

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 513**

51 Int. Cl.:
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)
C08G 18/76 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)
C08G 18/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06717828 .5**
96 Fecha de presentación: **09.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1846467**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **MACRÓMETRO TERMINADO EN DIISOCIANATO Y FORMULACIÓN DEL MISMO PARA USO COMO ADHESIVO O AGENTE DE SELLADURA INTERNO.**

30 Prioridad:
10.01.2005 US 32332

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2011

73 Titular/es:
ETHICON, INC.
U.S. ROUTE 22
SOMERVILLE, NEW JERSEY 08876-0151, US

72 Inventor/es:
FITZ, Benjamin D.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 513 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

Macrómero terminado en diisocianato y formulación del mismo para uso como adhesivo o agente de selladura interno.

Campo de la invención

- 5 Se describe en esta memoria un nuevo macrómero de poliisocianato y su uso para formar un adhesivo o agente de selladura interno en cirugía cardiovascular, periféricovascular, cardiorácnica, ginecológica, neuronal y abdominal general. Más en particular, el macrómero o una formulación del mismo polimeriza en el cuerpo humano formando un gel elástico que es biocompatible y que se degrada en productos que son no tóxicos y biocompatibles. Además, los productos de degradación son solubles en agua, lo que permite la eliminación de los productos de degradación del cuerpo humano como productos de desecho.

Antecedentes de la invención

En general, los requerimientos de un adhesivo de tejidos son:

1. En el uso, el adhesivo debe mimetizar el comportamiento mecánico del tejido no dañado.
2. El adhesivo debe proporcionar una adherencia suficiente para la fijación inicial con oportunidad de manipulación y alineamiento antes de fijarlo fuertemente.
3. Cualquier proceso exotérmico implicado en el curado del adhesivo no debe dañar el tejido del entorno.
4. El adhesivo no debe tener respuesta tóxica alguna por parte del tejido sano del entorno y debe facilitar el crecimiento de tejido nuevo donde sea posible.
5. El adhesivo no debe liberar productos de degradación nocivos.
6. El adhesivo no debe degradarse y, si lo hace, debe ser reemplazado por tejido nuevo con una mínima cicatrización, y
7. Cualesquier productos de degradación no se deben acumular en el cuerpo debiendo ser eliminados naturalmente por excreción o por incorporación al ciclo bioquímico natural.

(*Polymeric Biomaterials*, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., (2002) pág. 716).

- 25 Se sabe en la técnica que se pueden usar monómeros diisocianato para formar adhesivos polímeros. Sin embargo, muchos de los monómeros de diisocianato disponibles comercialmente son monómeros diisocianato de molécula pequeña que presentan riesgos de toxicidad y sensibilización y que polimerizan formando productos de degradación tóxicos, por ejemplo, aminas aromáticas. Por ello, los monómeros diisocianato de molécula pequeña disponibles comercialmente son inadecuados para uso humano como adhesivo o agente de selladura interno.

- 30 En el documento USP 4.829.099 se describen monómeros poliisocianato metabólicamente aceptables. Más específicamente, esta referencia describe un monómero aromático terminado en isocianato de benzoilo, que tiene restos de ácido glicólico y restos de polietilenglicol, en la fórmula "I, Preferido". Esta referencia indica que que el polímero resultante se degradará finalmente en productos metabólicamente aceptables, incluidos el ácido p-aminobenzoico, polietilenglicol y ácido glicólico. Aunque el polímero resultante podría degradarse en los compuestos mencionados, se cree que sólo los restos de ácido glicólico se hidrolizarían in vivo, resultando una mezcla de fragmentos solubles en agua e insolubles en agua. Los fragmentos solubles en agua se eliminarían del cuerpo naturalmente por excreción. Pero los productos insolubles en agua no se eliminarían naturalmente, siendo el resultado una acumulación indeseada de fragmentos insolubles en el cuerpo.

- 40 En el documento USP 6.210.441 se describen copolímeros de bloque de poliéster-uretano-urea preparados a partir de diisocianatos de molécula pequeña disponibles comercialmente, esto es, tolilendiisocianato (TDI), difenilmetano-4,4'-diisocianato (MDI) y hexametilendiisocianato (HMDI). Sin embargo, estos copolímeros sería inadecuados para uso como adhesivo o agente de selladura quirúrgico dado que los copolímeros están ya polimerizados, esto es, curados, y no proporcionarían una oportunidad para manipulación y realineamiento. Además, no se cree que tales copolímeros mimeticen el comportamiento de tejido no dañado.

- 45 Por tanto, es deseable tener un monómero base de una formulación de adhesivo o agente de selladura interno que sea capaz de polimerizar in vivo formando un adhesivo o agente de selladura interno. con el fin de proporcionar una oportunidad de manipulación y realineamiento. Específicamente, es deseable que la formulación de adhesivo o agente de selladura interno rellene cavidades y huecos interiores, penetre en los intersticios y poros del tejido y se acomode en ellos antes del curado o endurecimiento.

- 50 Además es deseable tener una formulación de adhesivo interno o de selladura basada en un monómero que

polimerice in vivo, siendo biocompatibles el monómero, su formulación y el polímero resultante. El polímero resultante también debe ser biodegradable.

Finalmente, es deseable que los productos de degradación del polímero resultante sean biocompatibles y solubles en agua, de manera que los productos degradables sean eliminados completamente del cuerpo humano como productos de desecho.

Sumario de la invención

Se describe aquí un nuevo macrómero que comprende restos terminales isocianato de benzoílo y al menos dos restos de un polímero soluble en agua que tiene un peso molecular de 80 a 10.000, adyacentes al grupo carbonilo de los restos de isocianato de benzoílo, formándose por ello al menos dos enlaces éster en el macrómero.

