

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 725**

51 Int. Cl.:

**C08F 2/44** (2006.01)

**C08F 226/10** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2016 PCT/GB2016/053751**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17115064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2016 E 16819354 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3397656**

54 Título: **Biopolímeros hidrófilos eléctricamente activos**

30 Prioridad:

**30.12.2015 GB 201523102**

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

**31.07.2020**

73 Titular/es:

**SUPERDIELECTRICS LTD (100.0%)  
Tan House 15 South End, Bassingbourn  
Royston, Hertfordshire SG8 5NJ, GB**

72 Inventor/es:

**HIGHGATE, DONALD JAMES**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 776 725 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Biopolímeros hidrófilos eléctricamente activos

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a polímeros hidrófilos electrónicamente activos y a su producción.

**5 Antecedentes de la invención**

Los dispositivos biomédicos electroquímicos, tales como interfaces entre tejido nervioso y sistemas electrónicos en dispositivos protésicos, dependen de la transmisión y el control de iones y electrones. Como tales, en el contexto de las aplicaciones biomédicas, es deseable poder controlar por separado las propiedades de materiales iónicamente conductores y materiales electrónicamente conductores.

10 Los polímeros iónicamente conductores (del inglés "Ionic Conducting Polymers", ICP) son materiales en los que el proceso de conducción depende principalmente de la transferencia de iones. Los ICP sólidos convencionales están representados por Nafion®, un conductor catiónico (protón) basado en fluorocarbono que se ha convertido en el material habitual de la industria para la producción de pilas de combustible de polímero sólido y electrolizadores.

15 Los polímeros electrónicamente conductores (del inglés "Electronic Conducting Polymers", ECP) son bien conocidos, y se sobrentiende que hacen referencia a materiales en los que el proceso de conducción depende principalmente de la transferencia de electrones. Los ECP incluyen poliacetileno que ha obtenido conductividades eléctricas de  $10^7$  S/m que se acercan a la de los metales comunes, mientras que los materiales comerciales suministrados como dispersiones en agua, por ejemplo, polietilendioxitiofeno: poliestirensulfonato (PEDOT: PSS, disponible comercialmente como Clevios 500®), tienen una conductividad de  $3 \times 10^4$  S/m y superan la conductividad del grafito usado corrientemente como conductor en pilas de combustible. Aunque estos materiales tienen propiedades electrónicamente conductoras beneficiosas, no se han demostrado sus calidades de aceptabilidad biológica, por lo que tienen una aplicabilidad limitada en el campo biomédico.

25 El documento GB2479449 describe un material de membrana que comprende un polímero electrónicamente conductor (ECP) y un polímero iónicamente conductor (ICP) con una región interpenetrante en su unión. El material de membrana consiste en una región de un polímero electrónicamente conductor y una región de un polímero hidrófilo iónicamente conductor. El material es principalmente electrónicamente conductor solo en la región del polímero electrónicamente conductor, y todo el carácter hidrófilo está limitado principalmente a la región hidrófila del polímero conductora de iones. También en la técnica anterior, el documento US 4 668 506, que se refiere a una forma de dosificación de hidrogel polimérico de liberación sostenida, el documento US 2009/232871, que se refiere a polímeros biocompatibles, y Guimard *et al.* "Conducting polymers in biomedical engineering" (Progress in Polymer Science, vol 32, n.º 8-9, páginas 876-921) que se refiere a polímeros conductores con aplicaciones biomédicas.

**30 Compendio de la invención**

35 Se ha encontrado que la polimerización de una solución de comonomero que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación da como resultado la producción de un nuevo copolímero hidrófilo electrónicamente activo. Este material es homogéneo e isotrópico en sus propiedades conductoras y en sus propiedades en agua. Toda su estructura es hidrófila y electrónicamente conductora. Los materiales copoliméricos resultantes son adecuados para aplicaciones biomédicas gracias a su aceptabilidad biológica, propiedades hidrófilas, flexibilidad y resistencia a la degradación química.

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para formar un copolímero hidrófilo electrónicamente activo que comprende las etapas de:

proporcionar una solución de comonomero que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación; y

polimerizar la solución de comonomero;

45 donde el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de etilo, vinilpirrolidona, metil éster del ácido propenoico, ftalato de monometacrililoioxietilo, metacrilato de sulfatoetil amonio, poli(alcohol vinílico) o una combinación de los mismos; y

donde el al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de metacrilato de metilo, metacrilato de alilo, acrilonitrilo, metacriloxipropil-tris(trimetilsiloxi)silano, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, o una combinación de los mismos.

50 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un copolímero hidrófilo electrónicamente activo isotrópico y homogéneo, obtenible por el proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una solución de comonomero, como se ha definido antes, que comprende, al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido,

y al menos un agente de reticulación.

Aspectos adicionales se definen en las reivindicaciones independientes e incluyen una diversidad de dispositivos médicos biocompatibles. Uno de tales dispositivos médicos biocompatibles es uno que comprende un supercondensador. Como resultado de sus propiedades electrónicas mejoradas, los copolímeros descritos en el presente documento pueden usarse como componente electrolítico en el sistema del supercondensador. Cuando los copolímeros descritos en el presente documento se usan en este contexto, el supercondensador resultante obtiene valores de capacitancia particularmente altos, que permiten un rendimiento mejorado del dispositivo médico en cuestión. Además, como resultado de las propiedades mecánicas de los copolímeros descritos en el presente documento, el supercondensador resultante no requiere un separador adicional.

## 10 Descripción de las formas de realización preferidas

Tal como se usa en el presente documento, el término “monómero” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un compuesto molecular que puede unirse químicamente a otro monómero para formar un polímero.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “solución de comonómero”, adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a una solución de monómeros miscibles que, cuando se polimeriza, forma un copolímero.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de reticulación” se refiere a un compuesto molecular que puede formar enlaces químicos entre cadenas de polímeros e incluye compuestos tales como metilbisacrilamida, N-(1-hidroxi-2,2-dimetoxietil)acrilamida, metacrilato de alilo y dimetacrilato de etilenglicol. Se prefieren metacrilato de alilo y dimetacrilato de etilenglicol. El agente de reticulación puede ser hidrófobo o hidrófilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “iniciador de polimerización” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un agente que puede iniciar el proceso de polimerización química, por ejemplo, polimerización por radicales libres. Son ejemplos de tales iniciadores azobisisobutironitrilo (AIBN) e hidroxil-2-metilproifenona. Azobisisobutironitrilo (AIBN) tiene utilidad cuando la polimerización se da por medios térmicos y, para su uso con polimerización por UV es adecuada 2-hidroxi-2-metilproifenona.

Tal como se usa en el presente documento, el término “solución intermedia” se refiere a una solución a la que se añaden otros componentes. Por ejemplo, en el contexto de formar la solución de comonómero, el término “solución intermedia” se refiere a una solución que incluye algunos, aunque no todos los componentes de la solución completa de comonómero.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “copolímero” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un polímero cuyas cadenas de polímero comprenden dos o más tipos diferentes de monómeros.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “propiedades en agua” cuando se usa en relación con un material polimérico, se refiere a propiedades y comportamiento de tal material polimérico en relación con agua y otros entornos acuosos, tales como solución salina, es decir, su carácter hidrófilo y estabilidad en un entorno acuoso.

Tal como se usa en el presente documento, el término “homogéneo”, cuando se usa en relación con un material polimérico, se refiere a un material polimérico cuyas propiedades físicas (por ejemplo, propiedades conductoras y propiedades en agua) son sustancialmente uniformes en toda su estructura, es decir, están en una única “fase”.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “isotrópico”, cuando se usa en relación con un material polimérico, se refiere a un material polimérico cuyas propiedades son las mismas en todas las orientaciones.

Tal como se usa en el presente documento, el término “homogéneo” cuando se usa en relación con una solución de comonómero, se refiere a una solución de comonómero que comprende monómeros miscibles que están uniformemente mezclados.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “polímero hidrófilo” se refiere a un polímero que se disuelve en agua cuando no está reticulado y absorbe agua y se hincha hasta formar un sólido elástico estable cuando está reticulado.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “monómero hidrófilo” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un monómero con afinidad por moléculas de agua. El término “monómero hidrófobo” también adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un monómero que repele moléculas de agua.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aminoácido” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a un compuesto orgánico con grupos funcionales amino y ácido carboxílico, y una cadena lateral que es específica para cada aminoácido. El término abarca los aminoácidos “naturales” tradicionales, aunque también cualquier compuesto con una cadena principal formada por aminoácidos (es decir, con cualquier cadena lateral).

Tal como se usa en el presente documento, el término “eléctricamente activo” adopta su definición habitual en la técnica y así, puede abarcar tanto materiales electrónicamente activos como iónicamente activos.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “material electrónicamente activo” adopta su definición habitual en la técnica, y se refiere a un material en el que el proceso de conducción depende principalmente de la transferencia de electrones, o en el que se produce un electrón como producto de salida en una interfaz.

