

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 185**

51 Int. Cl.:
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03744835 .4**
96 Fecha de presentación: **21.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1494730**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Composición para aumento en el tejido duro**

30 Prioridad:
22.03.2002 US 366712 P
04.09.2002 US 408077 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
Kuros Biosurgery AG
Technoparkstrasse 1
8005 Zürich

72 Inventor/es:
ZAMPARO, Enrico;
MOLENBERG, Aaldert, Rens y
FEHR, Daniel

74 Agente/Representante:
Martín Santos, Victoria Sofia

ES 2 381 185 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

Composición para aumento en el tejido duro

- 5 La presente invención se relaciona con la formación *in situ* de biomateriales, con componentes precursores capaces de formar esos biomateriales y con el uso de esos biomateriales del diseño de tejido en particular, como material para aumentar tejidos duros.

10 Una de las áreas en las cuales la tecnología ha avanzado significativamente es la cirugía reconstructiva que implica el uso de materiales sintéticos para implantarse en el cuerpo para ayudar a la reconstrucción y reparación quirúrgica. Se ha hecho mucho trabajo sobre el desarrollo de sistemas poliméricos que puedan ser aplicados como líquidos y que reticulen *in situ* para formar biomateriales en el sitio que sean necesarios sobre y/o en el cuerpo. Los biomateriales de origen polimérico sintético son ahora ampliamente aceptados para aplicaciones relacionadas con tejidos, como matrices de regeneración de tejido, como adhesivos de tejido, como matrices de liberación de fármacos, y la prevención de adhesiones quirúrgicas, para superficies de recubrimiento o implantes sintéticos y como materiales para aumentar tejido. Dependiendo de la estructura química de los componentes precursores y su estequiometría, los biomateriales tienen propiedades físicas y químicas variables.

Cirugía Ortopédica

20 La cirugía ortopédica ha sido históricamente la aplicación más significativa de los biomateriales. Esta resuelve problemas médicos en el sistema musculoesquelético y el tratamiento de enfermedades y perturbaciones a sus componentes, particularmente huesos, cartílagos, ligamentos y tendones. El sistema musculoesquelético produce movimiento y responde a fuerzas, por lo tanto es susceptible a lesiones y enfermedades relacionadas con el esfuerzo, las cuales pueden tener un efecto devastador sobre la movilidad. Cualquier reemplazo y refuerzo de esos tejidos tiene que efectuarse en el mismo ambiente médico, y el logro del desempeño mecánico relevante no es trivial. Además como parte del proceso de envejecimiento, los tejidos cambian su forma y consistencia. En particular, algunos tejidos pierden su forma y de este modo es deseable un aumento o restauración. Particularmente severa para un individuo es la pérdida de masa ósea y estabilidad como la osteoporosis. Numerosas otras enfermedades también perturban la función ósea y de las articulaciones, conduciendo a dolor, pérdida de movimiento, o pérdida de funciones vitales. Un ejemplo prominente es la osteoartritis, en gran medida una perturbación mecánica del cartílago y el hueso subyacente en las articulaciones.

Aumento de tejido duro

35 Aunque un biomaterial usado para aumentar el tejido duro puede ser aplicado de diferentes maneras, una forma particularmente preferida es por cirugía mínimamente invasiva. La cirugía mínimamente invasiva es el procedimiento de elección para tratar fracturas por compresión vertebral o vértebras osteoporóticas, un tratamiento conocido bajo el término de vertebroplastia. Las fracturas por compresión son particularmente problemáticas en mujeres osteoporóticas. Antes de que fuera desarrollada la vertebroplastia, los cirujanos no trataban las fracturas por compresión debido a que la intervención en esos pacientes-casos era riesgosa y solo estaban disponibles herramientas inadecuadas. La vertebroplastia, un procedimiento en el cual el cuerpo vertebral es llenado percutáneamente con metacrilato de polimetilo (PMMA) fue desarrollada para satisfacer ese hueco en el tratamiento. El PMMA es principalmente conocido como cemento óseo y es usado en límites en esta indicación. El PMMA es un polímero duro, frágil, tolerado por tejidos y generalmente resistente a la degradación. El PMMA es usado en la vertebroplastia como un sistema pulverizado/líquido (copolímero de PMMA/metilmetacrilato monomérico) mezclado en la sala de operación hasta una pasta viscosa y jalado en una jeringa inmediatamente antes de inyectarse en la vértebra.

50 La vertebroplastia como tratamiento en sí es muy efectivo. Esta alivia el dolor en la mayoría de los casos debido a la prevención del micromovimiento de la estructura de tejido esponjoso dentro de la vértebra y estabilización mecánica de las microfracturas existentes (Mathis J. et al., Am. J. Neuroradiol. 22, 373-381, 2001). El factor de riesgo y problemas en la vertebroplastia están asociados principalmente con la toxicidad del metacrilato de metilo. El metacrilato de metilo altamente tóxico puede filtrarse hacia el flujo sanguíneo antes de reticular lo suficiente haciendo que la presión sanguínea caiga y la migración de cemento óseo hacia las venas con la posibilidad de finalizar en los pulmones o causando hipotensión. Aunque este es un riesgo común a todos los usos del PMMA, este aumento en la vertebroplastia debido al hecho de que el PMMA es inyectado bajo presión en un espacio cerrado dentro de un hueso fracturado, lo cual hace el riesgo de fuga aún más pertinente. El proceso de polimerización exotérmica, una deficiencia adicional del PMMA, con frecuencia conduce a daño sustancial del tejido circundante. De este modo, el PMMA está lejos de ser el biomaterial ideal para aumentar tejido duro en general y para la aplicación en la vertebroplastia en particular.

