero se reblandecen notablemente (5,2 GPa a 12 MPa) por exposición al agua debido a plastificación de la matriz y desacoplamiento de los TNW.

25 La realización del dispositivo por inyección puede beneficiarse posiblemente si utilizan materiales mecánicamente adaptativos con una rigidez caracterizada por un módulo de almacenamiento por tracción (E') mayor que 3,5 GPa, preferiblemente 5 GPa, más preferiblemente 6 GPa, muy preferiblemente 9 GPa en el primer estado de cambio. Dicha rigidez puede ser beneficiosa para la inyección del dispositivo en, por ejemplo, una piel humana que permite una penetración fácil y segura y un riesgo reducido de ruptura del dispositivo durante el procedimiento de inyección.

30 Adicionalmente, la nanocomposición exhibe ventajosamente un módulo de almacenamiento por tracción menor que 1 GPa, preferiblemente menor que 500 MPa, más preferiblemente menor que 200 MPa, muy preferiblemente menor que 100 MPa, en particular 20 MPa, en el segundo estado de cambio. De esta manera, el dispositivo médico de inyección exhiben en el segundo estado de cambio del material de la nanocomposición una rigidez significativamente reducida comparada con el primer estado de cambio, de tal modo que el dispositivo de inyección es blando y flexible después de inyección en un cuerpo y de exposición a un estímulo adecuado tal como fluido o tejido corporal.

35 El estímulo sirve para influir en las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz. Por medio del estímulo, por tanto, las propiedades mecánicas de la nanocomposición de polímero se alteran por influencia de las interacciones de los constituyentes de las nanocomposiciones de polímero, es decir, las interacciones de las nanopartículas entre sí y entre las nanopartículas y el polímero matriz. Debido al efecto del estímulo sobre las interacciones las nanopartículas entre sí y/o con el polímero matriz, la rigidez de la nanocomposición de polímero se cambia, permitiendo un cambio entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio.

40 El cambio en esta memoria es preferiblemente reversible. Por tanto, la nanocomposición de polímero puede cambiarse del primer estado de cambio al segundo estado de cambio, y viceversa.

Aunque el cambio es preferiblemente reversible, debe indicarse que en principio esto no es necesario. Es admisible también que el dispositivo de inyección puede cambiarse únicamente en una dirección, desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio, y por tanto de rígido a blando.

El primer módulo de almacenamiento por tracción en el primer estado de cambio de la nanocomposición de polímero se mide preferiblemente en estado seco a la temperatura ambiente, es decir 25°C. El segundo módulo de almacenamiento por tracción se mide preferiblemente cuando la nanocomposición de polímero está sometida al estímulo, por ejemplo un fluido corporal, a la temperatura del estímulo, por ejemplo 37°C.

- 5 La nanocomposición de polímero puede obtenerse preferiblemente aplicando un proceso que comprende los pasos de:
- provisión del polímero matriz,
 - incorporación de la red de nanopartículas en el polímero matriz para obtener una mixtura intermedia,
 - sometimiento de la mixtura intermedia a un paso de tratamiento térmico que implica exposición a una temperatura igual a o mayor que 100°C.

15 Por ejemplo, en una realización, puede proporcionarse un polímero matriz disuelto en un fluido tal como agua desionizada. Las nanopartículas pueden proporcionarse en una realización por ejemplo en forma de polvo en un estado liofilizado o secado por pulverización, y pueden dispersarse en un fluido tal como agua desionizada. Tanto la solución del polímero matriz como la dispersión de las nanopartículas pueden obtenerse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo por agitación y/o sonicación durante un periodo de tiempo predeterminado a una temperatura predeterminada posiblemente mayor que la temperatura ambiente. Asimismo, la mixtura del polímero matriz y las nanopartículas puede obtenerse por un método de mezclado adecuado conocido por la persona experta en la técnica, tal como agitación o sonicación o ambos, dando como resultado una mixtura homogénea.

20 El paso de tratamiento térmico puede incluir por ejemplo un moldeo por compresión de la nanocomposición de polímero a una temperatura igual a o mayor que 100°C. El moldeo por compresión puede tener lugar por ejemplo a una temperatura comprendida entre 100°C y 160°C, por ejemplo a 120°C o 150°C, preferiblemente a una temperatura inferior a la temperatura de fusión de la nanocomposición de polímero. Durante el moldeo por compresión, se aplica una presión, por ejemplo entre 500 psi y 5000 psi, por ejemplo 1000 psi o 2000 psi, a la mixtura intermedia del polímero matriz y las nanopartículas durante un periodo de tiempo predeterminada. Por ejemplo, en un primer paso puede aplicarse una presión de 1000 psi durante un periodo de 1 a 20 minutos, por ejemplo 2 minutos, seguido por un segundo paso en el cual se aplica una presión de 2000 psi durante un periodo de 5 a 45 minutos, por ejemplo 15 minutos, aplicándose por tanto presiones diferentes durante periodos de tiempo diferentes.

30 Después del paso de tratamiento térmico, la nanocomposición de polímero resultante puede dejarse en reposo durante un periodo de tiempo predeterminada, por ejemplo 30 a 150 minutos, por ejemplo 90 minutos, posiblemente a una temperatura elevada menor que la temperatura aplicada durante el paso de tratamiento térmico, por ejemplo 70°C.

35 Antes del paso de tratamiento térmico, la mixtura intermedia obtenida por incorporación de las nanopartículas en el polímero matriz se somete preferiblemente a un paso de secado que implica exposición a una temperatura elevada de 30°C a 80°C durante un periodo de tiempo prolongado de, por ejemplo, 1 día a 10 días. Por ejemplo, el paso de secado puede incluir un primer paso de secado que incluye exposición a una primera temperatura de secado de 30°C a 50°C, por ejemplo 35°C, a lo largo de un primer periodo de tiempo de 1 día a 10 días, por ejemplo 5 días. El paso de secado puede incluir ulteriormente un segundo paso de secado que incluye exposición a una segunda temperatura de secado de 50°C a 80°C, por ejemplo 70°C, a lo largo de un segundo periodo de tiempo de 5 horas a 48 horas, por ejemplo 24 horas. Tales pasos de secado sirven para evaporar el agua de la mixtura del polímero matriz y las nanopartículas, y pueden realizarse en un horno adecuado en el cual se encuentra la mixtura del polímero matriz y las nanopartículas.

45 La exposición de la mixtura del polímero matriz y las nanopartículas a una temperatura elevada igual a o mayor que 100°C durante el periodo de tratamiento térmico tiene un efecto doble. A este respecto, se encontró sorprendentemente que un tratamiento térmico de la mixtura del polímero matriz y las nanopartículas dispersadas en él puede servir para aumentar la rigidez de la nanocomposición del polímero resultante en el primer estado de cambio, produciendo por tanto un material que exhibe una gran rigidez en su primer estado de cambio inicial. Adicionalmente, el paso de tratamiento térmico puede servir también para ajustar la rigidez en el segundo estado de cambio blando, así como las características de hinchamiento de la nanocomposición de polímero cuando se somete a un estímulo en la forma de un fluido que contiene agua.

55 El polímero matriz, en una realización preferida, comprende un polímero - con preferencia altamente - polar capaz de formar interacciones no covalentes, en particular enlaces de hidrógeno, con las nanopartículas. Por ejemplo, el polímero matriz puede comprender polímeros vinílicos tales como poli(alcohol vinílico) (PVOH), poli(ácido acrílico), poli(acrilamidas), poli(vinil-piridina), copolímeros de estos monómeros respectivos y otros monómeros, policondensados tales como poliamidas y poliésteres, polisacáridos tales como celulosa, almidón, alginatos, pectinas hialuronano, quitina, quitosano y sus derivados, proteínas, y otros polímeros polares. Por la formación de

- interacciones no covalentes tales como enlaces de hidrógeno con las nanopartículas, el polímero matriz en el primer estado de cambio puede interactuar con las nanopartículas dando como resultado una rigidez incrementada en el primer estado de cambio. Tales enlaces se consiguen por un estímulo y se liberan al menos parcialmente cuando se somete la nanocomposición de polímero al estímulo de tal modo que la rigidez de la nanocomposición de polímero disminuye obteniéndose una rigidez significativamente reducida en el segundo estado del cambio.
- 5 Las nanopartículas son ventajosamente capaces de formar interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno, unas con otras, y/o con el polímero matriz.
- En una realización ventajosa, se utilizan como partículas nanofibras que tienen una longitud que es grande con respecto a su anchura. En una realización, pueden utilizarse como nanofibras nanotriquitos de celulosa tales como nanotriquitos derivados de tunicados (nanotriquitos de tunicado, TNW) o de algodón (nanotriquitos de algodón, CNW).
- 10 Los TNWs se aíslan ventajosamente de tunicados por preparación de una pasta de celulosa y por aplicación de una hidrólisis, por ejemplo una hidrólisis con ácido sulfúrico, a la pasta de celulosa.
- Los CNWs pueden obtenerse por ejemplo por aislamiento empleando por ejemplo un tratamiento de hidrólisis, por ejemplo hidrólisis con ácido sulfúrico, y diálisis, seguido por ejemplo por un sonicación durante un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo 3 horas, y un periodo de sedimentación de por ejemplo 18 horas. El sobrenadante resultante puede separarse luego por decantación, y la dispersión de CNW resultante puede secarse, por ejemplo secarse por pulverización para producir un polvo seco de CNW.
- 15 Ventajosamente, se emplean nanofibras que comprenden una ratio de dimensiones (ratio entre longitud y diámetro) mayor que 5, preferiblemente mayor que 10, más preferiblemente mayor que 50, y muy preferiblemente mayor que 80. Por ejemplo, los CNWs exhiben una ratio de dimensiones de por ejemplo aproximadamente 10 (teniendo una longitud de aproximadamente 200 ± 70 nm y un diámetro (anchura) de aproximadamente 22 ± 6 nm). Los TNWs exhiben una ratio de dimensiones de por ejemplo aproximadamente 83 (teniendo una longitud de por ejemplo aproximadamente 2500 ± 1000 nm y un diámetro (anchura) de aproximadamente 30 ± 5 nm).
- 20 La nanocomposición de polímero, como constituyentes esenciales, comprende un polímero matriz, por ejemplo PVOH, y nanopartículas. A este respecto, la nanocomposición de polímero puede comprender en una realización un contenido de 1% a 30%, con preferencia 2% a 25%, más preferiblemente 3% a 20% v/v de nanopartículas (v/v indica la fracción en volumen definida como el volumen de un constituyente dividido por el volumen de todos los constituyentes de una mezcla antes de la mezcla, en contraste con p/p que indica la fracción en peso).
- 30 Dependiendo de la fracción de contenido exacto de las nanopartículas en el polímero matriz, pueden ajustarse finamente las propiedades mecánicas de la nanocomposición de polímero en el primer estado de cambio y en el segundo estado de cambio. En general, una fracción mayor de nanopartículas en la nanocomposición de polímero da lugar a una rigidez mayor tanto en el primer estado de cambio como en el segundo estado de cambio.
- La nanocomposición de polímero puede - además del polímero matriz y las nanopartículas - comprender constituyentes adicionales tales como - pero sin carácter limitante - plastificantes, agentes de proceso, estabilizadores y/u otros materiales de carga.
- 35 Como ya se ha mencionado anteriormente, el cambio entre los estados de cambio es preferiblemente reversible. Por tanto, para cambiar la nanocomposición de polímero desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio, un estímulo reduce las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz, reduciendo con ello la rigidez de la nanocomposición de polímero. Y viceversa, para cambiar la nanocomposición de polímero desde el segundo estado de cambio al primer estado de cambio, un estímulo aumenta las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz, aumentando con ello la rigidez de la nanocomposición de polímero.
- 40 En este caso, el estímulo para cambiar la nanocomposición de polímero desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio puede, en una realización, incluir el sometimiento de la nanocomposición de polímero a una composición que contiene agua, en particular un fluido que contiene agua, por ejemplo un fluido corporal. En esta memoria, la composición que contiene agua puede tener una temperatura elevada de por ejemplo 30°C a 50°C , con preferencia 35°C a 40°C , por ejemplo 37°C .
- 45 El cambio entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio tiene lugar a lo largo del tiempo y por tanto tiene que considerarse como un proceso. Puede imaginarse que el cambio procesado se puede detener después de algún tiempo antes de alcanzar un estado de cambio final, adoptando entonces la nanocomposición de polímero un estado de cambio intermedio entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio. A este respecto, el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio representan estados extremos antes o después del cambio que puede adoptar la nanocomposición de polímero.
- 50 El proceso puede invertirse por simple retirada del estímulo que se aplica para cambiar la forma del primer estado de cambio al segundo estado de cambio. Por ejemplo, la nanocomposición de polímero puede cambiarse del segundo
- 55

estado de cambio al primer estado de cambio por secado de la nanocomposición que contiene agua, sea en las condiciones del ambiente, o a vacío y/o a una temperatura elevada, o en otras condiciones adecuadas.

5 En una realización, la ratio de los módulos de almacenamiento de los dos estados de cambio puede, ser mayor que 20, preferiblemente mayor que 50, más preferiblemente mayor que 100, y muy preferiblemente mayor que 500. Por ejemplo, una nanocomposición de polímero que utiliza PVOH como polímero matriz y nanopartículas en la forma de nanotriquitos de tunicado (TNWs) o nanotriquitos de algodón (CNWs), puede exhibir un cambio de módulos de almacenamiento desde 6,8 a 13,7 GPa en el primer estado de cambio a 2-160 MPa en el segundo estado de cambio.

10 La red de nanopartículas formada por la formación de nanopartículas es sustancialmente tridimensional, produciendo por tanto propiedades mecánicas esencialmente isotropas de la nanocomposición de polímero. En particular, la rigidez caracterizada por el módulo de almacenamiento a la tracción en el primer estado de cambio y en el segundo estado de cambio es sustancialmente igual en las tres direcciones espaciales, de tal modo que no existe ninguna dirección preferida con un módulo de almacenamiento a la tracción incrementado.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que otras realizaciones pueden estar basadas en el mismo principio. Por ejemplo, puede producirse una nanocomposición a partir de un polímero matriz que tiene grupos adecuados para interacciones pi-pi y nanopartículas que están funcionalizadas adecuadamente de tal modo que pueden exhibir interacciones pi-pi con el polímero y/u otras nanopartículas. La exposición a un agente que puede formar interacciones pi-pi con el polímero y/o las nanopartículas puede servir entonces para cambiar entre dichos dos estados de cambio.

20 Los expertos en la técnica sabrán también que otras realizaciones pueden basarse en nanopartículas funcionalizadas adecuadamente distintas de nanotriquitos de celulosa, por ejemplo, pero sin carácter limitante, triquitos de boehmita, nanotubos de carbono, y nanopartículas hechas de polímeros sintéticos o naturales.