Definiciones

A no ser que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones mencionadas aquí se incorporan por referencia.

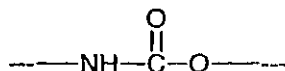
"Biocompatible", tal como se usa aquí, se refiere a un material que, una vez implantado, no interfiere significativamente con la curación de una herida y/o la regeneración de un tejido y no causa una alteración metabólica significativa.

"Biodegradable" y "bioabsorbible", tal como se usan aquí, se refieren a un material que se deshace espontáneamente y/o por el cuerpo del mamífero en componentes que se consumen o eliminan de tal manera que no interfieren significativamente con la curación de la herida y/o la regeneración del tejido, y sin causar una alteración metabólica significativa.

"Polímero soluble en agua", tal como se usa aquí, se refiere a un polímero que se disuelve en agua formando soluciones transparentes en condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura del cuerpo).

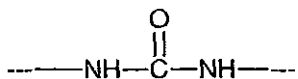
"Poliisocianato", tal como se usa aquí, se refiere a un compuesto con dos o más grupos isocianato.

"Enlace uretano", tal como se usa aquí, se refiere a un resto derivado de un resto de uretano y que tiene un grupo funcional que contiene carbonilo en el que el carbono del carbonilo está unido a un oxígeno de éter y a un nitrógeno de amina:



[*Organic Chemistry*, J. McMurray, 2ª ed., Brooks/Cole Publishing Comy, (1988), pág. 1129].

"Enlace urea", tal como se usa aquí, se refiere a un resto derivado de un resto que tiene un grupo funcional que contiene carbonilo en el que el carbono del carbonilo está unido a unidades idénticas de nitrógeno de amina:



[*Nomenclature of Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, (1979)].

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

Como se ha descrito en lo que antecede, un adhesivo o agente de selladura interno basado en un monómero, que es capaz de polimerizarse in vivo para formar un adhesivo o agente de selladura interno, debe mojar el tejido al que se aplica, penetrar en los intersticios y poros del tejido y rellenarlos, antes del curado o endurecimiento. Además, el monómero, su formulación y el polímero resultante deben ser biocompatibles.

El monómero y su formulación descritos aquí son adecuados para aplicaciones internas, puesto que ni el monómero ni su formulación ni el polímero resultante metabolizan en el cuerpo humano formando productos tóxicos.

Además, el monómero y su formulación polimerizan formando un polímero biocompatible después de contacto con agua o fluidos del cuerpo. El polímero biocompatible se degrada luego in vivo formando productos de degradación

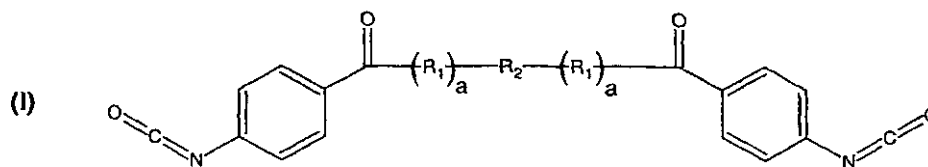
que son biocompatibles y solubles en agua, que luego se eliminan del cuerpo humano como productos de desecho.

El monómero y su formulación tienen múltiples aplicaciones médicas, por ejemplo, como un adhesivo o agente de selladura quirúrgica interno, una carga (por ejemplo, para eliminación de un espacio muerto, cirugías reconstructiva y cosmética), como matriz para diseño ingenieril de tejidos (andamios), como matriz de suministro para células, otros agentes biológicos bioactivos y agentes farmacéuticos o neutraceuticos o barreras de prevención de adherencia. El monómero y su formulación se pueden usar en muchos tipos de cirugía, incluidas, no limitativamente, las cirugías cardiovascular, periféricovascular, cardiotorácica, ginecológica, neurológica y abdominal general.

5

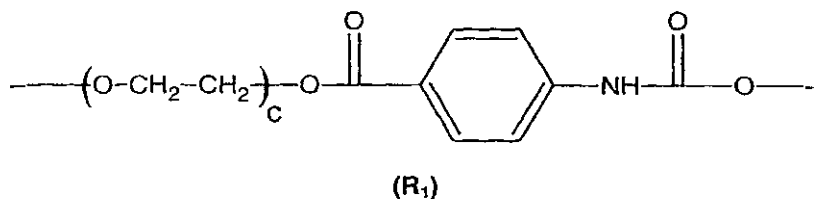
Macrómero

10 El monómero descrito aquí es un macrómero de poliisocianato biocompatible, que termina con grupos isocianato de benzoilo y que tiene la fórmula estructural I:



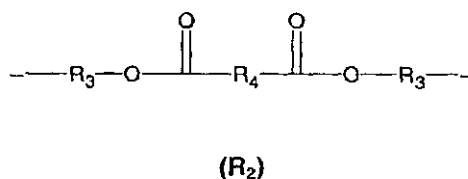
en la que R₁ es un resto orgánico que contiene un enlace uretano que está unido a R₂ cuando el valor de "a" es uno o más y, preferiblemente, de uno a cinco. El valor de "a" en la fórmula 1 también puede ser cero.

15 Un ejemplo de R₁ cuando "a" es uno o más es el de la fórmula siguiente:



en la que la porción de óxido de etileno de R₁ puede ser lineal o ramificada, y c puede estar en el intervalo de 1 a 100 y, preferiblemente, de 1 a 10.

La estructura general de R₂ en la fórmula I es la siguiente



20

en la que R₂ en la fórmula I tiene enlaces éster hidrolizables que son biodegradables in vivo.