Los problemas de manejo también pueden ser mejorados. La preparación final de la mezcla de PMMA tiene

que ser efectuada en la sala de operación. Los componentes individuales tienen que ser medidos, mezclados hasta una mezcla homogénea y la mezcla tiene que ser llenada en los dispositivos apropiados para su aplicación, los cuales en el caso de la vertebroplastia son una jeringa. Este procedimiento consume tiempo, es susceptible a errores y conlleva riesgos de salud para la persona que prepare el PMMA causados por la inhalación del polvo agitado y el metacrilato de metilo volátil.

5

Aún después de la inyección por polimerización exitosa, el PMMA puede producir complicaciones. El PMMA es muy duro y puede producir desprendimiento por esfuerzo y/o colapsarse la vértebra adyacente a la tratada la cual puede entonces fracturarse también. (Ferguson S. et al, Transactions of the 47th Annual Meeting of the ORS, 0280, 2001).

10

Por lo tanto, existe una necesidad general de biomateriales novedosos que pueden ser usados para aumentar el tejido duro. Puesto que la vertebroplastia es un tratamiento que está creciendo rápidamente también con respecto a un crecimiento de la población vieja, existe la necesidad particular del reemplazo de PMMA en la vertebroplastia.

15

Las composiciones que tienen que formar biomateriales en el sitio de inyección en el cuerpo humano o animal y que tienen que aumentar vértebras osteoporóticas, tienen que cumplir con varias necesidades: el tratamiento deberá disminuir o remover completamente el dolor asociado con vértebras fracturadas, de modo que el paciente pueda abandonar la cama y moverse nuevamente. En segundo lugar, las propiedades mecánicas de las vértebras osteoporóticas tienen que mejorar. Esto es evidente cuando se compara la fuerza de compresión y el módulo de Young E de una vértebra sana joven (la vértebra en su estado ideal) y una vértebra osteoporótica. La fuerza de compresión de la parte interna esponjosa de una vértebra ideal puede constituir hasta 8 veces más la de una vértebra osteoporótica; de manera similar, el módulo de Young E de la parte esponjosa de una vértebra ideal puede constituir hasta 100 veces más que el módulo de Young E de una osteoporótica. Está aceptado, que las propiedades mecánicas de una vértebra ideal pueden ser difícilmente re establecidas pero la gente que padece de osteoporosis es principalmente de edad avanzada pero no busca efectuar más esfuerzos físicos que los que requieren la presencia de la vértebra ideal. De este modo, en tanto el paciente esté libre de dolor y haya recuperado la movilidad en una parte sustancial el tratamiento es exitoso.

20

25

Los biomateriales que han sido producidos a partir de sistemas hidrofílicos poliméricos por ejemplo derivados de PEG han sido descritos en la técnica anterior como en la US 5,626,863, US 6,166,130, US 6,051,648, US 5,874,500, US 6,258,351 o WO 00/44808. Ellos no son adecuados para usarse para aumentar tejido duro debido a la carencia de desempeño mecánico, como resistencia y rigidez y debido al hinchamiento exhaustivo. El hinchamiento incontrolable, sin embargo, hace los biomateriales inaceptables para su aplicación en espacios limitados como en vértebras. El material se expande y puede presionar contra nervios, por ejemplo la médula espinal o proyectarse de manera incontrolable desde el lugar de inyección.

30

Por lo tanto un objetivo de la presente invención es superar las desventajas de la técnica anterior.

35

Además un objetivo de la presente invención es proporcionar un biomaterial para aumentar tejido duro.

En un objetivo más de la presente invención se proporcionará un biomaterial para el aumento de tejido duro preferiblemente como reemplazo para el PMMA.

Un objetivo más es proporcionar un material de aumento para usarse en la vertebroplastia, el cual no tiene las desventajas y riesgos asociados con el uso de PMMA.

40

Los objetivos son resueltos por las características de las reivindicaciones independientes.

En particular, ellos son resueltos mediante el uso de una composición biorreticulable *in situ* para la producción de un material para aumentar tejido duro, la composición reticulable *in situ* comprende al menos primer y segundo componentes precursores multifuncionales, donde el primer componente precursor comprende al menos m grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos electrofílicos, donde n+m es al menos cinco y donde el primer y segundo componentes precursores son seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos forman enlaces covalentes entre sí a temperaturas fisiológicas.

45

Particularmente preferido es el uso de la composición para aumentar al menos una vértebra de la columna vertebral (vertebroplastia).

50

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1a (imagen superior) muestra una comparación del módulo de Young E y la resistencia entre un grupo de vértebras control y aumentadas para fracciones en volumen altas y bajas (VF) (*p<0.05).

Figura 1b (imagen inferior) muestra una comparación de la resistencia entre un grupo de vértebras control y

aumentadas para una fracción en volumen alta y baja (VF) ($p < 0.05$).

La Figura 2 muestra una comparación entre la fatiga resultante del hueso trabecular aumentado (grupo aumentado) con hueso trabecular no aumentado (grupo control).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Definiciones

En el contexto de la presente invención los términos usados aquí tendrán los siguientes significados.

10 “Biomaterial” se define como un material que se pretende se interconecte con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar, o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo. Biomaterial designa al material completo (precursor más todos los aditivos, cargas, bases o solventes) en y después de haber alcanzado y pasado su punto de gelificación. Composición farmacéutica tendrá el mismo significado.