25 En una realización, la sección tubular hueca del dispositivo médico de inyección tiene un espesor de pared entre 50 μm y 1000 μm , con preferencia entre 100 μm y 500 μm . El espesor de pared en esta memoria tiene influencia por ejemplo en la resistencia global del dispositivo médico de inyección, que en particular es relevante cuando se inyecta el dispositivo a un paciente. Adicionalmente, el espesor de pared tiene también influencia en la velocidad de cambio del dispositivo médico de inyección. A este respecto, puede decirse generalmente que - debido a la velocidad de difusión en la nanocomposición - la velocidad de cambio aumenta con el espesor de pared decreciente, de tal modo que un dispositivo que tenga un espesor de pared delgado puede cambiar en un periodo de tiempo más corto desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio cuando se somete a un estímulo apropiado, que un dispositivo que tenga un espesor de pared mayor. Y al contrario, la velocidad de cambio disminuye con el espesor de pared creciente. De acuerdo con ello, el espesor de pared puede seleccionarse por ejemplo para conseguir una resistencia suficiente para una aplicación propuesta, obteniéndose al mismo tiempo una velocidad de cambio adecuada de, por ejemplo, varios minutos.

35 El objeto se consigue también por un método para producción de un dispositivo médico de inyección que tiene propiedades mecánicas cambiables, que comprende una sección tubular hueca que tiene un orificio interior, en el cual la sección tubular hueca está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables tales que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción, comprende en un segundo estado de cambio una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y puede cambiar desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo. En este caso, dicho material comprende una nanocomposición de polímero que se produce proporcionando un polímero matriz e incorporando una red de nanopartículas en el polímero matriz, en donde la red de nanopartículas está formada por formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas que se incorporan, por ejemplo dispersadas, en el polímero matriz e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz, en donde dicho estímulo influye en las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz.

50 El objeto se consigue adicionalmente por un método para inducir un cambio de rigidez en un dispositivo médico de inyección que tiene propiedades mecánicas cambiables y que comprende una sección tubular hueca que tiene un orificio interior, en el que la sección tubular hueca está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables tales que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción, en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y cambia desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo. En esta memoria, dicho material comprende una nanocomposición de polímero que comprende un polímero matriz y una red de nanopartículas, en donde la red de nanopartículas está formada por una formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas que están incorporadas, por ejemplo dispersadas, en el polímero matriz e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz, en donde dicho estímulo cambia la nanocomposición de polímero entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio por influir en las interacciones entre las nanopartículas y/o entre las nanopartículas y el polímero matriz.

Las ventajas y realizaciones ventajosas arriba descritas para la nanocomposición de polímero son aplicables a dichos métodos de manera análoga tal que se hará referencia a las explicaciones anteriores.

La idea subyacente en la invención se describirá subsiguientemente con mayor detalle con referencia a las realizaciones que se muestran en las figuras. En éstas,

- 5 Fig. 1A, B muestran imágenes de altura AFM para TNWs liofilizados (Fig. 1A) y CNWs secados por pulverización (Fig. 1B) depositadas a partir de dispersiones acuosas (0,1 mg/mL) sobre superficies de mica recién exfoliada;
- Fig. 2A-D muestran datos de análisis dinámico-mecánico (DMA) de nanocomposiciones de PVOH seco y PVOH/NW seco en función de la temperatura y el contenido de NW: los módulos de almacenamiento por tracción E' (Fig. 2A) y la tangente de pérdidas, $\tan \delta$ (Fig. 2B) de nanocomposiciones PVOH/TNW; los módulos de almacenamiento por tracción E' (Fig. 2C) y la tangente de pérdidas $\tan \delta$ (Fig. 2D) de nanocomposiciones PVOH/CNW;
- 10 Fig. 3A muestra los módulos de almacenamiento por tracción (E') de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/TNW en función del contenido de NW en estado seco a 100°C (■), secado nuevamente después de hinchamiento en ACSF durante 1 semana (□), hinchado en ACSF después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 semana (▲) y 1 mes (△) (la línea continua muestra los valores predichos por el modelo de percolación para el estado seco ($E'_r = 80$ GPa), la línea de puntos muestra los valores predichos por el modelo Halpin-Kardos para muestras acondicionadas en ACSF a 37 °C ($E'_{ir} = 130$ GPa, $E'_{tr} = 5$ GPa, $E'_s = 11$ MPa, $G'_r = 1,77$ GPa, $G'_s = 3,9$ MPa, $\nu_r = 0,3$, $\nu_s = 0,44$));
- 15 Fig. 3B muestra los módulos de almacenamiento por tracción (E') de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/CNW en función del contenido de NW en estado seco a 100°C (■), e hinchado en ACSF después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 semana (▲) (mostrando la línea continua los valores predichos por el modelo de percolación ($E'_r = 10$ GPa), la línea de trazos muestra la predicción por el modelo Halpin-Kardos para muestras acondicionadas en ACSF a 37°C ($E'_{ir} = 130$ GPa, $E'_{tr} = 5$ GPa, $E'_s = 1,44$ MPa, $G'_r = 1,77$ GPa, $G'_s = 0,5$ MPa, $\nu_r = 0,3$, $\nu_s = 0,44$); dado que la absorción de disolvente de la fracción en volumen de NWs en las muestras hinchadas en ACSF es menor que en el estado seco; los puntos de datos representan valores medios de $N = 3-6$ medidas \pm d.s.);
- 20 Fig. 4 muestra los datos que indican el hinchamiento de nanocomposiciones PVOH/TNW moldeadas por compresión a 150°C (■), nanocomposiciones PVOH/CNW moldeadas por compresión a 120°C (●), una nanocomposición PVOH/TNW moldeada por compresión a 120°C (○), y una nanocomposición PVOH/CNW moldeada por compresión a 150°C (□) en función del contenido de NW, después de mantener las muestras sumergidas en ACSF a 37°C durante 1 día (los datos representan valores medios de $N = 3$ medidas \pm d.s.);
- 25 Fig. 5A, B muestran datos del análisis mecánico-dinámico (DMA) de films hinchados en ACSF de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/TNW (Fig. 5A) y nanocomposiciones PVOH/CNW (Fig. 5B) en función de la temperatura y el contenido de NW después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 semana;
- Fig. 6A muestra un dibujo esquemático que ilustra las interacciones entre PVOH y NWs;
- Fig. 6B muestra una vista ampliada del dibujo de Fig. 6A en la región A;
- 30 Fig. 7A-C muestran curvas de titulación conductométrica de NWs: TNWs liofilizados (Fig. 7A), CNWs secados por pulverización (Fig. 7B), y CNWs liofilizados (Fig. 7C);
- Fig. 8A-D muestran imágenes de microscopía electrónica de barrido representativas de NWs (SEM, Fig. 8A) e imágenes de microscopía electrónica de transición de NWs (TEM, Fig. 8B-D), en donde Fig. 8A y 8B muestran TNWs liofilizados, Fig. 8C muestra CNWs secados por pulverización, y Fig. 8D muestra CNWs liofilizados, depositados todos ellos a partir de dispersiones acuosas (0,1 mg/mL);
- 35 Fig. 9A-B muestran termogramas DSC (segundo calentamiento) de nanocomposiciones PVOH/TNW (Fig. 9A) y nanocomposiciones PVOH/CNW (Fig. 9B), junto con termogramas de films de PVOH puro moldeados por compresión a 150°C (Fig. 9A) y 120°C (Fig. 9B);
- Fig. 10 muestra datos DMA de films hinchados en ACSF de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/TNW después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 mes;
- 40 Fig. 11 muestra datos DMA de films hinchados en ACSF de nanocomposiciones con 16% v/v de PVOH/TNW después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 día (la temperatura de procesamiento se indica en la figura);
- 45
- 50

- Fig. 12 muestra datos DMA de films hinchados en ACSF de nanocomposiciones con 16% v/v de PVOH/CNW después de inmersión en ACSF a 37°C durante 1 día (la temperatura de procesamiento se indica en la figura);
- Fig. 13 un dibujo esquemático de un dispositivo médico de inyección;
- 5 Fig. 14 un dibujo esquemático que ilustra el proceso de inyección de un dispositivo médico de inyección en la piel de un paciente;
- Fig. 15 el módulo de almacenamiento por tracción E' de un film de PVOH procesado a 120°C, como se mide por DMA (la medida se realizó a la temperatura ambiente sobre un film seco, hasta que se añadió agua al cabo de 46 minutos, y la muestra se midió mientras se encontraba sumergida);
- 10 Tabla 1 expone las propiedades térmicas de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/NW en función del tipo y contenido de NW;
- Tabla 2 expone los módulos de almacenamiento por tracción (E') de films secos e hinchados en ACSF de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/NW determinados por DMA (los datos representan valores medios (N = 4-7));
- 15 Tabla 3 da una comparación de los módulos de almacenamiento por tracción (E') de materiales ordinarios con nanocomposiciones previas mecánicamente adaptativas que comprenden ~ 16% v/v de NWs; y
- Tabla 4 expone los datos de hinchamiento de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/TNW a 37°C en ACSF en función del contenido de TNW (los datos representan valores medios (N = 3) ± d.s.).

20 Fig. 13 muestra en un dibujo esquemático un dispositivo médico de inyección en la forma de una aguja 4 que comprende una sección tubular hueca 40 que tiene una pared interior longitudinal 400. El dispositivo médico de inyección 4, como se conoce comúnmente, sirve para ser inyectado por ejemplo en una vena u otro vaso de un paciente por penetración de la piel y el tejido del paciente. En el estado inyectado, el dispositivo médico de inyección 4 se mantiene en el cuerpo del paciente y puede servir para inyectar un fluido médico en el paciente o para extraer del paciente un fluido, por ejemplo sangre u otro fluido corporal.

25 El dispositivo médico de inyección comprende una punta afilada 41, que - como se muestra esquemáticamente en Fig. 14 - sirve para atravesar la piel 5 del paciente. En la punta 41, existe una abertura 42 para salida o entrada de fluido.

En la punta 41, el dispositivo médico de inyección 4 tiene un ángulo α medido entre un plano de corte E y la dirección de extensión longitudinal L de la sección de un tubo hueca 40.

30 El dispositivo médico de inyección 4 puede formar parte, por ejemplo, de un equipo de infusión, una jeringuilla, un catéter o cualquier otro dispositivo médico que emplee una cánula para acceso al cuerpo de un paciente.

35 Conforme a la presente invención, el dispositivo médico de inyección está hecho al menos parcialmente de un material polímero nanocompuesto que comprende un polímero matriz y una red de nanopartículas. En esta memoria, la red de nanopartículas está formada por una formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas que están dispersadas al menos parcialmente en el polímero matriz e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz. La nanocomposición de polímero comprende dos estados de cambio. En un primer estado de cambio, la nanocomposición de polímero comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción. En un segundo estado de cambio, la nanocomposición de polímero comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción que es menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción. La nanocomposición de polímero es cambiante entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio por exposición de la nanocomposición de polímero a un estímulo tal como una composición que contenga agua, por ejemplo un fluido corporal o tejido corporal.

45 Para una primera realización ilustrativa de un dispositivo médico de inyección, se prepararon films moldeados por compresión de poli(acetato de vinilo) (PVAc), con 16% v/v de CNWs conforme al método descrito por Shanmuganathan K. et al., "Bio-inspired mechanically-adaptive nanocomposites derived from cotton cellulose whiskers", *J. Mater. Chem.*, 2010, 20, 180-186. El módulo de almacenamiento (E') para muestras secas de esta nanocomposición mecánicamente adaptativa es 4,0 GPa, y el material se reblandece después de exposición a condiciones fisiológicas emuladas (exposición a fluido cerebroespinal artificial a 37°C durante 1 semana) para exhibir un valor E' de 5 MPa. Se mecanizaron dispositivos médicos de inyección a partir de los films, y tenían las dimensiones siguientes: un espesor de 510 μm , una anchura de 3 mm, una longitud de 25 mm, y una punta afilada 50 41 en un extremo cortada en un ángulo α de 31° (compárese Fig. 13).

Se utilizaron guantes "Woody extra de nitrilo" como miméticos de piel conforme al método de Kim, H.; Colton, J.S., *Journal of Medical Engineering and Technology*, 2005, 29, 181. El material se estiró hasta un 166% de su tamaño

normal en un estirador de film. Para testar la eficacia de los dispositivos fabricados, el mimético de piel se agujereó manualmente con el dispositivo, utilizando aproximadamente la misma fuerza y velocidad.

5 Para una segunda realización, se utilizó un film moldeado por compresión de PVOH con 16% v/v de CNWs, preparado mediante moldeo por compresión a 120°C conforme al protocolo descrito en detalle más adelante. El film tenía un espesor de 475 μm . El módulo de almacenamiento (E') de las muestras secas de esta nanocomposición mecánicamente adaptativa es 9,0 GPa, y el mismo se reblandece después de exposición a condiciones fisiológicas emuladas (exposición a fluido cerebroespinal artificial a 37°C durante 1 día) para exhibir un valor E' de 2 MPa.

10 Para una tercera realización, se utilizó un film de PVOH moldeado por compresión con 1,5% v/v de TNWs, preparado moldeando por compresión a 150°C conforme al protocolo descrito en detalle más adelante. El film tenía un espesor de 300 μm . El módulo de almacenamiento (E') de muestras secas de esta nanocomposición mecánicamente adaptativa es 7,3 GPa.

15 Para comparación, se utilizó un film de PVOH disponible comercialmente, preparado por moldeo por compresión a 120°C conforme al protocolo descrito en detalle más adelante. El film tenía un espesor de 550 μm . El módulo de almacenamiento (E') de muestras secas de este material conocido es 7,0 GPa y el mismo se reblandece por exposición a condiciones fisiológicas emuladas (exposición a fluido cerebroespinal artificial a 37°C durante 1 día) para exhibir un valor E' de 1 MPa.

20 Es deseable que la velocidad de cambio mecánico del material sea rápida, preferiblemente menor que 10 minutos. La velocidad de cambio mecánico de film moldeados por compresión de PVOH puro se determinó para ello poniendo un film seco en la pinza de inmersión de DMA sin llenar el vaso de inmersión con agua. La muestra se había preparado moldeando por compresión a 120°C conforme al protocolo descrito en detalle más adelante, y el film tenía un espesor de 80 μm . La medida de tracción se inició, en condiciones isoterma, para establecer el módulo de almacenamiento del film seco. Como se muestra en Fig. 15, para la muestra sometida a test, el valor equilibrado del modo de almacenamiento después 45 minutos a temperatura ambiente era 7,5 GPa. Para $t = 46$ minutos, se añadió cuidadosamente agua precalentada (37°C) a la vasija de inmersión lo más rápidamente posible hasta un nivel que sumergía por completo el film de PVOH. La medida de tracción se continuó hasta que se alcanzó un estado de equilibrio, indicado por la ausencia de cambio ulterior en el módulo de almacenamiento del film de PVOH húmedo. Dentro de 8 minutos después de la exposición al agua, el módulo de almacenamiento del film había disminuido hasta aproximadamente 1 MPa.