R₃ puede ser un resto de un polímero soluble en agua, incluidos, pero no limitativamente, un resto de un polialquilenglicol tal como polietilenglicol, un poli(óxido de alquileo), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(vinil metil éter), poli(metacrilato de hidroximetilo), un polímero y copolímero de ácido acrílico, polioxazolona, polifosfazina, poliacrilamida, un polipéptido, o los derivados solubles en agua de cualquiera de los anteriores, que sea capaz de formar enlaces éster junto con R₄, y (i) enlaces éster junto con el grupo carbonilo del resto de isocianato de benzoilo cuando "a" es cero, o (ii) enlaces uretano junto con R₁ cuando "a" es uno o más. Además, R₃ puede ser lineal o ramificado. Cuando R₃ es un resto de polietilenglicol, -(OCH₂CH₂)_n-, y "a" es uno o más, n debe ser suficientemente grande para hacer soluble en agua el producto de degradación IV mostrado más adelante). Por ejemplo, n puede variar de 2 a 250, preferiblemente de 5 a 100 y, más preferiblemente, es de 5 a 25. El peso molecular de R₃ puede ser de 80 a 10.000, preferiblemente de 200 a 4.000 y, más preferiblemente, de 200 a 1.000. Estos restos de polímero soluble en agua se deben acoplar en el macrómero en la posición de R₃ y son críticos para la solubilidad de los productos de degradación, como se discutirá más detalladamente más adelante.

25

30

5 R₄ puede ser un resto orgánico capaz de tener grupos terminales carboxilato. Por ejemplo, R₄ puede ser un resto de, por ejemplo, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico y polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico. Si R₄ es un dicarboxilato alifático: OC=O(CH₂)_mC=OO, m puede ser de 1 a 10. La selección de m está basada en dos factores: biocompatibilidad y solubilidad de los productos de degradación. Si m es 0, el producto de degradación hidrolítica diácido del macrómero es demasiado ácido, por ello perjudicial a la biocompatibilidad de la composición. Si m es demasiado grande, el producto de degradación diácido no será soluble en agua.

10 Entre los ejemplos de R₂ figuran, no limitativamente, un resto de un PEG-éster obtenido por la reacción de policondensación de polietilenglicol y un compuesto que presenta múltiples grupos carboxílicos, en el que entre los compuestos que incluyen grupos carboxílicos figuran, no limitativamente, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico y polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico.

Entre los ejemplos de la versión PEG-éster de R₂ figuran, no limitativamente:

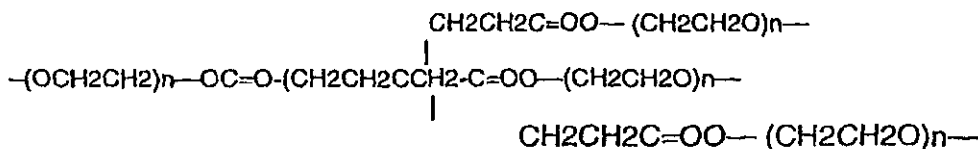
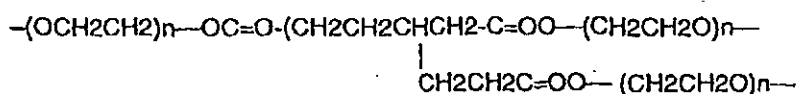
a.) -(OCH₂CH₂)_n-(OC=OCH₂OCH₂C=OO)-(CH₂CH₂O)_n-
 en la que n es 20 para PEG de Pm 900 y el diácido es ácido diglicólico

b.) -(OCH₂CH₂)_n-(OC=OCH₂CH₂C=OO)-(CH₂CH₂O)_n-
 en la que n es 20 para PEG de Pm 900 y el diácido es ácido succínico

c.) -(OCH₂CH₂)_n-(OC=OCH₂CH₂CH₂C=OO)-(CH₂CH₂O)_n-
 en la que n es 20 para PEG de Pm 900 y el diácido es ácido glutárico

d.) -(OCH₂CH₂)_n-(OC=OCH₂CH₂CH₂CH₂C=OO)-(CH₂CH₂O)_n-
 en la que n es 20 para PEG de Pm 900 y el diácido es ácido adípico

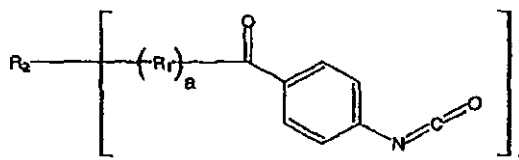
Entre otros ejemplos figuran restos R₂ ramificados:



15

El peso molecular de la porción del resto R₂ del macrómero puede variar en el intervalo de aproximadamente 80 a 20.000 g/mol.

También se considera aquí un macrómero de poliisocianato representado por la fórmula II:



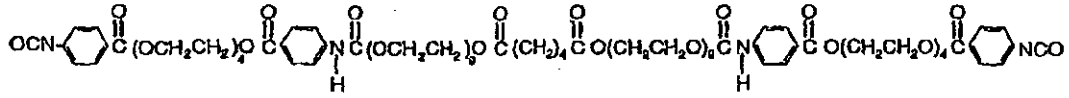
(II)

20 en la que f representa el número de grupos terminales del macrómero.

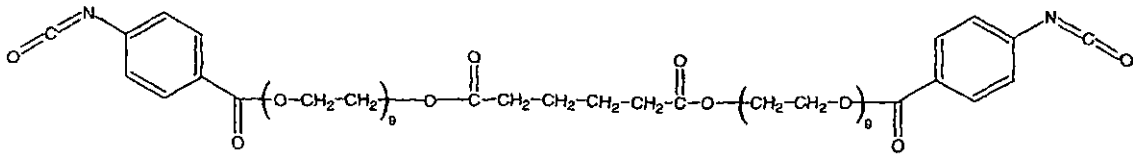
Cuando f = 2, la fórmula II representa un macrómero lineal; cuando f es tres o más, la fórmula II representa un

macrómero ramificado.