“Mezcla de componentes precursores” significa los componentes precursores después de ser mezclados y antes de que la mezcla haya alcanzado su punto de gelificación.

15 “Biocompatibilidad o biocompatible” se define como la capacidad de un material para funcionar con una respuesta del anfitrión apropiada en una aplicación específica. En el sentido más amplio esto significa la ausencia de efectos adversos al cuerpo de cualquier manera que contravenga los beneficios del material y/o tratamiento al paciente.

“Formación *in situ*” se refiere a la capacidad de las mezclas de componentes precursores que no están sustancialmente reticulados antes de y al momento de la inyección para formar enlaces covalentes entre sí a una temperatura fisiológica en el sitio de inyección en el cuerpo.

20 “Oligómero y polímeros” se usan en el sentido usual del término. Un oligómero es un polímero de bajo peso molecular. Este contendrá al menos dos unidades monoméricas. La distinción entre los tamaños de los oligómeros y los polímeros correspondientes es generalmente vaga, pero en el contexto de la presente invención el límite superior de unidades monoméricas será diez.

25 “Reticulación” significa la formación de enlaces covalentes entre un grupo nucleofílico y uno electrofílico que pertenecen a al menos dos componentes precursores para producir un incremento en el peso molecular.

“Funcionalidad” significa el número de sitios reactivos en una molécula. En el contexto de la presente invención los sitios reactivos se refieren a grupos nucleofílicos y electrofílicos que son capaces de reaccionar en una reacción autoselectiva al menos, pero no exclusivamente, bajo condiciones en el cuerpo humano o animal.

30 “Multifuncional” significa más de un grupo funcional electrofílico y/o nucleofílico por moléculas (es decir monómero, oligo y polímero).

35 “Reacción autoselectiva” significa que el primer componente precursor de la composición reacciona mucho más rápido con el segundo componente precursor de la composición y *viceversa* que con otros compuestos presentes tanto en la mezcla como en el sitio de reacción. Como se usa aquí, el nucleófilo preferiblemente se une a un electrófilo, en lugar de a otros compuestos biológicos, y un electrófilo preferiblemente se une a un nucleófilo fuerte más que a otros compuestos biológicos.

“Red polimérica” significa el producto de un proceso en el cual se pretende sustancialmente todos los monómeros, oligo- o polímeros que formen la red polimérica estén unidos por enlaces covalentes intermoleculares a través de sus grupos funcionales disponibles para dar como resultado una molécula grande.

40 “Fisiológicas” significa las condiciones que pueden ser encontradas en vertebrados vivientes. En particular, las condiciones fisiológicas se refieren a las condiciones en el cuerpo humano como la temperatura, pH, etc. Temperaturas fisiológicas significa en particular una temperatura en el intervalo de entre 35°C y 42°C, preferiblemente de alrededor de 37°C.

“Tejido blando” significa tejido no esquelético, es decir exclusivamente de huesos, ligamentos, cartílago, disco espinal y tejido fibroso.

45 “Tejido duro” significa hueso, cartílago y ligamento. En particular hueso.

“Aumentar” significa el acto de aumentar, hacer más grande y particularmente hacer más fuerte mediante la adición e incremento de material; además significa el estado de ser aumentado; como se usa aquí aumentar significa en particular tejido reforzado; aumentar también abarca la cementación de articulaciones artificiales como caderas y rodillas artificiales dentro del cuerpo.

“Densidad de reticulación” se define como un peso molecular promedio entre dos enlaces cruzados (M_c) de las moléculas respectivas.

“Peso equivalente” se define como mmol de grupo funcional/g de sustancia.

5 “Contraparte respectiva” significa el par de reacción de una molécula. La contraparte respectiva al grupo electrofílico es el grupo nucleofílico y *viceversa*.

“Hidrogel” significa una clase de material polimérico los cuales se hinchan exhaustivamente en un medio acuoso, pero que no se disuelven en agua.

“Hinchamiento” significa el incremento en volumen y/o masa por absorción de agua por el biomaterial. Los términos “absorción de agua” e “hinchamiento” son usados como sinónimos a través de esta aplicación.

10 “Resistencia a la compresión” significa el esfuerzo máximo que un material puede resistir bajo una carga aplastante; la resistencia a la compresión es calculada dividiendo la carga máxima por el área de sección transversal original de un espécimen en una prueba de compresión.

15 “Tixotropía” los fluidos Tixotrópicos muestran una respuesta al corte dependiente del tiempo. Cuando son sometidos a una velocidad cortante fija, ellos disminuirán la viscosidad con el tiempo. Con frecuencia este es observado como una pérdida de viscosidad inicial grande, seguida por una pérdida más gradual. Una vez que es removido el corte, los fluidos tixotrópicos recuperan su viscosidad. Esos fluidos usualmente son considerados pseudoplásticos también, pero únicamente si ellos muestran disminución de la viscosidad en respuesta al incremento de la velocidad cortante. Comúnmente se considera que los fluidos pseudoplásticos simplemente se adelgazan con el corte. De manera más específica, ellos muestran una disminución de la viscosidad en respuesta a un incremento en la velocidad cortante. Además, ellos recuperan inmediatamente su viscosidad no cortada una vez que es removido el corte.

20 “Rigidez” se define como la medida de resistencia del plástico a doblarse. Incluye comportamiento plástico y elástico. La rigidez de los biomateriales de la presente invención es medida mediante la medición del módulo de Young E.