30 Los materiales de nanocomposición adecuados para uso en los dispositivos médicos de inyección se describirán subsiguientemente en términos de nanocomposiciones mecánicamente adaptativas que comprenden poli(alcohol vinílico) (PVOH) y nanotriquitos de celulosa (NWs), cuyas propiedades mecánicas cambian significativamente por exposición a condiciones fisiológicas. Se indicará, sin embargo, que la invención no se limita al uso de tales composiciones particulares descritas en esta memoria, sino que puede implementarse también utilizando otros materiales polímeros matriz y/o nanopartículas.

35 Las nanocomposiciones PVOH/NW descritas en lo que sigue se producen utilizando NWs derivados de tunicados (TNWs) y de algodón (CNWs) que tienen ratios de dimensiones diferentes (TNWs = 83 y CNWs = 10), densidades de carga superficial (TNWs = 90 mmol/kg y CNWs = 40 mmol/kg), y contenidos de carga (0-16% v/v). Los resultados del análisis dinámico-mecánico se presentan en lo que sigue, demostrando una mejora de los módulos e almacenamiento por tracción (E') de las nanocomposiciones secas en comparación con el PVOH puro.

40 Por ejemplo, como se describirá en detalle más adelante, por debajo de la temperatura de transición ($T_g \sim 70^\circ\text{C}$) el módulo de almacenamiento por tracción E' de las nanocomposiciones PVOH/TNW secas aumenta desde 7,3 GPa para el polímero puro a 13,7 GPa para la nanocomposición con 16% v/v de TNWs. La rigidez de los materiales se reduce notablemente por exposición a condiciones acuosas, debido a las interacciones NW-NW y NW-matriz reducidas. La inmersión de las nanocomposiciones en fluido cerebroespinal artificial (ACSF) a la temperatura corporal (37°C) causa una caída drástica en E' , por ejemplo desde 13,7 GPa a 160 MPa en el caso de las nanocomposiciones que contienen 16% v/v de TNWs. Las nanocomposiciones que comprenden 16% v/v de CNWs exhiben un E' de 9,0 GPa en el estado seco, que disminuía hasta ~ 1 MPa después de exposición al fluido cerebroespinal artificial (ACSF) utilizado para simular las condiciones fisiológicas. Como se describirá, las características de hinchamiento de los materiales, y con ello la extensión del cambio mecánico, se ven influenciadas también por las condiciones de proceso.

55 El aislamiento, y la modificación, caracterización y aplicación de nanofibras de celulosa de plantas (con inclusión de madera, cáscaras de nuez de coco, sisal, tunicados, algodón, ramio, paja, remolacha azucarera, y muchas otras) y animales (v.g. tunicados) está atrayendo actualmente una atención importante, impulsada por la abundancia y naturaleza renovable de las fuentes biológicas y las propiedades mecánicas atractivas de la nanocelulosa. Las últimas proceden de la estructura jerárquica, orientada uniaxialmente de los materiales celulósicos naturales. Las macromoléculas de celulosa extendidas y alineadas (unidades de D-glucosa, que se condensan mediante enlaces $\beta(1\rightarrow4)$) se ensamblan en microfibrillas, en las cuales aquéllas están estabilizadas por enlaces de hidrógeno. Las microfibrillas son en gran parte cristalinas, pero contienen también regiones que están menos ordenadas (es decir, en gran parte amorfas). La dimensión de corte transversal de las microfibrillas varía desde 2-20 nm, dependiendo

del origen de la celulosa. Las fibrillas elementales se agregan para formar microfibrillas con diámetros de ~ 15-20 nm, que se agregan ulteriormente en haces mayores y finalmente, en "conglomerados" constituidos por lignina amorfa y hemicelulosa, en fibras celulósicas. Estas estructuras jerárquicas pueden deconstruirse por procesos mecánicos y químicos, que producen nanofibras de celulosa altamente cristalinas, a las que se hace referencia colectivamente como nanocelulosas o nanofibras de celulosa.

Pueden distinguirse dos tipos principales de nanocelulosas - celulosa microfibrilada (MFC) y nanocristales de celulosa (CNC) - aunque debe indicarse que las diferencias en los procesos de aislamiento y la naturaleza de la fuente causan también cierta variación dentro de estas familias.

El aislamiento de MFC (a los que se hace referencia también como microfibrillas de celulosa celulosa nanofibrilada, y nanofibrillas de celulosa) implica molienda de la celulosa nativa, seguida por tratamientos subsiguientes con álcali y blanqueantes para eliminar la lignina y las hemicelulosas. La desintegración mecánica de la pasta de celulosa blanqueada, que se ha llevado a cabo tradicionalmente en homogeneizadores de alta presión, separa las microfibrillas y proporciona MFC en forma de fibrillas con un diámetro de ~ 20 nm, y una longitud de varios micrómetros. Los "defectos amorfos" presentes en las microfibrillas naturales se retienen y la naturaleza fibrosa da lugar a estructuras enmarañadas, semejantes a redes.

Los CNCs (a las que se hace referencia también como triquitos o nanotriquitos de celulosa (NWs), celulosa nanocristalina (NCC), microcristales de celulosa, y cristales de celulosa de tipo varilla) se producen por la hidrólisis de la pasta de celulosa blanqueada con ácidos minerales. La hidrólisis sirve para eliminar los dominios amorfos de celulosa, reduciendo también con ello el peso molecular. Las partículas remanentes se separan usualmente por tratamiento ultrasónico. Las dimensiones de las partículas de CNC de tipo varilla resultantes dependen principalmente de la estructura del material natural (es decir, de la fuente) y en menor proporción también de las funciones de hidrólisis empleadas. El diámetro de las CNCs está comprendido en el intervalo de 5-25 nm y su longitud varía entre 100-300 nm (en el caso de madera y algodón) y varios μm (en el caso de la tunicina). Dado que las CNCs carecen de los dominios amorfos presentes en las microfibrillas originales (y también en MFC), aquéllas exhiben módulos elásticos extremadamente altos (100-150 GPa) y una alta resistencia a la tracción (~ 10 GPa) en su dirección longitudinal. Una discusión de la producción y propiedades de la nanocelulosa ha sido tratada a fondo en varias revisiones, tales como Siqueira, G. et al., *Polymers* 2010, 2, 728 y Klemm, D. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 5438.

Para las realizaciones descritas más adelante, se han empleado nanotriquitos derivados de tunicados (TNWs) o algodón (CNWs), representando ambos tipos de nanocristales de celulosa (CNCs), aunque en principio pueden utilizarse también otros tipos de nanofibras.

Subsiguientemente, en una primera sección se describirán experimentos con relación a materiales de nanocomposición adecuados para dispositivos médicos de inyección. En una segunda sección, posteriormente, se discutirán los resultados de los experimentos.

EXPERIMENTOS RELATIVOS A REALIZACIONES DE LAS NANOCOMPOSICIONES

Materiales. Poli(alcohol vinílico) (PVOH) hidrolizado en un 99% ($M_w = 85.000-124.000$ g/mol; $\nabla = 1,26$ g/mL) y todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación ulterior. Se preparó fluido cerebroespinal artificial (ACSF) por disolución de los materiales siguientes en 1 L de agua desionizada: NaCl = 7,25 g, KCl = 0,22 g, NaHCO₃ = 2,18 g, CaCl₂·2H₂O = 0,29 g, KH₂PO₄ = 0,17 g, MgSO₄·7H₂O = 0,25 g, y D-glucosa = 1,80 g. Se utilizó un valor de la bibliografía de 1,46 g/mL para la densidad de los NWs.

Aislamiento de Nanotriquitos de Celulosa a partir de Tunicados. Se aislaron TNWs de tunicados (*Styela clava*) recogidos de diques flotantes en Point View Marina (Narragansett, RI). Los TNWs se prepararon por hidrólisis de la pasta de celulosa con ácido sulfúrico. El protocolo estaba basado en el método descrito en Favier et al., *Macromolecules* 1995, 28, 6365, utilizando modificaciones como las descritas en Shanmuganathan et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2010, 2, 165.

Los mantos de tunicados blanqueados se mezclaron a alta velocidad, produciendo una pasta fina de celulosa. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (95-97%, 600 mL) (a lo largo del transcurso de 2 horas) con agitación mecánica enérgica a una suspensión enfriada en hielo de pasta de celulosa de tunicados en agua desionizada (6 g en 600 mL, 20°C). Después que se hubieron añadido 500 mL del ácido, la dispersión se retiró del baño de hielo y se calentó a 40°C durante la adición de los 100 mL finales de ácido. Después de haberse completado la adición del ácido, la dispersión se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora bajo agitación continua. La mixtura se enfrió luego a la temperatura ambiente, se centrifugó (30 min a 3300 rpm), y se decantó la solución sobrenadante. Se añadió agua desionizada y se repitió el paso de centrifugación hasta que el pH de la dispersión alcanzó aproximadamente 5. Después de la última centrifugación, los NWs resultantes se dializaron en tres tratamientos sucesivos de 24 horas contra agua desionizada para eliminar los últimos residuos del ácido sulfúrico. La suspensión se diluyó con agua desionizada (volumen total 1 L) y se trató por sonicación durante 18 horas, antes de filtrarla a través de un filtro de vidrio No. 1 a fin de eliminar cualesquiera agregados restantes. La concentración de los NWs en la dispersión final se determinó gravimétricamente, encontrándose un valor de ~ 3 mg/mL. Esta dispersión se

liofilizó utilizando un liofilizador VirTis de sobremesa XL 2K, con una temperatura inicial de 25°C y una temperatura del condensador de -78°C. El aerogel de TNWs así producido se guardó y se utilizó en caso necesario.

5 **Aislamiento de Nanotriquitos de Celulosa de Algodón.** Se aislaron CNWs de papel de filtro Whatman con modificaciones menores de un procedimiento publicado en Capadona, J. R. et al., *Biomacromolecules*, 2009, 10, 712. Después de hidrólisis con ácido sulfúrico y tratamiento de diálisis, la dispersión resultante se trató por sonicación durante 3 horas y se dejó sedimentar a la temperatura ambiente durante 18 horas. El sobrenadante se separó por decantación y la dispersión de CNW se secó por pulverización utilizando un secador Büchi Mini Spray (Modelo P-191) para dar CNWs secos como un polvo blanco. Los parámetros de secado eran una temperatura de entrada de 110°C, un caudal de 4 mL/min, un flujo de aire en la boquilla de 700 mL/min, una tasa de aspiración de 10 70%, y una temperatura de salida de 60°C.

15 **Preparación de Nanocomposiciones PVOH/NW.** TNWs liofilizados o CNWs secados por pulverización se dispersaron en agua desionizada a una concentración de 5 mg/mL por sonicación durante 10 horas y 7 horas, respectivamente. Se disolvió PVOH en agua desionizada a una concentración de 50 mg/mL por agitación durante 2 horas a 90°C. Se prepararon nanocomposiciones que comprendían 4-16% v/v de NWs por combinación de las cantidades apropiadas de la dispersión de NW y la solución de PVOH para moldear un film que pesaba 1 g. Esta mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por sonicación durante 30 minutos, y las mixturas homogéneas resultantes se moldearon en cápsulas Petri de teflón con un diámetro de 100 mm. Las cápsulas se pusieron en un horno a 35°C durante 5 días para evaporar el agua, y los films resultantes se secaron adicionalmente después en el horno a 70°C durante 24 horas. Los films se moldearon por compresión entre 20 espaciadores en una prensa Carver de laboratorio (1000 psi durante 2 minutos, seguido por un aumento de presión a 2000 psi durante 15 minutos). A no ser que se indique otra cosa, los films de PVOH/TNW se moldearon por compresión a 150°C, y los films de PVOH/CNW se moldearon por compresión a 120°C. Ambos tipos de films se dejaron enfriar a ~ 70°C durante aprox. 90 min bajo la presión aplicada para dar films de nanocomposición delgados, de 70-110 µm. Para propósitos de referencia, se prepararon films de PVOH puro de manera similar por colada en 25 solución y moldeo subsiguiente por compresión a 120°C y 150°C.

Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). La morfología de los NWs se examinó por microscopía electrónica de barrido (SEM) utilizando un microscopio FEI XL 30 SIRON FEG. Se depositó una gotita de dispersiones acuosas diluidas de NW (0,1 mg/mL) sobre una oblea de silicio (TEDPELLA, Inc.) y se dejó secar. Las muestras se recubrieron luego con una capa de oro (~ 5 nm), y se observaron con un voltaje de aceleración de 5 kV.

30 **Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM).** Para los estudios TEM, se depositaron 3 µL de dispersiones acuosas diluidas de NW (0,1 mg/mL) sobre rejillas cubiertas de carbono (Electron Microscopy Sciences) y se dejaron secar. Las muestras se examinaron con un Biomicroscopio Philips CM100 que operaba a un voltaje de aceleración de 80 kV. Las dimensiones de los NW se determinaron por análisis de imágenes 10 TEM de NWs con un total de más de 100 NWs individuales de las cuales se midieron la longitud y la anchura. Las dimensiones así determinadas se consignan como valores medios ± error estándar. 35

Microscopía de Fuerza Atómica (AFM). La microscopía de fuerza atómica se realizó en un microscopio NanoWizard II (JPK Instruments). Se depositaron 10 µL de dispersiones acuosas diluidas de NW (0,1 mg/mL) sobre mica recién exfoliada (SPI Supplies Division of Structure Probe, Inc.) y se dejaron secar. Los escaneos se realizaron en modo "tapping" al aire aire utilizando voladizos de silicio (NANO WORLD, TESPA-50) con una velocidad de escaneo de 1 línea/segundo. 40

Titulación Conductométrica. Se realizaron titulaciones conductométricas para cuantificar las cargas de superficie de NWs. Se suspendieron 50 mg de los NWs en 10-15 mL de ácido clorhídrico acuoso 0,01 M. Después de 5 minutos de agitación y 30 minutos de sonicación, las suspensiones se titularon con NaOH 0,01 M. Las curvas de titulación muestran la presencia de un ácido fuerte, correspondiente al exceso de HCl, y un ácido débil correspondiente a los grupos sulfato-éster de la superficie (véase Fig. 7A a 7C). 45

Comportamiento de Hinchamiento. Antes del ensayo mecánico de las muestras hinchadas en ACSF, se determinó el grado de hinchamiento por medida del peso de las muestras antes y después de hinchamiento:

Masa de muestra húmeda – Masa de muestra seca

$$\text{Grado de hinchamiento (\%)} = \frac{\text{Masa de muestra húmeda} - \text{Masa de muestra seca}}{\text{Masa de muestra seca}} \times 100 \quad (1)$$

50 Para minimizar el error en la medición del grado de hinchamiento, una vez que las muestras húmedas se retiraron del ACSF, se pusieron las mismas sobre toallitas de papel para absorber rápidamente cualquier exceso de ACSF de la superficie; las muestras se pesaron inmediatamente después.