Entre los ejemplos de macrómeros lineales figuran los representados en las fórmulas Ia y Ib:

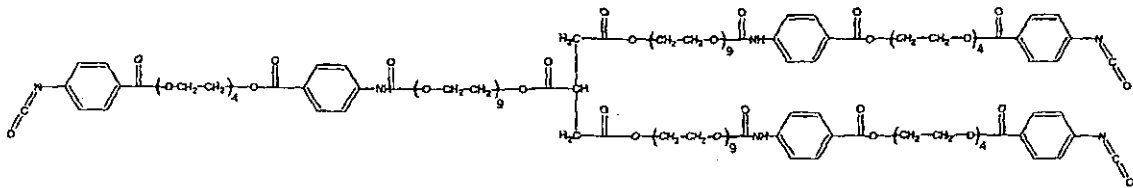


Ia



Ib

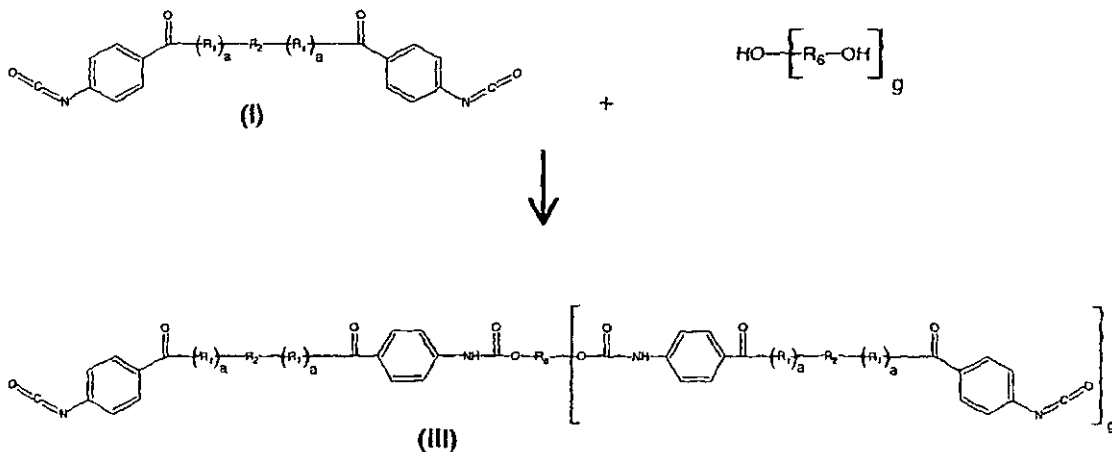
Un ejemplo de un macrómero ramificado es el de fórmula IIa:



(IIa)

5

Un tipo alternativo de macrómero ramificado es el representado seguidamente como III. Éstos se preparan acoplado un exceso de macrómeros lineales terminados en isocianato de fórmula I con un compuesto multifuncional con hidrógeno activo terminal, tal como un compuesto terminado en hidroxilo como el representado aquí en R6:



(III)

10

teniendo el poliol g+1 grupos hidroxilo terminales.

El peso molecular y el grado de ramificación del macrómero son factores importantes para determinar propiedades biomecánicas tales como elasticidad, resistencia adhesiva y cohesiva, viscosidad, absorción e incorporación de agua (hinchabilidad).

5

Propiedad	Intervalo	Intervalo preferido para agentes de selladura	Intervalo preferido para adhesivos
Elasticidad ¹	10-2000%	50-500%	10-50%
Resistencia adhesiva ²	Presión de estallido >200 mm de Hg	>200 mm de Hg	Resistencia a tracción por cizallamiento > 1 MPa
Resistencia cohesiva ³	0,1-30 MPa	0,1-5 MPa	5-25 MPa

2. La resistencia adhesiva cuantifica la capacidad del material adhesivo/de selladura de adherirse al tejido biológico. Se mide con el ensayo ASTM 2392-04 de presión de estallido. El ensayo de presión de estallido se realiza cortando una incisión lineal de 0,5 cm en un sustrato (pericardio, meninges o colágeno) y colocando el sustrato en una fijación de ensayo. El agente de selladura se aplica a la incisión y se deja que cure. A la cara transversal del sustrato se aplica una presión creciente usando una jeringa de bomba llena de fluido. Se registra la presión máxima cuando se rompe el agente de selladura.

1, 3. La resistencia cohesiva se refiere a la capacidad intrínseca del material adhesivo/de selladura de resistir las fuerzas de tracción. La resistencia cohesiva y la elasticidad se miden con muestras de tracción de alargamiento y módulo. Se preparan muestras para tracción por colada de una película. Las muestras se ensayan a tracción a 2,5 cm/min hasta rotura. Se registran la carga máxima y el alargamiento de rotura.

El intervalo del peso molecular del macrómero de fórmula III puede ser de entre aproximadamente 50 y 20.000 g/mol, preferiblemente entre aproximadamente 500 y 400 g/mol.

Formulación que contiene macrómero

Una formulación médicamente aceptable puede comprender el macrómero de poliisocianato, un disolvente, un catalizador, un tensioactivo, un estabilizador o antioxidante y un aditivo de color.

Típicamente, el disolvente es un disolvente hidrófilo, entre ellos, no limitativamente, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, dimetoxiPEG, glicerina, Tween 80, dimetilisorbida, carbonato de propileno y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). También se pueden considerar disolventes menos hidrófilos tales como lactato de etilo, triacetina, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, diversos disolventes éster tales como citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetiln-n-butilo, acetato de etilo, y similares. Por ejemplo, el disolvente se puede usar en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso en relación al peso total de disolvente y macrómero.