Tal como se usa en el presente documento, el término “material iónicamente activo” adopta su definición habitual en la técnica y se refiere a un material en el que el proceso de conducción depende principalmente de la transferencia de iones.

10 Tal como se usa en el presente documento, los términos “biocompatible” y “bioaceptable” se usan indistintamente en toda la memoria, y adoptan su definición habitual en la técnica, es decir, la capacidad de un material particular de estar en contacto con un sistema vivo sin producir un efecto adverso.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “electrolito líquido” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a una solución de cationes (tales como potasio, sodio, calcio y magnesio) y aniones (tales como cloruro, carbonato y fosfato) disueltos un solvente, tal como agua, acetonitrilo, carbonato de propileno o tetrahidrofurano. Tal como se usa en el presente documento, el término “electrolito acuoso” adopta su definición habitual en la técnica y, de este modo, se refiere a una solución acuosa que contiene cationes (tales como potasio, sodio, calcio y magnesio) y aniones (tales como cloruro, carbonato y fosfato).

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para formar un copolímero hidrófilo electrónicamente activo que comprende las etapas de:

20 proporcionar una solución de comonomero que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación, y

polimerizar la solución de comonomero;

25 donde el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de etilo, vinilpirrolidona, metil éster del ácido propenoico, ftalato de monometacrililoioxietilo, metacrilato de sulfatoetil amonio, poli(alcohol vinílico) o una combinación de los mismos; y

donde el al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de metacrilato de metilo, metacrilato de alilo, acrilonitrilo, metacriloxipropil-tris(trimetilsiloxi)silano, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, o una combinación de los mismos.

30 Preferiblemente, el al menos un aminoácido está seleccionado de fenilalanina, triptófano, histidina, tirosina y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), o una combinación de los mismos. Se encontró que el uso de estos aminoácidos tiene como resultado un polímero hidrófilo con propiedades electrónicas particularmente buenas. Sin pretender quedar limitado por la teoría, se cree que la conjugación de electrones en el sistema aromático o las parejas solas de electrones deslocalizados modifica favorablemente las propiedades electrónicas del material polimérico. Preferiblemente, la solución de comonomero comprende un aminoácido o dos aminoácidos diferentes.

35 Preferiblemente, el aminoácido está seleccionado de un aminoácido natural. Más preferiblemente, el aminoácido está seleccionado de un aminoácido (preferiblemente un aminoácido natural) que comprende, en su cadena lateral, un grupo aromático. Más preferiblemente, el al menos un aminoácido está seleccionado de fenilalanina, triptófano, histidina y tirosina o una combinación de los mismos. Aún más preferiblemente, el al menos un aminoácido está seleccionado de fenilalanina y triptófano, o una combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la solución de comonomero comprende fenilalanina y triptófano.

40 En una forma de realización preferida, el aminoácido se añade en forma de un sólido a los componentes existentes de la solución de comonomero. El aminoácido sólido puede estar en forma de polvo.

45 El al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo (por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo), acrilato de etilo, vinilpirrolidona (por ejemplo, n-vinil-2-pirrolidona), metil éster del ácido propenoico (por ejemplo, 2-metil éster del ácido propenoico), ftalato de monometacrililoioxietilo, poli(alcohol vinílico), metacrilato de sulfatoetil amonio o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la solución de comonomero comprende un monómero hidrófilo.

Preferiblemente, el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de vinil-2-pirrolidona y metacrilato de 2-hidroxietilo, o una combinación de los mismos. Más preferiblemente, el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de 1-vinil-2-pirrolidona (VP) y metacrilato de 2-hidroxietilo, o una combinación de los mismos.

50 El al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de metacrilato de metilo, acrilonitrilo, metacriloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, metacrilato de alilo o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la solución de comonomero comprende un monómero hidrófobo.

Preferiblemente, el al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de acrilonitrilo y metacrilato de metilo, o una combinación de los mismos.

Preferiblemente, el al menos un agente de reticulación está seleccionado de metacrilato de alilo o dimetacrilato de etilenglicol. Preferiblemente, la solución de comonómero comprende un monómero hidrófilo.

5 De las definiciones anteriores se apreciará que los términos usados antes no son necesariamente mutuamente excluyentes. Por ejemplo, los términos "monómero hidrófobo" y "agente de reticulación" no son necesariamente mutuamente excluyentes. En la presente invención, el monómero hidrófobo y el agente de reticulación pueden ser el mismo o diferentes.

10 En determinadas formas de realización, el monómero hidrófobo puede ser el mismo que el agente de reticulación. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, tanto el agente de reticulación como el monómero hidrófobo pueden ser metacrilato de alilo.

15 En algunas formas de realización, el monómero hidrófilo y/o el monómero hidrófobo son no reticulantes. Entre los términos "monómero hidrófobo no reticulante", "monómero hidrófilo no reticulante" y "agente de reticulación" no hay superposición. En estas formas de realización, el agente de reticulación, el monómero hidrófobo y los monómeros hidrófilos son especies químicas diferentes.

Preferiblemente, la etapa de polimerización se lleva a cabo por radiación térmica, UV o gamma.

Más preferiblemente, la etapa de polimerización se lleva a cabo por radiación UV o gamma.

En una forma de realización preferida, la solución de comonómero comprende además un iniciador de polimerización. El iniciador de la polimerización puede ser azobisisobutironitrilo (AIBN) o 2-hidroxi-2-metilproifenona.

20 La presencia de un iniciador de polimerización es particularmente preferida cuando la polimerización se da por radiación térmica o UV. En una forma de realización, la polimerización se da por medios térmicos y el iniciador es azobisisobutironitrilo (AIBN). En otra forma de realización, la polimerización se da por radiación UV y el iniciador es 2-hidroxi-2-metilproifenona.

25 Los componentes individuales de la solución de comonómero se incluirán en cantidades suficientes para que se mezclen de manera uniforme formando de este modo una solución homogénea. El monómero hidrófobo puede estar presente en una cantidad de 5% a 80% en peso, preferiblemente, 5% a 60% en peso, lo más preferiblemente 40-60% en peso basado en el peso total de la solución de comonómero. El monómero hidrófilo puede estar presente en una cantidad de 5% a 90% en peso, preferiblemente 5% a 80% en peso, lo más preferiblemente 40-60% en peso basado en el peso total de la solución de comonómero. El agente de reticulación puede estar presente en la solución de comonómero en una cantidad de 1% a 25% en peso, preferiblemente 2% a 15% en peso, lo más preferiblemente 2% a 10% en peso basado en el peso total de la solución de comonómero. El aminoácido puede estar presente en una cantidad de 0,05% a 30% en peso, preferiblemente 0,1% a 10% en peso, lo más preferiblemente 0,5% a 1,5% en peso basado en el peso total de la solución de comonómero.

35 La cantidad de agua en la solución de comonómero debe ser suficiente para proporcionar una solución homogénea mezclada de manera uniforme, y debe ser suficiente para disolver al menos un aminoácido, que es insoluble en los componentes monómero y agente de reticulación. La cantidad de agua en la solución de comonómero puede ser de 1% a 50% en peso, preferiblemente 5% a 50% en peso, lo más preferiblemente 5% a 15% en peso basado en el peso total de la solución del comonómero.

40 En una forma de realización preferida, el copolímero se hidrata después de la polimerización. Esta etapa de hidratación puede llevarse a cabo usando agua destilada desionizada (DD) o una solución acuosa, como solución salina. Cuando se usa solución salina para la etapa de hidratación, la solución salina tiene preferiblemente 0,002 g/cm<sup>3</sup> a 0,1 g/cm<sup>3</sup> de NaCl en agua, más preferiblemente 0,009 g/cm<sup>3</sup> de NaCl en agua. Se prefiere que esta etapa de hidratación haga que la cantidad de agua en el copolímero sea al menos 10% en peso, preferiblemente al menos 20% en peso, basado en el peso total del copolímero hidratado. Sin pretender quedar limitado por la teoría, cuando el agua está presente en esta cantidad, entonces este puede actuar como un "plastificante" y permitir que los otros componentes del copolímero tengan suficiente movilidad intermolecular de tal modo que la conformación del comonómero se autoorganice en el tiempo. Por ejemplo, esta autoorganización puede producirse en un período de aproximadamente 7-14 días. Se ha observado que, después de la elaboración y/o hidratación posterior, las propiedades eléctricas del copolímero mejoran en el tiempo.

50 La solución de comonómero puede proporcionarse y polimerizarse usando radiación UV, gamma o térmica. La radiación UV o gamma puede llevarse a cabo a temperatura y presión ambientes, mientras que la polimerización térmica puede llevarse a cabo a temperaturas de hasta 70°C.