25 “Deformación” es el cambio por unidad de longitud en una dimensión lineal de una parte o espécimen, usualmente expresada como % de deformación sobre la base de la longitud original del espécimen. La deformación verdadera o natural se basa en la longitud instantánea, y es igual a $\ln x/l_0$, donde l es la longitud instantánea y l_0 es la longitud original del espécimen. La deformación por corte es el cambio en el ángulo entre dos líneas originalmente en ángulos rectos.

30 “Esfuerzo” se define como la carga sobre un espécimen dividida por el área a través de la cual actúa. Como se usa con la mayoría de las pruebas mecánicas, el esfuerzo se basa en el área de sección transversal original sin tomar en cuenta cambios en el área debidos a una carga aplicada. Esto algunas veces es llamado esfuerzo convencional o de diseño. El esfuerzo verdadero es igual a la carga dividida por el área de sección transversal instantánea a través de la cual actúa.

35 “Módulo de Elasticidad/módulo de Young E” se define como la tasa de cambio de la deformación en función del esfuerzo. La pendiente de la porción lineal recta del diagrama de esfuerzo-deformación. El módulo de elasticidad tangencial es la pendiente del diagrama de esfuerzo-deformación en cualquier punto. Dependiendo del tipo de carga representada por el diagrama de esfuerzo-deformación. Los módulos usados solos generalmente se refieren al modelo de elasticidad por tracción (o módulo de elasticidad por tensión). Los módulos de elasticidad y tensión y el módulo de elasticidad por compresión son aproximadamente iguales y conocidos como módulo de Young.

40 “Punto de gelificación” se define como el punto donde el módulo de viscosidad y el módulo complejo se cruzan entre sí y se incrementa la viscosidad. El módulo de viscosidad está en el extremo inferior con respecto al inicio, el módulo complejo está en el extremo superior con respecto al inicio. De este modo el punto de gelificación es la etapa en la cual el líquido comienza a tomar las características semisólidas de un gel.

Componentes precursores para la aplicación en aumento de tejido duro.

Los requerimientos de los biomateriales dependen del propósito y sitio de aplicación en el cuerpo. En una modalidad preferida de la invención el biomaterial sirve para aumentar tejido duro y es particularmente adecuado para la vertebroplastia. Para esos propósitos el biomaterial no puede ser susceptible al hinchamiento y debe impartir al tejido que necesite aumento una estabilidad mecánica aceptable después de la aplicación. Las características del biomaterial dependen principalmente de la elección de los componentes precursores que reticulen a una red polimérica. La red polimérica forma las bases del biomaterial. Por lo que la estabilidad mecánica del biomaterial depende esencialmente de la densidad de reticulación de la red polimérica, la absorción de agua por el biomaterial es influenciada por una interrelación de a) la densidad de reticulación, y b)

la hidrofobicidad de la red polimérica. A menor absorción de agua por el biomaterial, mayor es la densidad de reticulación y más hidrofóbica la red polimérica. La densidad de reticulación y la naturaleza hidrofóbica del material son en gran medida determinadas por la estructura y relación de los componentes precursores. Como consecuencia, la absorción de agua y desempeño mecánico del biomaterial pueden ser controlados e influenciados principalmente por la elección apropiada de los componentes precursores.

De este modo, para el uso en vertebroplastia los componentes precursores son elegidos preferiblemente de modo que la absorción de agua por el biomaterial no exceda del 7% en peso del peso del biomaterial antes de ser expuesto a un periodo de almacenamiento de 1 año a 37°C en agua o en una solución amortiguadora. (Medición de acuerdo a ISO 10993-13:1995 (E) en solución salina fosforada (PBS) 24 ± 2 h después de mezclar los componentes precursores). Preferiblemente la absorción de agua es del 5% y, de manera aún más preferible de menos del 3%. Preferiblemente cada uno de los componentes precursores de la presente invención son sustancialmente insolubles en agua.

Mediante la medición del módulo de Young E de redes poliméricas, puede obtenerse información con respecto a la rigidez de la red polimérica y por lo tanto información relacionada con la densidad de reticulación de la red. A mayor el módulo de Young E en una red polimérica, mayor la densidad de reticulación dentro de la red. El módulo de Young E de la red polimérica puede ser siempre incrementado por la adición de aditivos como carga, pero no obstante el valor base del módulo de Young E es establecido por la estructura química de los componentes precursores y la relación de sus grupos funcionales. Después de la reticulación la estructura y la relación son las responsables de cierta densidad de reticulación dentro de la red polimérica. El módulo de Young E tiene que alcanzar un valor predeterminado para ser adecuado para el aumento de tejido duro y particularmente para usarse en vertebroplastia. Preferiblemente el módulo de Young E del biomaterial (más aditivos) de la presente invención está aproximadamente en el mismo intervalo que el del hueso trabecular. Por lo tanto, los componentes precursores son seleccionados adicionalmente de modo que para el módulo de Young de la red polimérica del biomaterial sea de al menos 50 MPa a una deformación del 10% de 10 días después del mezclado, preferiblemente de al menos 80 MPa y de manera aún más preferible de al menos 110 MPa.

En una modalidad preferida de la presente invención la resistencia a la compresión final (medición de la capacidad de soportar cargas) de la red polimérica es de al menos 10 MPa, preferiblemente de 12 MPa después de dos días de almacenamiento bajo condiciones secas a 37°C y alcanza al menos 5 MPa dentro de las primeras 4 horas después de la inyección en el hueso.