El disolvente desempeña varios papeles en la formulación del macrómero: (1) control de la viscosidad, (2) control de la formación de burbuja/espuma y escape de burbujas, (3), para intensificar la penetración en el tejido y (4) para proporcionar el mojado del tejido. La viscosidad de la formulación varía de 10 a 100.000 mPa.s, preferiblemente de 500 a 50.000 mPa.s.

A la formulación también se pueden añadir tensioactivos para controlar la formación de espuma: tensioactivos no iónicos tales como Tween, Brij y siloxanos, así como tensioactivos iónicos tales como lecitina (fosfatidilcolina), dodecilsulfato sódico, entre otros conocidos en la técnica.

También se pueden añadir a la formulación catalizadores para aumentar la velocidad de reacción, tales como trietilendiamina (DABCO), piridina, acetato de etil-2-piridilo y octoato octannoso.

Entre los aditivos de color que se pueden utilizar en la formulación de macrómero figuran, no limitativamente, azul de metileno, FD&C Blue nº. 1 o nº. 2, y aditivos de color convencionales que se usan en dispositivos médicos absorbibles tales como suturas.

En la formulación del macrómero pueden estar presentes antioxidantes tales como hidroxiltolueno butilado (BHT) para mejorar la estabilidad hasta caducidad del producto.

Sistema adhesivo

Un ejemplo de un sistema adhesivo es, no limitativamente, un sistema en el que el macrómero y un disolvente se almacenan separadamente hasta que se usan. Por ejemplo, el macrómero se puede almacenar en un cilindro de una jeringa de una jeringa de dos cilindros mientras que el disolvente se almacena en el otro cilindro. Alternativamente, el macrómero y el disolvente se pueden mezclar con cualquier medio convencional antes del uso.

5 *Gel elástico biocompatible*

El polímero resultante después de la polimerización in vivo del polímero es un gel elástico que es biodegradable, y sus productos de biodegradación deben ser biocompatibles y solubles en agua, de manera que los productos de degradación sean completamente eliminados del cuerpo humano como productos de desecho.

10 Específicamente, el macrómero o su formulación polimeriza formando un gel elástico biocompatibles después de contacto con agua o fluidos del cuerpo, mediante el siguiente esquema de reacción:

$O=C=CN-X-N=C=O$ (macrómero) + H_2O produce $HOCHN-X-NHCOOH$ (ácido carbámico), que espontáneamente se degrada en las condiciones del cuerpo en $H_2N-X-NH_2 + CO_2$.

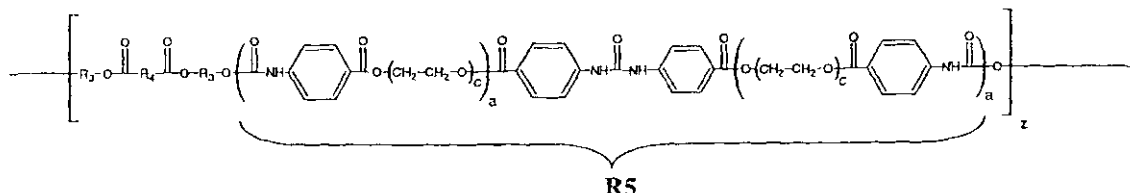
en el que X representa el componente estructural entre los dos grupos funcionales terminales. X depende del tipo de macrómero, que puede ser de la fórmula estructural I, II o III, según se han definido antes.

15 Luego $H_2N-X-NH_2$ reacciona con el grupo isocianato de otros $O=C=N-X-N=C=O$ (macrómero) formando $[NHCONH-X]_n$ (gel elástico).

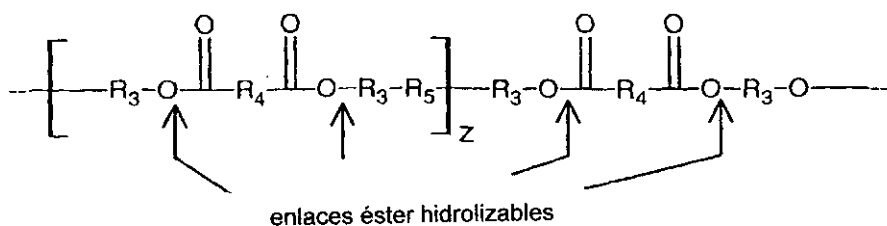
En la sección siguiente se da la unidad repetida del gel, y también puede ser ramificado, dependiendo de X.

Productos de degradación

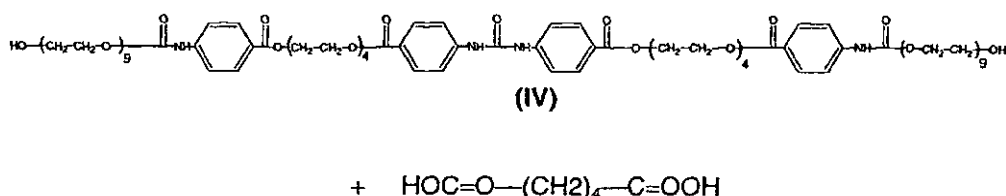
20 El gel elástico formado a partir del macrómero descrito aquí es biodegradable y se degrada por hidrólisis in vivo formando productos de degradación, incluidos productos de degradación aromáticos, que son biocompatibles y solubles en agua. Con el fin de asegurar la solubilidad en agua de cualquier producto de degradación aromático, el gel elástico se diseña para que se escinda de manera que los grupos terminales del producto de degradación aromático sean restos de polímeros solubles en agua. Por ejemplo, después de que haya polimerizado en el cuerpo la formulación de adhesivo o agente de selladura macrómero, el gel elástico resultante tiene la siguiente unidad repetida:



que es equivalente a



30 Por ejemplo, se considera la biodegradación in vivo de un agente de selladura hecho a partir de éster de PEG-del ácido PEG400-adípico convertido en uretano con PEG4-di-isocianato de benzoílo, esto es, la estructura Ia. Después de la implantación en el cuerpo, el gel elástico se degradará por hidrólisis inicialmente en



en la que todos los productos de degradación, incluido el producto de degradación aromático, son esencialmente solubles en agua. En particular, el producto de degradación aromático se solubiliza por la presencia de R₃, un resto de un polímero soluble en agua, como grupos terminales.