55 La solución de comonómero puede proporcionarse mezclando los componentes de la solución en una serie de órdenes diferentes. En una forma de realización, se mezclan en primer lugar los monómeros hidrófilos e hidrófobos, y luego se añade el agua, seguido de la adición del aminoácido y el agente de reticulación. En otra forma de realización, el

aminoácido puede disolverse en agua, y la solución de aminoácido resultante añadirse a una mezcla de monómeros hidrófilos, monómeros hidrófobos y el agente de reticulación.

Preferiblemente, la solución de comonomero se proporciona:

5 mezclando el al menos un monómero hidrófobo y el al menos un monómero hidrófilo en agua para formar una solución intermedia; y

añadiendo el al menos un aminoácido y el agente de reticulación a la solución intermedia para formar la solución de comonomero;

donde el monómero hidrófobo y el agente de reticulación son especies químicas diferentes.

10 Esta es una forma de realización particularmente preferida del primer aspecto de la invención puesto que, de forma sorprendente, se encontró que mezclar los componentes poliméricos de esta forma permitió disolver hasta el doble de aminoácido en la solución de comonomero del que se disolvía de otra forma en la cantidad de agua presente en la solución de comonomero. Disolver más aminoácidos en la solución de comonomero es deseable ya que da como resultado que se incorpore más aminoácido en el polímero y, de este modo, proporciona propiedades electrónicas particularmente mejoradas. Esto se demuestra en los ejemplos.

15 Preferiblemente, la proporción, en volumen, de monómero hidrófilo y monómero hidrófobo : agua, en la solución intermedia, es de 2:1 a 10:1. Más preferiblemente, la proporción, en volumen, de monómero hidrófilo y monómero hidrófobo: agua, en la solución intermedia, es 4:1.

20 Preferiblemente, la relación, en volumen, de monómero hidrófilo : monómero hidrófobo, en la solución intermedia, es de 10:1 a 1:5. Más preferiblemente, la proporción, en volumen, de monómero hidrófilo : monómero hidrófobo, en la solución intermedia, es 1:1.

Lo más preferiblemente, la proporción, en volumen, de monómero hidrófilo : monómero hidrófobo : agua en la solución intermedia es 1:1:0,5.

25 Preferiblemente, el copolímero se hidrata después de la polimerización. Más preferiblemente, el copolímero se hidrata de una forma tal que el copolímero hidratado comprende al menos 10% en peso de agua, preferiblemente al menos 20% en peso de agua, basado en el peso total del copolímero hidratado.

Preferiblemente, el copolímero se almacena durante al menos 7 días, preferiblemente durante al menos 14 días, después de la hidratación.

En una forma de realización preferida, un proceso para formar un copolímero hidrófilo electrónicamente activo comprende las etapas de:

30 proporcionar una solución de comonomero que consiste en un monómero hidrófobo, un monómero hidrófilo, agua, un aminoácido y un agente de reticulación; y

polimerizar la solución de comonomero.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un copolímero hidrófilo electrónicamente activo isotrópico y homogéneo obtenible por el proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas con respecto al primer aspecto de la invención. Se cree que tal copolímero homogéneo es novedoso.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una solución de comonomero que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación.

Monómeros hidrófobos, monómeros hidrófilos, aminoácidos y agentes de reticulación preferidos se han definido antes.

40 Las soluciones de comonomero citadas antes dan como resultado copolímeros hidrófilos electrónicamente activos isotrópicos y homogéneos de acuerdo con la presente solicitud.

45 Los copolímeros de la invención pueden usarse en una diversidad de aplicaciones, y son particularmente útiles cuando se desea un material biocompatible. Por ejemplo, los copolímeros de la invención pueden usarse en dispositivos médicos biocompatibles, tales como interfaces de contacto nervioso, implantes cocleares y marcapasos. Las propiedades hidrófilas de los materiales de las invenciones los hacen particularmente adecuados en aplicaciones biomédicas.

50 En una forma de realización, el dispositivo médico biocompatible en cuestión incluye un supercondensador, donde los copolímeros descritos en el presente documento se usan como el componente electrolítico dentro del sistema de supercondensador. Como se apreciará por los expertos, los supercondensadores comprenden por lo general dos electrodos y un componente electrolítico situado entre ellos. El valor de capacitancia máxima obtenida por un

supercondensador puede depender de la naturaleza del electrolito, así como de la naturaleza de los electrodos. Como se apreciará por los expertos, hay varios tipos diferentes de sistemas de supercondensadores. Estos incluyen supercondensadores de doble capa, supercondensadores pseudocapacitivos y supercondensadores híbridos. Los supercondensadores de doble capa comprenden típicamente electrodos de carbono de coste comparativamente bajo. La capacitancia de los supercondensadores de doble capa es mayormente capacitancia electrostática. Sin embargo, los supercondensadores pseudocapacitivos comprenden electrodos comparativamente más costosos capaces de experimentar una reacción de oxidación-reducción (redox) junto con el electrolito. Tales electrodos activos redox pueden comprender, por ejemplo, lantano, rutenio o vanadio. La capacitancia de los supercondensadores pseudocapacitivos, por tanto, aumenta de forma significativa (o aumenta) por capacitancia electroquímica. Los supercondensadores híbridos comprenden una combinación de electrodos con diferentes características y pueden comprender, por ejemplo, un electrodo de carbono y un electrodo capaz de experimentar una reacción redox con el electrolito. La capacitancia de los supercondensadores híbridos es, por tanto, una combinación de capacitancia electrostática y capacitancia electroquímica. Convencionalmente, el componente electrolítico en los sistemas de supercondensadores anteriores es un electrolito líquido, y tales electrolitos líquidos no son típicamente aceptables biológicamente y, por tanto, no pueden usarse *in vivo* sin un riesgo significativo y sistemas de sellado extensivos.

Cuando los copolímeros descritos en el presente documento se usan en lugar de un electrolito líquido convencional de un supercondensador, el supercondensador resultante obtiene valores de capacitancia particularmente altos. Cuando los copolímeros descritos en el presente documento se usan en un supercondensador de doble capa, los valores de capacitancia obtenidos son de tres órdenes de magnitud mayores con respecto a los valores de capacitancia que se obtienen con un electrolito líquido convencional. Cuando los copolímeros descritos en el presente documento se usan en un supercondensador pseudocapacitivo, se mantienen estos altos valores de capacitancia. También se obtienen buenos valores de capacitancia en el contexto de supercondensadores híbridos. En resumen, para un sistema de supercondensador dado y con un electrodo dado, la capacidad máxima aumenta cuando se usan los copolímeros descritos en el presente documento como el componente electrolítico en un supercondensador. Además, las propiedades electrolíticas de estos copolímeros siguen siendo excelentes cuando se hidratan en solución salina de calidad médica, proporcionando de este modo dispositivos de almacenamiento eléctrico particularmente adecuados para aplicaciones médicas. Además, los copolímeros siguen siendo estables en un intervalo de voltajes comercialmente aceptable.

Además, los copolímeros descritos en el presente documento son mecánicamente estables. Como resultado de estas propiedades mecánicas mejoradas, un supercondensador que incluya los copolímeros descritos en el presente documento como el componente electrolítico no requiere un separador adicional. Habitualmente, cuando se usa un electrolito líquido en un sistema de supercondensador, es necesario que el supercondensador comprenda además un separador adicional con el fin de mantener la separación entre los dos electrodos. Cuando los copolímeros descritos en el presente documento se usan en lugar del electrolito líquido convencional, sus propiedades mecánicas y su naturaleza autoportante es tal que la separación entre los electrodos se mantiene incluso en ausencia de un separador adicional.

En otra forma de realización, los copolímeros descritos en el presente documento se usan en un sistema de detección biocompatible. Los sistemas de detección pueden incluir uno o más componentes químicos, en los que estos componentes químicos son capaces de detectar un compuesto particular. Tales sistemas de detección tienen una amplia aplicabilidad en un contexto biomédico. Ventajosamente, estos uno o más componentes químicos pueden estar dispersados en toda la estructura de los copolímeros descritos en el presente documento, y el copolímero resultante estar incluido en el sistema de detección. Los copolímeros descritos en el presente documento actúan como una matriz de soporte para los componentes químicos, donde los componentes químicos están retenidos de manera estable en la estructura del copolímero, y mantenida su capacidad de detección. Los compuestos particulares detectados por tales sistemas de detección pueden incluir glucosa. Los expertos estarán familiarizados con los componentes químicos capaces de detectar glucosa, y dichos componentes químicos pueden incluir el reactivo de Benedict (que comprende carbonato de sodio anhidro, citrato de sodio y sulfato de cobre (II) pentahidratado).

En una forma de realización adicional, los copolímeros descritos en el presente documento se usan en una célula fotovoltaica. La transparencia óptica de los copolímeros descritos en el presente documento posibilita un funcionamiento eficiente de una célula fotovoltaica.

