

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 744**

51 Int. Cl.:  
**C08G 73/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07796383 .3**  
96 Fecha de presentación: **22.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2035482**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Adhesivos de tejidos con elasticidad modificada**

30 Prioridad:  
**30.06.2006 US 817758 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2012**

73 Titular/es:  
**Actamax Surgical Materials LLC**  
**2810 7th Street**  
**Berkeley, CA 94710, US**

72 Inventor/es:  
**CHENAULT, Henry, Keith y**  
**FIGULY, Garret, D.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 377 744 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**

Adhesivos de tejidos con elasticidad modificada

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere al campo de los adhesivos médicos. Más específicamente, la invención se refiere a un adhesivo polimérico de tejidos con elasticidad modificada formado haciendo reaccionar un polisacárido oxidado con un poliéter amina de múltiples brazos de cadena extendida y soluble en agua.

**Antecedentes de la invención**

10 Los adhesivos de tejidos tienen muchas aplicaciones médicas potenciales, que incluyen el cierre tópico de heridas, el suplemento o reemplazamiento de suturas o grapas en procedimientos quirúrgicos internos, la adhesión de injertos e incrustaciones sintéticas a la córnea, dispositivos para la administración de fármacos y como barreras anti-adhesión para prevenir las adhesiones posquirúrgicas. Los adhesivos de tejidos convencionales no son en general adecuados para una amplia gama de aplicaciones adhesivas. Por ejemplo, los adhesivos basados en cianoacrilatos han sido usados para el cierre tópico de heridas, pero la liberación de productos de degradación tóxicos limita su uso para aplicaciones internas. Los adhesivos basados en fibrina son de curado lento, tienen mala resistencia mecánica y suponen un riesgo de infección vírica. Adicionalmente, los adhesivos basados en fibrina no se enlazan covalentemente al tejido subyacente.

15 Se han desarrollado varios tipos de adhesivos de tejidos tipo hidrogel, los cuales han mejorado las propiedades cohesivas y adhesivas y no son tóxicos. En general, estos hidrogeles se forman haciendo reaccionar un componente que tenga grupos nucleófilos con un componente que tenga grupos electrófilos, los cuales son capaces de reaccionar con los grupos nucleófilos del primer componente, para formar una red reticulada vía enlaces covalentes. Sin embargo, estos hidrogeles típicamente se hinchan o disuelven demasiado rápidamente, o carecen de suficiente resistencia de adhesión o mecánica, disminuyendo de este modo su efectividad como adhesivos quirúrgicos.

20 Ejemplos de adhesivos de tejidos tipo hidrogel son descritos por Sehl et al en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0119985. Los adhesivos se forman haciendo reaccionar un polímero hidrófilo, tal como colágeno, con un componente reticulable que tenga grupos nucleófilos y un componente reticulable que tenga grupos electrófilos. Los componentes reticulables incluyen varias formas activadas de polietilenglicol. Goldmann et al., en el documento WO 03/035122, describen un tejido adhesivo tipo hidrogel formado haciendo reaccionar quitosano o un poli(alcohol vinílico) modificado que porta grupos amino con un polisacárido oxidado, tal como dextrano oxidado. Ninguna de estas descripciones describe un polímero adhesivo formado haciendo reaccionar un polisacárido oxidado con un poliéter amina de múltiples brazos soluble en agua.

25 Por lo tanto, el problema a resolver es proporcionar un material adhesivo de tejidos con mejores características para usar en procedimientos quirúrgicos así como otras aplicaciones médicas. Los solicitantes han abordado el problema especificado descubriendo un adhesivo de tejidos polimérico formado haciendo reaccionar un polisacárido oxidado con un poliéter amina de múltiples brazos soluble en agua como se describe en la solicitud serial de patente de EE.UU. nº 11/244.756, presentada el 6 de octubre de 2005 y publicada como documento US 2006/0078536 A1.

30 Además, en la presente memoria abordan el problema especificado descubriendo un tejido adhesivo que tiene una elasticidad modificada y una mejor estabilidad derivada de hacer reaccionar un polisacárido oxidado con un producto tipo poliamina de cadena extendida de la invención.

**Sumario de la invención**

40 Una realización de la invención es una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende: hacer reaccionar, opcionalmente en un primer disolvente de reacción, al menos un poliéter amina de múltiples brazos que tenga al menos tres brazos con al menos un agente reticulante bifuncional de fórmula:



45 estando la relación molar del poliéter amina de múltiples brazos al agente reticulante bifuncional en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 50:1, formando de este modo un producto tipo poliamina de cadena extendida; y en el que:

- (i) al menos tres de los brazos del poliéter amina de múltiples brazos están terminados en un grupo amina primaria;
- (ii) la poliéter amina de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 450 a aproximadamente 200.000 Daltons;
- (iii)  $X^1-R-X^2$  es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons;

(iv) R es un grupo polímero divalente;

(v)  $X^1$  y  $X^2$  son grupos capaces de reaccionar con el grupo amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;

5 siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

Otra realización de la invención es una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) hacer reaccionar, opcionalmente en un segundo disolvente de reacción, al menos un poliéter de múltiples brazos que al menos tenga tres brazos y que al menos tenga tres grupos terminales electrófilos, con un agente reticulante tipo diamina primaria de fórmula:



estando la relación molar del poliéter de múltiples brazos al agente reticulante diamina primaria en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 50:1, formando de este modo un polímero de cadena extendida que tiene grupos terminales electrófilos remanentes; y, (b) tratar, opcionalmente en un tercer disolvente de reacción, dicho polímero de cadena extendida para convertir los grupos terminales electrófilos remanentes en grupos amina terminales para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida; en el que:

- 15
- (i) al menos tres de los brazos del poliéter de múltiples brazos están terminados en grupos electrófilos terminales capaces de reaccionar con una amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;
  - (ii) el poliéter de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 450 a aproximadamente 200.000 Daltons;

20

  - (iii)  $R^2$  es un grupo polímero divalente;
  - (iv)  $\text{NH}_2\text{-R}^2\text{-NH}_2$  es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons;

siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

25 Los tejidos adhesivos derivados de la reacción de un polisacárido oxidado y un producto tipo poliamina de cadena extendida de la invención exhiben mejora en uno o más de los siguientes atributos: propiedades de adhesión y cohesión, fácil reticulación a la temperatura corporal; mantenimiento de la estabilidad dimensional, estabilidad en ambientes acuosos; carencia de toxicidad para las células y no inflaman a los tejidos. En general, las mejoras realizadas en la presente memoria son una mayor elasticidad, que proporciona una mayor sumisión al tejido subyacente; y mayor estabilidad.

30

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra rutas sintéticas para agentes reticulantes bifuncionales útiles en la invención.

La figura 2 ilustra rutas sintéticas para poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos útiles en la invención.

### 35 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un producto tipo poliamina de cadena extendida útil para proporcionar un tejido adhesivo mejorado haciendo reaccionar un polisacárido oxidado con un producto tipo poliamina de cadena extendida soluble en agua que comprende un poliéter amina de múltiples brazos, en el que al menos tres de los brazos están terminados por un grupo amina primaria. El polímero adhesivo es útil como adhesivo para aplicaciones médicas y veterinarias que incluyen, pero no se limitan a, cierre tópico de heridas y procedimientos quirúrgicos tales como anastomosis, anastomosis vascular, reparación de tejidos, hemostasis y procedimientos oftálmicos. Adicionalmente, el polímero adhesivo puede tener utilidad en la administración de fármacos, aplicaciones anti-adhesivas y como agente de carga para tratar la incontinencia urinaria.

40

En la presente memoria se usan las siguientes definiciones y hay que remitirse a ellas para interpretar las reivindicaciones y la memoria descriptiva.

45

Las expresiones "polisacárido oxidado" y "polisacárido dialdehído" se usan intercambiabilmente en la presente memoria para referirse a un polisacárido que se ha hecho reaccionar con un agente oxidante para introducir grupos aldehído en la molécula.

La expresión "peso equivalente por grupo aldehído" se refiere al peso molecular del polisacárido oxidado dividido entre el número de grupos aldehído introducidos en la molécula.

50

En la presente memoria, los términos poli(óxido de etileno) (PEO) y polietilenglicol (PEG) son sinónimos. En la presente memoria, los términos poli(óxido de propileno) (PEO) y polipropilenglicol (PEG) son sinónimos.

Cuando se usa en la presente memoria, se pretende que “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, o cualquier otra variación de los mismos, cubran una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, un procedimiento, un método, un artículo, o un aparato que comprenda una lista de elementos no están necesariamente limitados a sólo esos elementos sino que pueden incluir otros elementos no expresamente listados o intrínsecos a tal procedimiento, método, artículo o aparato. Además, a menos que se especifique expresamente lo contrario, “o” se refiere a una condición inclusiva y no a una exclusiva. Por ejemplo, se satisface una condición A o B por uno cualquiera de las siguientes afirmaciones. A es verdad (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdad (o está presente), y tanto A como B son verdad (o están presentes).

Una primera realización de la invención es una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende: hacer reaccionar, opcionalmente en un primer disolvente de reacción, al menos un poliéter amina de múltiples brazos que tenga al menos tres brazos, con al menos un agente reticulante bifuncional de fórmula:



estando la relación molar del poliéter amina de múltiples brazos al agente reticulante bifuncional en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 50:1, formando de este modo un producto tipo poliamina de cadena extendida;

en el que:

- (i) al menos tres de los brazos del poliéter amina de múltiples brazos están terminados en un grupo amina primaria;
- (ii) la poliéter amina de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 450 a aproximadamente 200.000 Daltons;
- (iii)  $X^1-R-X^2$  es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons;
- (iv) R es un grupo polímero divalente;
- (v)  $X^1$  y  $X^2$  son grupos capaces de reaccionar con el grupo amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;

siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

La expresión “poliéter amina de múltiples brazos” se refiere a un poliéter ramificado que al menos tiene tres brazos que están terminados en un grupo amina primaria, el cual es soluble en agua y capaz de reaccionar con un segundo reaccionante es disolución acuosa.

Los poliéter aminas de múltiples brazos son poliéteres que tienen la unidad repetitiva  $[-O-R^3]-$ , en la que  $R^3$  es un grupo hidrocarbilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono. La expresión “grupo hidrocarbilo” se refiere a un grupo divalente formado eliminando dos átomos de hidrógeno, uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un hidrocarburo. Los poliéter aminas de múltiples brazos útiles en la invención incluyen poliéteres dendríticos, en forma de peine y estrella ramificados e hiper-ramificados en los que al menos tres de los brazos están terminados en un grupo amina primaria. Los poliéter aminas de múltiples brazos tienen un peso molecular promedio en peso (Mw) de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 200.000 Daltons, preferiblemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 40.000 Daltons. Ejemplos adecuados de poliéter aminas de múltiples brazos solubles en agua incluyen, pero no están limitados a, poli(óxidos de etileno) estrella, dendríticos o peine amino-terminados; poli(óxidos de propileno) estrella, dendríticos o peine amino-terminados; copolímeros de poli(óxido de etileno) - poli(óxido de propileno) estrella, dendríticos o peine amino-terminados; y poli(oxialquien triaminas) vendidos con el nombre comercial Jeffamine® triaminas por Huntsman LLC (Houston, TX). Ejemplos de poli(óxido de etileno)aminas estrella incluyen pero no se limitan a, varios polietilenglicol-aminas de múltiples brazos disponibles en Nektar Transforming Therapeutics (Huntsville, AL), y polietilenglicol-aminas estrella que tienen 3, 4, 6 u 8 brazos terminados con aminas primarias (denominados en la presente memoria como PEG-aminas de 3, 4, 6 u 8 brazos, respectivamente). Un PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000, está disponible en Nektar Transforming Therapeutics. Ejemplos de Jeffamine® triaminas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, Jeffamine® T-403 (nº de CAS 39423-51-3), Jeffamine® T-3000 (nº de CAS 64852-22-8) y Jeffamine® T-5000 (nº de CAS 64852-22-8). En una realización preferida, el poliéter amina de múltiples brazos soluble en agua es un PEG de ocho brazos que tiene ocho brazos terminados en un grupo amina primaria y que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 9.000 a aproximadamente 11.000 Daltons.

Estos poliéter aminas de múltiples brazos están comercialmente disponibles, como se advirtió anteriormente, o pueden prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Larkin et al., (patente de EE.UU. nº 4.766.245), describen la conversión de poli(propilenglicoles) de tres y ocho brazos en las correspondientes poliaminas por reacción con amoníaco en presencia de hidrógeno y un catalizador de níquel Raney/aluminio. Nho et al., (publicación de solicitud de patente de EE.UU: nº U.S. 2004/0225097) describen la conversión de PEG-polioles de múltiples brazos en sus correspondientes PEG-aminas de múltiples brazos por tosiliación seguido por reacción con amoníaco acuoso durante diez días. Adicionalmente, Bückmann et al. (*Makromol. Chem.* 182:1379-1384 (1981)) describen la conversión de PEG lineales en la correspondiente diamina vía una reacción de dos etapas que comprende hacer reaccionar el PEG con bromuro de tionilo para formar el derivado bromado, seguido por reacción con amoníaco etanólico. Un método preferido ampliamente aplicable a la preparación de poliéter aminas de múltiples brazos con alta conversión de grupos terminales en aminas se describe en la solicitud serial de patente de EE.UU. nº 11/732952, presentada el 5 de abril de 2007. El método comprende hacer reaccionar cloruro de tionilo y al menos un PEG polioliol de múltiples brazos que tenga de 3 a 10 brazos, para formar un cloruro de PEG de múltiples brazos que al menos tenga aproximadamente el 95% de grupos hidroxilo terminales del PEG polioliol de múltiples brazos convertidos en grupos cloruro terminales; separar el cloruro de PEG de múltiples brazos del cloruro de tionilo sin reaccionar, y hacer reaccionar el cloruro de PEG de múltiples brazos con amoníaco acuoso o amoníaco anhidro para formar un producto de reacción en el cual al menos aproximadamente el 95% de grupos cloruro terminales del cloruro de PEG de múltiples brazos son convertidos en grupos amina terminales. Otros métodos que pueden usarse para preparar poliéter aminas de múltiples brazos son descritos por Merrill et al., en la patente de EE.UU. nº 5.830.986, y por Chang et al., en el documento WO 97/30103.

Debe reconocerse que los poliéter aminas de múltiples brazos y los poliéteres de múltiples brazos descritos anteriormente son en general una mezcla un tanto heterogénea que tiene una distribución e longitudes de brazos y, en algunos casos, una distribución de especies con diferentes números de brazos. Cuando un poliéter de múltiples brazos o un poliéter amina de múltiples brazos tienen una distribución de especies que tienen diferentes números de brazos, puede decirse que están basados en el número promedio de brazos en la distribución. Por ejemplo, en una realización el poliéter amina de múltiples brazos es un PEG-amina estrella de 8 brazos, el cual comprende una mezcla de PEG-aminas estrella de múltiples brazos, algunos teniendo menos que y otros más que 8 brazos; sin embargo, los PEG-aminas estrella de múltiples brazos de la mezcla tienen un promedio de 8 brazos. Por lo tanto, las expresiones "8 brazos", "6 brazos", "4 brazos" y "3 brazos" que se usan en la presente memoria para referirse a poliéteres de múltiples brazos y poliéter aminas de múltiples brazos, deben interpretarse que se refieren a una mezcla heterogénea que tiene una distribución e longitudes de brazos y, en algunos casos, una distribución de especies con diferentes números de brazos, en cuyo caso el número de brazos mencionado se refiere al número medio de brazos en la mezcla.

Los agentes reticulantes bifuncionales útiles en la invención son de la fórmula:



y son polímeros que tienen un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons.