5 El gel elástico biocompatible que se forma comprende varios enlaces hidrolizables, incluidos, no limitativamente, enlaces éster alifático y aromático, enlaces uretano y enlaces urea. Los enlaces éster alifático en el gel elástico tienen una tendencia mayor a degradarse in vivo que los otros tipos de unión, dejando por ello un producto inicial de degradación aromático IV que contiene el fragmento aromático R5. Si bien hay otros enlaces en el fragmento del producto aromático de degradación R5 que son susceptibles de degradación electrolítica (por ejemplo, uretanos y ésteres aromáticos), para todos los fines prácticos éstos no se degradan in vivo en cuantía significativa antes de
10 que el producto de degradación aromático sea excretado del cuerpo. Por ejemplo, las uniones éster alifático rápidamente hidrolizables entre R3 y R4 en el gel elástico se degradan en 0-6 meses; los enlaces éster aromático hidrolizables más lentamente se hidrolizan se degradan en 4-24 meses; los enlaces uretano en el producto de degradación aromático se degradan en 4 a 24 meses, y los enlaces urea hidrolizables muy lentamente del producto de degradación aromático se degradan en 24 meses hasta el infinito. En el intervalo de tiempo desde la
15 implantación del adhesivo o agente de selladura macrómero o la formulación de selladura a la excreción del producto aromático de degradación IV del cuerpo, no ocurre en cuantía significativa degradación alguna de los enlaces éster aromático, uretano y urea en el producto de degradación IV.

Esta composición tiene múltiples aplicaciones médicas. Por ejemplo, como adhesivo quirúrgico interno, el adhesivo se puede unir tejido a tejido, el tejido a un dispositivo médico y el dispositivo médico a otro dispositivo médico.
20 Como agente de selladura, la composición puede revestir un tejido, o un dispositivo médico, o la interfaz de un dispositivo médico con el tejido para impedir escapes. La composición se puede usar para formar películas in situ que pueden tener aplicaciones tales como prevención de adhesiones quirúrgicas. La composición se puede usar para formar espumas in situ que pueden tener aplicaciones tales como una carga (por ejemplo, eliminación de espacios muertos, cirugías reconstructiva y cosmética), agentes que confieren volumen, materiales de diseño ingenieril de tejido (por ejemplo, andamios) y otras en las que son útiles espumas y esponjas. La composición se puede formular de manera que sea inyectable y utilizable para formar geles in situ que se localizan y adhieren a tejidos, permaneciendo en el sitio cuando es inyectada. Éstos pueden tener aplicaciones tales como matriz de suministro para células y otras sustancia biológicas, agentes bioactivos y agentes farmacéuticos o neutracéuticos y como agentes de embolización, y como medios para agentes de contraste. La composición se puede usar también
25 para unir dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, clips y películas) a tejidos. Esta composición se puede usar internamente en muchos tipos de cirugía, entre ellas, no limitativamente, cirugía cardiovascular, periférico-vascular, cardioráica, ginecológica, neuronal y abdominal general.

Como agente de selladura/adhesivo quirúrgico, se puede usar como coadyuvante de primeros dispositivos de cierre de heridas, tales como grapas, suturas, para sellar potenciales escapes de gases, líquidos o sólidos. Más específicamente, el agente de selladura/adhesivo quirúrgico puede aplicarse a un tejido como parte de un procedimiento quirúrgico de varias formas, por ejemplo, líquido, polvo, película, esponja o espuma, tela impregnada, espuma o esponja impregnada o atomizador.
35

Como carga, el macrómero o una formulación del mismo se puede usar para rellenar un defecto o hueco facial. Por ejemplo, la formulación se puede aplicar en los intersticios de un hueco interno y dejar que se polimerice en él de manera que el polímero llene las cavidades o huecos internos, penetrando en los intersticios y poros de tejido y adaptándose a su forma. La formulación se puede usar después de un amplio número de procedimientos que tienen un riesgo potencial de formación de espacios muertos, incluidos, no limitativamente, mastectomía radical (eliminación de mama y nódulos linfáticos regionales para tratamiento de cáncer), reconstrucción y aumento de mamas, abdominoplastia reconstructiva o cosmética y liposucción, estiramiento de la cara, sección cesárea e histerectomía en pacientes obesos, procedimientos ortopédicos, en el muslo, reparación de hernia por incisión, excisión de lipoma y lesiones traumáticas, esto es, traumatismo cerrado.
40
45

Ejemplos

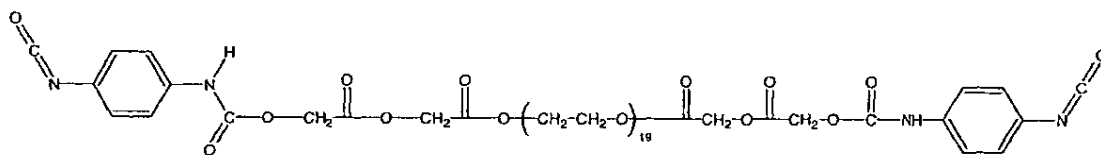
Si bien los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no ha de interpretarse que limitan el alcance de la invención, sino que contribuyen a una descripción completa de la invención.