Análisis Dinámico-Mecánico (DMA). Las propiedades mecánicas de las nanocomposiciones PVOH/NW se caracterizaron por análisis dinámico-mecánico (DMA) utilizando un instrumento TA modelo Q800. Los ensayos se condujeron en modo de tracción utilizando un método de barrido por temperatura (0-140°C) a una frecuencia fija de 1 Hz, una amplitud de deformación de 30 μm , una velocidad de calentamiento de 5°C/min, y una distancia de holgura entre las mandíbulas de ~ 10 mm. Las muestras se prepararon cortando tiras de los films con una anchura de ~ 6 mm. Para determinar las propiedades mecánicas de los films en el estado húmedo, las muestras se hincharon en ACSF a 37°C durante periodos de 1 semana y 1 mes. Después que se hubo medido el grado de hinchamiento, se condujeron experimentos DMA en modo tracción con una pinza de sumersión, que permitía las medidas mientras las muestras estaban sumergidas en ACSF. En este caso, los barridos de temperatura se realizaron en el intervalo de 23-75°C con una velocidad de calentamiento de 1°C/min, una frecuencia constante de 1 Hz, una amplitud de barrido de 30 μm , y una distancia de holgura fija entre mandíbulas de 15 mm.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC). Se llevaron a cabo experimentos de calorimetría de barrido diferencial con un instrumento Mettler Toledo STAR en atmósfera de N₂. El procedimiento típico incluía ciclos de calentamiento y enfriamiento de las muestras de aproximadamente 10 mg en una bandeja DSC de -50 a 250°C utilizando una velocidad de calentamiento de 10°C/min. La temperatura de transición vítrea (T_g) se determinó a partir del punto medio del incremento de calor específico en la transición vidrio-caucho, mientras que la temperatura de fusión (T_m) se tomó como la temperatura máxima de la endoterminia de fusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aislamiento y Propiedades Físicas de los Nanotriquitos de Celulosa

Los NWs utilizados en este estudio se aislaron de tunicados (TNWs) y algodón (CNWs) por hidrólisis con ácido sulfúrico, utilizando protocolos que representan versiones modificadas de métodos bien establecidos. En el caso de los CNWs, se utilizó secado por pulverización para aislar los NWs secos (véase Sección Experimental). Se ha demostrado coherentemente que las nanocomposiciones de polímeros con TNWs exhiben propiedades mecánicas superiores que las de CNWs, un hecho que está acreditado principalmente por su mayor ratio de dimensiones (~ 70 frente a ~ 10) y rigidez en el eje (módulo de tracción ~ 143 frente a ~ 105 GPa). Los CNWs, por otra parte, son más viables para explotación comercial debido a que se aíslan a partir de una fuente biológica abundante y sostenible. Debido a su alta densidad de grupos hidroxilo superficiales que interaccionan fuertemente, los NWs tienen una fuerte tendencia a auto-asociación. 30, 43, 46 La microscopia de fuerza atómica y microscopía electrónica de los NWs confirman que la re-dispersión de los materiales secados en agua es fácilmente posible (Fig. 1, y Fig. 8A a 8D). Las dimensiones de los TNWs, determinadas a partir de micrografías TEM, eran una longitud y anchura medias de 2500 ± 1000 nm y 30 ± 5 nm, respectivamente. La ratio media de dimensiones (A , definida como ratio de longitud a diámetro (anchura), l/w) de los TNWs es por tanto 83. Se ha sugerido que la densidad de carga de los ésteres sulfato cargados negativamente en la superficie de los NW que se introducen durante la hidrólisis modula las interacciones NW-NW y para afectar a su dispersabilidad. Por titulación conductométrica, se determinó que la densidad de grupos sulfato de los presentes TNWs es ~ 90 mmol/kg (Fig. 7A).

Los CNWs utilizados en este caso se midieron encontrándose que tienen una longitud y anchura medias de 220 ± 70 nm y 22 ± 6 nm, respectivamente, dando como resultado una ratio de dimensiones de aproximadamente 10. Además de exhibir una ratio de dimensiones menor que los TNWs, la densidad de carga en la superficie de los CNWs (~ 40 mmol/kg, véase Fig. 7B y 7C), es significativamente menor que la de los TNWs. Mientras que los TNWs se secaron y aislaron por liofilización, se utilizó secado por pulverización para los CNWs. Con objeto de evaluar cualquier influencia del proceso de secado sobre las propiedades físicas de los CNWs, un lote de CNWs recién preparados se dividió, después de diálisis y sonicación, en dos porciones, que se secaron por liofilización y secado por pulverización, respectivamente. Los datos de TEM y titulación conductométrica sugieren que el método de secado no tiene influencia alguna sobre las dimensiones físicas de los CNWs o sobre su densidad de carga superficial y morfología (Fig. 7A a 7C y Fig. 8A a 8D).

Procesamiento de las Nanocomposiciones

Se combinaron soluciones de PVOH y dispersiones NW, y después de colada en solución y evaporación del disolvente, los films resultantes se re-conformaron mediante moldeo por compresión para dar como resultado films de la nanocomposición con 4-16% v/v de NWs y un espesor de 70-100 μm . Debido a la estabilidad térmica limitada de las nanocomposiciones anteriores, por encima de la temperatura de fusión (T_m) de PVOH ($\sim 220^\circ\text{C}$), los films se comprimieron a una temperatura muy inferior a T_m . Las nanocomposiciones PVOH/TNW se moldearon por compresión a 150°C sin cambio de color visible alguno, mientras que las nanocomposiciones PVOH/CNW amarilleaban, cuando se procesaban a esta temperatura (Fig. 9A, 9B). Como consecuencia, las nanocomposiciones PVOH/CNW se procesaron a 120°C, a no ser que se indique otra cosa. De hecho, se han propuesto varias explicaciones en la bibliografía concernientes a la degradación de los NWs. Las diferencias en degradación térmica pueden ser debidas posiblemente a una combinación de efectos que incluyen diferencias en química superficial y densidad de carga, que están relacionadas con la fuente de los NWs.

Propiedades Térmicas

Las propiedades térmicas de las nanocomposiciones PVOH/NW se determinaron utilizando calorimetría de barrido diferencial (DSC, Tabla 1). Las curvas DSC (Fig. 10) muestran que los valores T_g (68 y 71°C) y T_m (216 y 206°C) del PVOH puro dependen sólo ligeramente de la temperatura a la cual se moldearon los films por compresión. En ambos casos, la incorporación de NWs conducía un aumento de T_g de aproximadamente 10°C, lo cual era curiosamente independiente del contenido del NW. Después de la introducción de NWs, la anchura del pico de fusión aumenta, y el grado de cristalinidad (χ_c) aumenta ligeramente, quizás debido a un pequeño efecto de formación de núcleos de los NWs. Este efecto era también en gran parte independiente del contenido de NW.

Propiedades Mecánicas de las Nanocomposiciones PVOH/NW Secas

Las propiedades mecánicas de las nanocomposiciones se establecieron utilizando análisis dinámico-mecánico (DMA, Tabla 2). Fig. 2A muestra los módulos de almacenamiento por tracción (E') de las nanocomposiciones PVOH/TNW y un film de referencia de PVOH puro en estado seco en función de la temperatura. A la temperatura ambiente (25°C), la matriz de PVOH puro, procesada a 150°C, exhibe un E' de 7,3 GPa. Al aumentar la temperatura, E' disminuye espectacularmente a 840 MPa a 100°C ($\sim T_g+30^\circ\text{C}$) debido a una transición del régimen vítreo al régimen gomoso a $\sim 70^\circ\text{C}$, que se observa como un máximo en las curvas de $\tan \delta$ (Fig. 2B). Las nanocomposiciones PVOH/TNW que contenían 4 a 16% v/v de TNWs exhibían un aumento significativo en E' comparado con la matriz pura por debajo y por encima del valor T_g . A 25°C, E' aumentaba desde 7,3 GPa (PVOH puro) a 13,7 GPa para la nanocomposición que contenía 16% v/v TNWs (Fig. 2A y Tabla 2). Un refuerzo más importante se observaba por encima de T_g . A 100°C, la nanocomposición que contenía 16% v/v TNWs exhibe un E' de 5,4 GPa, que representa un aumento de 7 veces con respecto a la rigidez del PVOH puro (840 MPa) a esta temperatura.

El E' de las nanocomposiciones preparadas con CNWs exhibe una tendencia similar a la observada para las nanocomposiciones de TNW, aunque el aumento de rigidez era más modesto. Como se ha expuesto anteriormente, los films de nanocomposición PVOH/CNW amarilleaban después de moldeo por compresión a 150°C y se procesaron por tanto a 120°C. Para todas las temperaturas, se encontró que el E' de los films de referencia de PVOH seco, procesados a 120°C, era ligeramente menor que el del PVOH puro procesado a 150°C (Fig. 2A, 2C, y Tabla 2). Por ejemplo, a 25°C, se midieron valores E' de 7,3 y 7,0 GPa. La nanocomposición PVOH/CNW con 16% v/v CNWs exhibía un E' de 9,0 GPa a 25°C, que es mayor que el del PVOH puro (7,0 GPa), pero menor que el E' de 13,7 GPa de la nanocomposición de TNW con el mismo contenido de NW. Por encima de T_g (a 100°C) el E' de esta nanocomposición era 1,4 GPa, lo que representa un aumento de dos veces con respecto a la rigidez del polímero puro (Fig. 2C y Tabla 2). El menor refuerzo exhibido por los CNWs comparadas con las TNWs es consistente con hallazgos previos y se atribuye al menos en parte a las menores ratios de dimensiones y rigidez de CNWs.

Fig. 2B y 2D presentan las curvas de factor de pérdidas ($\tan \delta$) de PVOH puro y las dos series de nanocomposiciones en función de la temperatura. $\tan \delta$ es la ratio de módulo de pérdidas a módulo de almacenamiento E''/E' del material y es indicativa de su comportamiento de amortiguación. Todas las curvas muestran un solo pico de relajación centrado en T_α , que corresponde al T_g determinado por DSC. La introducción de NWs condujo a una reducción en la intensidad pico y un desplazamiento de T_α a temperatura más alta comparado con los films de PVOH puro. Esta tendencia se atribuye a la movilidad reducida de las cadenas de PVOH en la fase amorfa debido a la presencia de los NWs.

La Tabla 3 muestra una comparación de los valores E' de las nanocomposiciones PVOH/NW estudiadas en esta memoria con nanocomposiciones mecánicamente adaptativas previamente consignadas basadas en una gama de matrices de polímero. Los datos se muestran para un contenido de carga de $\sim 16\%$ v/v. La comparación muestra que la rigidez de las presentes nanocomposiciones PVOH/TNW es, a 25°C, así como $T_g+30^\circ\text{C}$, más de tres veces mayor que la de las nanocomposiciones mecánicamente adaptativas más rígidas consignadas hasta la fecha. Esto implica que se ha conseguido una dispersión satisfactoria de los NWs en la matriz de PVOH y respalda la conclusión de que las fuertes interacciones de enlaces H entre los NWs y la matriz de polímero acrecientan realmente el efecto reforzante de la celulosa.

Esto se ilustra en Fig. 6A y 6B. Como se muestra en Fig. 6A, una nanocomposición de polímero 1 comprende un polímero matriz 2, en la realización particular descrita en esta memoria PVOH, y una red de nanofibras formada por una red sustancialmente tridimensional de nanofibras 3, en la realización particular aquí descrita nanotriquitos de tunicado (TNWs) o nanotriquitos de algodón (CNWs). El polímero matriz comprende regiones cristalinas 20 y regiones amorfas 21. Como se muestra en Fig. 6B, el polímero matriz 2, en este caso PVOH, es capaz de formar enlaces de hidrógeno con las nanofibras 3 (nanotriquitos de celulosa NWs, en este caso nanotriquitos de tunicado TNWs o nanotriquitos de algodón (CNWs). Tales interacciones de enlaces de hidrógeno (enlaces H) entre los NWs y el polímero matriz 2 se cree que tienen un efecto reforzante de la nanocomposición de polímero 1 al menos en el estado seco de la nanocomposición 1 de polímero (primer estado de cambio). Después de sometimiento a un estímulo, por ejemplo por exposición a una composición que contenga agua, tales enlaces de hidrógeno se desprenden al menos parcialmente, produciendo una reducción de la rigidez en el estado blando (segundo estado de cambio) de la nanocomposición 1.

El reforzamiento mecánico en las nanocomposiciones NW ensambladas óptimamente está causado por la formación de una red NW percolante, en la cual la transferencia de estrés se ve facilitada por enlaces de hidrógeno entre los

NWs. La rigidez de estos materiales puede describirse por un modelo de percolación que ha sido utilizado con éxito para predecir el comportamiento mecánico de materiales heterogéneos, tales como mezclas de polímeros y nanocomposiciones. Información detallada acerca del modelo de percolación y su uso para modelización de nanocomposiciones basadas en NWs ha sido publicada por ejemplo en Samir, M.A. et al., *Biomacromolecules*, 2005, 6, 612. Fig. 3A y 3B muestran las predicciones para las dos series de nanocomposiciones producidas por el modelo de percolación, junto con valores determinados experimentalmente de nanocomposiciones PVOH/NW secas a 100°C, es decir, a $\sim T_g + 30^\circ\text{C}$. Para los cálculos, se utilizaron ratios de dimensiones (A) de 83 y 10 (como se determinó por TEM) para TNWs y CNWs, respectivamente, y módulos de almacenamiento E'_s de 840 MPa (para nanocomposiciones de TNW procesadas a 150°C) y 700 MPa (para nanocomposiciones de CNW procesadas a 120°C) para la matriz de polímero puro a 100°C (como se determinó por DMA). El módulo de almacenamiento por tracción de la fase NW, E'_r , se derivó en estudios previos por medida de la rigidez de un film de TNW o CNW puro o por ajuste del modelo contra las propiedades determinadas experimentalmente de las nanocomposiciones y utilizando E'_r como un parámetro de ajuste. Si bien la morfología (y con ello la rigidez) de un film de NW puro depende acusadamente de las condiciones de procesamiento y tiene poca semejanza con la de una red de NW dentro de la matriz de polímero, los valores E'_r de 5-24 GPa para nanocomposiciones basadas en TNW, y 0,6-5 GPa para nanocomposiciones basadas en CNW determinadas por estos métodos parecían coincidir groseramente. Es interesante que se requieren los valores E'_r de 80 GPa y 10 GPa para ajustar el modelo a los datos para las nanocomposiciones basadas en TNW y basadas en CNW con el PVOH estudiado (Fig. 3A y 3B). Una comparación de los datos para varias otras nanocomposiciones basadas en TNW muestra que, para un contenido dado de NW, E' aumenta con la polaridad de la matriz de polímero (PS < PVAc < Epoxi), lo que sugiere que los sistemas con interacciones NW-polímero pronunciadas pueden exhibir mayor reforzamiento debido a factores que no son tenidos en cuenta explícitamente en el modelo de percolación.