En otra forma de realización, los copolímeros descritos en el presente documento pueden usarse para formar una unión adhesiva eléctricamente conductora, donde la unión adhesiva está ubicada entre componentes eléctricamente conductores adyacentes. Preferiblemente, los componentes eléctricamente conductores adyacentes junto con la unión adhesiva forman un apilamiento de circuitos integrados, tal como un apilamiento de chips eléctricos 2D, que pueden incluirse en dispositivos biomédicos.

La presente invención se demostrará ahora de acuerdo con los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

**Método 1 donde los aminoácidos o ácidos se disuelven en agua, añadiéndose la solución resultante a los otros comonomeros.**

5 Se formó una solución de fenilalanina en agua disolviendo 0,32 g de fenilalanina en 10 ml de agua a 50°C mientras se agitaba usando una barra de agitación magnética. (Esta fue la concentración máxima posible a la temperatura dada y estaba de acuerdo con los datos publicados que relacionan la concentración con la temperatura). Se añadió a continuación, gota a gota, un 25% en volumen (0,5 ml) de la solución acuosa a una mezcla agitada que consistía en 1 ml de acrilonitrilo y 1 ml de 1-vinil-2-pirrolidona (2 ml en total). A continuación, se añadieron a la mezcla 0,075 ml de metacrilato de alilo como agente de reticulación y 0,05 ml de 2-hidroxi-2-metilprofenona como iniciador. Esta se curó entonces bajo radiación UV durante aproximadamente 10 minutos hasta que el resultado fue un copolímero reticulado sólido. Para la polimerización térmica pueden usarse iniciadores alternativos como AIBN.

Se probó la conductividad y los resultados se muestran en la Tabla 1 (abajo) y en la Figura 1.

10 Tabla 1 AN/VP (2 ml) con 25% en vol 0,32 g/10 ml de fenilalanina, se polimerizó una muestra después de cada ciclo de calentamiento (50°C), y se volvió a probar (r) la conductividad de la muestra después de 7 días.

N.º de ciclos de calentamiento	Relación de expansión	Corriente mínima (mA)	Corriente máxima (mA)
1	1,11	0,02	0,18
2	1,09	0,01	0,08
3	1,17	0,02	0,12
4	1,25	0,01	0,20
5	1,2	0,01	0,13
Muestras probadas después de 7 días		Corriente mínima (mA)	Corriente máxima (mA)
1 (r)	-	-	-
2 (r)		0,02	0,08
3 (r)		0,01	0,46
4 (r)		0,01	0,34
5 (r)		0,02	0,37

El material se probó de dos formas:

15 (i) establecer el efecto del ciclo térmico porque en otras pruebas se demostró que se formaban cristales de aminoácidos como resultado del ciclo térmico de la mezcla de monómeros (temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 50°C) y fue necesario mostrar cualquier efecto de crecimiento cristalino sobre las propiedades eléctricas.

Considerando el cambio en la relación de expansión (que implica cambio en la absorción de agua después del ciclo térmico de la mezcla de monómeros) no fue evidente una correlación con el ciclo térmico.

20 (ii) establecer el cambio de propiedades eléctricas con el tiempo después de la elaboración. Fue claro que la corriente máxima aumentaba con el tiempo si las muestras se almacenaban a temperatura ambiente y se mantenía la hidratación. En este caso, las pruebas se interrumpieron después de 7 días cuando se midió un aumento de entre 2 y 4 veces la corriente inicial.

Ejemplo 2

25 **Método 2 donde el aminoácido o los ácidos se disuelven en una solución premezclada que consiste en los otros comonómeros y agua.**

30 Se formó una solución mezclando 1 ml de acrilonitrilo y 1 ml de 1-vinil-2-pirrolidona con 0,5 ml de agua. Se añadieron 0,02 g de fenilalanina y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó con una barra de agitación magnética. Se encontró que la cantidad de aminoácido que podía disolverse completamente en la mezcla de monómero + agua era mayor que la concentración máxima posible a la temperatura dada posible por el Método 1 y era significativamente mayor que la cantidad dada en los datos publicados.

Se añadieron a la mezcla 0,075 ml de metacrilato de alilo como el agente de reticulación y 0,05 ml de 2-hidroxi-2-metilproifenona como el iniciador. A continuación, esta se curó bajo radiación UV durante 10 minutos para producir un copolímero reticulado sólido.

- 5 Los polímeros reticulados se hidratan en agua DD hasta que se alcanza el equilibrio y las propiedades eléctricas se prueban periódicamente durante 13 días. Las muestras hidratadas se mantienen selladas de modo que la pérdida de agua es mínima y se mide la relación de expansión para determinar si es necesaria más agua para mantener el nivel de hidratación para las mediciones.

Las propiedades eléctricas se muestran en la Figura 2 y están tabuladas en la Tabla 2 (abajo). Como puede apreciarse, la corriente máxima medida aumentó en un factor de 30 veces durante el período de prueba.

- 10 Tabla 2: AN/VP + H<sub>2</sub>O con 0,02 g de fenilalanina

Número de días después de alcanzar la hidratación máxima	Relación de expansión	Corriente mínima (mA)	Corriente máxima (mA)
0	1,14	0,01	0,03
1		0,01	0,07
5		0,01	0,20
7		0,01	0,49
11		0,03	0,83
13		0,07	0,93

### Ejemplo 3

**Muestras realizadas con una mezcla de dos aminoácidos usando el método 2 donde los aminoácidos se disuelven en una solución premezclada que consiste en los otros comonomeros y agua.**

- 15 Se formó una solución mezclando 1 ml de acrilonitrilo y 1 ml de 1-vinil-2-pirrolidona con 0,5 ml de agua. Se añadieron 0,02 g de fenilalanina y 0,06 g de triptófano y la mezcla se agitó y calentó a 50°C con una barra de agitación magnética. Se añadieron a la mezcla 0,075 ml de metacrilato de alilo como el agente de reticulación y 0,05 ml de 2-hidroxi-2-metilproifenona como el iniciador. A continuación, esta se curó bajo radiación UV para producir un copolímero reticulado.
- 20 Se probó la conductividad y los resultados se muestran en la Figura 3. Las mediciones eléctricas mostraron de nuevo un aumento en la corriente máxima con el tiempo después de la hidratación.

### Ejemplos 4-5

La terminología en la tabla siguiente se aplica a los Ejemplos 4 a 5:

Acrónimo	Componente
FENILO	Fenilalanina
EDTA	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético deshidratado

- 25 En los Ejemplos 4-5 se prepararon diversos copolímeros. Los copolímeros de los Ejemplos 4-5 se presentan en la tabla siguiente, y se prepararon usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3: En los Ejemplos 4-5 se usará el término abreviado listado que figura en la columna "copolímero" de la tabla siguiente:

Copolímero	Composición
VP : FENIL : H <sub>2</sub> O	2 ml de VP, 0,02 g de fenilalanina, 1 ml de H <sub>2</sub> O, 0,15 ml de acrilonitrilo
VP: EDTA : H <sub>2</sub> O	2 ml de VP, 0,04 g de EDTA, 1 ml de H <sub>2</sub> O, 0,15 ml de acrilonitrilo

Se probaron las propiedades eléctricas de los copolímeros de los Ejemplos 4-5 en condiciones potencioestáticas, bien

en un dispositivo de electrodo cilíndrico, o bien un dispositivo de electrodo plano.

5 El dispositivo de electrodo cilíndrico comprende electrodos de trabajo y contraelectrodos que son varillas de carbono vítreo con una sección transversal de  $0,06 \text{ cm}^2$ . Las superficies de los electrodos son macroscópicamente lisas, así sus secciones transversales pueden considerarse como el área electroactiva efectiva. El electrodo de cuasi referencia consiste en un hilo de Ag insertado en la película de polímero activo.

Para evaluar la idoneidad de estos materiales para grandes áreas geométricas (más de  $5 \text{ cm}^2$ ) se usó el dispositivo de electrodo plano.

10 Todas las mediciones se registraron con un Ivium - Compactstat en condiciones y humedad ambientales. Los cambios irreversibles en la estructura del copolímero (por ejemplo, sobreoxidación) se controlaron por análisis sistemático del potencial de circuito abierto entre los electrodos de trabajo y de referencia.

#### Ejemplo 4

Se prepararon dos copolímeros VP : EDTA :  $\text{H}_2\text{O}$  usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3. El primer copolímero se hidrató seguidamente en agua doblemente destilada, y el segundo copolímero se hidrató en solución salina (0,9 g de NaCl en 100 ml de agua doblemente destilada).

15 Se prepararon dos copolímeros VP : FENIL :  $\text{H}_2\text{O}$  usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3. El primer copolímero se hidrató seguidamente en agua doblemente destilada, y el segundo copolímero se hidrató en solución salina (0,9 g de NaCl en 100 ml de agua doblemente destilada).