50 **Ejemplo 1. Preparación de polímeros**

Prepolímero comparativo A1

Se secó en vacío durante 4 horas a 120°C un polietilenglicol, Pm 900 g/mol (50 g, 0,056 mol). Luego se enfrió el polímero a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se añadió glicólido (12,90 g, 0,11 mol). Se añadió octoato estannoso como catalizador a 1 mol de catalizador:30.000 mol de glicólido. La mezcla se agitó continuamente bajo
55 nitrógeno y se agitó a 150°C durante 3 horas. Seguidamente se enfrió el polímero a 70°C y se añadió parafenilendiisocianato (19,57 g, 0,122 mol). La reacción continuó bajo nitrógeno mientras que se agitaba durante 4

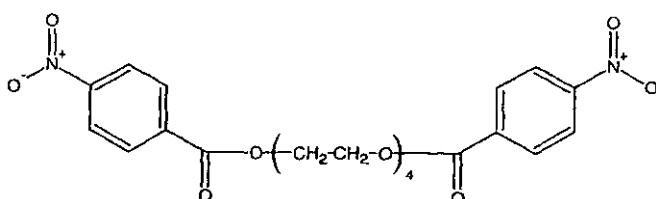
horas. La estructura teórica del prepolímero resultante es:



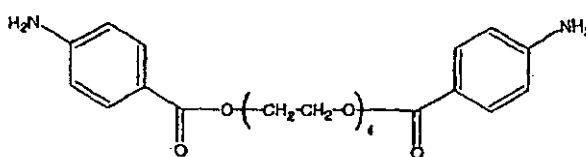
Este polímero es una resina cerosa blanca a temperatura ambiente.

Prepolímero B1

- 5 Se preparó una solución al 10% de acetato de etilo con 1 mol de tetraetilenglicol, 2,75 mol de cloruro de 4-nitrobencilo y 6 equivalentes de carbonato sódico. Esta reacción se realizó con agitación magnética bajo nitrógeno a temperatura ambiente y una atmósfera de presión El intermedio dinitro:

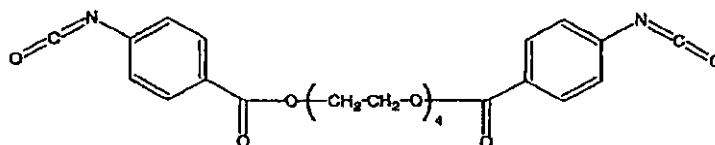


- 10 se hidrógeno seguidamente. A la solución de acetato de etilo que contenía el intermedio dinitro se añadió 5% p/p de catalizador de paladio (al 10% sobre carbón) con una agitación vigorosa y una corriente de hidrógeno. Resultó el intermedio diamina:



- 15 Se purificó la diamina por lavado con solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, seguido de secado con sulfato magnésico anhidro. Luego el polvo de diamina se secó a 50°C en vacío durante 12 horas. La diamina se añadió a 1 equivalente de trifosgeno y se calentó a 110°C durante 3 horas. Seguidamente se elevó la temperatura a 130°C y se aplicó vacío durante 12 horas.

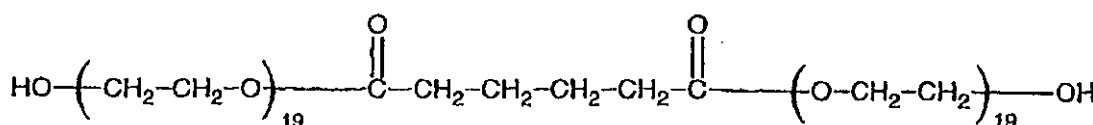
El producto resultante es:



- 20 Se confirmó la estructura por RMN y titulación porcentual de NCO. Se confirmó la pureza por HPLC en producto bloqueado con dibutilamina. El producto es un líquido viscoso ambarino a temperatura ambiente.

Prepolímero B2

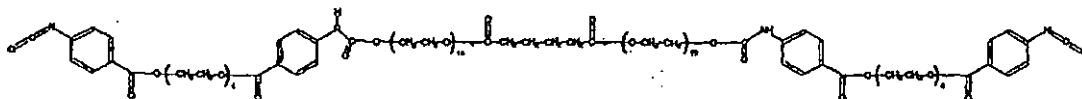
Se añadió polietilenglicol de Pm 900 g/mol (0,2 mol) a ácido adípico (0,1 mol) con ácido p-toluenosulfónico unido a polímero, a 0,01% en moles. La mezcla se calentó a 160°C y se condensó agua y se destiló con ayuda de purga de nitrógeno. Seguidamente se aplicó vacío durante 3 horas. El polioliol resultante



- 25 es un líquido transparente, incoloro, de baja viscosidad.

Prepolímero B3

Se mezclaron dos moles del prepolímero B1 y un mol del prepolímero B2 y se calentó la mezcla a 70°C durante 8 horas bajo nitrógeno. El polímero resultante



5

es un líquido viscoso ambarino a temperatura ambiente.

Ejemplo 2. Estudios de degradación

El polímero de ensayo se coló sobre vidrio y se dejó que curara por humedad a humedad ambiente durante varias horas hasta que se formó una película gomosa. Luego se sometió la película a las siguientes condiciones de hidrólisis acelerada. El método consiste en degradar hidrolíticamente una muestra de ensayo mientras que se mantiene un pH constante por titulación con una base estándar y midiendo la cantidad de base usada con el tiempo. Esta medición y titulación está automatizada por un instrumento stat de pH (718 STAT Titration Complete, por MetroOhm, usando software TiNet2.4). Las muestras se ponen en un baño cerrado sometido a agitación de 70 ml de agua desionizada mantenido a 75±2 °C y a pH 7,27. Cada baño de muestra se controla continuamente en cuanto a cambios del pH (gotas en pH) desde el punto fijado de 7,27. Si se mide un descenso, se añade solución de hidróxido sódico para volver a 7,27 (NaOH 0,05 N). La hidrólisis se continúa hasta que la base de titulación no es necesaria para mantener el pH a 7,27. Se recoge cualquier residuo insoluble, se seca y se pesa. Se registra la masa remanente.