Comportamiento de Hinchamiento

El comportamiento de hinchamiento de las nanocomposiciones en condiciones fisiológicas se investigó por inmersión de los materiales en fluido cerebroespinal artificial (ACSF) a 37°C para mimetizar las condiciones fisiológicas. Es sabido que el PVOH tratado térmicamente ya no es soluble en agua, y que la temperatura de procesamiento del PVOH afecta a la permeabilidad del material y por tanto al potencial para absorción de agua. De hecho, se encontró que las características de hinchamiento de los materiales aquí estudiados dependen acusadamente de la temperatura utilizada para el moldeo por compresión, pero no del tipo o contenido de NWs. Films de nanocomposiciones de PVOH puro y PVOH/TNW procesados a 150°C exhiben $\sim 40\%$ p/p de hinchamiento, mientras que los films de PVOH puro y las nanocomposiciones PVOH/CNW procesadas a 120°C exhiben aproximadamente $\sim 120\%$ p/p de hinchamiento (Fig. 4), con indiferencia del contenido de NW. La conclusión de que la temperatura de procesamiento es el factor primario para el comportamiento de hinchamiento fue confirmada adicionalmente por el hinchamiento de composiciones PVOH/CNW que se procesaban a 150°C, y nanocomposiciones PVOH/TNW que se procesaban a 120°C (Fig. 4). Comparadas con las otras nanocomposiciones, estas muestras exhibían un hinchamiento que era consistente con su temperatura de procesamiento en lugar del tipo de NW. Los experimentos de hinchamiento en ACSF se prolongaron durante el curso de dos meses para investigar los posibles cambios que podrían ocurrir durante la implantación biológica prolongada del material (Tabla 4). Los datos indican que para las nanocomposiciones PVOH/TNW procesadas a 150°C, el hinchamiento de equilibrio se alcanza dentro de 24 horas y que estos materiales no se degradan durante el transcurso de dos meses. Análogamente, los films de nanocomposición PVOH/CNW alcanzaban un hinchamiento equilibrado dentro de 24 horas y mantenían su integridad durante al menos 1 semana. Una comparación de los datos de hinchamiento de las presentes nanocomposiciones PVOH/TNW y las nanocomposiciones PVAc/TNW investigadas previamente, muestra que las nanocomposiciones basadas en PVOH se hinchan mucho menos que sus contrapartidas basadas en PVAc. Por ejemplo, las nanocomposiciones PVAc/TNW que comprenden 16,5% v/v de TNWs exhibían un grado de hinchamiento de $\sim 80\%$, mientras que las nanocomposiciones PVOH/TNW exhiben $\sim 40\%$ p/p de hinchamiento con 16% v/v de NWs.

Propiedades Mecánicas de las Nanocomposiciones Hinchadas en ACSF

Las propiedades mecánicas de las nanocomposiciones PVOH/NW hinchadas en ACSF se determinaron por DMA utilizando un montaje de pinza de sumersión, que permitía que las muestras estuvieran sumergidas en ACSF durante las medidas. Los films de PVOH puro se reblandecían sustancialmente después de sumersión en ACSF durante 1 semana y exhibían propiedades mecánicas que parecen estar correlacionadas con su comportamiento de hinchamiento. Los films de PVOH puro procesados a 150°C exhibían un cambio en E' desde $\sim 7,3$ GPa (seco) a ~ 11 MPa (hinchado en ACSF), mientras que E' para los films de PVOH puro procesados a 120°C cambian desde 7,0 GPa a ~ 1 MPa. Las nanocomposiciones PVOH/TNW hinchadas en ACSF exhiben un E' que es mayor que el de los films de PVOH puro (Fig. 5 y Fig. 10), pero considerablemente menor que el de los materiales correspondientes en estado seco. Por ejemplo, E' del material que comprende 16% v/v de TNWs disminuía desde 13,7 GPa (seco, a la temperatura ambiente) hasta ~ 160 MPa (hinchado en ACSF a 37°C). Los datos contenidos en Fig. 3 y Tabla 2 demuestran que el cambio es reversible y que la exposición a ACSF durante 1 semana y 1 mes tiene el mismo efecto. Además, los datos en Fig. 3A demuestran que la relación entre E' de las nanocomposiciones PVOH/TNW hinchadas en ACSF y el contenido de TNW está suficientemente bien descrita por el modelo de Halpin-Kardos, cuya aplicación a la modelización de las nanocomposiciones basadas en NWs ha sido publicada por ejemplo por

Shanmuganathan K. et al., *J. Mater. Chem.*, 2010, 20, 180. Los parámetros utilizados para la modelización se tomaron de Hajji, P. et al., *Polim. Compos.*, 1996, 17, 612, excepto E's de 11 mPa y 1,44 mPa para materiales procesados a 150 y 120°C. respectivamente, que se midieron por DMA. El hecho de que el modelo subestima E' sugiere que las interacciones NW-NW y quizás también NW-matriz se reducen después de hinchamiento en ACSF, pero - quizás teniendo en cuenta la abundancia de grupos hidroxilo en el polímero matriz y los NWs que pueden interaccionar con el agua - no cambiaban totalmente. La totalidad de las muestras hinchadas en ACSF exhiben una disminución importante de E' a ~ 60°C. Dado que esta temperatura es inferior a la T_g del PVOH plastificado y muy inferior a la T_m de la matriz (~ 220°C), esta transición puede estar relacionada con la disolución de la matriz.

Los films de PVOH y PVOH/CNW hinchados en ACSF, que se procesaron a 120°C y exhiben considerablemente más hinchamiento que los materiales basados en TNW contemplados anteriormente, exhiben un E' de 1-4 MPa a 37°C (Fig. 3B y 5B, Tabla 2). Debido al módulo bastante bajo, estas medidas caracterizan un error importante, y por consiguiente no es posible extraer una conclusión firme acerca del modo en que afecta la composición de la nanocomposición al módulo de los materiales hinchados en ACSF. El hecho de que el cambio mecánico inducido por ACSF era muy significativo y el hallazgo de que se observaron valores similares tanto para el PVOH puro como para las nanocomposiciones sugieren que las propiedades mecánicas de estos materiales estaban gobernadas en gran parte por la matriz de polímero hinchada, respaldando la idea de que el agua reducía eficazmente los enlaces de hidrógeno entre los NWs.

Con objeto de comprobar adicionalmente la influencia de la temperatura de procesamiento sobre el cambio mecánico, se compararon los módulos de almacenamiento por tracción (E') de nanocomposiciones con 16% v/v TNWs que se habían moldeado por compresión a 120°C y 150°C (Tabla 2). Se encontró que el E' de los films PVOH/TNW procesados a 150°C, cambiaba desde 13,7 GPa (seco, temperatura ambiente) a 164 MPa (hinchado en ACSF a 37°C), mientras que el material procesado a 120°C cambiaba desde 12,3 GPa a 60 MPa (Fig. 11). Un resultado similar se observaba para los films PVOH/CNW hinchados en ACSF, que si se procesaban a 150°C exhibían un E' de 13 MPa a 37°C, mientras que la misma composición procesada a 120°C, exhibía un E' de 2 MPa a 37°C (Fig. 12). Por consiguiente, una temperatura de procesamiento más baja no sólo influye en las propiedades mecánicas de los materiales en el estado seco, sino que reduce también considerablemente el valor de E' del estado hinchado en ACSF. Si bien los films PVOH/CNW procesados a 150°C exhiben cierto amarilleo, sus propiedades mecánicas en estado seco son en gran parte comparables a las del material procesado a 120°C, y (teniendo en cuenta su menor hinchamiento) se alcanza un módulo mayor en el estado blando, lo que sugiere que cualquier efecto que sea responsable del amarilleo, el mismo no está impactando negativamente a las características mecánicas del material. Así pues, parece ser que si se utiliza PVOH como matriz, no sólo el tipo y el contenido de NW sino también la temperatura de procesamiento puede utilizarse para adaptar el contraste mecánico de las nanocomposiciones de celulosa, mecánicamente adaptativas y basadas en NWs, sensibles al agua.

Como resumen de los resultados experimentales y la discusión expuesta anteriormente, nanocomposiciones mecánicamente adaptativas sensibles al agua, basadas en nanocomposiciones de polímero descritas en esta memoria, en particular tales composiciones que utilizan PVOH como polímero matriz y TNWs o CNWs como nanofibras, pueden ofrecer una rigidez inicial que es significativamente mayor que la de generaciones previas de tales materiales sensibles.

En particular, el uso de PVOH como polímero matriz en el cual se incorporan nanofibras tales como NWs puede producir módulos de almacenamiento por tracción de nanocomposiciones PVOH/NW que - en ambos regímenes vítreo y gomoso - en el primer estado de cambio son significativamente mayores que los de otras nanocomposiciones comparables. Parece ser que, además de interacciones NW-NW, las interacciones polímero-NW, que están promovidas por la fuerte propensión de PVOH a formar enlaces de hidrógeno, pueden ser un factor en este contexto. Otro factor es la posibilidad de controlar las características de hinchamiento de la matriz de PVOH, y con ello las propiedades de las nanocomposiciones hinchadas en agua o ACSF, por la vía de las condiciones de procesamiento.

Por tales medios, el cambio de rigidez por cambio entre los estados de cambio de las nanocomposiciones basadas en TNW por exposición a ACSF podría modificarse entre un cambio de módulo de 90 veces a 200 veces. Por ajuste fino de las condiciones de proceso puede establecerse de un cambio de módulo deseado después de exposición a un estímulo adecuado.

Aunque no son tan rígidas inicialmente en el estado seco comparadas con PVOH/TNW, las nanocomposiciones PVOH/CNW exhiben un mayor contraste mecánico (hasta 900 veces), dado que se reblandecen más que las nanocomposiciones basadas en TNW. Este efecto está relacionado posiblemente con el menor poder reforzante de los CNWs. A pesar del hecho de que la descomposición de los materiales que contienen CNW comienza alrededor de 150°C, las nanocomposiciones mantienen propiedades mecánicas útiles. Por tanto, podría considerarse el empleo de una temperatura de procesamiento mayor para las nanocomposiciones PVOH/CNW a fin de aumentar adicionalmente la rigidez del estado hinchado en agua.

La invención no se limita a las realizaciones arriba descritas, sino que puede llevarse a cabo también por realizaciones totalmente diferentes. En particular, pueden utilizarse otros materiales polímeros matriz tales como poliamida otros materiales polímeros matriz tales como poliamida en lugar de PVOH. Adicionalmente, pueden

emplearse nanofibras diferentes distintas de los nanotriquitos de tunicados (TNW) o nanotriquitos de algodón (CNW), por ejemplo nanotriquitos de celulosa no derivados de tunicados o algodón.

Lista de Números de Referencia

- 1 Composición
- 2 Polímero matriz
- 20 Región cristalina
- 21 Región amorfa
- 3 Nanofibras (nanotriquitos de celulosa)
- 4 Dispositivo médico de inyección
- 40 Sección tubular hueca
- 400 Orificio interior
- 41 Punta
- 42 Abertura
- 5 Piel
- α Ángulo
- E Plano de corte
- L Dirección

Tabla 1

Muestra	Contenido de NW (% v/v)	T _g (°C) ^a	T _m (°C) ^a	ΔH _m (J/g)	χ _c (%) ^b
PVOH ^c puro		71	206	43.9	27
PVOH/TNW	4	81	204	50.2	33
	8	83	196	49.7	34
	12	82	208	48.8	35
	16	82	201	44.1	34
PVOH ^d puro		68	216	49.6	31
PVOH/CNW	4	79	216	58.5	38
	8	80	213	52.4	36
	12	81	212	47.3	34
	16	82	210	40.9	31

- 5 ^a Los datos se obtuvieron del segundo barrido de calentamiento de las medidas DSC. ^b $\chi_c = \frac{\Delta H_m}{W\Delta H_0}$, donde w es la fracción en peso de la matriz de polímero en las nanocomposiciones, ΔH_m es la entalpía de fusión medida y ΔH_0 es la entalpía de PVOH 100% cristalino (161 J/g). ^c Los films se moldearon por compresión a 150°C. ^d Los films se moldearon por compresión a 120°C.

Tabla 2

Muestra	Contenido de NW (% v/v)	Nanocomposiciones secas		Nanocomposiciones hinchadas en ACSF	
		E' a 25°C (GPa)	E' a 100 °C (GPa)	E' a 37 °C después de 1 semana en ACSF (MPa)	E' a 37 °C después de 1 mes en ACSF (MPa)
PVOH ^a puro		7.3	0.84	11.1	6.9
PVOH/TNW	4	10.5	2.1	45.4	46.8
	8	11.1	3.7	78.3	85.2
	12	11.7	4.7	124	108
	16	13.7	5.4	164	173
	16 ^b	1.23	3.0	60 ^c	n.m.
PVOH ^b puro		7.0	0.7	1.4 ^c	n.m.
PVOH/CNW	4	6.8	0.5	1.5 ^c	n.m.
	8	7.7	0.8	3.6 ^c	n.m.
	12	8.3	1.0	1.6 ^c	n.m.
	16	9.0	1.4	1.9 ^c	n.m.
	16 ^a	8.4	2.1	13 ^c	n.m.

5 ^a Los films se moldearon por compresión a 150°C. ^b Los films se moldearon por compresión a 120°C. ^c Las muestras se midieron después de 1 día de inmersión en ACSF. n.m. = no medido.

Tabla 3

Tipo de NW	Matriz de polímero	E' del polímero puro a 25°C (GPa)	E' de la nanocomposición a 25 °C (GPa)	E' de la nanocomposición a T _g + 30 °C (GPa)
Tunicado	EO-EPI	0.004	0.8	n.a.
Tunicado	PBMA	0.6	3.8	1.1
Tunicado	PVAc	2.0	5.2	.7
Algodón	PVAc	2.0	4.0	.05
Tunicado	PVOH	7.3 ^a	13.7	5.4
Algodón	PVOH	7.0 ^b	9.0	1.4

^a El film de PVOH se moldeó por compresión a 150°C. ^b El film de PVOH se moldeó por compresión a 120°C.