20 Se probaron las propiedades eléctricas de cada uno de los cuatro copolímeros anteriores, y los resultados se muestran en la Figura 4 (VP : EDTA :  $\text{H}_2\text{O}$ , hidratado en agua doblemente destilada), Figura 5 (VP : EDTA :  $\text{H}_2\text{O}$ , hidratado en solución salina), Figura 6 (VP : FENIL :  $\text{H}_2\text{O}$ , hidratado en agua doblemente destilada), y Figura 7 (VP : FENIL :  $\text{H}_2\text{O}$ , hidratado en solución salina).

25 Las Figuras 4-7 son voltamogramas cíclicos a velocidades de exploración de 50, 100, 150 y  $200 \text{ mV s}^{-1}$ . Estos valores muestran un aumento en la corriente capacitiva después de hidratación salina a una velocidad de exploración potencial dada. Estos valores indican que, después de la hidratación, hay impregnación de iones en toda la matriz de copolímero, lo que permite la formación de una doble capa electroquímica más compacta en la superficie del electrodo. Estos resultados apoyan, por tanto, la posibilidad de incorporar componentes químicos en la matriz polimérica para su uso en aplicaciones de detección.

#### Ejemplo 5

30 Se preparó un copolímero VP : FENIL :  $\text{H}_2\text{O}$  usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3. El copolímero se hidrató entonces en solución salina.

Se preparó un copolímero VP : EDTA :  $\text{H}_2\text{O}$  usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3. El copolímero se hidrató entonces en solución salina.

35 Se probaron las propiedades eléctricas de cada uno de los dos copolímeros anteriores y los resultados se muestran en la Figura 8. La Figura 8 representa las cargas obtenidas por integración de transitorios cronoamperométricos desde 1V hasta diversos potenciales negativos, como una función de la amplitud de la etapa de potencial.

La figura muestra que cada copolímero muestra un comportamiento supercapacitivo. La capacitancia de cada copolímero es del orden de  $0,005 \text{ F cm}^{-2}$ .

#### Ejemplo 6

40 Se preparó un copolímero VP : FENIL usando una metodología similar a la de los Ejemplos 1-3. El copolímero se hidrató entonces en solución salina. Se probaron las propiedades eléctricas. Los resultados se muestran en la Figura 9.

La figura 9 muestra la dependencia de la frecuencia de la capacitancia específica fenomenológica del copolímero. Los valores de capacitancia se obtuvieron examinando la espectroscopía de impedancia electroquímica en el potencial de circuito abierto. La capacitancia específica se acerca a valores próximos a  $0,004 \text{ Fg}^{-1}$ .

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para formar un copolímero hidrófilo electrónicamente activo reticulado que comprende las etapas de:  
proporcionar una solución de comonomero que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación; y
- 5 polimerizar la solución de comonomero;  
donde el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de etilo, vinilpirrolidona, metil éster del ácido propenoico, ftalato de monometacriloiloxietilo, metacrilato de sulfatoetil amonio, poli(alcohol vinílico) o una combinación de los mismos; y
- 10 donde el al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de metacrilato de metilo, metacrilato de alilo, acrilonitrilo, metacriloxipropil-tris(trimetilsiloxi)silano, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, o una combinación de los mismos.
2. Proceso según la reivindicación 1, donde el al menos un aminoácido está seleccionado de fenilalanina, triptófano, histidina, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y tirosina, o una combinación de los mismos, preferiblemente donde el al menos un aminoácido está seleccionado de fenilalanina y triptófano, o una combinación de los mismos.
- 15 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el al menos un monómero hidrófilo está seleccionado de vinilpirrolidona y metacrilato de hidroxietilo, o una combinación de los mismos.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el al menos un monómero hidrófobo está seleccionado de acrilonitrilo y metacrilato de metilo, o una combinación de los mismos.
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente de reticulación es metacrilato de alilo o dimetacrilato de etilenglicol.
- 20 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente de reticulación y el monómero hidrófobo son ambos metacrilato de alilo.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de polimerización se lleva a cabo por radiación térmica, UV o gamma, preferiblemente donde la etapa de polimerización se lleva a cabo por radiación UV o gamma.
- 25 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la solución de comonomero comprende adicionalmente un iniciador de polimerización, preferiblemente donde el iniciador de polimerización es azobisisobutironitrilo o 2-hidroxi-2-metilprofenona.
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 7-8, donde la solución de comonomero se proporciona añadiendo el aminoácido, en forma de un sólido, a al menos uno de los componentes restantes de la solución de comonomero, preferiblemente donde la solución de comonomero se proporciona:
- 30 a. mezclando el al menos un monómero hidrófobo y el al menos un monómero hidrófilo en agua para formar una solución intermedia; y  
b. añadiendo el al menos un aminoácido y el agente de reticulación a la solución intermedia para formar la solución de comonomero
- 35 donde el monómero hidrófobo y el agente de reticulación son especies químicas diferentes.
10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente la etapa de hidratar el copolímero después de la polimerización, preferiblemente donde el copolímero se almacena durante al menos 7 días después de la hidratación, o donde el copolímero se hidrata de tal manera que el copolímero hidratado comprende al menos 10% en peso de agua, basado en el peso total del copolímero hidratado.
- 40 11. Un copolímero hidrófilo electrónicamente activo isotrópico y homogéneo, obtenible por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. Una solución de comonomero según la reivindicación 1, que comprende al menos un monómero hidrófobo, al menos un monómero hidrófilo, agua, al menos un aminoácido y al menos un agente de reticulación.
- 45 13. Un dispositivo médico biocompatible, o un dispositivo de contacto nervioso biocompatible flexible, o un implante coclear, o un electrodo de marcapasos, que comprende un copolímero según la reivindicación 11.
14. Un dispositivo médico biocompatible que comprende un supercondensador, donde el supercondensador comprende dos electrodos y un copolímero según la reivindicación 11 localizado entre ellos, preferiblemente donde el dispositivo es un dispositivo de contacto nervioso, un implante coclear o un marcapasos.

15. Un sistema de detección biocompatible que comprende un copolímero según la reivindicación 11 con un componente químico dispersado en toda su estructura, donde dicho componente químico es capaz de detectar un compuesto particular.