Los grupos funcionales  $X^1$  y  $X^2$  pueden ser cualquier grupo capaz de reaccionar con un grupo amina primaria para formar un enlace carbono nitrógeno. Preferiblemente,  $X^1$  y  $X^2$  son los mismos en cualquier agente reticulante bifuncional específico. Preferiblemente,  $X^1$  y  $X^2$  se seleccionan del grupo: -CHO, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -NCO, -NCS, -COCl, -COBr, -COF, -OMs (en el que Ms es metanosulfonilo), -OTs (en el que Ts es toluenosulfonilo), y -OTf (en el que Tf es trifluorometanosulfonilo), tresilato (2,2,2-trifluoroetanosulfonato), Cl, Br, I y glicidil éter; en el que R<sup>1</sup> es un radical N-succinimidilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o pentafluorofenilo. Son especialmente preferidos los grupos  $X^1$  y  $X^2$  por ser conocidos como buenos grupos salientes en reacciones de sustitución nucleófila, que incluyen los seleccionados del grupo: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I.

Otros grupos  $X^1$  y  $X^2$  preferidos incluyen: ácidos carboxílicos y ésteres reactivos de ácidos carboxílicos que pueden condensarse con un grupo amina primario para formar una unión amida; isocianatos que pueden condensarse con un grupo amina primario para formar una unión urea; aldehídos que pueden condensar con aminas primarias para dar iminas, y opcionalmente pueden reducirse a aminas secundarias; y grupos epoxi reactivos, por ejemplo glicidil éteres, que pueden condensarse con un grupo amina primaria para formar una amina secundaria.

El grupo R puede ser cualquier grupo polímero divalente que cuando se combina con  $X^1$  y  $X^2$  cae dentro del intervalo prescrito de pesos moleculares del agente reticulante bifuncional. Preferiblemente, R es un grupo polímero divalente que se caracteriza por una alta afinidad por el agua, tal que si  $X^1$  y  $X^2$  son grupos hidroxilo, el correspondiente diol, HO-R-OH, tiene al menos una solubilidad en agua del 1% en peso a 20°C y a 38°C.

El grupo polímero divalente R puede estar en forma de un homopolímero o de un copolímero de bloques o al azar. En la presente memoria, copolímero se refiere a un polímero derivado de dos o más unidades repetidas. Preferiblemente, R es un grupo polímero divalente derivado de unidades repetidas de uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en: óxido de etileno, óxido de propileno, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil pirrolidona y oxetano.

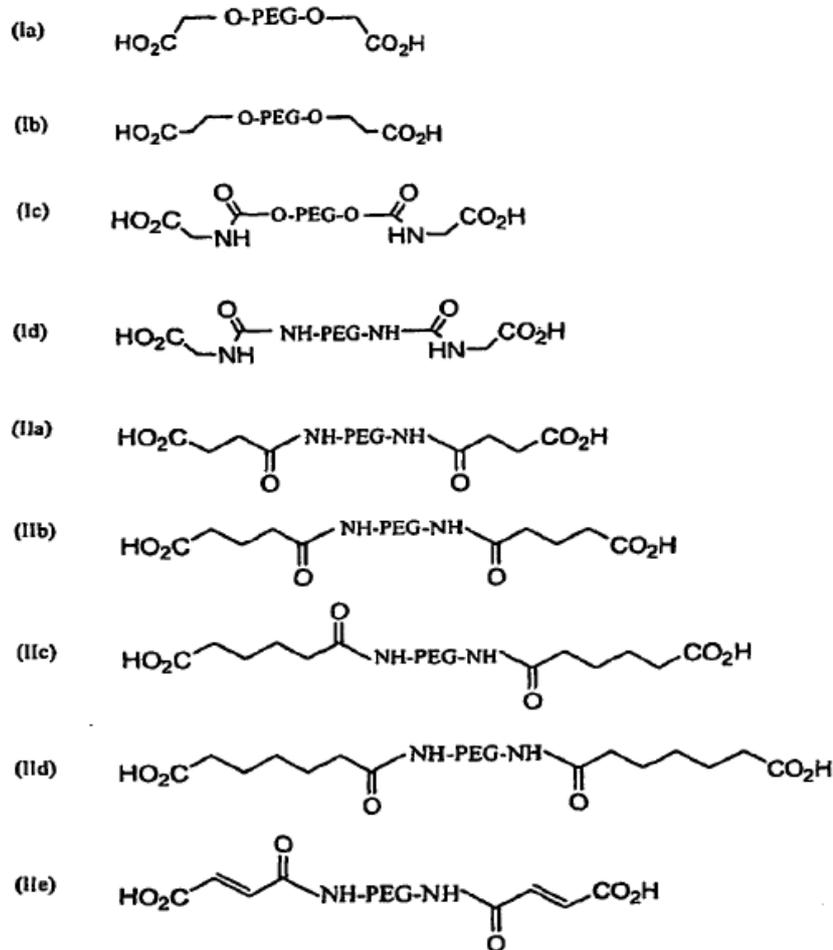
Los agentes reticulantes bifuncionales preferidos  $X^1$  y  $X^2$  para la invención comprenden un grupo polímero divalente R seleccionado del grupo que consiste en: homopolímeros divalentes de óxido de etileno; y copolímeros de bloques divalentes y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno.

5 Los polímeros terminados en grupos hidroxilo útiles para preparar estos agentes reticulantes bifuncionales están comercialmente disponibles. Por ejemplo, polietilenglicoles con pesos moleculares nominales de 2000, 4000, 6000 y 8000 están disponibles en Aldrich Chemical Co. Los copolímeros de tribloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (PEG-PPG-PEG) están disponibles en BASF, Mount Olive, NJ con el nombre comercial PLURONIC® con pesos moleculares nominales de 1850 a 14.600.

10 Los agentes reticulantes bifuncionales  $X^1$  y  $X^2$  para la invención están disponibles por rutas sintéticas bien conocidas. Por ejemplo, pueden fabricarse agentes reticulantes bifuncionales en los que  $X^1$  y  $X^2$  sean tosilato, tresilato o triflato tratando los polímeros correspondientes terminados en grupos hidroxilo con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo y cloruro de trifluorometanosulfonilo, respectivamente, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de un  
15 base, tal como trietilamina o piridina. Los agentes reticulantes bifuncionales en los que  $X^1$  y  $X^2$  sean cloruro y bromuro pueden fabricarse tratando los polímeros correspondientes terminados en grupos hidroxilo con cloruro de tionilo y bromuro de tionilo, respectivamente, en un disolvente aprótico tal como tolueno. El tratamiento posterior del cloruro o bromuro con yoduro de potasio en un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) puede dar el yoduro correspondiente.

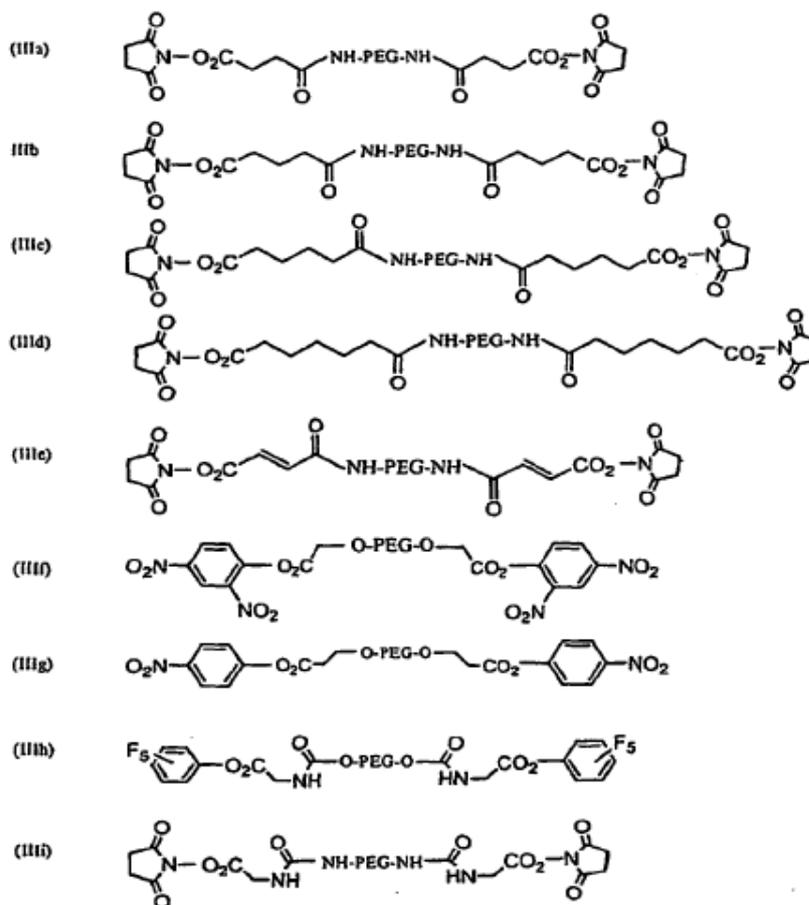
20 Otros agentes reticulantes bifuncionales para la invención incluyen polímeros terminados en grupos carboxi que tienen grupos terminales ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico o ésteres reactivos seleccionados del grupo: homopolímeros de óxido de etileno y copolímeros de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno. Estos materiales están disponibles por síntesis siguiendo las rutas delineadas en la figura 1 y los métodos descritos por Bückman, A.F., et al., *Makromolekulare Chemie*, 182, 1379-1384 (1981). Por ejemplo, puede carboximetilarse  
25 PEG hidroxilado terminado por tratamiento con naftaleno de sodio en tetrahidrofurano (THF) seguido por alquilación con 2-bromoacetato de etilo e hidrólisis del éster para dar PEG carboximetilado terminado de fórmula (Ia). En otra ruta, el PEG hidroxilado terminado puede tratarse con una base y acrilonitrilo para dar el producto de adición de Michael seguido por hidrólisis ácida del nitrilo para dar el PEG carboxietilado terminado de fórmula (Ib). En otra ruta, puede tratarse PEG terminado con mesilato, tosilato, tresilato, triflato, cloruro, bromuro o yoduro con amoníaco en un depósito sellado para producir PEG amina terminado. El PEG amina terminado puede transformarse en un PEG carboxilado terminado  
30 como se ejemplifica mediante el tratamiento con anhídrido succínico, para producir el PEG carboxilado terminado (IIa). Otros anhídridos preferidos útiles en esta secuencia incluyen anhídrido glutárico, anhídrido adípico, anhídrido caproico, anhídrido maleico y anhídrido oxibisacético. En otra ruta, pueden tratarse PEG terminado y PEG amina terminado con 2-isocianoacetato de etilo seguido por hidrólisis del éster para dar un diácido unido por grupos uretano (Ic) y un diácido unido por grupos imida (Id), respectivamente, usando procedimientos similares a los  
35 descritos por Zalipsky et al., en *Reac. Polym.* (1994) 22, 243-258. La tabla 1 lista varios agentes reticulantes bifuncionales tipo PEG carboxilado terminado útiles en la invención.

Tabla 1. Fórmula n° Estructura



5 Los derivados carboxi de fórmulas (Ia-d) y (IIa-e) puede además transformarse en cloruros o bromuros de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, respectivamente. Los PEG carboxi terminados pueden transformarse en ésteres reactivos como se ejemplifica mediante el tratamiento de (IIa) con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida para dar el éster de N-oxi succinimida de fórmula (IIIa) en la figura 1. Muchos otros PEG terminados en ésteres activados que incluyen 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o pentafluorofenilo, pueden prepararse de una manera similar usando DCC y 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o pentafluorofenol, respectivamente. La tabla 2 lista varios agentes reticulantes bifuncionales tipo PEG terminados en grupos éster activados, útiles en la invención.

Tabla 2. Fórmula n° Estructura

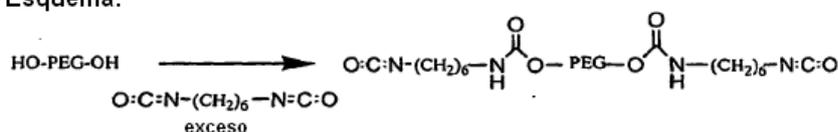


Los diésteres dicarboxílicos de PEG están disponibles con pesos moleculares que varían de 3.400 a 20.000 con el nombre comercial SUNBRIGHT® en NOF America Corporation, White Plains, NY. Estos productos comerciales, activados como ésteres de N-hidroxisuccinimidilo (NHS) incluyen: PEG-dicarboximetil NHS, PEG-disuccinato NHS (IIIa), PEG-diglutarato NHS (IIIb), y PEG-dicaproato NHS (IIIc). También está disponible un PEG-di(p-nitrofenil) carbonato.

Otros agentes reticulantes bifuncionales para la invención incluyen polímeros terminados en grupos aldehído seleccionados del grupo que consiste en: homopolímeros de óxido de etileno y copolímeros de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno. Por ejemplo, puede tratarse PEG hidroxil terminado con naftaleno de sodio en tetrahidrofurano (THF) seguido por alquilación con 2-bromoacetaldehído dietil acetal e hidrólisis del acetal para dar PEG terminado en grupos aldehído. De manera similar puede usarse 3-bromopropionaldehído dietil acetal para dar PEG terminado en grupos propionaldehído (A-PEG). Una fuente comercial de A-PEG es SUNBRIGHT® DE-050AL (Mw = 5.000).

Otros agentes reticulantes bifuncionales para la invención incluyen polímeros terminados en grupos isocianato o tioisocianato seleccionados del grupo: homopolímeros de óxido de etileno y copolímeros de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno. Por ejemplo, puede tratarse PEG terminado en grupos amina con trifosgeno según Greenwald et al. (*J. Med. Chem.* (1999) 42, 3657-3667). Puede tratarse PEG terminado en grupos hidroxil con un exceso de hexametileno diisocianato para dar un PEG terminado en grupos isocianato según el siguiente esquema:

Esquema:



El diisocianato en exceso puede separarse por varios métodos que incluyen evaporación a presión reducida o precipitación fraccionada del polímero PEG de una disolución usando un no disolvente. Otros diisocianatos que

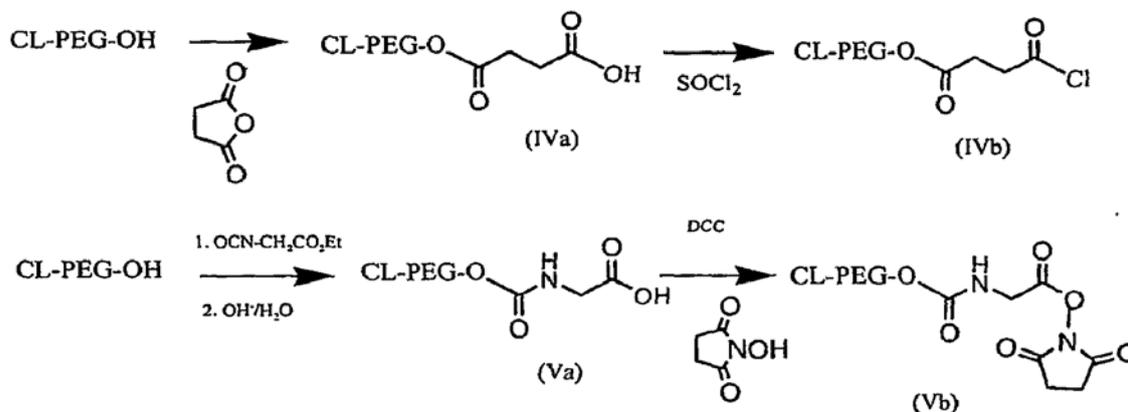
pueden usarse para modificar PEG terminado en grupos hidroxilo de una manera similar incluyen, pero no se limitan a, etileno diisocianato, tetrametileno diisocianato y metil pentametileno diisocianato.