Los componentes precursores son seleccionados del grupo que consiste de monómeros, oligómeros y/o polímeros multifuncionales. Preferiblemente los componentes precursores son seleccionados del grupo de monómeros y oligómeros multifuncionales. Preferiblemente el peso molecular del primero y segundo componentes precursores está en un intervalo de entre 100 g/mol a 900 g/mol, preferiblemente de 200 g/mol a 700 g/mol y de manera aún más preferible de 400 g/mol a 550 g/mol.

El primer componente precursor tiene al menos m grupos funcionales y el segundo componente precursor tiene al menos n grupos funcionales. La suma de las funcionalidades del primer y segundo componentes precursores es de al menos 5, preferiblemente 7. En una modalidad preferida el primer componente precursor tiene una funcionalidad de cuatro y el segundo componente precursor tiene una funcionalidad de tres. En otra modalidad, el primer componente precursor tiene una funcionalidad de tres y el segundo componente precursor tiene una funcionalidad de cuatro. Sin embargo, la funcionalidad de tres a cuatro no es un prerrequisito para que la red polimérica alcance las propiedades mecánicas necesarias para la vertebroplastia, debido a que el desempeño mecánico también depende de la estructura de las moléculas. Una molécula pequeña y compacta formará una red polimérica de mayor resistencia que una molécula extendida aunque la funcionalidad, peso molecular y pareja de reacción puedan ser las mismas para ambas moléculas.

Como una guía general, la relación del primer y segundo componentes precursores se elige de modo que la mayoría de los grupos funcionales de ambos componentes reaccionen con la contraparte respectiva. La relación de los pesos equivalentes de los grupos electrofílicos (segundo componente precursor) y los grupos nucleofílicos (primer componente precursor) está destinado en el intervalo de 0.7 y 1.1, de manera más preferible entre 0.8 a 1.0 y de manera más preferible 1.

Grupos nucleofílicos

Los grupos nucleofílicos del primer componente precursor son capaces de reaccionar con grupos insaturados conjugados. Los nucleófilos que son útiles son aquellos que reaccionan con grupos insaturados conjugados vía reacciones de adición, en particular en una reacción de adición nucleofílica autoselectiva bajo condiciones como las que existen en el cuerpo humano o animal. La reactividad del nucleófilo depende de la identidad del grupo insaturado, pero la identidad del grupo insaturado es limitada en primer lugar por su reacción con agua a pH fisiológico. De este modo, los nucleófilos útiles generalmente serán más nucleofílicos que el H₂O a pH fisiológico. Los nucleófilos preferidos serán los que comúnmente se encuentren en sistemas biológicos, por

razones de toxicidad, pero que comúnmente no se encuentren libres de sistemas biológicos fuera de células. De este modo, aunque pueden existir ejemplos en los cuales pueden ser empleadas aminas, como nucleófilos efectivos, el nucleófilo más preferido es el tiol.

- 5 Los tioles están presentes en sistemas biológicos fuera de células de forma apareada, como enlaces disulfuro. Cuando se desee el mayor grado de autoselectividad (por ejemplo cuando la reacción de gelificación sea conducida en presencia de tejido y la modificación química de ese tejido no sea deseable), entonces un tiol representará el nucleófilo fuerte de elección.

- 10 Existen otras situaciones, sin embargo, cuando puede no ser necesario el mayor nivel de autoselectividad. En esos casos, una amina puede servir como un nucleófilo adecuado. Aquí, se llama en particular la atención al pH, dado que la amina desprotonada es un nucleófilo mucho más fuerte que la amina protonada. De este modo, por ejemplo la alfa amina sobre un aminoácido típico (pK tan bajo como 8.8 para la asparagina, promedio de 9.0 para todos los 20 aminoácidos comunes excepto la prolina) tiene un pK mucho más bajo que la amina epsilon de la cadena lateral de la lisina (pK 10.80). Por lo tanto, si se da particular atención al pK de una amina usada como el nucleófilo fuerte, puede obtenerse una autoselectividad sustancial. Mediante la selección de una amina con pK bajo, y la formulación en consecuencia del precursor final de modo que el pH esté cerca del pK, podría favorecer la reacción de instauración con la amina proporcionada, más que otras aminas presentes en el sistema. En caso de que no se desee la autoselectividad, necesita ponerse atención al pK de la amina usada como nucleófilo, sin embargo para obtener velocidades de reacción que sean aceptablemente rápidas debe ajustarse el pH de la selección precursora final de modo que se pretende un número adecuado de esas aminas.

En resumen, los tioles son el nucleófilo fuerte preferido de esta invención, por razones de pH y la mezcla precursora y autoselectividad máxima, pero existen situaciones en las cuales las aminas también servirán como nucleófilos fuertes útiles; la utilidad de los nucleófilos particulares depende de la situación contemplada en la cantidad de autoselectividad deseada.

- 25 El concepto de grupo nucleofílico se extiende aquí, de modo que el término es algunas veces usado para incluir no solo los grupos funcionales en sí (por ejemplo, tiol o amina), sino también moléculas que contienen el grupo funcional.

- 30 Los grupos nucleofílicos pueden estar contenidos en moléculas con mayor flexibilidad en la estructura total. Por ejemplo, un nucleófilo difuncional podría ser presentado en forma de Nuc-**P**-Nuc, donde **P** se usa para indicar el monómero, oligómero o polímero y Nuc se refiere a nucleófilo. De igual modo, un polímero ramificado **P** que podría ser derivado con un número de nucleófilos para crear **P**-(Nuc)_i... Nuc no necesita ser presentado en la cadena terminal de **P**, por ejemplo, podría ser contemplado en la estructura repetida: (**P**-Nuc)_i. Claramente, no todo el **P** o el Nuc en esa estructura necesita ser idéntico.