Figura 1

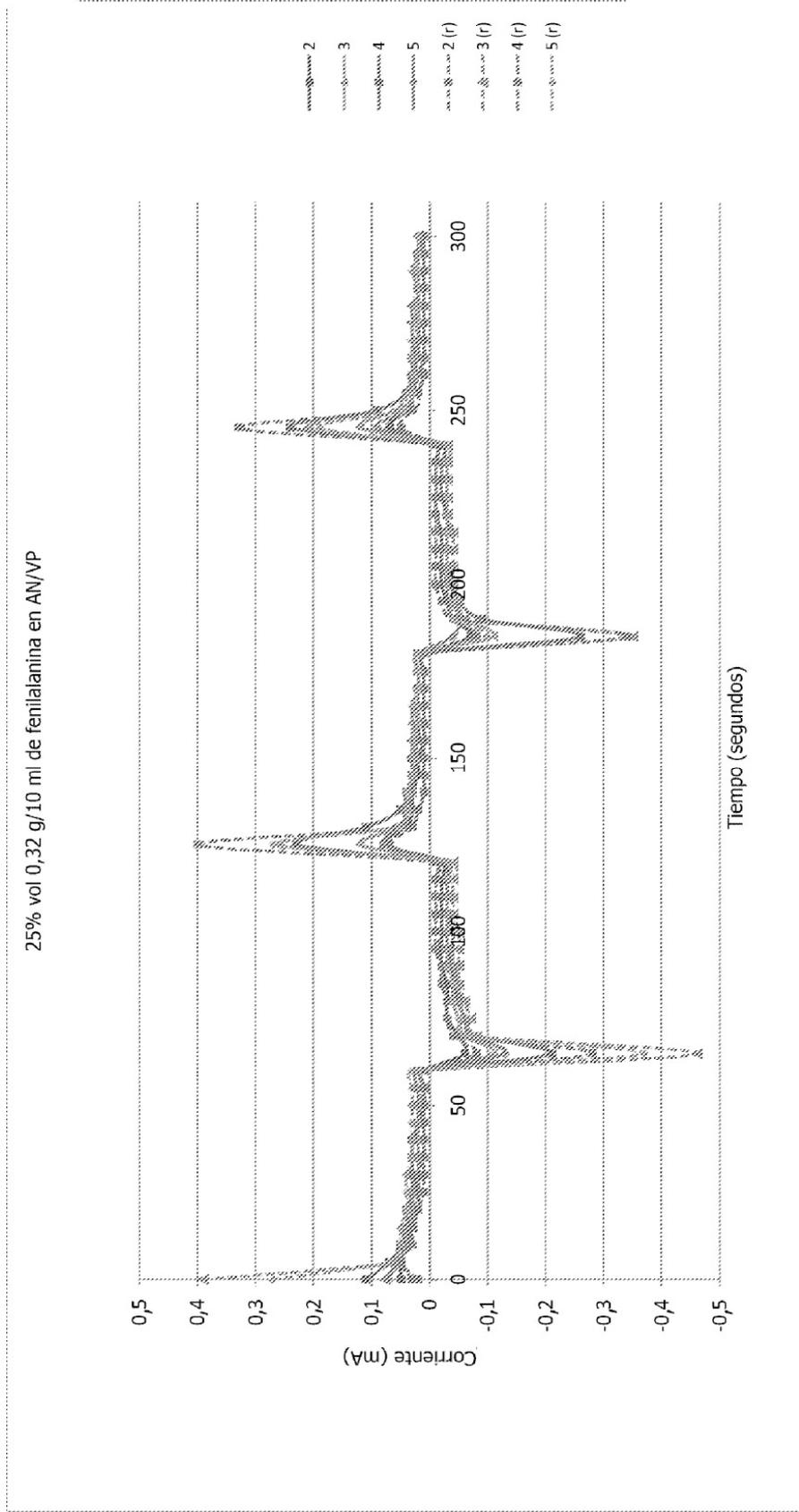


Figura 2

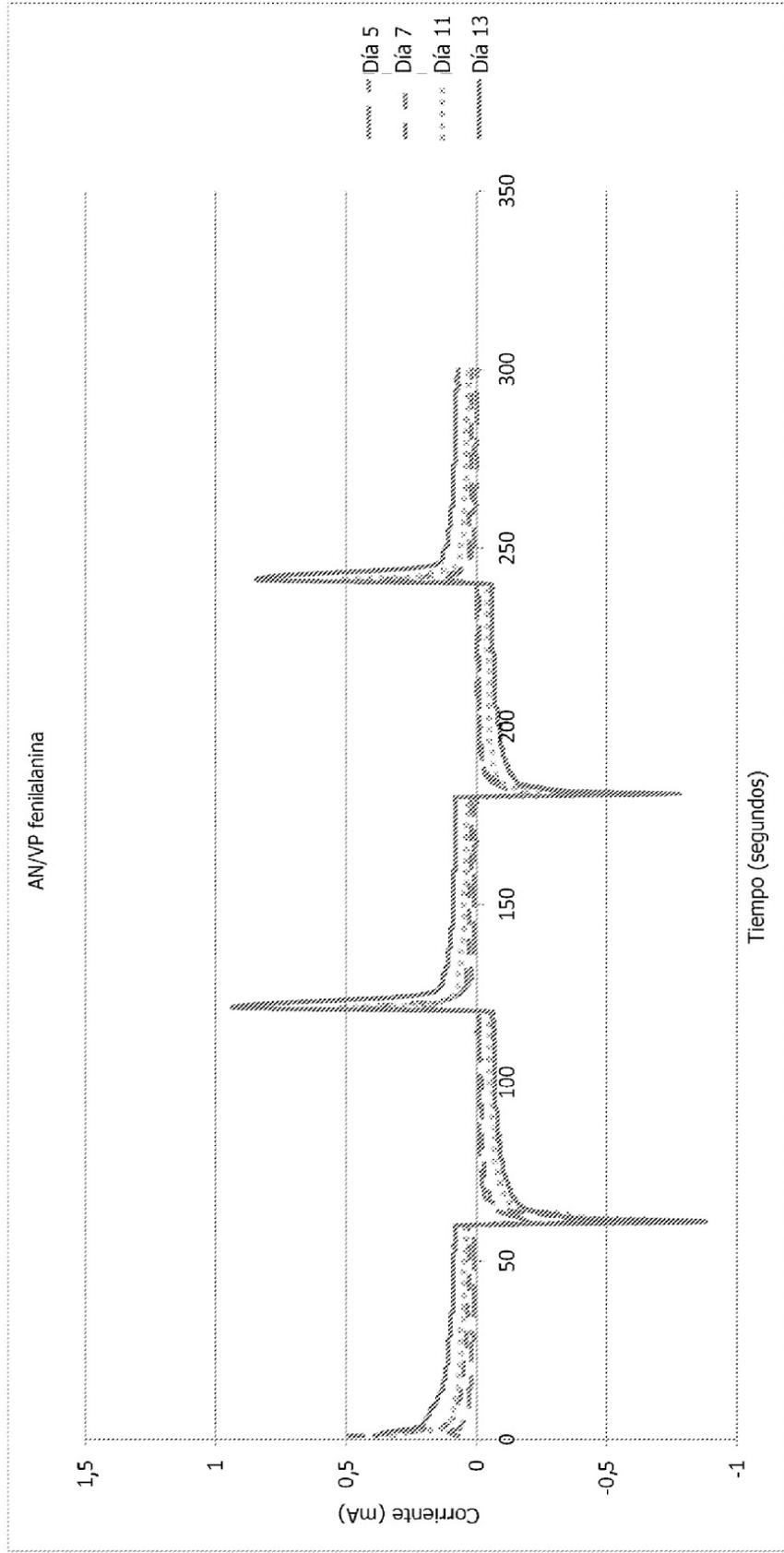
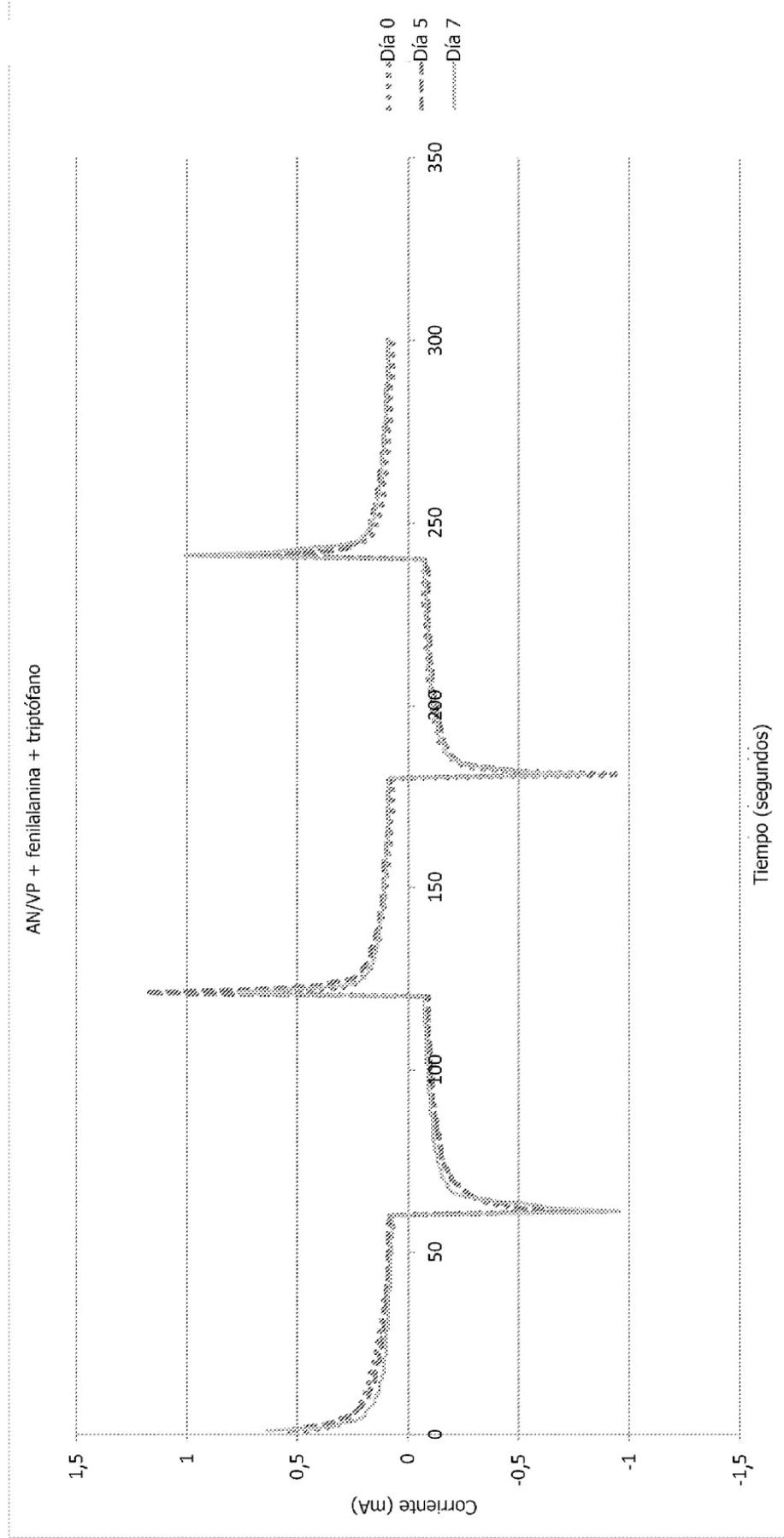