- 5 Otros agentes reticulantes bifuncionales para la invención incluyen polímeros terminados en grupos epoxi reactivos, que incluyen glicidil éteres, y seleccionados del grupo: homopolímeros y copolímeros de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros terminados en grupos hidroxilo útiles para preparar estos agentes reticulantes bifuncionales tipo epoxi están comercialmente disponibles como se describió anteriormente. La síntesis de agentes reticulantes bifuncionales tipo epoxi puede lograrse según el siguiente esquema:



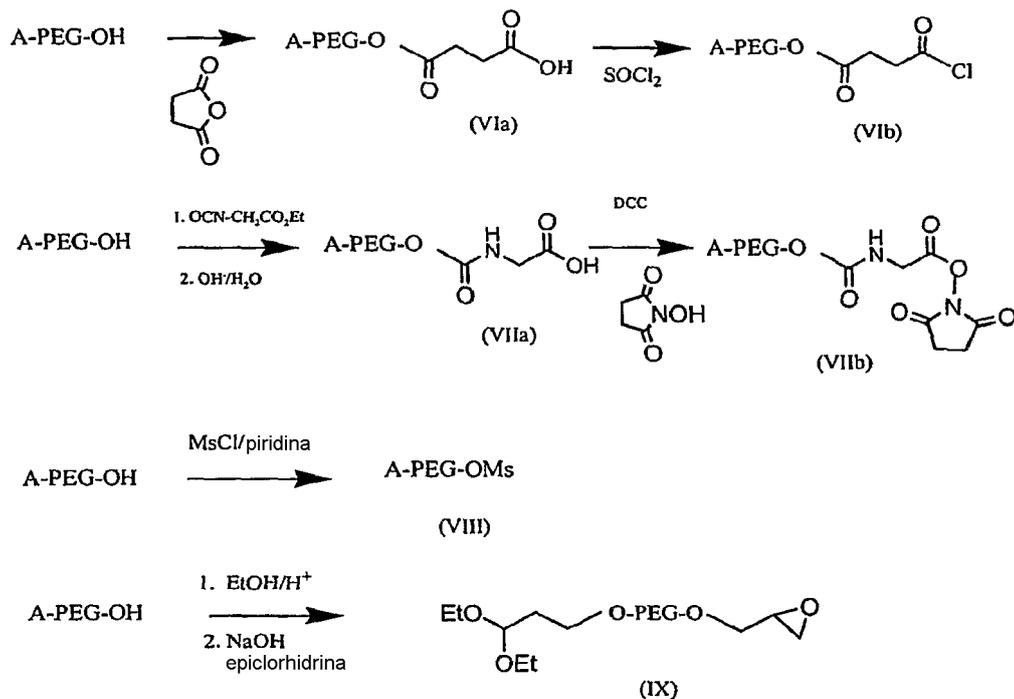
- 10 Los PEGs heterobifuncionales en los que  $X^1$  y  $X^2$  son grupos funcionales diferentes son útiles como agentes reticulantes bifuncionales en la invención. La preparación de polímeros que contienen PEGs heterobifuncionales se describe en varios artículos en "Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications", J. Milton Harris y Samuel Zalipsky eds., ACS Symposium Series 680, American Chemical Society, Washington DC (1997).

- 15 Varios agentes reticulantes heterofuncionales útiles incluyen los proporcionados mediante la síntesis de monocloruro de PEG usando métodos similares a los delineados por Zalipsky et al, *React. Polym.* (1994), 22, 243-258, según los siguientes esquemas:



Los monoácidos intermedios se separan de las impurezas homofuncionales por cromatografía de intercambio de iones para dar los compuestos heterofuncionales puros de fórmula (IVa-b) y (Va-b).

- 20 Otros agentes reticulantes heterofuncionales útiles se proporcionan mediante la síntesis del PEG propionaldehído (A-PEG-OH) que está disponible cuando se usa 3,3-dietoxipropil alcóxido como iniciador de la polimerización de óxido de etileno (EO) según los procedimientos descritos por Nagasaki et al., (*Bioconjugate Chem.*, (1995) 6, 231). A-PEG-OH está comercialmente disponible con un Mw nominal de 500 – 3000 en NOF Corporation. Los agentes reticulantes aldehído heterobifuncionales que pueden derivarse de A-PEG-OH incluyen, pero no se limitan a, los proporcionados por síntesis en los siguientes esquemas:



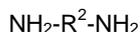
en los que A = 3-propionaldehído

Los productos tipo poliamina de cadena extendida de la invención derivados de agentes reticulantes bifuncionales se caracterizan además por un Mw determinado por cromatografía de exclusión molecular (SEC) que al menos es aproximadamente 10% mayor que el Mw de la(s) poliéter amina(s) usada(s) para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

5

Otra realización de la invención es una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) hacer reaccionar, opcionalmente en un segundo disolvente de reacción, al menos un poliéter de múltiples brazos que al menos tenga tres brazos y que al menos tenga tres grupos terminales electrófilos, con un agente reticulante tipo diamina primaria de fórmula:

10



estando la relación molar del al menos un poliéter de múltiples brazos al agente reticulante diamina primaria en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 50:1, formando de este modo un polímero de cadena extendida que tiene grupos terminales electrófilos remanentes; y, (b) tratar, opcionalmente en un tercer disolvente de reacción, dicho polímero de cadena extendida para convertir los grupos terminales electrófilos remanentes en grupos amina terminales para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida; en el que:

15

- (i) al menos tres de los brazos de dicho poliéter de múltiples brazos están terminados en grupos electrófilos terminales capaces de reaccionar con una amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;
- (ii) el poliéter de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 450 a aproximadamente 200.000 Daltons;
- (iii) R<sup>2</sup> es un grupo polímero divalente;
- (iv) NH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons;

20

siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

25

El agente reticulante tipo diamina primaria útil en la segunda realización de la invención es un polímero amina-terminado que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Daltons. Preferiblemente, R<sup>2</sup> es un grupo polímero divalente que está caracterizado por una alta afinidad por el agua, tal que el correspondiente diol, HO-R<sup>2</sup>-OH, al menos tiene una solubilidad en agua del 1% en peso, y preferiblemente al menos del 3% en peso, a 20°C y 38°C.

30

El grupo polímero divalente  $R^2$  puede estar en forma de un homopolímero o de un copolímero de bloques o al azar. Preferiblemente,  $R^2$  es un grupo polímero divalente derivado de unidades repetidas de uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en: óxido de etileno, óxido de propileno, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil pirrolidona y oxetano. Un agente reticulante preferido tipo diamina primaria para la invención comprende un grupo polímero divalente  $R$  seleccionado del grupo que consiste en: homopolímeros divalentes de óxido de etileno; y copolímeros de bloques divalentes y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros terminados en grupos hidroxilo útiles para preparar estos agentes reticulantes tipo diamina primaria están comercialmente disponibles como se describió anteriormente. El agente reticulante tipo diamina primaria puede sintetizarse usando la ruta delineada en la figura 1 para el PEG terminado en grupos amina. Por ejemplo, el tratamiento de PEG con bromuro de tionilo proporciona el PEG terminado en bromuro, el cual puede tratarse posteriormente con amoníaco para dar el agente reticulante deseado tipo diamina primaria. Los PEGs terminados en grupos amina, que comprenden grupos aminopropilo terminales, adecuados como agentes reticulantes tipo diamina primaria, también están comercialmente disponibles en NOF Corporation en un intervalo de Mw de 3400 a aproximadamente 20.000.

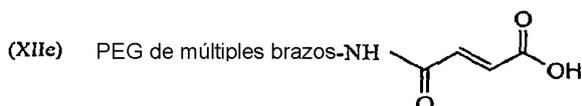
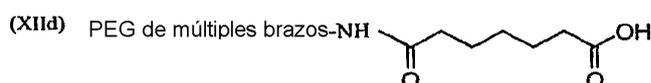
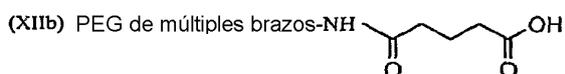
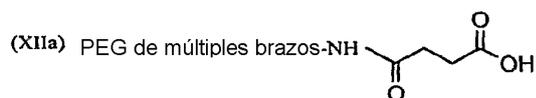
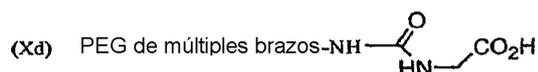
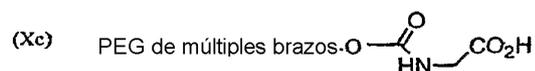
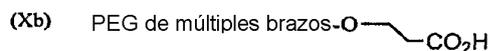
La expresión "poliéter de múltiples brazos que al menos tiene tres brazos y que al menos tiene tres grupos terminales electrófilos" se refiere a un poliéter ramificado, que al menos tiene tres brazos que están terminados en grupos terminales electrófilos, el cual es soluble en agua y capaz de reaccionar con un agente reticulante tipo diamina primaria.

El poliéter de múltiples brazos es un poliéter que tienen la unidad repetitiva  $[-O-R^3]$ , en la que  $R^3$  es un grupo hidrocarbilenos que tiene 2 a 5 átomos de carbono. La expresión "grupo hidrocarbilenos" se refiere a un grupo divalente formado eliminando dos átomos de hidrógeno, uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un hidrocarburo. Los poliéteres de múltiples brazos útiles en la invención incluyen poliéteres dendríticos, en forma de peine y estrella ramificados e hiper-ramificados en los que al menos tres de los brazos están terminados en un grupo terminal electrófilo. Los poliéteres de múltiples brazos tienen un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 450 a aproximadamente 200.000 Daltons, preferiblemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 40.000 Daltons.

Los poliéteres de múltiples brazos que al menos tienen tres brazos y que al menos tienen tres grupos terminales electrófilos están comercialmente disponibles, como se advierte más adelante, o pueden prepararse usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, polietilenglicoles (PEGs) de múltiples brazos, en los que al menos tres brazos están terminados en grupos hidroxilo, están disponibles por síntesis según los métodos de Merrill en *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 5, pp. 1-11 (1993). Los PEGs estrella de 3, 4, 6 y 8 brazos están también disponibles en empresas tales como Nektar Transforming Therapeutics; SunBio, Inc., Angyang City, Corea del Sur; NOF Corp., Tokio, Japón; y Jenken technology USA, Allen, TX. Los PEGs de múltiples brazos pueden transformarse en poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos usando bromuro de tionilo y los métodos descritos por Bückmann et al. (*Makromol. Chem.* 182:1379-1384 (1981)). En otro método preferido, los PEGs de múltiples brazos pueden transformarse en cloruros reactivos usando cloruro de tionilo como se describió anteriormente. Los PEGs de múltiples brazos pueden transformarse en mesilatos, tosilatos, tresilatos o triflatos por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo y cloruro de trifluorometanosulfonilo, respectivamente, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina.

Otros poliéteres de múltiples brazos preferidos que tienen grupos terminales electrófilos útiles en la invención incluyen PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi que tienen grupos terminales ácido carboxílico, haluros de ácido carboxílico o ésteres reactivos de ácidos carboxílicos. Estos materiales están disponibles por síntesis siguiendo las rutas delineadas en la figura 2, en las que PEG-OH de múltiples brazos representa un PEG de múltiples brazos que al menos tiene tres brazos, preferiblemente 4 a 8 brazos, que están terminados en grupos hidroxilo. En las rutas, todos los grupos hidroxilo terminales sufren sustancialmente transformación en los diversos derivados indicados. Las diversas rutas útiles para preparar polímeros tipo PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi son similares a las descritas para los agentes reticulantes bifuncionales en la figura 1. Por ejemplo, el PEG de múltiples brazos terminado en grupos amina puede transformarse en un PEG terminado en grupos carboxi como se ejemplifica mediante el tratamiento con anhídrido succínico, para dar el PEG de múltiples brazos terminado en grupos carboxi (XIIa). En lugar de anhídrido succínico pueden usarse anhídrido glutárico, anhídrido caproico, anhídrido adípico, anhídrido maleico y anhídrido oxibisacético para producir una variedad de PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi. La tabla 3 lista varios PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi útiles en la invención.

Tabla 3	Fórmula nº	Estructura
---------	------------	------------



Los PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi de fórmulas (Xa-d) y (XIIa-e) pueden además transformarse en cloruros o bromuros de ácido por tratamiento con cloruro o bromuro de tionilo, respectivamente. Los PEGs de múltiples brazos terminados en grupos carboxi pueden además transformarse en ésteres reactivos como se ejemplifica mediante el tratamiento de (XIIa) con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida para dar el éster de N-oxi succinimida de fórmula (XIIIa) en la figura 2. Muchos otros PEG terminados en ésteres activados que incluyen 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o pentafluorofenilo, pueden prepararse de una manera similar usando DCC y 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o pentafluorofenol, respectivamente. La tabla 4 lista varios PEGs de múltiples brazos terminados en grupos éster activados, útiles en la invención como agentes reticulantes bifuncionales.

Tabla 4                      Fórmula nº                      Estructura

(XIIIa)	PEG de múltiples brazos-NH	
(XIIIb)	PEG de múltiples brazos-NH	
(XIIIc)	PEG de múltiples brazos-NH	
(XIII d)	PEG de múltiples brazos-NH	
(XIIIe)	PEG de múltiples brazos-NH	
(XIII f)	PEG de múltiples brazos-O	
(XIIIg)	PEG de múltiples brazos-O	
(XIIIh)	PEG de múltiples brazos-O	
(XIIIi)	PEG de múltiples brazos-O	

Algunos poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos están comercialmente disponibles. Por ejemplo, con el nombre comercial SUNBRIGHT® NOF America Corporation ofrece un PEG de cuatro brazos-éster de tetraglutarilo activado con NHS, un PEG de cuatro brazos-éster de tetracaproato NHS, un PEG de cuatro brazos tetra(4-nitrofenil)carbonato, un PEG de 8 brazos-octaglutaril NHS, y un PEG de 8 brazos-octa(4-nitrofenil)carbonato.

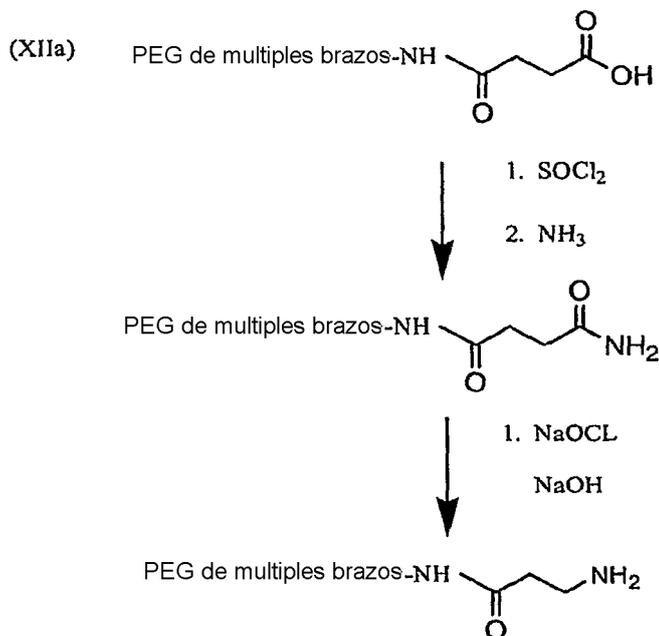
Otros poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos útiles en la invención incluyen PEGs de múltiples brazos terminados en grupos aldehído. Por ejemplo, puede tratarse un PEG-OH de múltiples brazos con naftaleno de sodio en THF seguido por alquilación con 2-bromoacetaldehído dietil acetal e hidrólisis del acetal para dar PEG de múltiples brazos terminado en grupos aldehído. De manera similar, puede usarse 3-bromopropionaldehído dietil acetal para dar un PEG de múltiples brazos terminado en propionaldehído.

En una realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos se seleccionan del grupo: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I; y la etapa (b) comprende hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente amoníaco para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida. Un tercer disolvente de reacción preferido para esta realización se selecciona de alcoholes alifáticos C1 a C6, y un disolvente más preferido para esta realización es etanol. En esta realización y en

5 otras realizaciones tratadas en la presente memoria, el producto tipo poliamina de cadena extendida abarca el producto que está totalmente neutralizado con una base, parcialmente neutralizado con una base o completamente protonado que forma una sal de amonio. La extensión de la neutralización del producto tipo poliamina de cadena extendida es una función del pH de la disolución de la cual se deriva, y de si las sales se separan por diálisis u otras técnicas de lavado, todas las cuales están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el producto tipo poliamina de cadena extendida, si así se desea, puede estar en presencia de un gran exceso de amoníaco, y un tratamiento posterior por diálisis puede separar sustancialmente todo el subproducto sal de amonio.