Grupos electrofílicos

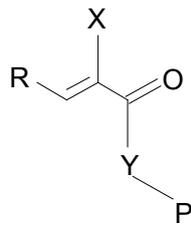
- 35 Los grupos electrofílicos del segundo componente precursor son seleccionados preferiblemente de grupos insaturados conjugados.

Estructuras similares de **P** y los grupos insaturados conjugados descritos con detalle anteriormente pueden ser formados. No solo es necesario que un precursor insaturado conjugado contenga más de o igual a dos de esos grupos insaturados conjugados.

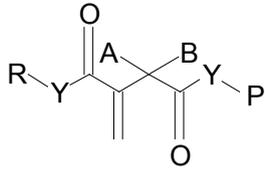
- 40 Es posible efectuar reacciones de adición nucleofílica, en particular reacciones de adición de Michael, sobre una amplia variedad de compuestos insaturados conjugados. En las estructuras mostradas a continuación, una estructura monomérica, oligomérica o polimérica es indicada como **P**. Varias posibilidades preferidas para la identidad específica de **P** se describen más adelante aquí. **P** puede ser acoplado a los grupos insaturados conjugados reactivos en estructuras como aquellas numeradas de **1** a **20**.

45

ES 2 381 185 T3



1a



1b

X = H, CH₃, CN, COG

R = H, W, Fenilo-(Ph)

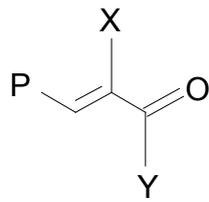
Y = NH, O, 1,4-Ph

W = cadena alifática de C1-C5

A, B = H, alquilo

R = H, alquilo

Y = O, NH, 1,4-Ph

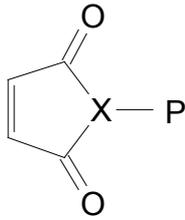


2

X = CN, COOW

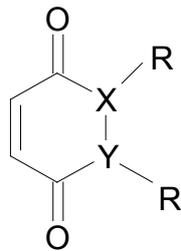
Y = OW, Ph

W = cadena alifática de C1-C5



3

X = N, CH

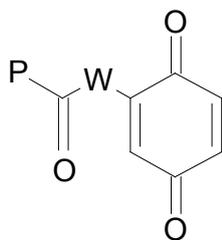


4

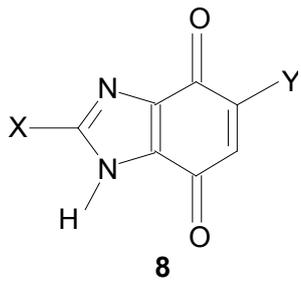
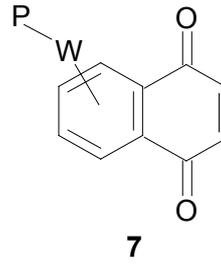
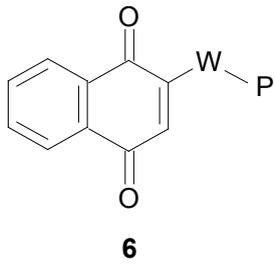
A X=CHY=CH R=H, W-P(W= NH, O, nihilo)

B X= N Y= N R= H, P

C X-Y= C=C R=W-P (W= NH, O, nihilo)



5

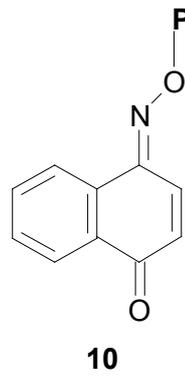
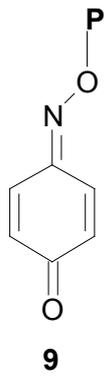


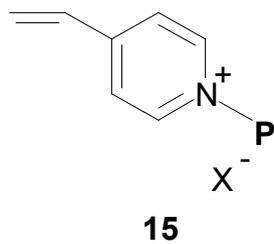
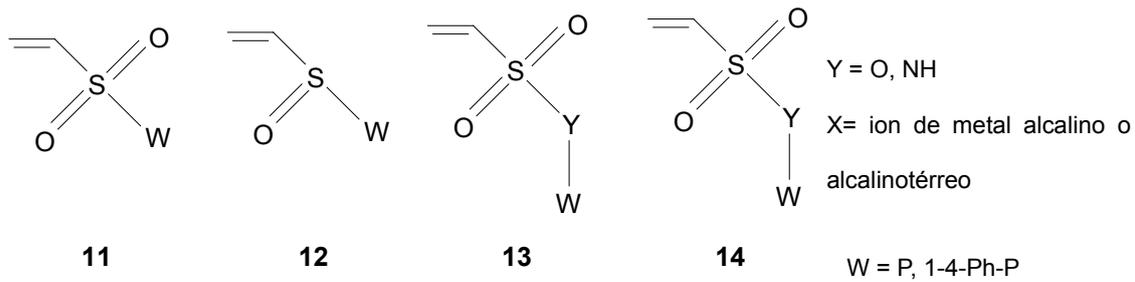
X, Y = H, P