Figura 3



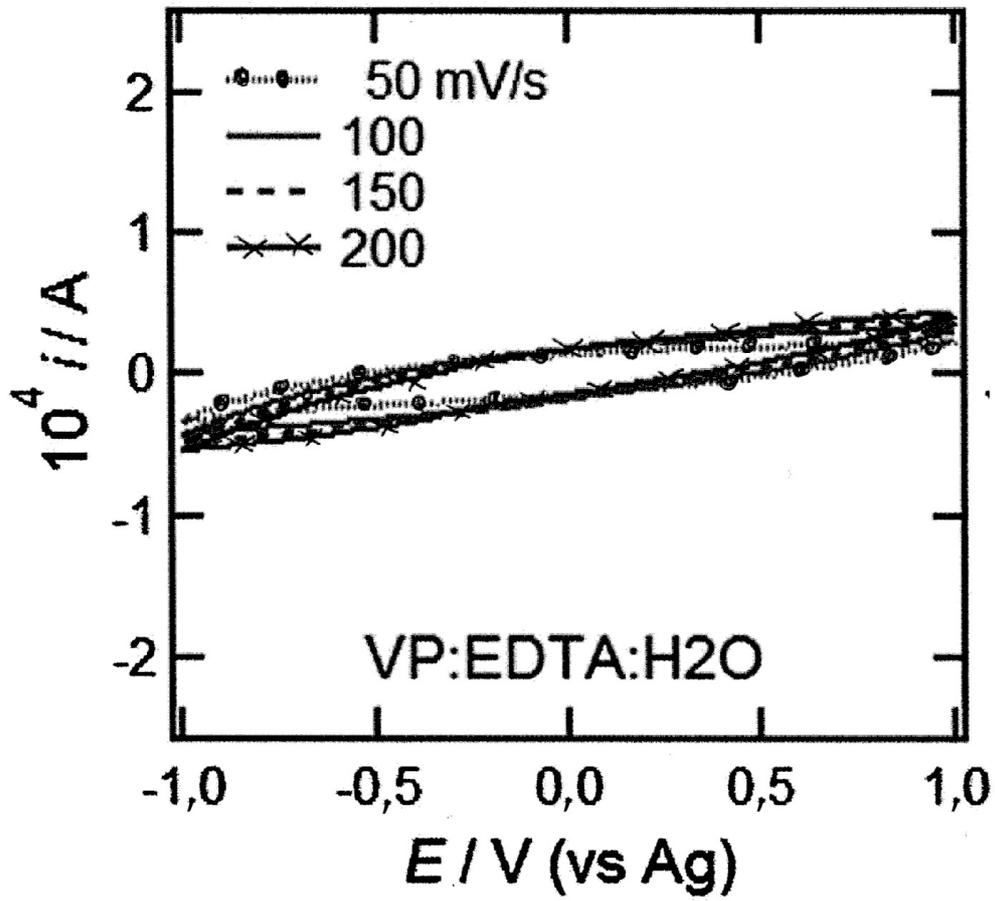


Figura 4: Voltamograma cíclico de VP:EDTA:H<sub>2</sub>O, hidratado en agua doblemente destilada a velocidades de exploración de 50, 100, 150 y 200 mV s<sup>-1</sup>

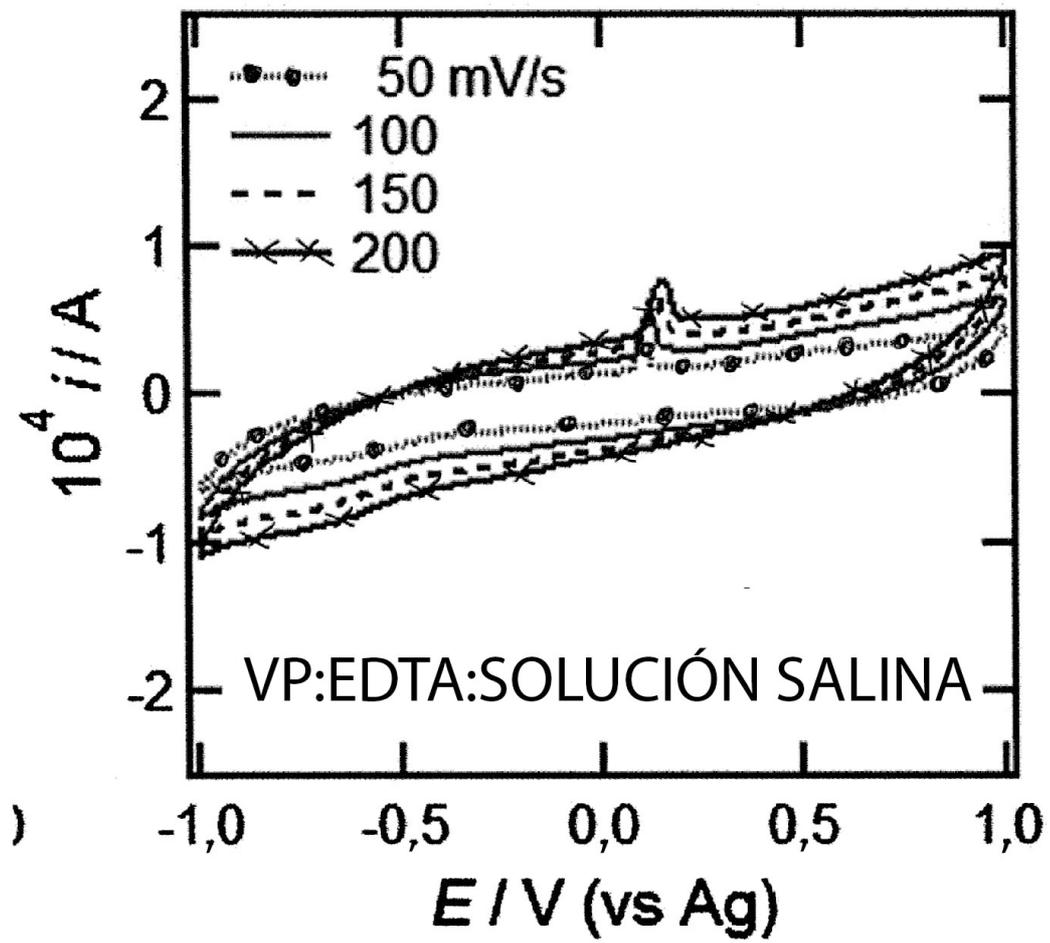


Figura 5: Voltamograma cíclico de VP:EDTA:H<sub>2</sub>O, hidratado en solución salina a velocidades de exploración de 50, 100, 150 y 200 mV s<sup>-1</sup>

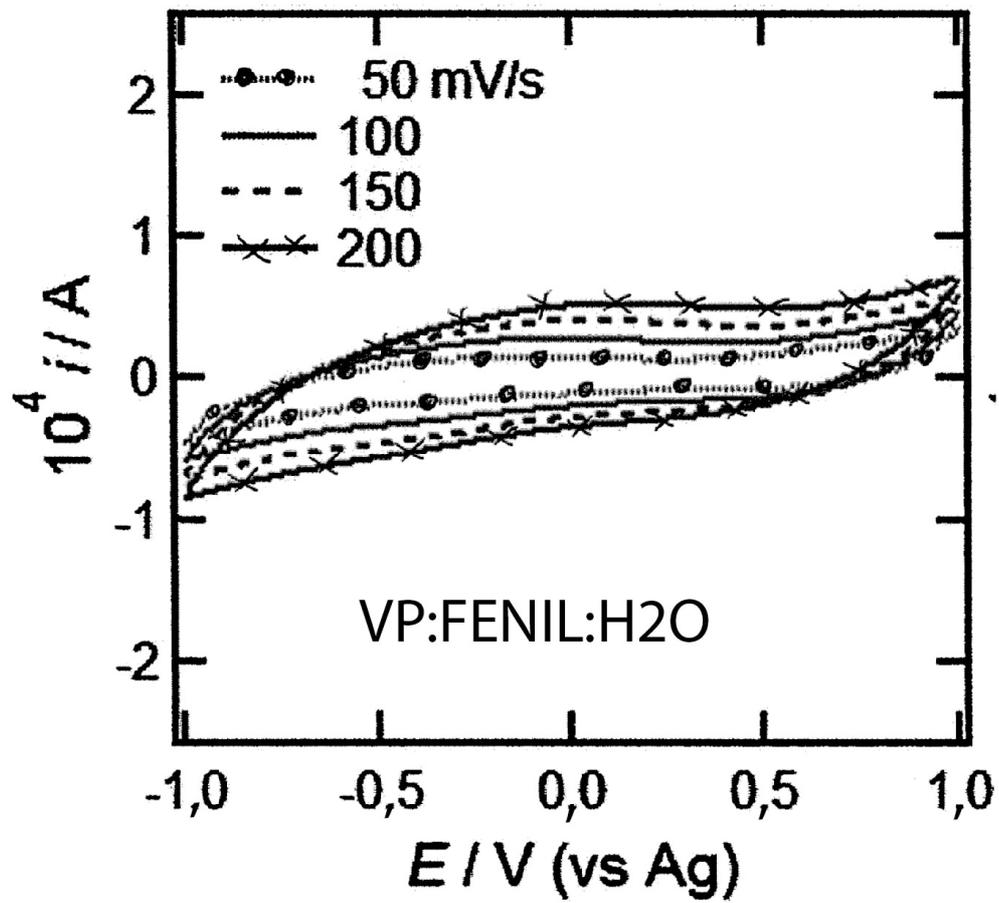


Figura 6: Voltamograma cíclico de VP:FENIL:H<sub>2</sub>O, hidratado en agua doblemente destilada a velocidades de exploración de 50, 100, 150 y 200 mV s<sup>-1</sup>