10 En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos se seleccionan del grupo: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I; y la etapa (b) comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una azida de metal alcalino para dar un polímero azido de cadena extendida; y (ii) reducir el polímero azido de cadena extendida con un agente reductor para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida. El agente reductor puede ser uno cualquiera o más agentes que se sabe que son útiles para convertir una azida orgánica en una amina primaria que incluyen los seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno y un catalizador metálico seleccionado del grupo que consiste en: Pt, Pd, PtO<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> y níquel Raney; trifetilfosfina; hidruro de litio y aluminio; borohidruros seleccionados del grupo que consiste en: borohidruro de sodio, borohidruro de zinc y aminoborohidruro de litio, en el que la amina se selecciona del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina; metales y sales de metales seleccionados del grupo que consiste en cloruro de cinc y de estaño (II); y formiato de amonio. Un tercer disolvente preferido para la etapa (i) es un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. La azida de metal alcalino es preferiblemente azida de sodio. Si se usa, el catalizador metálico está preferiblemente dispersado sobre carbón o sílice. El catalizador metálico u otros agentes reductores remanentes se separaran deseablemente después de que haya finalizado la etapa de reducción. Esta realización puede proporcionar un producto tipo poliamina de cadena extendida que está sustancialmente exento de sal de amonio.

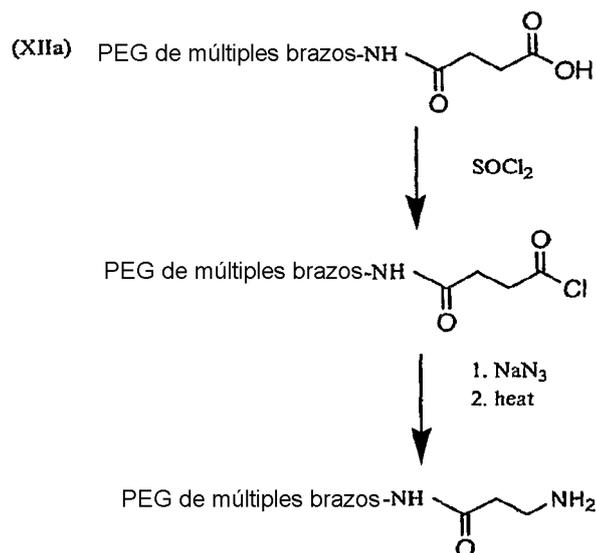
25 En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos son ácidos carboxílicos; la etapa (a) comprende además un agente deshidratante tipo diimida; y la etapa (b) comprende una transposición tipo Hofmann que comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una cantidad suficiente de reactivo tipo haluro de ácido para dar un polímero tipo haluro de ácido de cadena extendida; (ii) hacer reaccionar el polímero azido de cadena extendida con suficiente amoníaco para dar un polímero amida primaria de cadena extendida; y (iii) hacer reaccionar el polímero amida primaria de cadena extendida con suficiente fuente de halógeno activo y un hidróxido de metal alcalino para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida, como se ilustra en el siguiente esquema:



35 Dentro de esta realización, el agente deshidratante tipo diimida usado en la etapa (a) es preferiblemente dicitohexilcarbodiimida. En la etapa (i): el reactivo tipo haluro de ácido es cualquier cloruro de ácido típicamente útil para convertir un ácido carboxílico en un cloruro de ácido carboxílico, y preferiblemente se selecciona del grupo: cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclóruo de fósforo; y la etapa (i) se realiza típicamente en un disolvente aprótico, tal como tolueno, THF o diclorometano. En la etapa (iii): la fuente de halógeno activo es cualquier fuente de cloro o bromo electrófilo, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en: cloro,

bromo, hipoclorito de sodio, hipobromito de sodio, hipoclorito de potasio, hipobromito de potasio, N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida. También son útiles otras fuentes de cloro o bromo electrófilo tal como (diacetoxiyodo) benceno y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno. El hidróxido de metal alcalino se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Preferiblemente, la etapa (III) se realiza en un disolvente. Un disolvente preferido es el agua.

En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos son ácidos carboxílicos; la etapa (a) comprende además un agente deshidratante tipo diimida; y la etapa (b) comprende una transposición tipo Curtius que comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente cantidad de reactivo tipo haluro de ácido para dar un polímero tipo cloruro de ácido de cadena extendida; (ii) hacer reaccionar el polímero tipo cloruro de ácido de cadena extendida con suficiente azida de metal alcalino para dar un polímero tipo acil azida de cadena extendida, y (iii) calentar el polímero tipo acil azida de cadena extendida, preferiblemente en un disolvente prótico tal como agua, para inducir la transposición para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida, como se ilustra en el siguiente esquema:

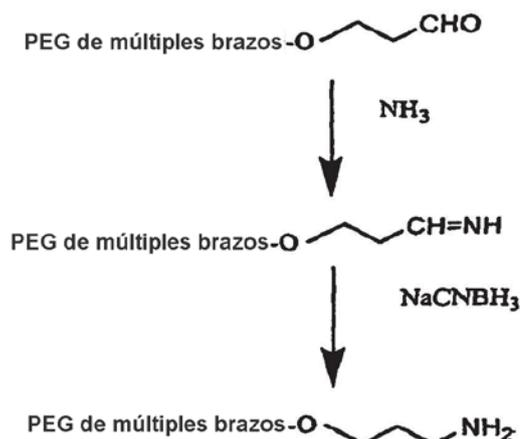


En la etapa (ii): la azida de metal alcalino es preferiblemente azida de sodio; y, preferiblemente, se usa un disolvente aprótico polar tal como THF o acetonitrilo. En la etapa (iii): se usa preferiblemente un disolvente prótico polar tal como agua y, preferiblemente, el calentamiento es hasta aproximadamente 70 a 100°C.

En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos son ésteres activados de ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos carboxílicos; y la etapa (b) comprende una transposición tipo Hofmann que comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una cantidad suficiente de amoníaco para dar un polímero tipo amida primaria de cadena extendida; y (ii) hacer reaccionar el polímero amida primaria de cadena extendida con suficiente fuente de halógeno activo y un hidróxido de metal alcalino para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida.

En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos son ésteres activados de ácidos carboxílicos o haluros de ácidos carboxílicos; la etapa (b) comprende una transposición tipo Curtius que comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente azida de metal alcalino para dar un polímero tipo acil azida de cadena extendida, y (ii) calentar el polímero tipo acil azida de cadena extendida, preferiblemente en un disolvente prótico tal como agua, para inducir la transposición para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida. Los haluros de ácidos carboxílicos adecuados incluyen fluoruros, cloruros, bromuros y yoduros de ácidos carboxílicos. Los haluros de ácidos carboxílicos preferidos son los cloruros de ácidos carboxílicos.

En otra realización preferida, dentro de los poliéteres de múltiples brazos que tienen grupos terminales electrófilos, los grupos terminales electrófilos son aldehído, y la etapa (b) comprende las etapas de: (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente amoníaco para dar un polímero tipo imina de cadena extendida; y (ii) reducir el polímero tipo imina de cadena extendida para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida; como se ilustra en el siguiente esquema:



La etapa (i) se realiza preferiblemente en un disolvente prótico tal como etanol; y si se desea puede estar presente un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico. La etapa (ii) puede realizarse con un agente reductor tipo hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y semejantes. Alternativamente, la etapa (ii) puede realizarse con un catalizador metálico e hidrógeno gas. El catalizador metálico puede ser un metal noble que incluye Pt, PtCl<sub>4</sub>, PtO<sub>2</sub>, Pd y semejantes, preferiblemente sobre un soporte tal como negro de carbono o sílice. El catalizador metálico también puede ser níquel Raney u otros catalizadores de metales de transición que se sabe reducen los dobles enlaces carbono nitrógeno a aminas primarias. La etapa (ii) se realiza preferiblemente en un disolvente prótico tal como etanol, metanol, agua y semejantes.

El producto tipo poliamina de cadena extendida de la invención derivado del agente reticulante tipo diamina primaria se caracteriza además por un Mw determinado por cromatografía de exclusión molecular (SEC) que es al menos aproximadamente 10% mayor que el Mw del poliéter de múltiples brazos usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida. El producto tipo poliamina de cadena extendida de la invención es útil para formular adhesivos poliméricos para tejidos. Los adhesivos poliméricos para tejidos se forman haciendo reaccionar un polisacárido oxidado con el producto tipo poliamina de cadena extendida de la invención de una manera similar a la descrita por Kodokian et al en el documento US 2006/0078536 A1, el cual se incorpora a la presente memoria por referencia. Los adhesivos de tejidos derivados de las poliaminas de cadena extendida de la invención exhiben en general una elasticidad acrecentada y una mejor estabilidad en ambientes acuosos en comparación con formulaciones sin el producto tipo poliamina de cadena extendida, como se demuestra en las tablas 5 y 7, respectivamente.

### Ejemplos

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan sólo a modo de ilustración. De la discusión anterior y de estos ejemplos un experto en la técnica puede averiguar las características esenciales de esta invención, y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

El significado de las abreviaturas usadas es como sigue: "min" significa minuto(s), "h" significa hora(s), "mL" significa mililitro(s), "L" significa litro(s), "μL" significa microlitro(s), "mol" significa mol(es), "mmol" significa milimol(es), "g" significa gramo(s), "mg" significa miligramo(s), "mm" significa milímetro(s), "Pa" significa pascal(es), "kPa" significa kilopascal(es), "atm" significa kilos por centímetro cuadrado manométricos, "% en peso" significa tanto por ciento en peso, "PEG" significa polietilenglicol, "Mw" significa peso molecular promedio en peso, "Mn" significa peso molecular promedio en número, "Mz" significa peso molecular promedio en z, "dn/dc" significa el incremento del índice de refracción específico (es decir, el cambio del índice de refracción con el cambio de la concentración), "IV" significa viscosidad intrínseca, "MHz" significa megahercios, "SEC" significa cromatografía de exclusión molecular, "PBS" significa disolución salina tamponada con fosfatos, <sup>1</sup>H-RMN significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "DMSO-d<sub>6</sub>" significa dimetilsulfóxido deuterado, "Ac" significa un grupo acetato y "TA" significa temperatura ambiente.

### Métodos generales

#### Reactivos

El dextrano (Mw = 10.000) se compró en Sigma-Aldrich (St Louis, MO). EL PEG amina de 8 brazos (Mw = 10.000), que tiene ocho brazos terminados en un grupo amina primaria, se compró en Nektar Transforming Therapeutic (Hunstville, AL). El peryodato de sodio (pureza 99%, n° de CAS 7790-28-5) se compró en Acros Organics (Morris Plains, NJ). Todos los otros reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich a menos que se especifique lo contrario.

Preparación de dextrano oxidado

Para preparar un dextrano dialdehído con una conversión de dextrano, que tenía un peso molecular de 10.000 Daltons, en contenido de aldehído del 48% se usó el siguiente procedimiento, similar al descrito en Azzam, T.; Raskin, A.; Makovitzki, A.; Brem, H.; Vierling, P.; Lineal, M; Domb, A.J. *Macromolecules* 2002, 35, 9947-9953. Se usaron procedimientos similares para dextranos que tenían pesos moleculares de 40.000, 60.000 y 250.000 Daltons. Se obtuvieron otras conversiones de aldehídos variando la concentración de la disolución de peryodato de sodio usada, como se advierte a continuación.

Se añadió dextrano (18,9 g) a 170,1 g de agua destilada (para dar una disolución acuosa al 10% en peso) en un matraz de fondo redondo de 500 mL. La disolución se agitó durante 15 a 30 min. A continuación, se añadieron 17,6 g de NaIO<sub>4</sub> en 158,4 g de agua destilada (disolución acuosa al 10% en peso) a la disolución de dextrano. La concentración de la disolución de peryodato puede variarse dependiendo de la conversión de aldehído deseada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de este tiempo, la disolución se separó del matraz de fondo redondo, se dividió en cuatro volúmenes iguales y se dispensó en 4 tubos de membranas de diálisis (MEMBRA-CEL™ Dialysis Tubing, peso molecular de corte de 3500 Daltons, obtenido de Viskase Companies, Inc., Willowbrook, IL). Para un dextrano que tenga un peso molecular de 40.000, 60.000, y 250.000 Daltons, se usó un tubo con membrana de diálisis con un peso molecular de corte de 14.000 Daltons (Viskase Companies, Inc.). Los tubos de diálisis se insertaron en un matraz de 5 L que contenía 4,5 L de agua destilada y se dializaron durante hasta 4 días. Durante esta diálisis, el agua destilada se cambió después de 2 días. Las muestras se separaron de los tubos con membranas de diálisis y se colocaron en un recipiente liofilizador. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y se colocaron en un liofilizador durante 24 a 48 h o hasta que todo el agua se evaporó.

El contenido de dialdehído en el dextrano oxidado resultante se determinó usando el siguiente procedimiento. El dextrano oxidado (0,1250 g) se añadió a 10 mL de NaOH 0,25 M en un matraz Erlenmeyer de 250 mL. La mezcla se agitó suavemente formando un remolino y luego se colocó en un baño sonicador de temperatura controlada a 40°C durante 5 min hasta que todo el material se disolvió, dando una disolución amarilla oscura. La muestra se separó del baño e inmediatamente se enfrió con agua corriente fría durante 5 min. A continuación, se añadieron a la disolución 15,00 mL de HCl 0,25 M, seguidos por la adición de 50 mL de agua destilada y 1 mL de disolución de fenoltaleína al 0,2%. Esta disolución se tituló con NaOH 0,25 M usando una bureta de 50 mL y el punto final se determinó por un cambio de color del amarillo a púrpura/violeta.

El contenido de dialdehído, también denominado en la presente memoria con la conversión por oxidación, en la muestra de dextrano oxidado se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido de dialdehído} = \frac{(V_b - V_a)_s}{W_s/M} - \frac{(V_b - V_a)_p}{W_p/M} \times 100(\%)$$

en la que:

V<sub>b</sub> = meq totales de base

V<sub>a</sub> = meq totales de ácido

W = peso seco de muestra (mg)

M = peso molecular de la unidad repetitiva = 162

S = la muestra oxidada

P = la muestra original

Síntesis de cloruro de PEG estrella de 8 brazos, Mw 10.000

El cloruro de PEG estrella de 8 brazos se preparó haciendo reaccionar un PEG-OH estrella de 8 brazos con cloruro de tionilo, en ausencia de disolvente, de la siguiente manera:

El PEG-OH estrella de 8 brazos, Mw 10.000 (determinado por valoración de grupos hidroxilo terminales suponiendo que todas las moléculas de polímero tienen ocho brazos), se obtuvo de NOF America Corp. (White Plains, NY). El PEG-OH estrella de 8 brazos (100 g en un matraz de fondo redondo de 500 mL) se secó por calentamiento con agitación a 85°C a vacío (0,06 mm de mercurio (8.0 Pa)) durante 4 h o por destilación azeotrópica con 50 g de tolueno a vacío (15 mm de mercurio (2.0 kPa)) con una temperatura del baño de 60°C.

Se permitió que PEG-OH estrella de 8 brazos se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (35 mL, 0,48 moles) al matraz, el cual estaba equipado con un condensador de reflujo, y la mezcla se calentó a 85°C con agitación bajo un manto de nitrógeno durante 24 h. El cloruro de tionilo en exceso se separó por

evaporación en un rotavapor (temperatura del baño 40°C). Se añadieron dos porciones sucesivas de 50 mL de tolueno y se evaporaron a presión reducida (15 mm de mercurio (2.0 kPa), temperatura del baño 60°C) para finalizar la separación de cloruro de tionilo. El rendimiento de PEG-Cl estrella de 8 brazos fue 100,9 g (99%).