10

15

Tabla 1. Estudios de degradación

20

Masa remanente de polímero degradado. Degradado a 75°C, pH 7,27 durante 10 días	
Composición	% en peso remanente al final
Comparativo A1	30
Inventiva B3	0,5

25

La Tabla 1 indica que la solubilidad en agua del producto de degradación de la composición inventiva B3 es mayor que la de la composición comparativa de A1.

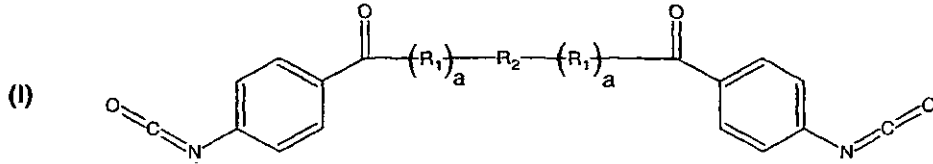
30

35

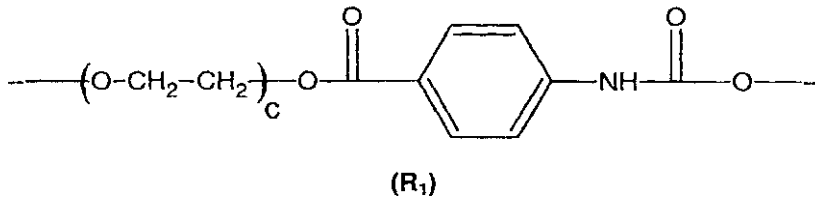
40

REIVINDICACIONES

1. Un macrómero de poliisocianato de la fórmula

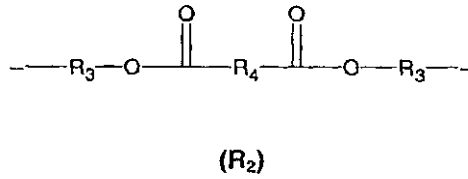


en la que "a" es uno, y R₁ es



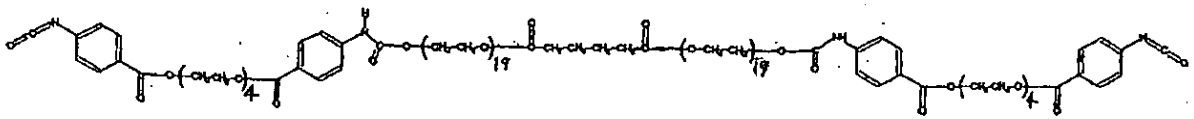
5

en el que la porción de óxido de etileno de R₁ puede ser lineal o ramificada y c puede ser de 1 a 100;
R₂ es

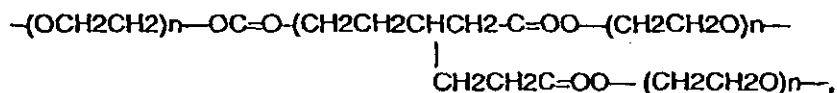
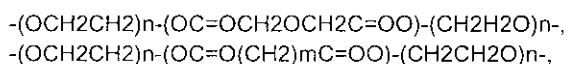


10 en el que R₃ es un resto lineal o ramificado de un polímero soluble en agua que es capaz de formar enlaces éster con R₄ y enlaces uretano con R₁; y R₄ es un resto orgánico capaz de tener grupos terminales carboxilato.

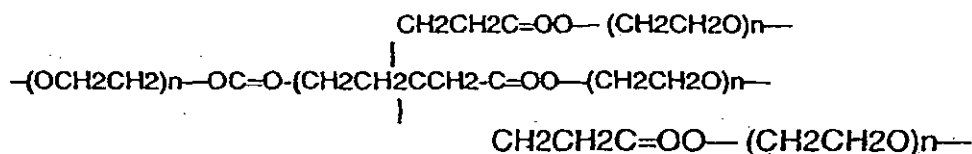
2. Un macrómero de poliisocianato de la fórmula:



3. El macrómero de la reivindicación 1, en el que R₂ se selecciona entre el grupo constituido por:

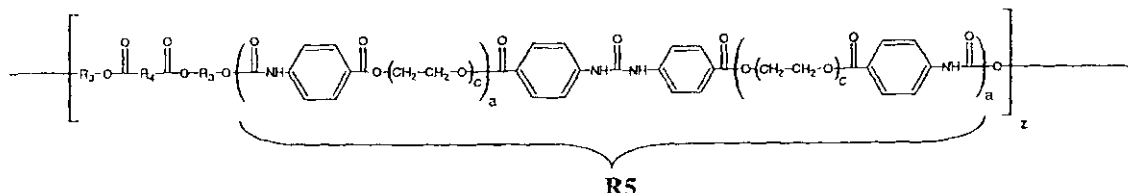


y



donde n es de 2 a 250 y m es de 1 a 10.

4. El macrómero de la reivindicación 1, en el que R₃ es un resto de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por un polialquilenglicol, un poli(óxido de alqueno), polivinilpirrolidona, poli(alcohol de vinilo), poli(vinil metil éter), poli(metacrilato de hidroximetilo), un polímero y copolímero de poli(ácido acrílico), polioxazolina, polifosfazina, poliacrilamida, un polipéptido, y derivados solubles en agua de los mismos; y R₄ es un resto de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico y polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico.
5. Un polímero biocompatible que comprende la unidad repetida



- 10 en la que R₃ es un resto lineal o ramificado de un polímero soluble en agua que es capaz de formar enlaces éster con R₄, y enlaces uretano con R₅; y R₄ es un resto orgánico capaz de tener grupos terminales carboxilato.