Tabla 4

Muestra	Contenido de TNW (% v/v)	después de 1 día (% p/p)	después de 3 días (% p/p)	después de 1 semana (% p/p)	después de 1 mes (% p/p)	después de 2 meses (% p/p)
PVOH puro		35 ± 5	43 ± 4	38 ± 2	43 ± 4	45 ± 6
PVOH/TNW	4	41 ± 8	40 ± 6	48 ± 2	37 ± 8	50 ± 3
	8	45 ± 3	44 ± 7	42 ± 5	47 ± 11	48 ± 6
	12	39 ± 5	46 ± 9	37 ± 5	36 ± 5	46 ± 8
	16	34 ± 1	42 ± 3	40 ± 8	42 ± 5	41 ± 2

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico de inyección (4) para guiamiento de un líquido que tiene propiedades mecánicas cambiables, que comprende una sección tubular hueca (40) que tiene un orificio interior (400), en donde la sección tubular hueca (40) está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables de tal modo que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción (E'), en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción (E') menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y es cambiante desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo,
- 5
- 10 **caracterizado por que**
- dicho material comprende una nanocomposición de polímero (1) que comprende
- un polímero matriz (2) y
 - una red de nanopartículas, en donde la red de nanopartículas está formada por una formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas (3) que están incorporadas en el polímero matriz (2) e interactúan unas con otras y/o con el polímero matriz (2),
- 15
- en donde dichas nanopartículas (3) comprenden nanofibras, y
- en donde dicho estímulo influye en interacciones entre las nanopartículas (3) y/o entre las nanopartículas (3) y el polímero matriz (2).
2. El dispositivo médico de inyección (4) de la reivindicación 1, en donde el primer módulo de almacenamiento por tracción (E') es mayor que 3,5 GPa, preferiblemente 6 GPa, muy preferiblemente mayor que 9 GPa, y/o en donde el segundo módulo de almacenamiento por tracción (E') es menor que 1 GPa.
- 20
3. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la nanocomposición de polímero (1) puede obtenerse por aplicación de un proceso que comprende los pasos de:
- provisión del polímero matriz (2),
 - incorporación de la red de nanopartículas en el polímero matriz (2) para obtener una mixtura intermedia,
 - sometimiento de la mixtura intermedia a un paso de tratamiento térmico que implica exposición a una temperatura igual a o mayor que 100°C.
- 25
4. El dispositivo médico de inyección (4) de la reivindicación 3, en donde el paso de tratamiento térmico incluye moldeo por compresión de la nanocomposición de polímero (1) a una temperatura igual a o mayor que 100°C.
- 30
5. El dispositivo médico de inyección (4) de la reivindicación 4 ó 5,
- en el que, antes del paso de tratamiento térmico, la mixtura intermedia se somete a un paso de secado que implica exposición a una temperatura elevada de 30°C a 80°C durante un periodo de tiempo prolongado de 1 día a 10 días y/o
- 35
- en donde el paso de secado incluye
- un primer paso de secado que incluye exposición a una primera temperatura de secado de 30°C a 50°C, por ejemplo 35°C, a lo largo de un primer periodo de tiempo de 1 día a 10 días, durante por ejemplo 5 días, y un
 - segundo paso de secado que incluye exposición a una segunda temperatura de secado de 50°C a 80°C, por ejemplo 70°C, durante un segundo periodo de tiempo de 5 horas a 48 horas, por ejemplo, 24 horas.
- 40
6. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero matriz (2) comprende un polímero capaz de formar interacciones no covalentes, en particular enlaces de hidrógeno, con las nanopartículas (3).
- 45
7. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en el cual dicho polímero matriz (2) comprende al menos uno de un polímero vinílico tal como poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), poli(vinil-piridina), un copolímero de al menos uno de tales monómeros, un policondensado tal como poliamida o poliéster, un polisacárido tal como celulosa, almidón, alginatos, pectinas, hialuronano, quitina, quitosano o al menos uno de sus derivados, y/o una proteína.

8. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en el cual las nanopartículas (3) son capaces de formar interacciones no covalentes, en particular enlaces de hidrógeno, unas con otras y/o con el polímero matriz (2).

5 9. El dispositivo médico de inyección (4) de la reivindicación 9, en el cual las nanofibras (3) comprenden nanotriquitos de celulosa, preferiblemente en donde las nanofibras (3) comprenden nanotriquitos de celulosa derivados de tunicados o algodón.

10. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones 9 a 10, en el cual las nanofibras (3) comprenden una ratio de dimensiones mayor que 5, preferiblemente mayor que 10, más preferiblemente mayor que 50, y muy preferiblemente mayor que 80.

10 11. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en el cual la nanocomposición de polímero (1) comprende un contenido de 1% a 30%, preferiblemente 2% a 25%, y más preferiblemente de 3% a 20% v/v de nanopartículas (3).

15 12. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en el cual la nanocomposición de polímero (1) es cambiable desde un estado de cambio al segundo estado de cambio por un estímulo que reduce las interacciones entre las nanopartículas (3) y/o entre las nanopartículas (3) y el polímero matriz (2), y la nanocomposición de polímero (1) es cambiable desde el segundo estado de cambio al primer estado de cambio por un estímulo que aumenta las interacciones entre las nanopartículas (3) y/o entre las nanopartículas (3) y el polímero matriz (2).

20 13. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las realizaciones anteriores, en donde la nanocomposición de polímero (1) es cambiable desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por sometimiento de la nanocomposición de polímero (1) a una composición que contiene agua y/o en donde la nanocomposición de polímero (1) es cambiable por sometimiento de la nanocomposición de polímero (1) a una composición a una temperatura elevada comprendida entre 30°C y 50°C, preferiblemente 35°C a 45°C.

25 14. El dispositivo médico de inyección (4) de una de las reivindicaciones anteriores, en donde la ratio de los módulos de almacenamiento de los dos estados de cambio es mayor que 20, preferiblemente mayor que 50, más preferiblemente mayor que 100, y muy preferiblemente mayor que 500 y/o en donde la nanocomposición de polímero (3) exhibe propiedades mecánicas esencialmente isótropas y/o en donde la sección tubular hueca (40) tiene un espesor de pared entre 50 µm y 1000 µm, preferentemente entre 100 µm y 500 µm.

30 15. Un método para producir un dispositivo médico de inyección (4) que tiene propiedades mecánicas cambiables, que comprende una sección tubular hueca (40) que tiene un orificio interior (400), en donde la sección tubular hueca (40) está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables tales que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción (E'), en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción (E'), menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y es cambiable desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo,

caracterizado por que

dicho material comprende una nanocomposición de polímero que se produce por

- 40 - provisión de un polímero matriz (2) e
- incorporación de una red de nanopartículas en el polímero matriz (2), en donde la red de nanopartículas está formada por formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas (3) que se incorporan en el polímero matriz (2) e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz (2), en donde dicho estímulo influye en las interacciones entre las nanopartículas (3)
- 45 y/o entre las nanopartículas (3) y el polímero matriz (2),

en donde dichas nanopartículas (3) comprenden nanofibras.

50 16. Un método para inducir un cambio de rigidez en un dispositivo médico de inyección (4) que tiene propiedades mecánicas cambiables y que comprende una sección tubular hueca (40) que tiene un orificio interior (400), en donde la sección tubular hueca (40) está hecha al menos parcialmente de un material que exhibe propiedades mecánicas cambiables tales que el material en un primer estado de cambio comprende una primera rigidez caracterizada por un primer módulo de almacenamiento por tracción (E'), en un segundo estado de cambio comprende una segunda rigidez caracterizada por un segundo módulo de almacenamiento por tracción (E') menor que el primer módulo de almacenamiento por tracción y cambia desde el primer estado de cambio al segundo estado de cambio por exposición del material a un estímulo,

caracterizado por que

dicho material comprende una nanocomposición de polímero que comprende

- un polímero matriz (2) y
 - 5 - una red de nanopartículas, en donde la red de nanopartículas está formada por formación de una red sustancialmente tridimensional de nanopartículas (3) que están incorporadas en el polímero matriz (2) e interaccionan unas con otras y/o con el polímero matriz (2),
 - en donde dicho estímulo cambia la nanocomposición de polímero entre el primer estado de cambio y el segundo estado de cambio por influir en las interacciones entre las nanopartículas (3) y/o entre las nanopartículas (3) y el polímero matriz (2),
- 10 en donde dichas nanopartículas (3) comprenden nanofibras.