5  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,71-3,69 (m, 16H), 3,67-3,65 (m, 16H), 3,50 (s, ~ 800 H). SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz [30°C, PBS (fosfato 10 mM, KCl 2,7 mM, NaCl 0,137 M, pH 7,4), 0,5 mL/min, dos columnas de lecho mixto Suprema Linear M (Polymer Standard Services, Silver Springs, MD), dn/dc 0,135 mL/g] dio Mw 7.100, Mw/Mn 1,2, Mz/Mw 1,2 e IV 9,1 mL/g.

10 Se determinó que la conversión de grupos terminales fue 99% por acetilación de grupos terminales hidroxilo residuales y análisis por  $^1\text{H}$  RMN como sigue. Se disolvió una muestra de PEG-Cl estrella de 8 brazos (0,2 g) en una mezcla de 0,25 mL de anhídrido acético y 0,35 mL de piridina y se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se paró rápidamente por adición de 5 g de hielo. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 3 mL de cloroformo, y los extractos de cloroformo combinados se lavaron sucesivamente con tres porciones de 1 mL de disolución acuosa de bisulfato de sodio al 20%, dos porciones de 1 mL de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 1 mL de agua. El cloroformo se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 mL de agua y la disolución turbia resultante se concentró a presión reducida hasta que se transformó en transparente para separar el cloroformo residual. La disolución se congeló y se liofilizó y el residuo se disolvió en DMSO- $d_6$  y se analizó por  $^1\text{H}$  RMN.

15 La proporción de grupos hidroxilo residuales en el PEG-Cl estrella de 8 brazos se determinó comparando las integrales de los picos de  $^1\text{H}$  RMN de los grupos  $\text{CH}_2\text{OAc}$  terminales [ $\delta$  4,09 (t, J = 4,7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ) y 2,00 (s, 3H, AcO)] con la de los grupos  $\text{CH}_2\text{Cl}$  terminales [ $\delta$  3,72-3,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ )].

### Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000.

25 Se secó PEG-OH de ocho brazos, Mw 10.000 (Nektar Transforming Therapeutics, 100 g) por calentamiento con agitación a 85°C a vacío (0,06 mm de Hg) durante 4 a 16 h. El PEG de 8 brazos seco se enfrió a temperatura ambiente (TA), se añadió cloruro de tionilo (35 mL, 0,49 moles) y la mezcla se calentó a 85°C con agitación bajo un manto de nitrógeno durante 20 h. El cloruro de tionilo en exceso se separó para dar PEG-Cl de 8 brazos.  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,71-3,69 (m, 16H), 3,67-3,65 (m, 16H), 3,50 (s, ~ 800 H). SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz [30°C, disolución salina tamponada con fosfatos (PBS, fosfato 10 mM, KCl 2,7 mM, NaCl 0,137 M, pH 7,4), 0,5 mL/min, dos columnas de lecho mixto (Polymer Standard Services Suprema Linear M), dn/dc 0,135 mL/g] dio Mw 7.100, Mw/Mn 1,2, Mz/Mw 1,2 y viscosidad intrínseca (IV) de 9,1 mL/g.

30 El PEG-Cl de 8 brazos (100,9 g) se disolvió en 640 mL de amoníaco acuoso concentrado (28% p/p) y se calentó en un depósito sellado a 60°C durante 48 h, dando lugar a una presión de aproximadamente 276 kPa. La disolución se enfrió a TA y se roció durante 2 h con nitrógeno seco para arrastrar aproximadamente 50 a 70 g de amoníaco. La disolución se pasó a través de una columna de resina de intercambio de aniones (Purolite® A-860, The Purolite Co., Bala-Cynwyd, PA) en forma de hidróxido. El eluyente se recogió y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 200 g, se congeló en porciones y se liofilizó para dar PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000:  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,50 (m, ~ 800 H), 3,34 (t, J = 5,8 Hz, 16H), 2,62 (t, J = 5,8 Hz, 16H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (condiciones que se especificaron anteriormente) dio Mw 10.300, Mw/Mn 1,5, Mz/Mw 1,7, IV 11 mL/g. El tratamiento del PEG-NH<sub>2</sub> de 8 brazos, Mw 10.000, con anhídrido acético en exceso en piridina y el examen del producto por  $^1\text{H}$  RMN indicó una conversión global de 99% de grupos -OH terminales en grupos -NH<sub>2</sub> terminales.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-amina de 8 brazos, Mw 2.000.

45 A una disolución de 60 g de PEG-OH de 8 brazos Mw 2.000 (Nektar Transforming Therapeutics) se añadieron trietilamina (69 mL) y diclorometano (1,5 L), se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (37,5 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se concentró a presión reducida (15 mm de Hg, 40°C) hasta 600 mL y se lavó sucesivamente tres veces con dihidrógeno fosfato de potasio 1,0 M (300 mL), una vez con disolución saturada de carbonato de potasio (300 mL) y una vez con agua (300 mL). La capa de diclorometano se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró (15 mm de Hg, temperatura del baño 40°C) para dar PEG-metanosulfonato de ocho brazos (rendimiento 90%):  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4,29 (m, 16H), 3,66 (m, 16H), 3,50 (s, ~ 130H), 3,16 (s, 24H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 1.700, Mw/Mn 1,0, Mz/Mw 1,0 e IV 9,1 mL/g.

55 El éster PEG-metanosulfonato de 8 brazos (22 g) se disolvió en 536 mL de amoníaco acuoso concentrado (28% p/p) y se agitó en un depósito sellado a TA durante 48 h. La disolución se roció durante 4 h con nitrógeno seco para arrastrar > 50 g de amoníaco, se concentró (15 mm de Hg, 60°C) hasta aproximadamente 200 g, se basificó con 10 g de carbonato de potasio y se extrajo 3 veces con porciones de 100 mL de cloroformo. El extracto de cloroformo

combinado se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró (15 mm de Hg, 40°C). El residuo se tomó en 300 mL de diclorometano, se filtró para separar los insolubles, se concentró (15 mm de Hg, 40°C) y se secó (0,06 mm de Hg) para dar PEG-NH<sub>2</sub> de 8 brazos, Mw 2.000: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,51 (m, ~ 130H), 3,35 (t, J = 5,8 Hz, 16H), 2,63 (t, J = 5,8 Hz, 16H).

### 5 Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-amina de 6 brazos, Mw 10.000.

Se secó PEG-OH de seis brazos, Mw 10.000, (SumBio, Inc, Orinda, CA; 50 g) por calentamiento con agitación a 90°C (0,1 mm de Hg) durante 16 h. El PEG de 6 brazos se enfrió a TA, se añadió cloruro de tionilo (13 mL, 0,18 moles) y la mezcla se calentó a 90°C con agitación bajo un manto de nitrógeno durante 16 h. El exceso de cloruro de tionilo se separó por evaporación rotatoria (40°C). Se añadieron dos sucesivas porciones de 25 mL de tolueno y se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg, 60°C) para finalizar la separación del cloruro de tionilo. El producto se secó a 90°C con agitación (0,06 mm de Hg) para dar PEG-Cl de 6 brazos (49,0 g, rendimiento 97%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,71-3,69 (m, 12H), 3,67-3,65 (m, 12H), 3,50 (s, ~ 620H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 7.300, Mw/Mn 1,2, Mz/Mw 1,1 e IV 9,9 mL/g.

El PEG-Cl de 6 brazos (48,9 g) se disolvió en 232 mL de amoníaco acuoso concentrado (28% p/p) y se calentó en un depósito sellado a 60°C durante 48 h. La disolución se roció durante 2 h con nitrógeno seco y a continuación se concentró por evaporación rotatoria (15 mm de Hg, 60°C) hasta aproximadamente 160 g. A continuación, la disolución se pasó a través de una columna (volumen de lecho 450 mL) de resina de intercambio de aniones fuertemente básica (Purolite® A-860) en forma de hidróxido. El eluyente se recogió y se pasaron a través de la columna tres porciones de 200 mL de agua desionizada y se recogieron. Las fracciones acuosas se combinaron y se concentraron (15 mm de Hg, 60°C) hasta aproximadamente 130 g, se congelaron en porciones y se liofilizó para dar PEG-amina de 6 brazos, Mw 10.000 (46,6 g, rendimiento 96%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 700H), 3,34 (t, J = 5,8 Hz, 12H), 2,63 (t, J = 5,8 Hz, 12H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 10.300, Mw/Mn 1,3, Mz/Mw 1,4 e IV 5,7 mL/g.

### 25 Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-amina de 4 brazos, Mw 2.000.

Se añadió PEG-amina de 4 brazos, Mw 2.000, (NOF America; 100 g) a 88 mL (1,2 moles) de cloruro de tionilo enfriado a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a TA y a continuación se calentó a 60°C bajo un manto de nitrógeno durante 20 h. El exceso de cloruro de tionilo se separó por evaporación rotatoria (40°C) y se añadieron dos porciones sucesivas de 50 mL de tolueno y se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg, 60°C) para finalizar la separación del cloruro de tionilo. El producto se secó a TA con agitación (0,06 mm de Hg) para dar PEG-Cl de 4 brazos: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,72-3,68 (m, 8H), 3,68-3,64 (m, 8H), 3,58-3,44 (m, ~ 170H), 3,31 (s, 8H).

El PEG-Cl de 4 brazos (100 g) se calentó con 1000 g de amoníaco anhidro en un depósito sellado a 60°C durante 48 h (presión desarrollada 2484 kPa). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se dejó que el exceso de amoníaco se evaporara. El residuo resultante se disolvió en aproximadamente 700 mL de agua desionizada. La disolución se pasó a través de una columna de resina de intercambio de aniones (Purolite® A-860, The Purolite Co., Bala-Cynwyd, PA) en forma de hidróxido. El eluyente se recogió y se evaporó a presión reducida para dar PEG-amina de 4 brazos, Mw 2.000: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,70-3,47 (m, ~ 170H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 8H), 3,35 (s, 8H), 2,80 (m, 8H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (condiciones como se especificaron anteriormente) dio Mw 2.400, Mw/Mn 1,4, Mz/Mw 1,5 e IV 2 mL/g.

### Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG 4000 mesilato reticulante bifuncional.

A PEG (20 g, Mw 4.000) disuelto en 140 mL de diclorometano se añadieron 2,9 mL de trietilamina y 1,6 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a TA, se diluyó con 200 mL de cloroformo, se lavó con 3 x 100 mL de dihidrógeno fosfato de potasio seguido por 100 mL de disolución saturada de carbonato de potasio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó (15 mm de Hg, 40°C). El producto se secó (0,06 mm de Hg) para dar PEG 4000 dimesilato (19,8 g, rendimiento 95%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (s, ~ 360H), 3,16 (s, 6H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 3.700, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,0 e IV 5,1 mL/g.

### 50 Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG 6000 mesilato reticulante bifuncional.

A PEG (20 g, Mw 6.000) disuelto en 95 mL de diclorometano se añadieron 1,9 mL de trietilamina y 1,0 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se trató de una manera similar a la del ejemplo 5 para dar PEG 6000 dimesilato (17,4 g, rendimiento 85%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (s, ~ 580H), 3,15 (s, 6H);

SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 4.900, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 6,5 mL/g.

#### Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG 8000 mesilato reticulante bifuncional.

- 5 A PEG (20 g, Mw 8.000) disuelto en 70 mL de diclorometano se añadieron 1,5 mL de trietilamina y 0,8 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se trató de una manera similar a la del ejemplo 5 para dar PEG 8000 dimesilato (16,4 g, rendimiento 80%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (s, ~ 700H), 3,15 (s, 6H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 6.900, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 8,2 mL/g.

#### 10 Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 1850, dimesilato reticulante bifuncional.

- 15 A Pluronic® L43 (10 g, Mw 1850) disuelto en 200 mL de diclorometano se añadieron 6,0 mL de trietilamina y 3,3 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se trató de una manera similar a la del ejemplo 5 para dar PEG-PPG-PEG Mw 1850 dimesilato (9,0 g, rendimiento 83%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (s, ~ 116H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 75H); SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 2.000, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 7,9 mL/g.

#### Ejemplo 9

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 2200, dimesilato reticulante bifuncional.

- 20 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 10 g de Pluronic® L44 (Mw 2200) en 200 mL de diclorometano con 4,9 mL de trietilamina y 2,7 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción, 8,8 g (82% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,28 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 146H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, ~ 66H); SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 2.400, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 7,9 mL/g.

#### Ejemplo 10

- 25 Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 4200, dimesilato reticulante bifuncional.

- 30 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® P84 en 135 mL de diclorometano con 2,7 mL de trietilamina y 1,5 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 25 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 20,4 g (99% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 260H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 130H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 4.300, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 12 mL/g.

#### Ejemplo 11

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 4400, dimesilato reticulante bifuncional.

- 35 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® P121 en 130 mL de diclorometano con 2,7 mL de trietilamina y 1,5 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 50 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 19,2 g (93% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 230H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 180H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 3.800, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 13 mL/g.

#### 40 Ejemplo 12

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 5750, dimesilato reticulante bifuncional.

- 45 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® P123 en 100 mL de diclorometano con 2,0 mL de trietilamina y 1,1 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 35 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 17,1 g (83% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 300H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 194H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 4.900, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 15 mL/g.

#### Ejemplo 13

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 5900, dimesilato reticulante bifuncional.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® P104 en 100 mL de diclorometano con 1,9 mL de trietilamina y 1,0 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 30 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 19,0 g (92% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 350H), 3,15 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 172H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 5.800, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 14 mL/g.

#### Ejemplo 14

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 6500, dimesilato reticulante bifuncional.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® P105 en 90 mL de diclorometano con 1,8 mL de trietilamina y 1,0 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 35 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 17,8 g (87% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 460H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, ~ 170H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 5.300, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 15 mL/g.

#### Ejemplo 15

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 6600, dimesilato reticulante bifuncional.

Se mesitó Pluronic® F77 (20 g) según el método del ejemplo 14 para dar 13,3 g (65% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 520H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, ~ 100H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 5.500, Mw/Mn 1,0, Mz/Mw 1,0 e IV 17 mL/g.

#### Ejemplo 16

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 8400, dimesilato reticulante bifuncional.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® F68 en 70 mL de diclorometano con 1,4 mL de trietilamina y 0,75 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de tratar la mezcla de reacción con porciones de 25 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 16,9 g (83% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 660H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, ~ 90H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 8.000, Mw/Mn 1,0, Mz/Mw 1,0 e IV 18 mL/g.

#### Ejemplo 17

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 11400, dimesilato reticulante bifuncional.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® F88 en 50 mL de diclorometano con 1,0 mL de trietilamina y 0,54 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de diluir con 150 mL de cloroformo y tratar la mezcla resultante con porciones de 15 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 20 g (99% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 1000H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, ~ 120H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 9.400, Mw/Mn 1,0, Mz/Mw 1,0 e IV 25 mL/g.

#### Ejemplo 18

Este ejemplo ilustra la síntesis de PEG-PPG-PEG, Mw 14.600, dimesilato reticulante bifuncional.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de Pluronic® F108 en 50 mL de diclorometano con 0,76 mL de trietilamina y 0,42 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de diluir con 150 mL de cloroformo y tratar la mezcla resultante con porciones de 10 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y disolución saturada de carbonato de potasio, 20 g (99% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,30 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, ~ 1200H), 3,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, ~ 150H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 13.000, Mw/Mn 1,1, Mz/Mw 1,1 e IV 31 mL/g.

#### Ejemplo 19

Este ejemplo ilustra la síntesis de un polioxetano, Mw 2.013, dimesilato reticulante bifuncional. El polioxetano se preparó según el método descrito por Sunkara y Ng en la solicitud de patente de EE.UU. 2005/0020805 A1.

Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 8, 20 g de polioxetano, Mw 2.013, en 125 mL de diclorometano con 5,6 mL de trietilamina y 3,1 mL de cloruro de metanosulfonilo para dar, después de diluir con 100 mL de cloroformo y tratar la mezcla resultante con porciones de 90 mL de disolución de dihidrógeno fosfato de potasio 1M y

disolución saturada de carbonato de potasio, 18,3 g (85% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,22 (t, J = 6,3Hz, 4H), 3,37 (m, 120H), 3,13 (s, 6H), 1,88 (quint, J = 6,3 Hz, 4H), 1,68 (quint, J = 6,3 Hz, 60H). SEC en THF con análisis de masas por difusión de luz [30°C, 0,5 mL/min, dn/dc 0,060 mL/g] dio Mw 2.960, Mw/Mn 1,5, Mz/Mw 1,4 e IV 11 mL/g.

### 5 Ejemplo 20

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG 6000 dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

10 A 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) disuelto en 2 mL de DMF y 1 mL de diclorometano se añadieron 31 mg de PEG 6000 dimesilato (ejemplo 6) disueltos en 1 mL de diclorometano. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró, se diluyó con 10 mL de cloroformo y se lavó con 3 x 2 mL de disolución saturada de carbonato de potasio. Los lavados acuosos combinados se extrajeron con 1 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C). Se añadió agua (1-2 g) al residuo lo que dio una disolución turbia, la cual se concentró (15 mm de Hg, 40°C) brevemente para separar el diclorometano y el cloroformo. La disolución clarificada se congeló y se liofilizó para dar 0,98 g (95% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 960H), 3,46 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,81 (t, J = 5,2Hz, 14H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 2H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 17.860 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 13.170 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

### Ejemplo 21

20 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG 8000 dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

25 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 41 mg de PEG 8000 dimesilato (ejemplo 7) para dar 0,87 g (84% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,58 (m, ~ 1200H), 3,48 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,82 (t, J = 4,8Hz, 14H), 2,74 (t, J = 5,4 Hz, 2H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 18.520 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 13.170 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

### Ejemplo 22

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® L43) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

30 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 10 mg de PEG-PPG-PEG, Mw 1850, dimesilato (ejemplo 8) para dar 0,87 g (86% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 854H), 2,84 (m, 14H), 1,09 (m, 2,8H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 16.500 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 8.730 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

### 35 Ejemplo 23

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® L44) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

40 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 12 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® L44) dimesilato (ejemplo 9) para dar 0,85 g (84% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 754H), 3,50 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,85 (m, 14H), 2,76 (m, 2H), 1,09 (m, 3H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 12.600 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 8.730 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

### Ejemplo 24

45 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® P84) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

50 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 22 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P84) dimesilato (ejemplo 10) para dar 0,76 g (74% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 754H), 3,50 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,85 (t, J = 5,1Hz, 14H), 2,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (m, 3H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 12.600 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 8.730 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 25**

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® P123) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 5 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 29 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P123) dimesilato (ejemplo 12) para dar 0,91 g (89% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,60 (m, ~ 934H), 3,47 (t, J = 4,8Hz, 16H), 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 14H), 2,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (m, 10H).

**Ejemplo 26**

- 10 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® P104) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 15 A 40,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) disueltos en 80 mL de DMF y 40 mL de diclorometano se añadieron 1,22 g de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P104) dimesilato (ejemplo 13) disueltos en 40 mL de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con 300 mL de cloroformo y se lavó con 3 x 80 mL de disolución saturada de carbonato de potasio. Los lavados acuosos combinados se extrajeron con 40 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C). Se añadió agua (35 g) al residuo lo que dio una disolución turbia, la cual se concentró (15 mm de Hg, 40°C) brevemente para separar el diclorometano y el cloroformo. La disolución clarificada se congeló y se liofilizó para dar 37,74 g (92% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 880H), 3,35 (t, J = 5,8Hz, 16H), 2,64 (t, J = 5,8Hz, 16H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 8,0H).  
20 SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 11.630 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 9.990 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 27**

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® P105) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 25 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 33 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P105) dimesilato (ejemplo 14) para dar 0,97 g (94% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,58 (m, ~ 1120H), 2,82 (m, 14H), 2,74 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,08 (m, 9,2H)

**Ejemplo 28**

- 30 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® F77) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 35 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 34 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P123) dimesilato (ejemplo 15) para dar 0,88 g (85% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,55 (m, ~ 1040H), 3,44 (t, J = 5,3Hz, 16H), 2,78 (t, J = 4,8 Hz, 14H), 2,72 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,05 (m, 5,9H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 14.810 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 13.170 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 29**

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® F68) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 40 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 43 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® F68) dimesilato (ejemplo 16) para dar 0,56 g (54% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 1160H), 3,50 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,85 (t, J = 5,2 Hz, 14H), 2,76 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,09 (m, 5,4H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 16.550 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 13170 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 30**

- 45 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® F88) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

- 50 Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 58 mg de PEG-PPG-PEG (Pluronic® F88) dimesilato (ejemplo 17) para dar 1,02 g (96% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 990H), 3,36 (t, J = 5,8Hz, 16H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 16H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 5,7H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 14.140 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 10.800 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 31**

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® F108) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

5 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 26, 20,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 1,48 g de PEG-PPG-PEG (Pluronic® F108) dimesilato (ejemplo 18) para dar 20,9 g (97% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 1060H), 3,36 (t, J = 5,8Hz, 16H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 16H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 5,7H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 14.820 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 10.800 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

**Ejemplo 32**

10 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un PEG-PPG-PEG (Pluronic® F104) dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 8.69:1.

15 Se hicieron reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 70 mg g de PEG-PPG-PEG (Pluronic® F104) dimesilato (ejemplo 13) para dar 0,51 g (48% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (m, ~ 866H), 3,51 (t, J = 5,2Hz, 16H), 2,85 (t, J = 5,0 Hz, 14H), 2,75 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,08 (M, 20h). No hubo ninguna elución por SEC.

**Ejemplo 33 (Comparativo)**

Ensayo de poliaminas de cadena extendida en adhesivos

20 Como testigo se preparó una disolución de PEG-amina, Mw 10.000, al 25% en peso sin añadir producto tipo poliamina de cadena extendida disolviendo 1 equivalente en peso de el PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000, en 3 equivalentes en peso de agua desionizada. Similarmente, se preparó en agua desionizada una disolución de dextrano dialdehído al 25% en peso, con un conversión del 48% en aldehído, preparado como se describió anteriormente en la sección titulada "Preparación de dextrano oxidado". Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con la disolución al 25% en peso de dextrano dialdehído y en el otro depósito con una disolución al 25% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000, y se equiparon con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM). Se extruyó un adhesivo tipo hidrogel por cada jeringa de 25 el mezclado sobre una lámina de vidrio para que formara una estructura alargada de aproximadamente 6 cm de longitud y 4 a 5 mm de diámetro. Las muestras se curaron a TA y se ensayó su elasticidad después de 1-2 minutos.

**Ejemplos 34-44**

30 Los siguientes ejemplos demuestran que la incorporación de un producto tipo poliamina de cadena extendida en un componente PEG-amina de un adhesivo tipo hidrogel mejora en general, pero no siempre, el alargamiento en el punto de ruptura del hidrogel formado.

35 Se prepararon disoluciones (25% en peso) de los productos tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos 20, 22-28 y 30-32 disolviendo 1 equivalente en peso del producto tipo poliamina de cadena extendida en 3 equivalentes en peso de agua desionizada. Los hidrogeles adhesivos se prepararon a partir de estas disoluciones con el mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33.

El alargamiento en el punto de ruptura se determinó para cada formulación y el ejemplo comparativo según la fórmula, alargamiento en el punto de ruptura (%) = 100 x (longitud final – longitud inicial)/longitud inicial). Los resultados están en la tabla 5.

40 Tabla 5. Alargamiento en el punto de ruptura de hidrogeles adhesivos de productos tipo poliamina de cadena extendida y testigo PEG-amina de 8 brazos

Ej. nº	Producto tipo poliamina de cadena extendida	Alargamiento en el punto de ruptura, %
33 Comparativo	Ninguno	50
34	Ej. 22 (PLuronic® L43) <sup>a</sup>	<10
35	Ej. 23 (PLuronic® L44)	50
36	Ej. 24 (PLuronic® P84)	93
37	Ej. 25 (PLuronic® L123)	78
38	Ej. 26 (PLuronic® P104)	152
39	Ej. 27 (PLuronic® P105)	63

Ej. nº	Producto tipo poliamina de cadena extendida	Alargamiento en el punto de ruptura, %
40	Ej. 28 (PLuronic® F77)	118
41	Ej. 30 (PLuronic® F88)	159
42	Ej. 31 (PLuronic® F108)	133
43	Ej. 20 (PEG 6000)	85
44	Ej. 32 (PLuronic® P104)	100

<sup>a</sup> El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

**Ejemplos 45-52**

Resistencia al estallido del intestino de cerdo in vitro

5 Los siguientes ejemplos comparativos 45, 47 y 50, y los ejemplos 46, 48, 49, 51 y 52 demuestran que la incorporación de un producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no deteriora la capacidad del hidrogel formado de adherirse al tejido.

10 Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 25%, 30% ó 50% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000, (como testigos) o con el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos, y se equiparon con puntas para el mezclado estático (8 etapas, MixPac ML 2,5-08-SM). Se perforó un agujero circular de 0,625 cm en la pared de una sección de 6 a 8 cm de intestino fresco de cerdo sellado (obtenido de un matadero local), y la herida se selló aplicando aproximadamente 0,4 mL de hidrogel adhesivo extruido por la jeringa de doble depósito. Después de curar el adhesivo durante 2 a 5 minutos ambos extremos de la sección se cerraron con grapas. Se insertó a través de la pared del intestino en el lumen intestinal una aguja de jeringa de calibre 14 conectada por un tubo de plástico a una bomba de jeringa (Modelo nº 22, Harvard Apparatus, Holliston, MA) equipada con un medidor de presión. La sección del intestino se sumergió en un plato transparente de agua y se bombeó aire mediante la bomba de jeringa en la sección intestinal a 11 mL/h. Se anotó la presión a la cual cada herida sellada fugaba. Los resultados se dan en la tabla 6. El error experimental típico de estas medidas es al menos ± 20%. Así, los resultados son los mismos en todos los casos con la posible excepción del ejemplo 52. Sin embargo, el ejemplo 52 aún exhibe una presión de estallido significativamente mayor que la presión intraintestinal de aproximadamente 6.9 kPa y se considera aún útil.

Tabla 6. Resistencias al estallido in vitro de hidrogeles adhesivos que contienen PEG-amina de 8 brazos (testigos) o producto tipo poliamina de cadena extendida cuando se usan para sellar agujeros en intestino de cerdo

Ej. nº	Producto tipo poliamina de cadena extendida <sup>a</sup>	PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida, % en peso	Presión de estallido, kPa
45 Comparativo	Ninguno	25	28,84
46	Ej. 26 (PLuronic® P104)	25	25,53
47 Comparativo	Ninguno	30	20,7
48	Ej. 30 (PLuronic® F88)	30	20,01
49	Ej. 31 (PLuronic® F108)	30	20,7
50 Comparativo	Ninguno	50	24,15
51	Ej. 30 (PLuronic® F88)	50	28,84
52	Ej. 31 (PLuronic® F108)	50	17,25

<sup>a</sup> El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

**Ejemplos 53-60**

25 Degradación in vitro de hidrogeles adhesivos

Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no es perjudicial para la estabilidad del hidrogel adhesivo formado.

30 Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 25% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (testigo), o con producto tipo poliamina de cadena extendida, y

5 se equiparon con puntas para el mezclado estático (8 etapas, MixPac ML 2,5-08-SM). Se extruyó hidrogel adhesivo por cada jeringa de doble depósito en un disco circular de policarbonato (10 mm de diámetro x 3 mm de espesor) para formar un pelet. Los pelets se pesaron inicialmente y a continuación se colocaron individualmente en frascos que contenían disolución salina tamponada con fosfatos (PBS), pH 7,4, y se incubaron a 37°C en un agitador orbital programado a 80 rpm. Los pelets se monitorizaron a lo largo del tiempo respecto a su degradación por inspección visual y por ganancia o pérdida de peso. los resultados se sumarian en la tabla 7.

Tabla 7. Masa (% de la original) de pelets de hidrogel adhesivo incubada en PBS, pH 7,4, a 37°C y 80 rpm.

	Ejemplo <sup>a</sup>							
	53C	54	55	56	57	58	59	60
Adhesivo	Ej. 33C <sup>b</sup>	Ej. 34	Ej. 35	Ej. 36	Ej. 38	Ej. 41	Ej. 42	Ej. 44
Reticulante bifuncional	Ninguno	L43	L44	P84	P104	F88	F108	P104 23%
Tiempo, días								
0	100	100	100	100	100	100	100	100
1	198	206	207	196	168	218	217	199
2	194	201	201	187	165	217	214	194
3	190	203	201	187	161	215	213	nd
4	183	205	204	188	159	nd	nd	193
6	183	206	203	189	159	222	214	197
8	171	210	204	191	162	nd	nd	nd
9	nd	nd	nd	nd	nd	226	218	202
11	160	215	210	193	165	231	220	205
12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	205
13	161	218	214	195	165	nd	nd	nd
14	155	216	214	193	162	nd	nd	nd
17	nd	nd	nd	nd	nd	242	231	nd
20	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	217
22	154	230	227	201	171	nd	nd	nd
26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	223
28	154	235	233	201	176	nd	nd	nd
31	nd	nd	nd	nd	nd	262	245	nd
39	nd	nd	nd	nd	nd	267	248	nd
40	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	233
42	140	246	241	209	186	nd	nd	nd
45	nd	nd	nd	nd	nd	268	248	nd
48	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	234
50	112	239	237	205	183	nd	nd	nd
54	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	233
56	88	229	236	202	179	nd	nd	nd
75	nd	nd	nd	nd	nd	285	261	nd
84	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	243
86	86	nd	224	243	201	188	nd	nd

<sup>a</sup>A menos que se especifique lo contrario, el 10% de las moléculas de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000, están reticuladas por el agente reticulante Pluronic®. C<sup>b</sup> designa un ejemplo comparativo. "nd" significa no determinado.

**Ejemplos 61-66**

Biocompatibilidad in vitro con fibroblastos de ser humano NIH3T3

10 Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no es perjudicial para los cultivos de células de fibroblastos de ser humano NIH3T3.

El ensayo se hizo usando cultivos de células de fibroblastos de ser humano NIH3T3 según la norma ISO10993-5:1999. Las células de fibroblastos de ser humano NIH3T3 se obtuvieron de la American Type Collection (ATCC; Manassas, VA) y se hicieron crecer en medio esencial modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de ternero fetal al 10%.

15 Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 30% o al 50% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (testigo), o con el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos, y se equiparon con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM).  
 20 Se extruyó hidrogel adhesivo por cada jeringa de doble depósito en el pocillo de una placa de cultivo de poliestireno

5 tal que se cubriera aproximadamente un tercio del fondo del pocillo. A continuación, el pocillo se esterilizó con luz UV y se sembró con 50.000-100.000 células NIH3T3. Después de 48 h de incubación a 37°C, los cultivos celulares se examinaron respecto al número de células redondeadas (que indica muerte), revestimiento confluyente del fondo del pocillo, crecimiento por los bordes del hidrogel y crecimiento excesivo del hidrogel (que indica adhesión de cultivos celulares al hidrogel). Los resultados, que no indican ningún efecto adverso sobre los cultivos de células de fibroblastos de ser humano NIH3T3, se suman en la tabla 8.

Tabla 8. Biocompatibilidad in vitro de hidrogeles adhesivos que contienen PEG-amina de 8 brazos (testigo) o producto tipo poliamina de cadena extendida con fibroblastos de ser humano NIH3T3.

Ejemplo	61 C <sup>b</sup>	62 C <sup>b</sup>	63	64	65	66
Producto tipo poliamina de cadena extendida	Ninguno	Ninguno	Ej. 26 (PLuronic® P104)	Ej. 26 (PLuronic® P104)	Ej. 31 (PLuronic® F88)	Ej. 31 (PLuronic® F88)
PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida, % en peso	30	50	30	50	30	50
Células redondeadas	No	No	No	No	No	No
Revestimiento confluyente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Crecimiento por los bordes del hidrogel	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Crecimiento excesivo del hidrogel	No	No	No	No	No	No
<sup>a</sup> El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida. C <sup>b</sup> designa un ejemplo comparativo.						