P, P

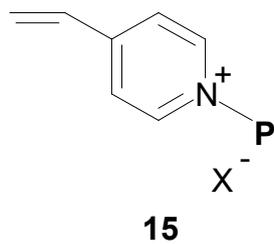
P, H

P, cadena alifática

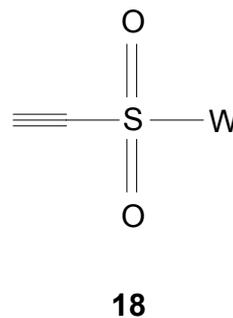
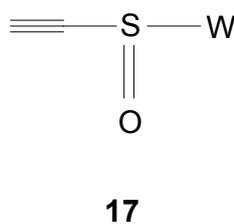
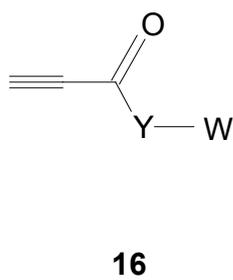


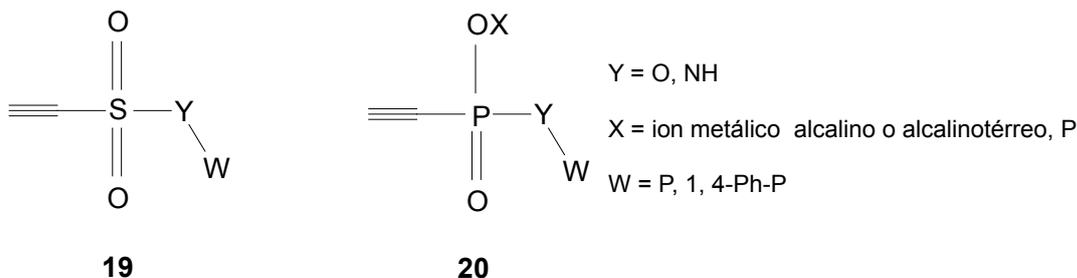


X = halógeno, sulfonato



X = halógeno, sulfonato





Los enlaces dobles reactivos pueden ser conjugados con uno o más grupos carbonilo en la estructura de cetona, éster o amida (**1a**, **1b**, **2**) o hasta dos en un sistema anular, como en un derivado maléico o paraquinoide (**3,4,5,6,7,8,9,10**). En el último caso el anillo puede ser fusionado para dar una naftoquinona (**6,7,10**) o una 4,7-bencimidazoldiona (**8**) y los grupos carbonilo pueden ser convertidos a una oxima (**9,10**). El enlace doble puede ser conjugado a un enlace doble heteroátomo-heteroátomo, como una sulfona (**11**), un sulfóxido (**12**), un sulfonato o una sulfonamida (**13**), un fosfonato o fosfonamida (**14**). Finalmente, el enlace doble puede ser conjugado a un sistema aromático pobre en electrones, como el 4-vinilpiridinio (**15**). Los enlaces triples pueden ser usados en conjugación con enlaces múltiples basados en carbonilo o heteroátomo (**16, 17, 18, 19, 20**).

Las estructuras **1a**, **1b** y **2** se basan en la conjugación de un enlace doble carbono-carbono con uno o dos grupos que atraen electrones. Uno de ellos es siempre un carbonilo, que incrementa la reactividad pasando de una amida, a un éster, y entonces a una estructura de fenona. La adición nucleofílica es más fácil tras hacer disminuir el impedimento estérico, o incrementar la potencia de atracción de electrones en la posición alfa: $\text{CH}_3 < \text{H} < \text{COOW} < \text{CN}$.

La mayor reactividad se obtiene usando al menos dos estructuras que puedan ser moduladas haciendo variar la voluminosidad de los sustituyentes en la posición beta, donde toma lugar el ataque nucleofílico; la reactividad disminuye en el orden de $\text{P} < \text{W} < \text{Ph} < \text{H}$. De este modo la posición de **P** también puede ser usada para sintonizar la reactividad hacia nucleófilos. Esta familia incluye algunos compuestos de los cuales un mayor problema es saber acerca de su toxicología y uso en medicina. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua con acrilatos y metacrilatos sobre sus terminales son polimerizados (por mecanismos de radicales libres) *in vivo*. De este modo, han sido observados polímeros que contienen acrilato y metacrilato en el cuerpo antes en productos clínicos, pero para usarse con un esquema de reacción químico dramáticamente diferente.

Las estructuras **3-10** exhiben una reactividad muy alta hacia nucleófilos, debido a la configuración *cis* del enlace doble y la presencia de dos grupos que retiran electrones.

Las cetonas insaturadas reaccionan más rápido que las amidas o imidas, debido a la electronegatividad más fuerte de esos grupos carbonilo. De este modo, los derivados de ciclopentendiona reaccionan más rápido que los maleimídicos (**3**), y las paraquinonas reaccionan más rápido que las hidrácidas maléicas (**4**) y también más rápido que las ciclohexanonas, debido a la conjugación más extendida. La mayor reactividad es mostrada por las naftoquinonas (**7**). **P** puede ser colocada en posiciones donde no reduzca la reactividad del grupo insaturado, es decir en la parte opuesta del anillo (**3,5**), sobre otro anillo (**7,8**) o ligada a O a través de una paraquinon monooxíma (**9,10**). **P** también puede ser ligado al enlace doble reactivo (**6,8**), si la velocidad de adición nucleofílica va a ser disminuida.

La activación de los enlaces dobles para la adición nucleofílica puede ser obtenida también usando grupos que atraigan electrones basados en heteroátomos. En efecto, los análogos de cetonas (**11,12**), ésteres y amidas (**13,14**) que contienen heteroátomos, proporcionan un comportamiento electrónico similar. La reactividad hacia la adición nucleofílica se incrementa con la electronegatividad del grupo, es decir en el orden de **11** > **12** > **13** > **14**, y aumenta por el enlace con un anillo aromático. También puede ser obtenida una fuerte activación de enlaces dobles, usando grupos que atraigan electrones sobre la base de los anillos aromáticos. Cualquier estructura aromática que comprenda un catión similar al piridinio (por ejemplo, derivados de quinolina, imidazol, piracina, pirimidina, piridacina, y compuestos que contengan nitrógeno sp_2 o similares) polarizan fuertemente el enlace doble y hacen posible adiciones tipo Michael rápidas.