FIG 1A

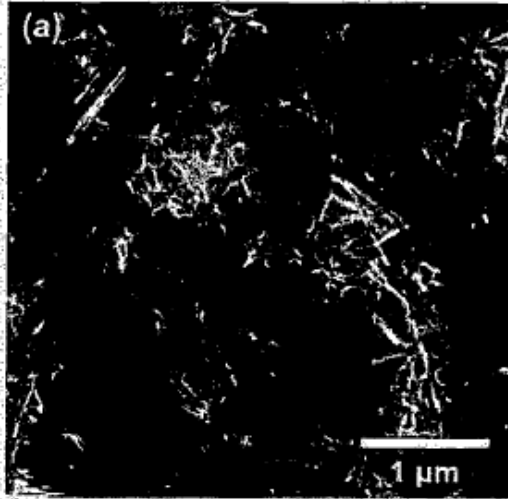


FIG 1B

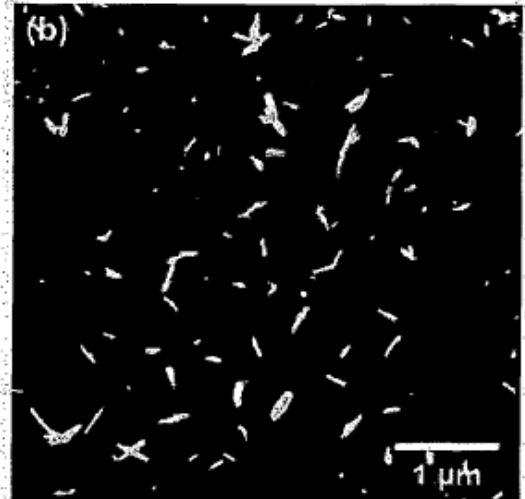


FIG 2A

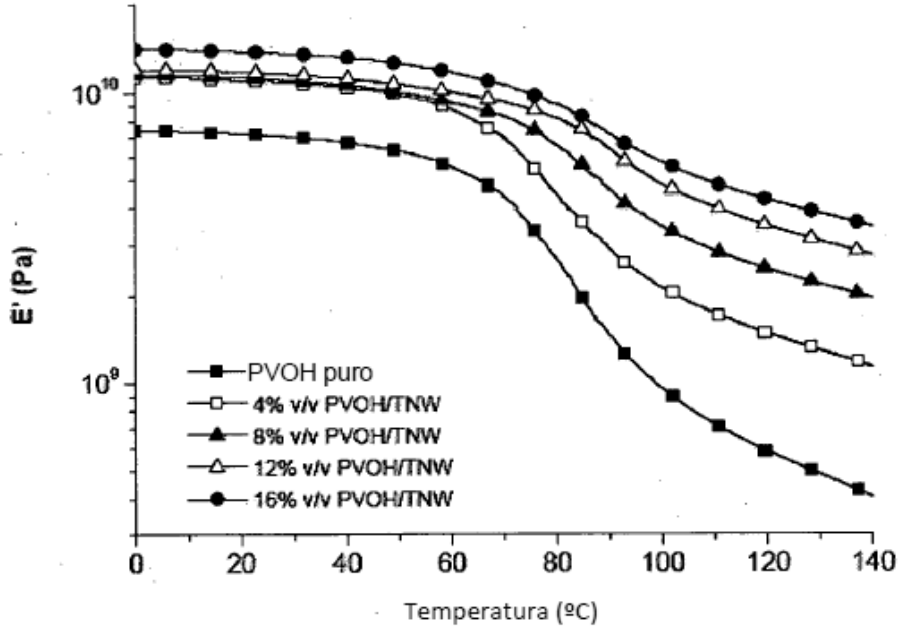


FIG 2B

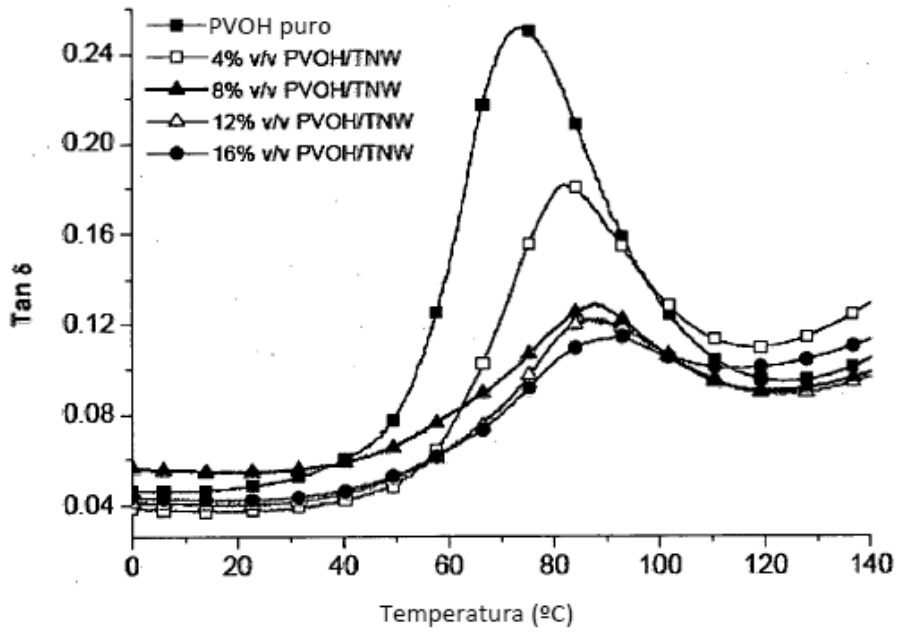


FIG 2C

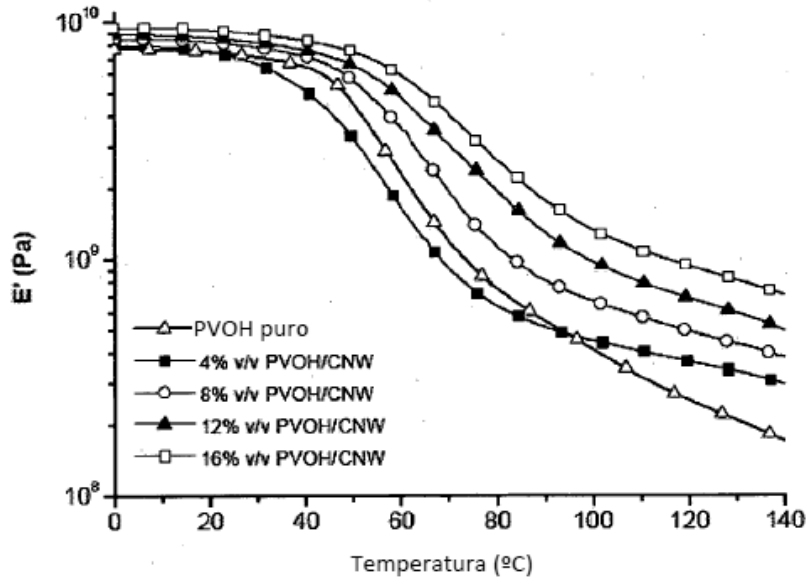


FIG 2D

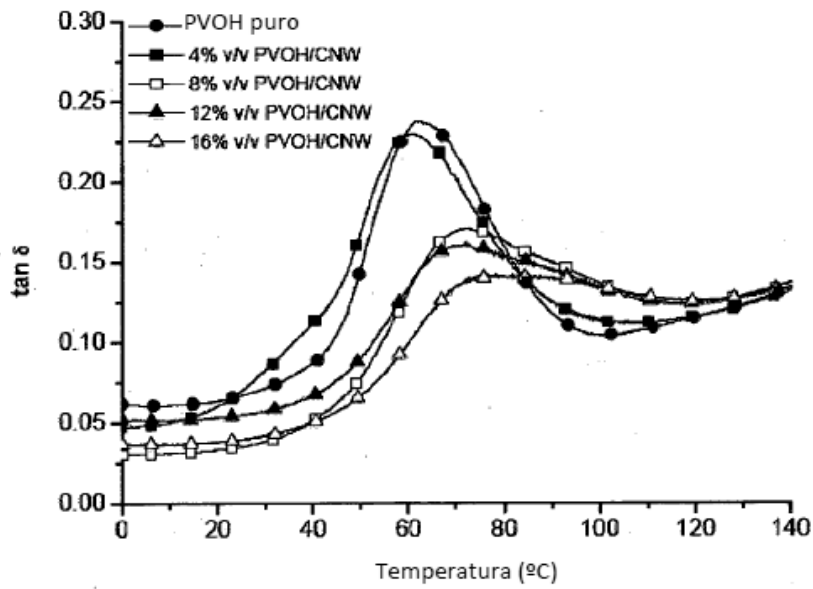


FIG 3A

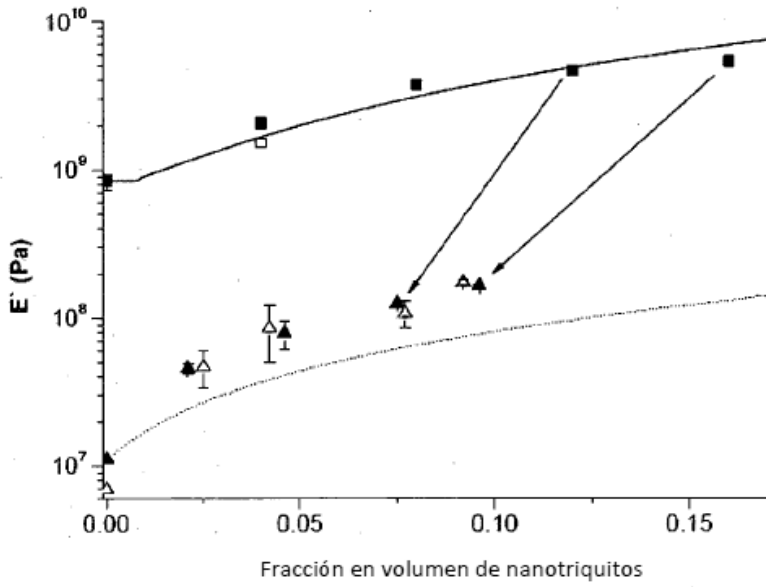


FIG 3B

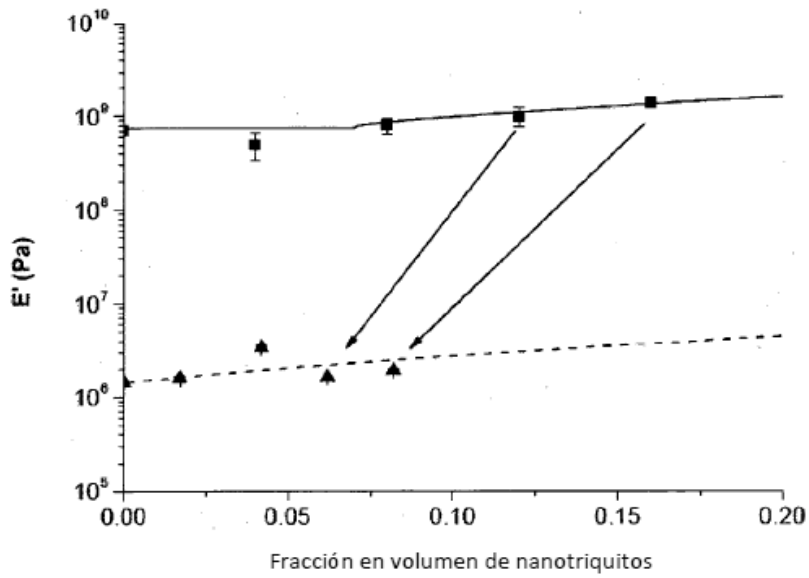


FIG 4

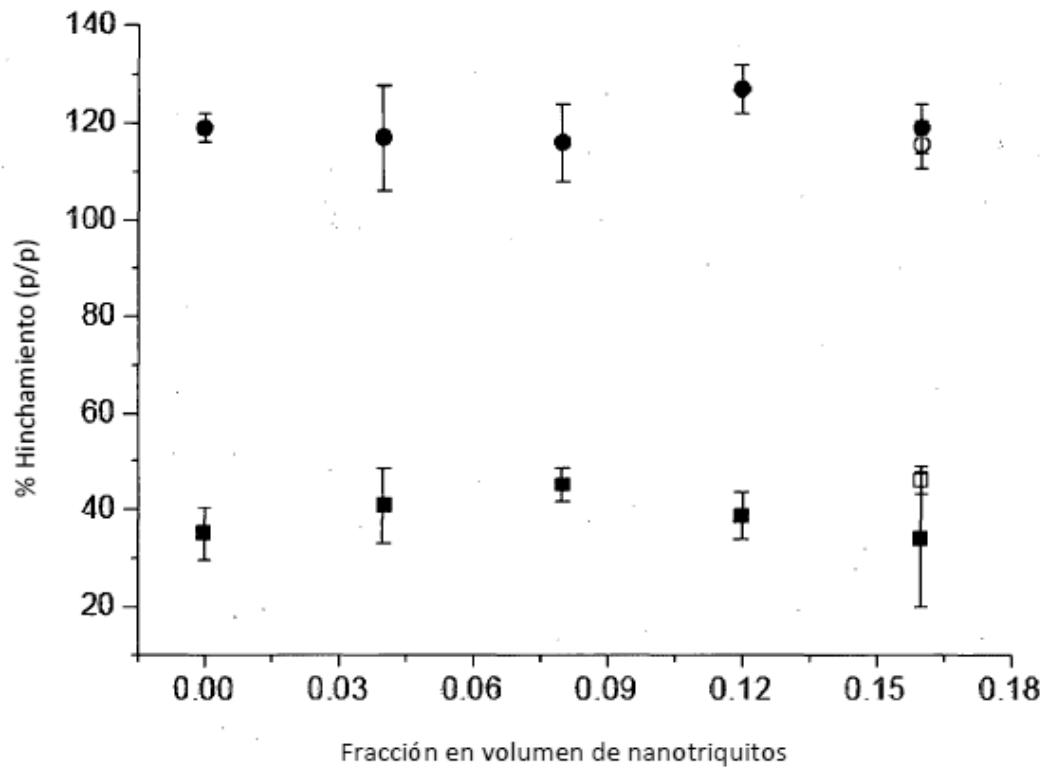


FIG 5A

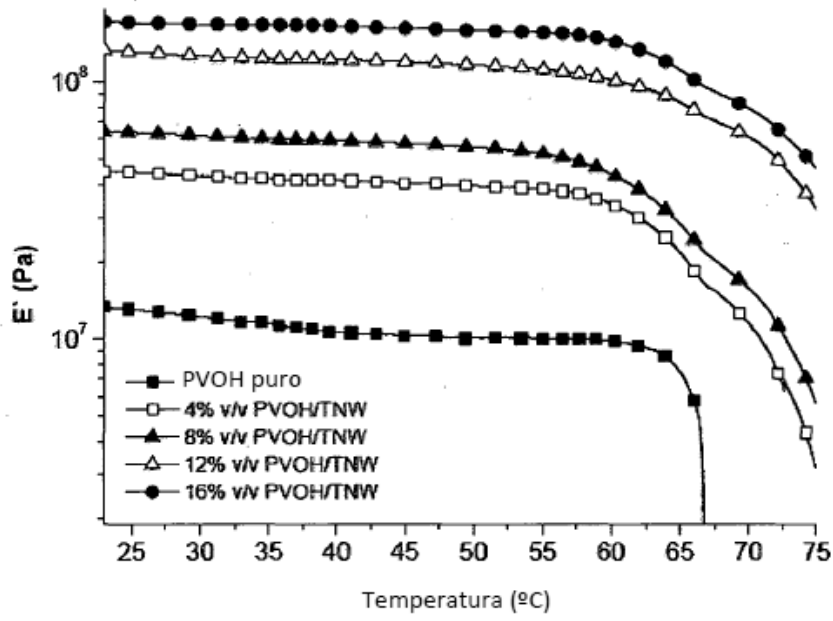


FIG 5B

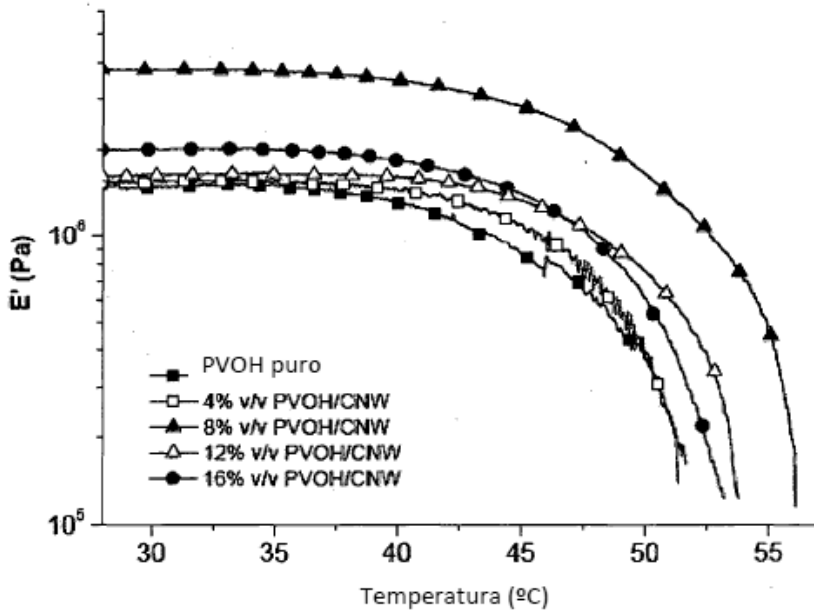


FIG 6A

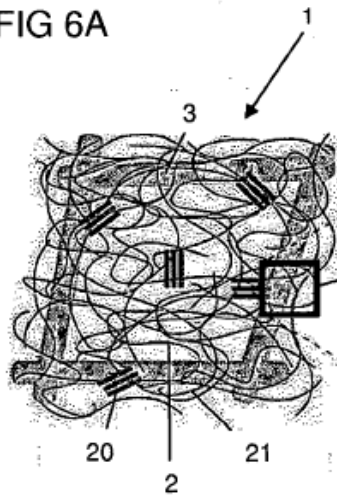


FIG 6B

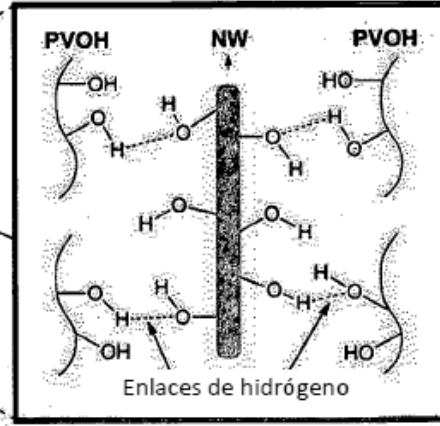


FIG 7A

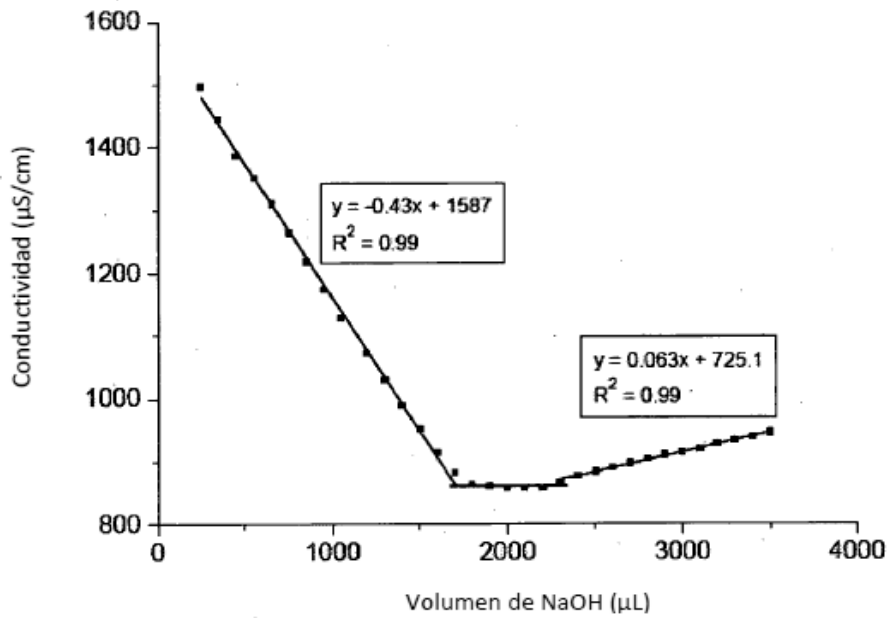