**Ejemplos 67-74**

10 Falta de respuesta inflamatoria in vitro

Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no genera ninguna respuesta inflamatoria en un ensayo in vitro usando células de macrófago J774.

15 El ensayo se hizo usando cultivos celulares de macrófago J774 peritoneal de ratón según la norma ISO10993-5:1999. Las células de macrófago J774 peritoneal de ratón se obtuvieron de ATCC y se hicieron crecer en DMEM suplementado con suero de bovino fetal al 10%.

20 Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 30% o al 50% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (testigo), o con el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos, y se equiparon con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM). Se extruyó hidrogel adhesivo por cada jeringa de doble depósito en el pocillo de una placa de cultivo de poliestireno tal que se cubriera aproximadamente un tercio del fondo del pocillo. A continuación, el pocillo se esterilizó con luz UV y se sembró con células de macrófago J774 peritoneal de ratón. Después de 48 h de incubación a 37°C, los cultivos celulares se analizaron respecto al factor alfa de la necrosis tumoral (TNF-α), un indicador de la respuesta inflamatoria, usando un ensayo ELISA, como describen Lara et al. (*Journal of Dental Research* 82(6):460-465, 2003). El título de TNF-α se comparó con el células J774 incubadas sin ningún aditivo (testigo negativo) o con lipopolisacárido, un componente de las paredes de las células bacterianas gram-negativas (7,5 µg/mL, testigo positivo). Los resultados, que no indican ninguna respuesta inflamatoria, se suman en la tabla 9.

Tabla 9. TNF- $\alpha$  producido por células de macrófago J774 peritoneal de ratón cuando se exponen a hidrogeles adhesivos que contienen PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida.

Ej.	Producto tipo poliamina de cadena extendida <sup>a</sup>	PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida, % en peso	Título de TNF- $\alpha$ , pg/mL
67 Comparativo	Ninguno	30	0
68 Comparativo	Ninguno	50	34
69	Ej. 26 (PLuronic® P104)	30	0
70	Ej. 26 (PLuronic® P104)	50	0
71	Ej. 31 (PLuronic® F108)	30	0
72	Ej. 31 (PLuronic® F108)	50	0
73 Comparativo	Ningún aditivo (testigo negativo)		0
74 Comparativo	LPS (Testigo positivo)		271

<sup>a</sup> El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

### Ejemplos 75-81

Falta de inhibición in vitro de la secreción de VEGF

- 5 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una citoquina y un mitógeno que promueve la angiogénesis y por tanto es importante para curar las heridas. Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no inhibe la secreción de VEGF por células de fibroblastos de ser humano NIH3T3.

10 El ensayo se hizo usando cultivos de células de fibroblastos de ser humano NIH3T3 según la norma ISO10993-5:1999. Las células de fibroblastos de ser humano NIH3T3 se obtuvieron de ATCC y se hicieron crecer en DMEM suplementado con suero de ternero fetal al 10%.

15 Jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargaron en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 30% o al 50% en peso de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (testigo), o con el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos, y se equiparon con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM). Se extruyó hidrogel adhesivo por cada jeringa de doble depósito en el pocillo de una placa de cultivo de poliestireno tal que se cubriera aproximadamente un tercio del fondo del pocillo. A continuación, el pocillo se esterilizó con luz UV y se sembró con 50.000-100.000 células NIH3T3. Después de 48 h de incubación a 37°C, los cultivos celulares se analizaron respecto a VEGF usando un ensayo tipo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) como describen

20 Lara et al. (*Journal of Dental Research* 82(6):460-465, 2003). Los títulos de VEGF se compararon con los de células NIH3T3 incubadas en pocillos blancos (testigos negativos). Los resultados, que no indican ninguna inhibición de la secreción de VEGF, se sumarizan en la tabla 10.

Tabla 10. VEGF producido por células NIH3T3 cuando se exponen a hidrogeles adhesivos que contienen PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida.

Ej.	Producto tipo poliamina de cadena extendida <sup>a</sup>	PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida, % en peso	Título de VEGF, pg/mL
75 Comparativo	Ninguno	30	22
76 Comparativo	Ninguno	50	24
77	Ej. 26 (PLuronic® P104)	30	17
78	Ej. 26 (PLuronic® P104)	50	22
79	Ej. 31 (PLuronic® F108)	30	17
80	Ej. 31 (PLuronic® F108)	50	14
81 Comparativo	Pocillo blanco (testigo negativo)		30

<sup>a</sup> El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

### 25 Ejemplos 82-87

Respuesta de los tejidos *in vivo* sobre el tejido no dañado

Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no causa ninguna respuesta adversa de los tejidos cuando se aplica a la serosa intestinal no rota de conejos.

5 Disoluciones del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 (al 25% en peso en agua desionizada y tratada en autoclave), PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (al 30% en peso en agua desionizada y tratada en autoclave) y el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos (al 30% en peso en agua desionizada y tratada en autoclave) en viales tratados en autoclave y cubiertos con suero, jeringas con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) y puntas para el mezclado estático (8 etapas, MixPac ML 2,5-08-SM) se esterilizaron con radicación gamma. En un campo quirúrgico estéril, las jeringas con doble depósito esterilizadas se cargaron en un depósito con la disolución estéril al 25% en peso del dextrano dialdehído y en el otro depósito con la disolución al 30% estéril de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (testigo), o con el producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos, y se equiparon con las puntas para el mezclado estático.

10 Se mantuvieron en ayuno durante toda la noche cinco conejos blancos hembra de Nueva Zelanda (4,0-4,6 kg), se anestesiaron, se afeitaron, se restregaron y se cubrieron. Se expuso el intestino delgado de cada conejo mediante una técnica de laparotomía estándar y se extruyó el hidrogel adhesivo estéril (aproximadamente 0,6 mL) por la jeringa de doble depósito estéril para formar una banda de 1,5 cm de anchura alrededor de la superficie serosal del intestino, de mesenterio a mesenterio. El hidrogel adhesivo se aplicó en dos sitios. El sitio 1 fue el duodeno, 10 cm caudal al origen del intestino delgado; el sitio 2 fue el íleo, 10-20 cm caudal al sitio 1. En cada sitio, se dejó que el hidrogel permaneciera durante 30 s antes de manipular más el intestino. El peritoneo y el abdomen se cerraron usando un procedimiento quirúrgico estándar.

15 Tres días después de la cirugía, los conejos fueron sacrificados por inhalación de dióxido de carbono, y los sitios de tratamiento se examinaron inmediatamente respecto a la presencia del adhesivo, la respuesta bruta de los tejidos y respecto a la formación de adhesiones fibrosas. Se evaluaron el eritema y el edema en los sitios de aplicación según el sistema de clasificación usado en el ensayo de reactividad intracutánea de la norma ISO 10993-12. Los resultados, que no indican ninguna respuesta adversa de los tejidos, se suman en la tabla 11.

20 Tabla 11. Respuesta in vivo cuando un tejido no dañado se expone a hidrogeles adhesivos que contienen PEG-amina de 8 brazos o producto tipo poliamina de cadena extendida.

Ejemplo	Producto tipo poliamina de cadena extendida <sup>a</sup>	Sitio	Adhesivo presente	Adhesiones	Edema	Eritema
82 Comparativo	Ninguno	1	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
83 Comparativo	Ninguno	2	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
84	Ej. 26 (PLuronic® P104)	1	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
85	Ej. 26 (PLuronic® P104)	2	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
86	Ej. 31 (PLuronic® F108)	1	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
87	Ej. 31 (PLuronic® F108)	2	Sí <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida. <sup>b</sup>La observación o clasificación para cada uno de los cinco conejos fue la misma.

25 **Ejemplos 88-89**

Respuesta de los tejidos *in vivo* sobre el tejido dañado

Los siguientes ejemplos demuestran que el producto tipo poliamina de cadena extendida en un hidrogel adhesivo no causa ninguna respuesta adversa de los tejidos cuando se aplica a la serosa intestinal enterotomizada de conejos.

30 Se prepararon disoluciones esterilizadas el mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y del producto tipo poliamina de cadena extendida de los ejemplos y se cargaron en jeringas con doble depósito esterilizadas equipadas con puntas para el mezclado estático como en los ejemplos 82-85.

35 Se mantuvieron en ayuno durante toda la noche cinco conejos blancos hembra de Nueva Zelanda (4,0-4,6 kg), se anestesiaron, se afeitaron, se restregaron y se cubrieron. Se expuso el intestino delgado de cada conejo mediante una técnica de laparotomía estándar y se extruyó el hidrogel adhesivo estéril (aproximadamente 0,6 mL) por la jeringa de doble depósito estéril para formar una banda de 1,5 cm de anchura alrededor de la superficie serosal del

5 duodeno, 10 cm caudal al origen del intestino delgado, de mesenterio a mesenterio (sitio 1). Se dejó que el hidrogel permaneciera durante 30 s. Se enterotomizó el íleo 10-20 cm caudal al sitio 1 y opuesto al mesenterio con una incisión de 0,5 cm de longitud y perpendicular al eje longitudinal. La herida se cerró con 3 ó 4 suturas Vicryl 6/0 interrumpidas, y se extruyó el hidrogel adhesivo estéril por la jeringa de doble depósito estéril para formar una banda de 1,5 cm de anchura alrededor de la superficie serosal del íleo, de mesenterio a mesenterio, para cubrir el sitio de la enterotomía (sitio 2). Después de que el hidrogel hubo permanecido durante 2 min, se cerraron el peritoneo y el abdomen usando un procedimiento quirúrgico estándar.

10 Tres días después de la cirugía, los conejos fueron sacrificados por inhalación de dióxido de carbono, y los sitios de tratamiento se examinaron inmediatamente respecto a la presencia del adhesivo, respecto a la respuesta bruta de los tejidos y respecto a la formación de adhesiones fibrosas. Se evaluaron el eritema y el edema en los sitios de aplicación según el sistema de clasificación usado en el ensayo de reactividad intracutánea de la norma ISO 10993-12. Los resultados, que no indican ninguna respuesta adversa de los tejidos, se sumarian en la tabla 12.

Tabla 12. Respuesta in vivo cuando un tejido dañado se expone a hidrogeles adhesivos que contienen producto tipo poliamina de cadena extendida.

Ejemplo	Producto tipo poliamina de cadena extendida <sup>a</sup>	Sitio	Adhesivo presente	Adhesiones	Edema	Eritema
86	Ej. 26 (PLuronic® P104)	1	Si <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0,1,0,0,0
87	Ej. 26 (PLuronic® P104)	2	Si <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0,0,0,1,0

<sup>a</sup>El nombre entre paréntesis identifica el agente reticulante bifuncional, en forma de un dimesilato, usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida. <sup>b</sup>La observación o clasificación para cada uno de los cinco conejos fue la misma.

15 **Ejemplo 90**

Incorporación de un colorante en el hidrogel adhesivo que contiene el producto tipo poliamina de cadena extendida

Este ejemplo demuestra que la estabilidad del color de un colorante cuando se incorpora en el hidrogel adhesivo que contiene el producto tipo poliamina de cadena extendida. El colorante también es estable en las disoluciones de componentes usadas para formar el hidrogel adhesivo.

20 Se prepararon en agua desionizada disoluciones del producto tipo poliamina de cadena extendida del ejemplo 26 (25% en peso) que contenía 333 ppm de Ácido verde 25 y del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 (25% en peso) que contenía 333 ppm de Ácido verde 25. Las disoluciones se almacenaron a TA a presión atmosférica y se observaron periódicamente. Después de 42 días ambas disoluciones aún tenían un color azul turquesa oscuro.

25 Una jeringa con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargó en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al 25% en peso del producto tipo poliamina de cadena extendida del ejemplo 26 que contenía 333 ppm de Ácido verde 25, y se equipó con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM). Se extruyó hidrogel adhesivo por la jeringa de doble depósito sobre una placa de vidrio para formar una bola de aproximadamente 4 mm de anchura. La bola sellante se seccionó aproximadamente por la mitad. Una sección se colocó en 10 mL de PBS y la otra sección se colocó en una bolsa de plástico con cierre de cremallera que contenía una toalla de papel completamente humedecida con agua desionizada. Las muestras se observaron periódicamente. Después de 1, 10 y 21 días el hidrogel dentro de la bolsa cerrada con cremallera estaba verde. No se observó ninguna lixiviación ni decoloración. Después de 24 h y 10 días, la muestra almacenada en PBS aún estaba visiblemente verde, pero aproximadamente el 40% del colorante había sido lixiviado por la disolución de PBS.

35 **Ejemplo 91 comparativo**

Inestabilidad del color de índigo carmín cuando se incorpora en el hidrogel adhesivo que contiene producto tipo poliamina de cadena extendida

40 Este ejemplo demuestra que la inestabilidad del índigo carmín (FD&C Azul nº 2) cuando se incorpora en el hidrogel adhesivo que contiene producto tipo poliamina de cadena extendida o cuando se incorpora en las disoluciones de componentes usadas para formar el hidrogel adhesivo.

45 Se prepararon en agua desionizada disoluciones del producto tipo poliamina de cadena extendida del ejemplo 26 (25% en peso) que contenía 759 ppm de índigo carmín (FD&C Azul nº 2) y del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 (25% en peso) que contenía 1000 ppm de índigo carmín. Las disoluciones se almacenaron a TA a presión atmosférica y se observaron periódicamente. Después de 16 h ambas disoluciones se habían decolorado de azul medianoche profundo a naranja herrumbre.

Una jeringa con doble depósito (MixPac SDL 005-01-50M) se cargó en un depósito con una disolución al 25% en peso del mismo dextrano dialdehído que se describió en el ejemplo 33 y en el otro depósito con una disolución al

25% en peso del producto tipo poliamina de cadena extendida del ejemplo 26 que contenía 1000 ppm de índigo carmín, y se equipó con puntas para el mezclado estático (12 etapas, MixPac ML 2,5-12-DM). Se extruyó hidrogel adhesivo por la jeringa de doble depósito sobre una placa de vidrio para formar una bola de aproximadamente 4 mm de anchura. La bola sellante se seccionó aproximadamente por la mitad. Una sección se colocó en 10 mL de PBS y la otra sección se colocó en una bolsa de plástico con cierre de cremallera que contenía una toalla de papel completamente humedecida con agua desionizada. Después de 2 h ambas muestras se habían decolorado notablemente. Después de 16 h ambas muestras de hidrogel se habían decolorado a amarillo-naranja, pero no se observó ninguna pérdida por lixiviación.

#### Ejemplo 92

10 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un polioxetano, Mw 2.013, dimesilato reticulante bifuncional en una relación molar 20:1.

Se hizo reaccionar, según el método del ejemplo 20, 1,0 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1) con 11 mg de polioxetano, Mw 2.013, dimesilato (ejemplo 19) para dar 0,77 g (76% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,58 (m, ~ 930H), 3,46 (t, J = 5,3 Hz, 16H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 16H), 2,81 (t, J = 5,1 Hz, 14H), 2,74 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,76 (quint, J = 6,4Hz, 4,1H). SEC en agua con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 13.150 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 11.040 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

#### Ejemplo 93

20 Este ejemplo ilustra la síntesis de un poliéter de múltiples brazos que tiene grupos terminales electrófilos, PEG de 8 brazos, Mw 10.000, octamesilato.

A 20 g de PEG-OH de 8 brazos Mw 10.000 (Nektar Transforming Therapeutics) disueltos en 100 mL de diclorometano se añadieron 4,5 mL de trietilamina y 2,5 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, se diluyó con 200 mL de cloroformo, se lavó con 3 x 80 mL de dihidrógeno fosfato de potasio 1,0 M seguido por 80 mL de disolución saturada de carbonato de potasio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó (15 mm de Hg, 40°C). El producto se secó (0,06 mm de Hg) para dar PEG, Mw 10.000, octamesilato de ocho brazos (20,1 g, rendimiento 94%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,29 (m, 16H), 3,67 (m, 16H), 3,50 (s, ~ 900H), 3,16 (s, 24H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 7.300, Mw/Mn 1,0, Mz/Mw 1,0 e IV 4,7 mL/g.