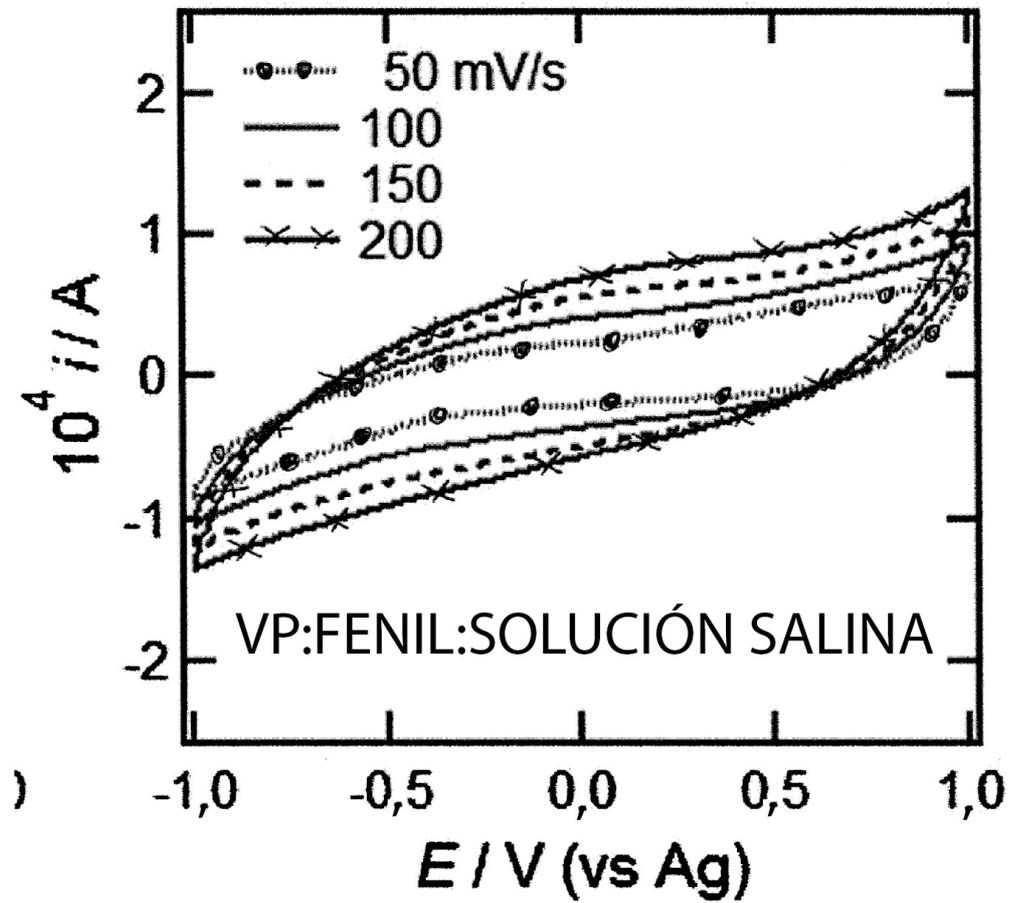


Figura 7: Voltamograma cíclico de VP:FENIL:H<sub>2</sub>O, hidratado en solución salina a velocidades de exploración de 50, 100, 150 y 200 mV s<sup>-1</sup>

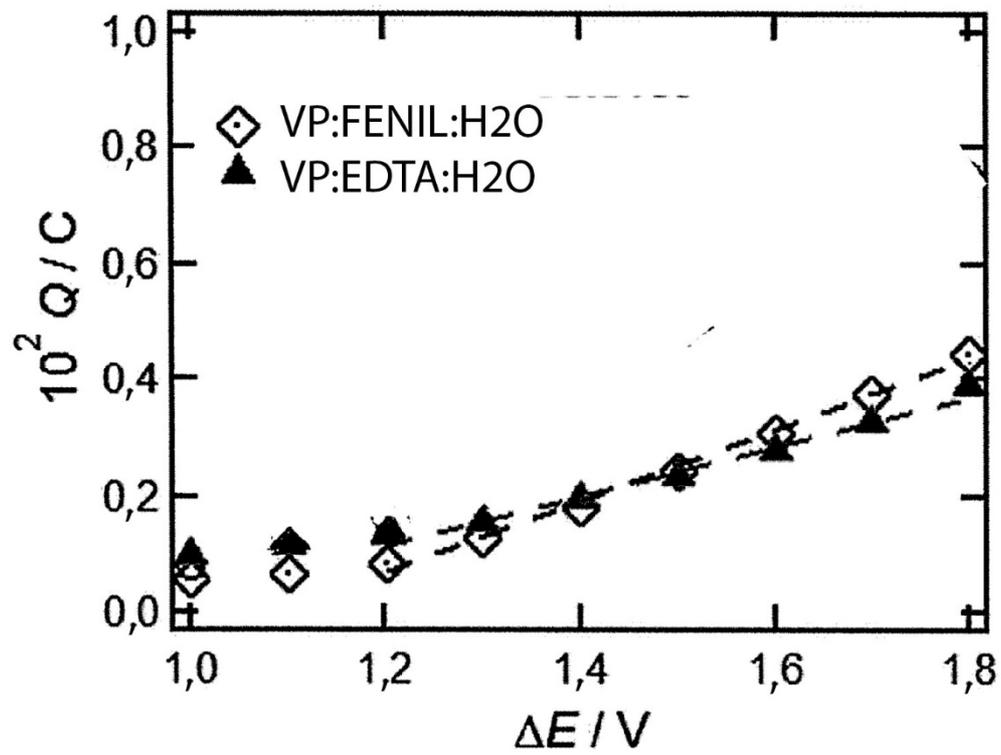


Figura 8: Cargas obtenidas por integración de los transitorios cronoamperométricos desde 1V hasta diversos potenciales negativos, como una función de la amplitud de la etapa de potencial, para VP:FENIL:H2O hidratado en solución salina y VP:EDTA:H2O hidratado en solución salina

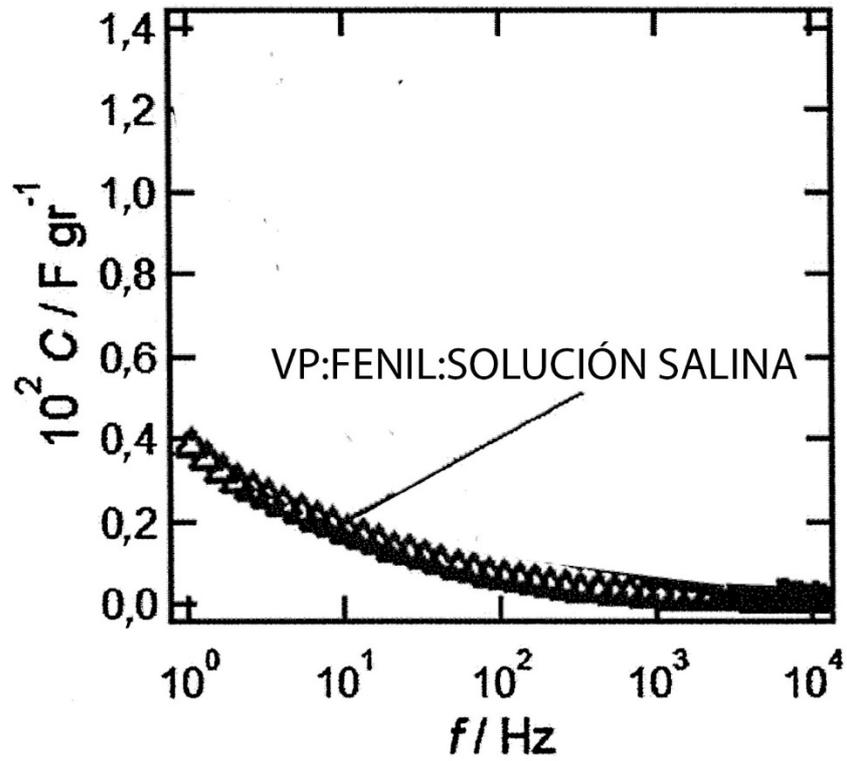


Figura 9: dependencia de la frecuencia de la capacitancia específica fenomenológica de VP:FENIL hidratado en solución salina