FIG 7B

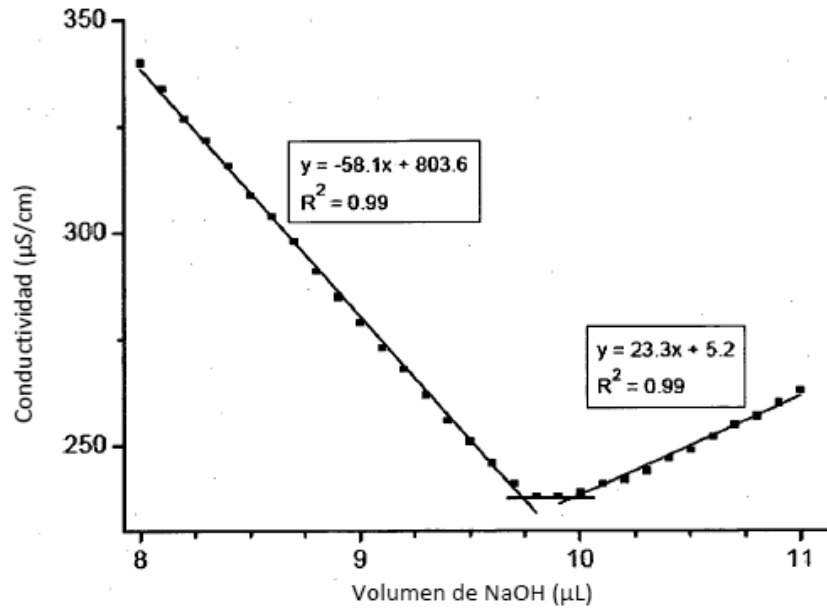


FIG 7C

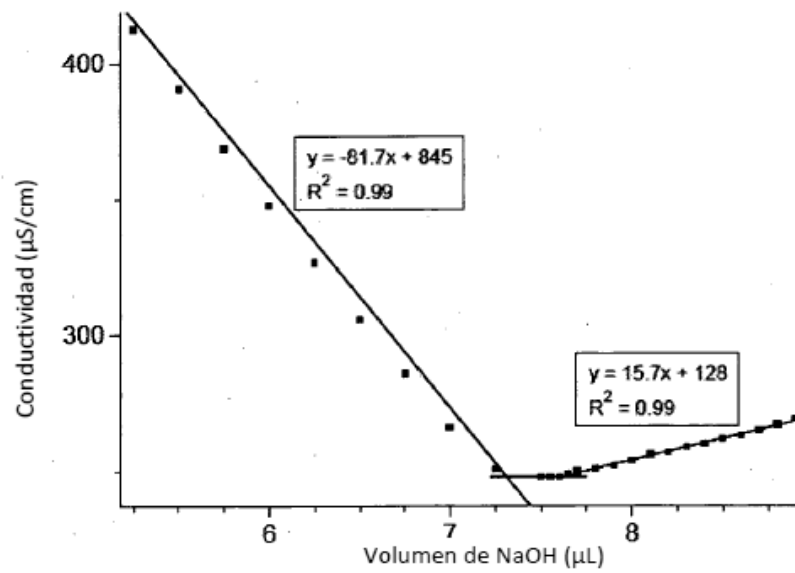


FIG 8A

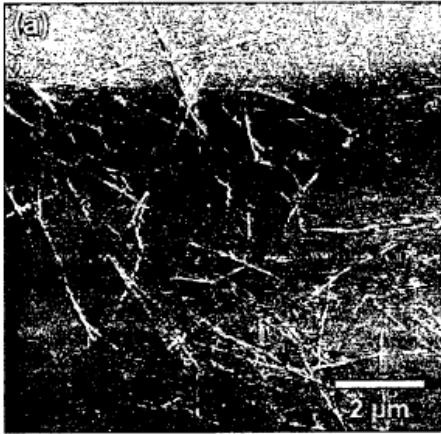


FIG 8B

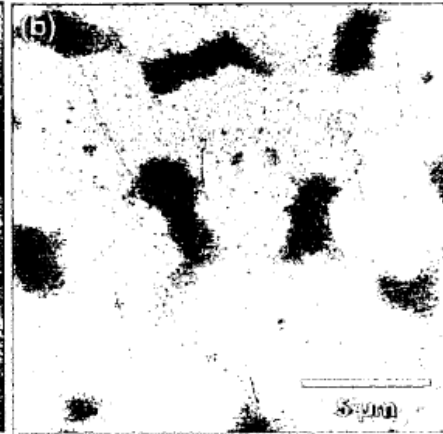


FIG 8C

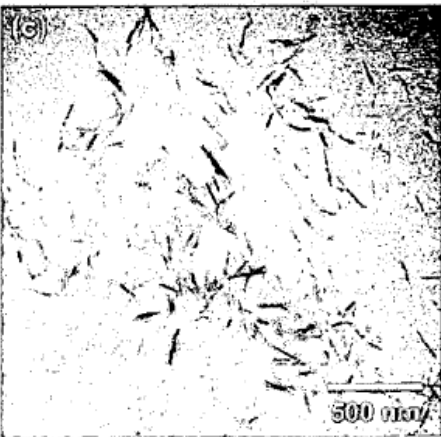


FIG 8D

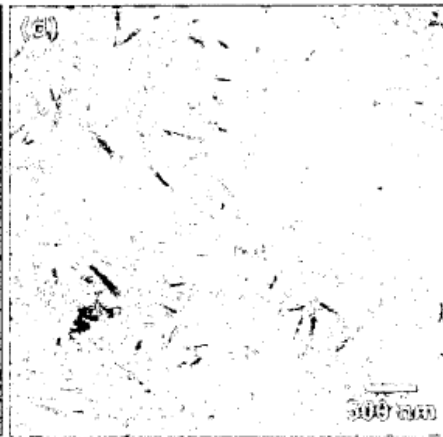


FIG 9A

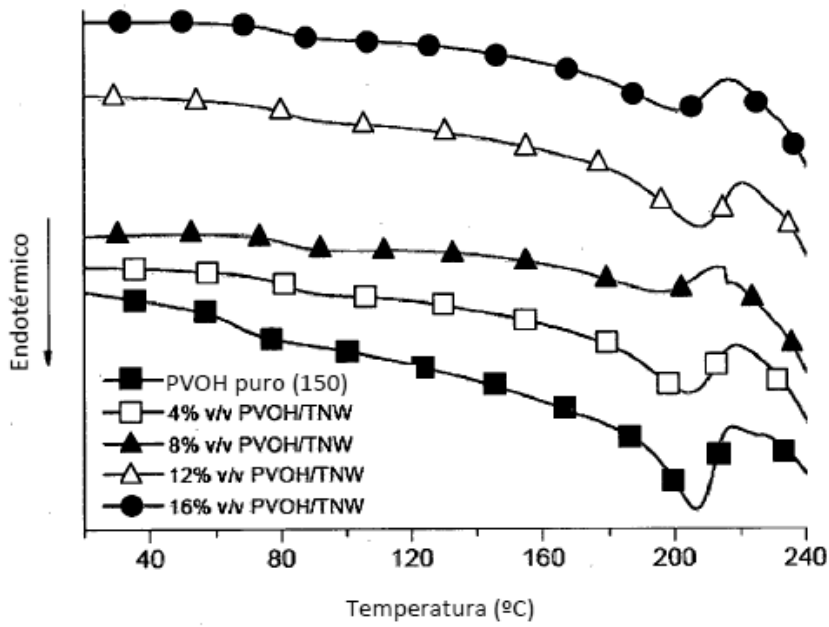


FIG 9B

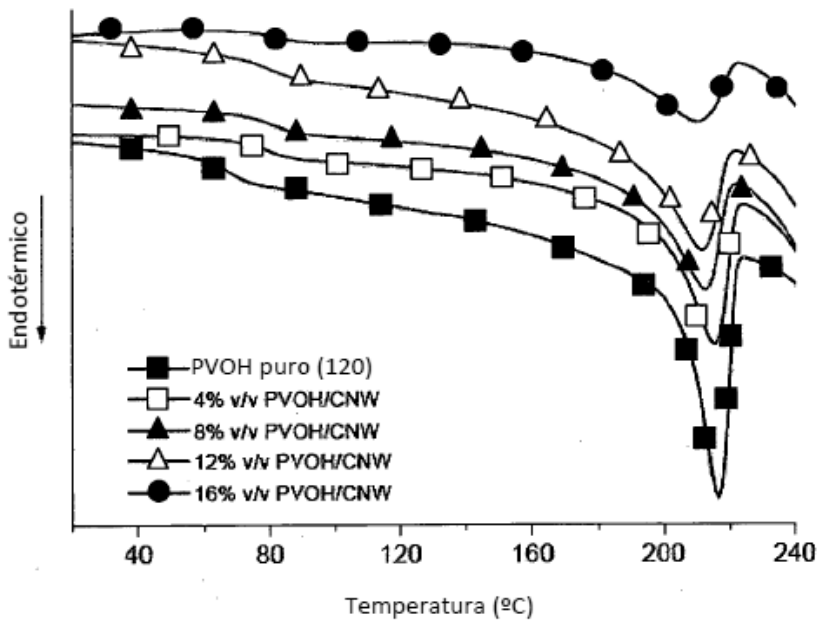


FIG 10

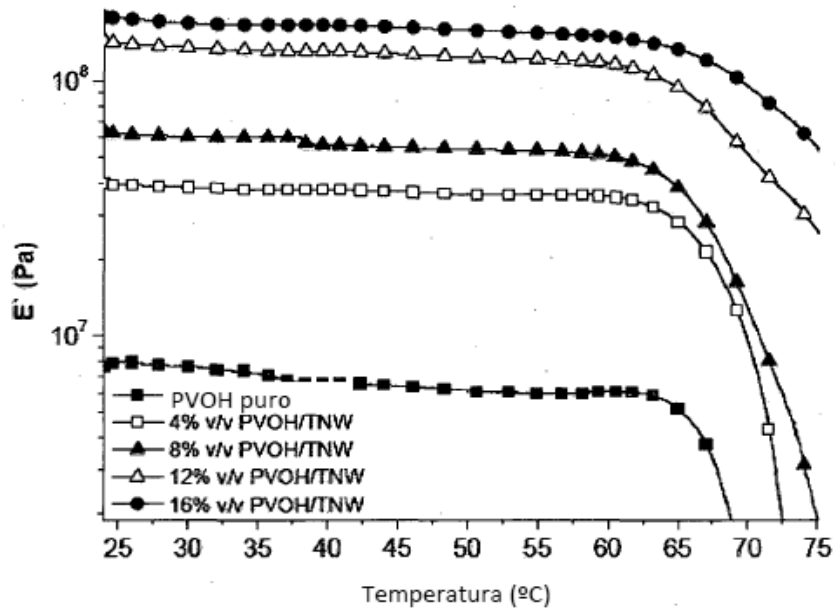


FIG 11

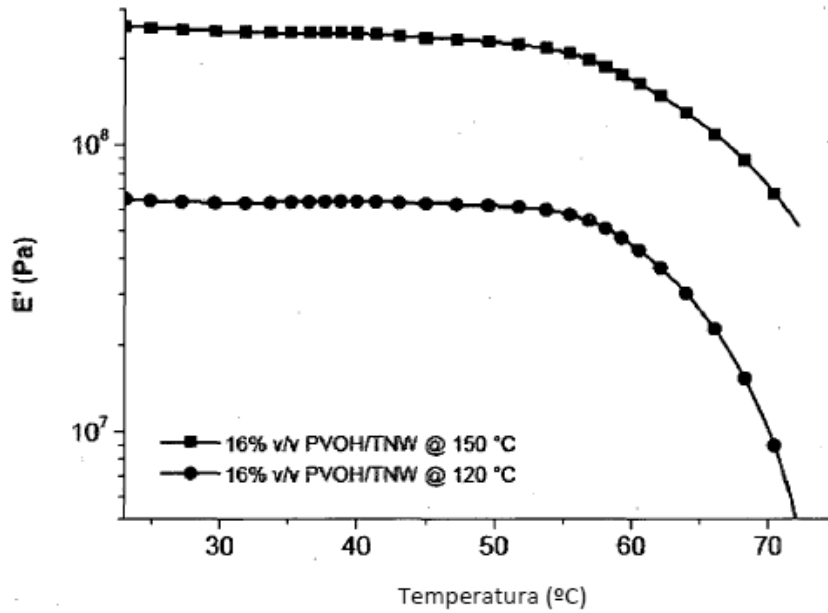


FIG 12

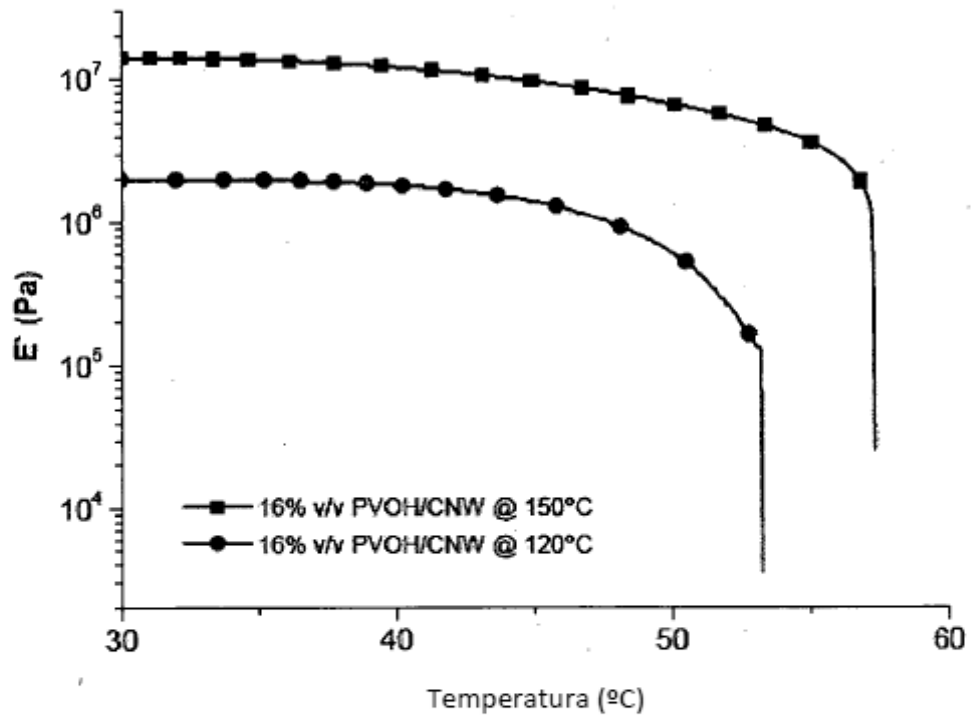


FIG 13

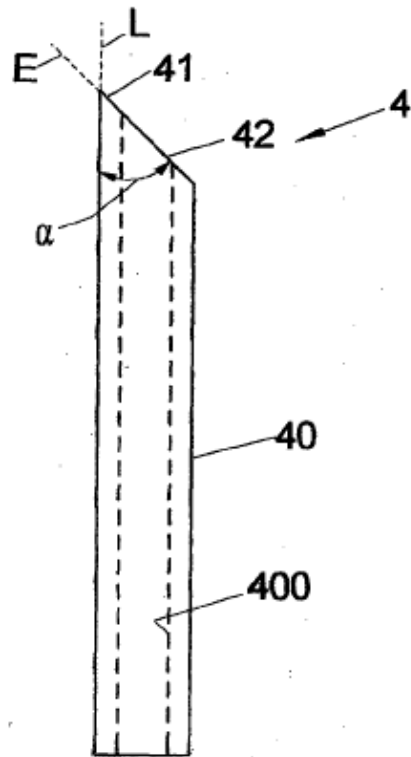


FIG 14

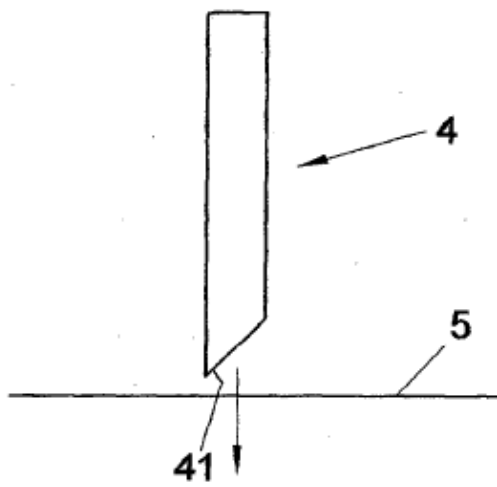


FIG 15