#### Ejemplo 94

30 Este ejemplo ilustra la síntesis de un agente reticulante tipo diamina primaria, Pluronic® P104 diamina.

Se añadieron 30 mL de amoníaco acuoso concentrado (28% p/p) a Pluronic® P104 dimesilato (ejemplo 13, 10 g) disueltos en 16 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó en un depósito sellado a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 1 h y luego se concentró (15 mm de Hg, 40°C). La disolución remanente se diluyó con 20 mL de disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo 2 x 50 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C). El residuo se disolvió en 10 mL de agua y la disolución resultante se evaporó hasta que fue transparente (15 mm de Hg, 40°C), se congeló y se liofilizó para dar 7,02 g (72% de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 500H), 2,62 (m, 4H), 1,03 (d, J = 5,8 Hz, ~ 260H).

#### Ejemplo 95

40 Este ejemplo ilustra la síntesis de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un poliéter de múltiples brazos que tiene grupos terminales electrófilos (PEG de 8 brazos, Mw 10.000, octamesilato) y un agente reticulante tipo diamina primaria (Pluronic® P104 diamina) en una relación molar 20:1.

A 5 g de PEG-OH de 8 brazos, Mw 10.000, octamesilato (ejemplo 91) disueltos en 10 mL de DMF se añadieron 139 mg de Pluronic® P104 diamina (ejemplo 92) en 2 mL de DMF. Después de agitar la mezcla a TA durante toda la noche, se combinó con 32 mL de amoníaco acuoso concentrado y se agitó en un depósito sellado a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 1 h, se combinó con 2 g de carbonato de potasio y se extrajo con 3 x 25 mL de diclorometano. Las capas combinadas de diclorometano se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C). El producto se secó adicionalmente (0,06 mm de Hg) para dar 4,19 g (rendimiento 87%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,60 (m, ~ 1080H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 16H), 2,82 (t, J = 5,3 Hz, 15H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 1,10 (m, 9,8H); SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 37.660 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 7.300 para el material de partida PEG octamesilato de 8 brazos.

**Ejemplo 96**

Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 4 brazos y un agente reticulante bifuncional tipo PEG-PPG-PEG (Pluronic® P104) dimesilato en una relación molar 20:1.

- 5 A 1,00 g de PEG-amina de 4 brazos, Mw 2.000 (ejemplo 4), disueltos en 2 mL de DMF y 1 mL de diclorometano se añadieron 0,151 g de PEG-PPG-PEG (Pluronic® P104) dimesilato (ejemplo 13) disueltos en 1 mL de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con 10 mL de cloroformo y se lavó con 3 x 2 mL de carbonato de potasio 1M. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 1 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C) para dar
- 10 1,07 g (rendimiento 93%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,60 (m, ~ 238H), 3,38 (m, 14H), 2,82 (m, 7H), 2,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 1,10 (m, 10,5H). SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz (como en el ejemplo 1) dio Mw 3.600 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 2.420 para el material de partida PEG-amina de 4 brazos.

**Ejemplo 97**

- 15 Este ejemplo ilustra la síntesis de un agente reticulante tipo diamina primaria, PEG 6000 diamina.

A PEG 6000 dimesilato (ejemplo 6, 3,0 g), disuelto en 4 mL de acetonitrilo se añadieron 8 mL de amoníaco acuoso concentrado (28% p/p). La mezcla se agitó en un depósito sellado a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre 30 mL de cloroformo y 10 mL de disolución saturada de carbonato de potasio. La capa de cloroformo se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó (15 mm de Hg, 40°C). El residuo se secó adicionalmente a vacío (0,2 mm de Hg, TA) para

20 1,07 g (rendimiento 89%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,50 (m, ~ 578H), 2,63 (t, J = 5,8 Hz, 4H).

**Ejemplo 98**

Este ejemplo ilustra la síntesis de un agente reticulante tipo diisocianato, PEG 6000 diisocianato.

- A 1 g de PEG 6000 diamina (ejemplo 97) disuelto en 25 mL de tolueno se añadieron 60 mg de trifosgeno y 0,28 mL de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calentó a 70-80°C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con 200 mL de éter de petróleo. El precipitado formado se aisló por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío (0,2 mm de Hg, TA). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,60 (m, ~ 708H), 3,37 (t, J = 5,2 Hz, 4H). Este producto se usó sin purificación adicional en el ejemplo 99.
- 25

**Ejemplo 99**

- 30 Este ejemplo ilustra la preparación de un producto tipo poliamina de cadena extendida derivado de un PEG-amina de 8 brazos y un agente reticulante bifuncional, PEG 6000 diisocianato, en una relación molar 20:1.

A 1,00 g de PEG-amina de 8 brazos, Mw 10.000 (ejemplo 1), disueltos en 3 mL de diclorometano se añadieron 36 mg de PEG 6000 diisocianato (ejemplo 98) disueltos en 1 mL de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con 10 mL de cloroformo y se lavó con 2 x 2 mL dihidrógeno fosfato de potasio 1 M seguido por 3 x 3 mL de carbonato de potasio 1M. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 1 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron (15 mm de Hg, 40°C) para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,61 (m, ~ 1000H), 3,32 (q, J = 5,4 Hz, 14H), 2,78 (t, J = 5,0 Hz, 12H). SEC en fase acuosa con análisis de masas por difusión de luz [30°C, disolución salina tamponada con fosfatos (PBS, fosfato 10 mM, KCl 2,7 mM, NaCl 0,137 M, pH 7,4), 0,5 mL/min, dos columnas de lecho mixto Suprema Linear M + 1 columna Lux Suprema 1000A (Polymer Standard Services), dn/dc 0,135 mL/g] dio Mw 18.230 para la poliamina de cadena extendida, comparado con Mw 13.170 para el material de partida PEG-amina de 8 brazos.

35

40

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende: hacer reaccionar, opcionalmente en un primer disolvente de reacción, al menos un poliéter amina de múltiples brazos que tenga al menos tres brazos con al menos un agente reticulante bifuncional de fórmula:



estando la relación molar del poliéter amina de múltiples brazos al agente reticulante bifuncional en el intervalo de 4:1 a 50:1, formando de este modo un producto tipo poliamina de cadena extendida; y

en el que:

- 10 (i) al menos tres de los brazos del poliéter amina de múltiples brazos están terminados en un grupo amina primaria;
- (ii) el poliéter amina de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de 450 a 200.000 Daltons;
- (iii)  $X^1-R-X^2$  es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 20.000 Daltons;
- (iv) R es un grupo polímero divalente;
- 15 (v)  $X^1$  y  $X^2$  son grupos capaces de reaccionar con el grupo amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;

siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

20 2. La composición según la reivindicación 1, que además se caracteriza por un peso molecular promedio en peso por cromatografía de exclusión molecular que es al menos 10% mayor que el peso molecular promedio en peso del poliéter amina de múltiples brazos usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

3. La composición según la reivindicación 1, en la que  $X^1$  y  $X^2$  se seleccionan del grupo que consiste en: -CHO, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -NCO, -NCS, -COCl, -COBr, -COF, -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br, I y glicidil éter; en la que R<sup>1</sup> es un radical N-succinimidilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o pentafluorofenilo.

25 4. La composición según la reivindicación 1, en la que  $X^1$  y  $X^2$  se seleccionan del grupo que consiste en: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I.

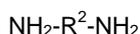
5. La composición según la reivindicación 1, en la que el grupo polímero divalente R se selecciona del grupo que consiste en: homopolímeros divalentes de óxido de etileno y copolímeros divalentes de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno.

30 6. La composición según la reivindicación 1, en la que el poliéter amina de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 40.000 Daltons.

7. La composición según la reivindicación 1, en la que el poliéter amina de múltiples brazos es un polietilenglicol de ocho brazos que tiene ocho brazos terminados por un grupo amina y que tiene un peso molecular promedio en peso de 9.000 a 11.000 Daltons.

35 8. Una composición de materia fabricada mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar, opcionalmente en un segundo disolvente de reacción, al menos un poliéter de múltiples brazos que al menos tenga tres brazos y que al menos tenga tres grupos terminales electrófilos, con un agente reticulante tipo diamina primaria de fórmula:



40 estando la relación molar del poliéter de múltiples brazos al agente reticulante tipo diamina primaria en el intervalo de 4:1 a 50:1, formando de este modo un polímero de cadena extendida que tiene grupos terminales electrófilos remanentes; y,

(b) tratar, opcionalmente en un tercer disolvente de reacción, dicho polímero de cadena extendida para convertir los grupos terminales electrófilos remanentes en grupos amina terminales para dar un producto tipo poliamina de

45 cadena extendida; en el que:

- (i) al menos tres de los brazos del poliéter de múltiples brazos están terminados en grupos electrófilos terminales capaces de reaccionar con una amina primaria para formar un enlace carbono-nitrógeno;

- (ii) el poliéter de múltiples brazos tiene un peso molecular promedio en peso de 450 a 200.000 Daltons; y
- (iii)  $R^2$  es un grupo polímero divalente;
- (iv)  $NH_2-R^2-NH_2$  es un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 20.000 Daltons;

siempre que el producto tipo poliamina de cadena extendida esté caracterizado por una solubilidad en agua a 20°C de al menos 20% en peso.

9. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales se seleccionan del grupo que consiste en: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I; y la etapa (b) comprende hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con amoníaco para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

10. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales se seleccionan del grupo que consiste en: -OMs, -OTs, -OTf, tresilato, Cl, Br y I; y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una azida de metal alcalino para dar un polímero azido de cadena extendida; y
- (ii) reducir el polímero azido de cadena extendida con un agente reductor para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

11. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales son ácidos carboxílicos; la etapa (a) comprende además un agente deshidratante tipo diimida; y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una cantidad suficiente de reactivo tipo haluro de ácido para dar un polímero tipo haluro de ácido de cadena extendida;
- (ii) hacer reaccionar el polímero tipo haluro de ácido de cadena extendida con suficiente amoníaco para dar un polímero tipo amida primaria de cadena extendida; y
- (iii) hacer reaccionar el polímero tipo amida primaria de cadena extendida con suficiente fuente de halógeno activo y un hidróxido de metal alcalino para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

12. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales son ácidos carboxílicos; la etapa (a) comprende además un agente deshidratante tipo diimida; y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una cantidad suficiente de reactivo tipo haluro de ácido para dar un polímero tipo haluro de ácido de cadena extendida;
- (ii) hacer reaccionar el polímero tipo haluro de ácido de cadena extendida con suficiente azida de metal alcalino para dar un polímero tipo acil azida de cadena extendida; y
- (iii) calentar el polímero tipo acil azida de cadena extendida para inducir una transposición para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

13. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales son ésteres activados de ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos carboxílicos; y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con una cantidad suficiente de amoníaco para dar un polímero tipo amida primaria de cadena extendida; y
- (ii) hacer reaccionar el polímero amida primaria de cadena extendida con suficiente fuente de halógeno activo y un hidróxido de metal alcalino para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

14. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales son ésteres activados de ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos carboxílicos; y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente azida de metal alcalino para dar un polímero tipo acil azida de cadena extendida, y
- (ii) calentar el polímero tipo acil azida de cadena extendida para inducir una transposición para dar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

15. La composición según la reivindicación 8, en la que los grupos electrófilos terminales son aldehídos, y la etapa (b) comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el polímero de cadena extendida con suficiente amoníaco para dar un polímero tipo imina de cadena extendida; y

- (ii) reducir el polímero tipo imina de cadena extendida para dar un producto tipo poliamina de cadena extendida.

5 16. La composición según la reivindicación 8, caracterizada además por un peso molecular promedio en peso determinado por cromatografía de exclusión molecular que al menos es 10% mayor que el peso molecular promedio en peso del poliéter de múltiples brazos usado para fabricar el producto tipo poliamina de cadena extendida.

17. La composición según la reivindicación 8, en la que el grupo polímero divalente  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en: homopolímeros divalentes de óxido de etileno y copolímeros divalentes de bloques y al azar de óxido de etileno y óxido de propileno.

Figura 1

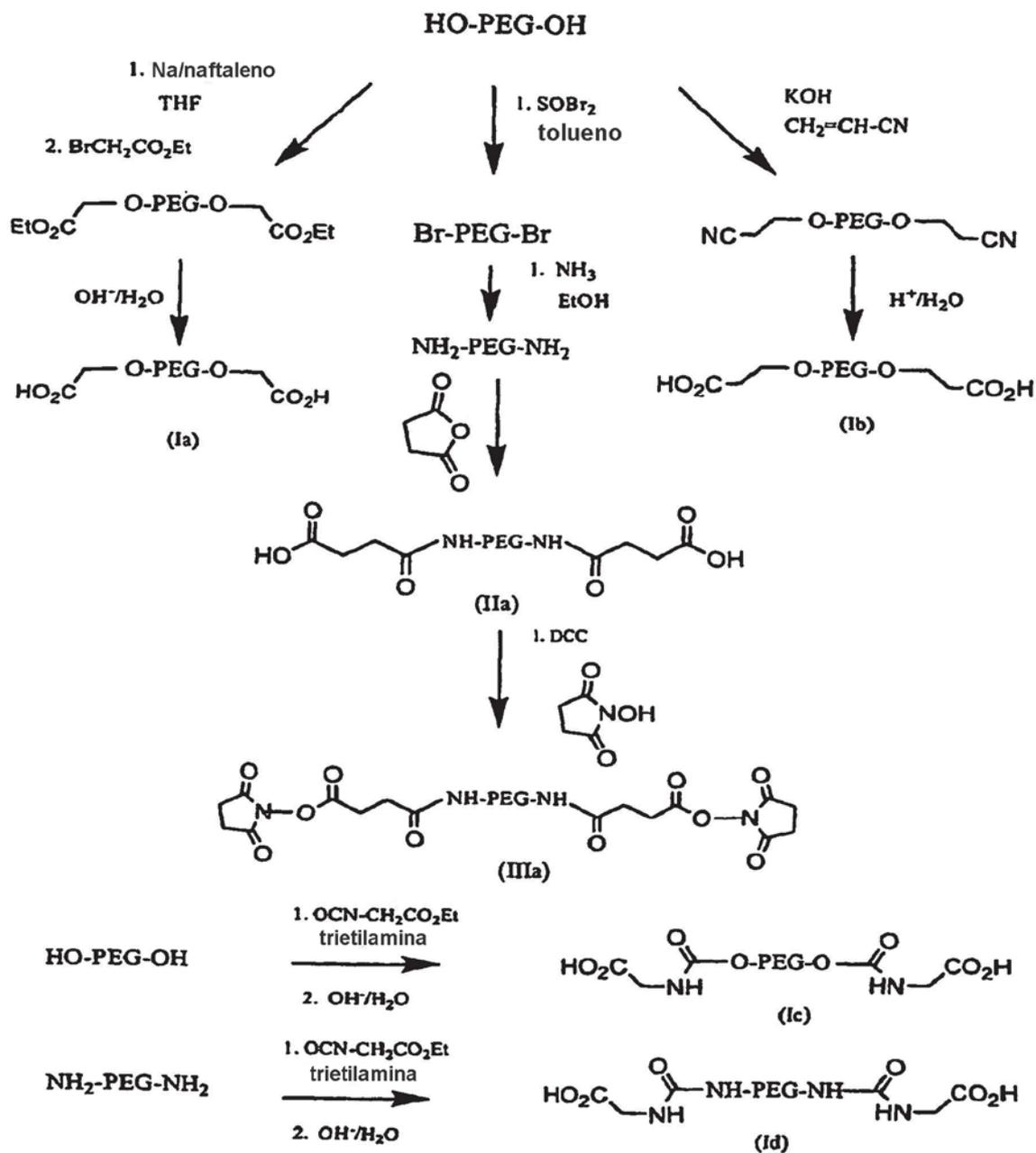


Figura 2