Los enlaces triples carbono-carbono, conjugados con grupos que atraigan electrones basados en carbono o heteroátomos, pueden reaccionar fácilmente con nucleófilos de azufre, para dar productos de adición simple y doble. La reactividad es influenciada por los sustituyentes, como para los compuestos análogos que contienen enlaces dobles.

La formación de agregados ordenados (liposomas, micelas) o la separación de fase simple en ambiente acuoso

incrementa la concentración local de grupos insaturados y también la velocidad de reacción. En este caso, el último también depende del coeficiente de partición de los nucleófilos, el cual se incrementa para moléculas con mayor carácter lipofílico.

Adición de Michael

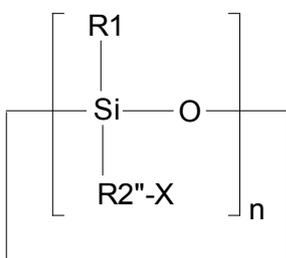
- 5 El primer y segundo componentes precursores reaccionan preferiblemente con una reacción de adición de Michael a través de sus grupos funcionales.

10 La reacción de adición 1,4 de un nucleófilo sobre un sistema insaturado conjugado es referida como una reacción tipo Michael. El mecanismo de adición podría ser puramente polar, o proceder a través de un estado intermedio como radical; los ácidos de Lewis o bases o especies que se unan al hidrógeno diseñadas apropiadamente pueden actuar como catalizadores. El término conjugación puede referirse tanto a alternancia de enlaces múltiples con enlaces sencillos carbono-carbono, carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo, o al enlace de un grupo funcional a una macromolécula, como un polímero sintético o una proteína. Los enlaces dobles separados por una unidad CH o CH₂ son referidos como enlaces dobles homoconjugados.

15 La adición tipo Michael a grupos insaturados conjugados puede tomar lugar en rendimientos sustancialmente cuantitativos a temperaturas fisiológicas, en particular a la temperatura corporal, pero también a temperaturas más bajas y más altas que esas. Ellas pueden tomar lugar en condiciones moderadas con una amplia variedad de nucleófilos. La cinética de formación de gel y las propiedades mecánicas y de transporte del producto son diseñadas de acuerdo a las necesidades de la aplicación.

Primeros componentes precursores preferidos

- 20 En una modalidad preferida de la presente invención el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de siloxano y derivados de siloxano que comprenden tioles y/o aminas como grupos nucleofílicos, particularmente ciclosiloxano de la fórmula



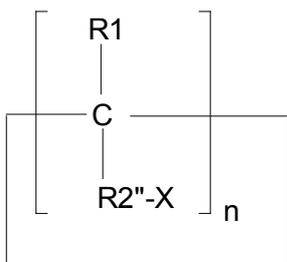
- 25 $n = 3-6$, preferiblemente 4; $R^1 =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; $R^{2''} =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_2-C_3 ; $X = -SH, -NH_2$.

Esas moléculas comprenden una combinación casi ideal de características que son deseables para el uso pretendido del aumento de tejido duro. Ellas son pequeñas, compactas, hidrofóbicas con un alto grado de funcionalidad.

- 30 Particularmente preferido es el 2,4,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano con $n = 4$; $R^1 = CH_3$; $R^{2''} = C_2H_4$; $X = -SH$ (21).

En una modalidad más de la presente invención el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de derivados de ciclohexil-, pentaeritrol, 1,1,1, tris-(hidroxi-metil)propano- y 1,1,1 tris (hidroxi-metil)propanol- que comprenden al menos dos cadenas de alquilo con grupos tiol y/o amina permaneciendo en el extremo.

- 35 Los derivados de ciclohexilo son seleccionados preferiblemente de los compuestos de la siguiente fórmula

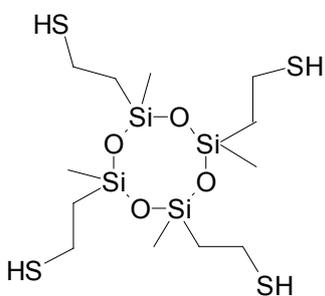


$n = 6$; $R^1 = H$, alquilo preferiblemente de C_1 a C_4 , $R^{2''} =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_1 a C_4 ; $X = -SH$.

Es más preferido 1,2,4-Tris(2-mercaptoetil)-ciclohexano con $n=6$; $R^1=H$; $R^{2''} = C_2H_4$; $X= -SH$. (22).

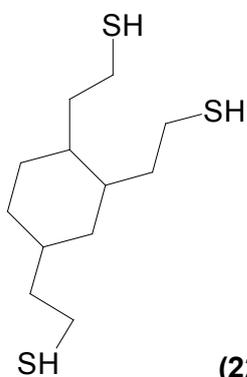
- 5 Preferiblemente el pentaeritritol, 1,1,1 tris-(hidroxi-metil)propano y 1,1,1 tris-(hidroxi-metil)propanol son convertidos en derivados de alquiléter o alquiléster que comprenden al menos tres cadenas de alquilo con grupos tiol permaneciendo en el extremo. La longitud de la cadena alquílica y la funcionalidad son determinadas por el requerimiento e hidrofobicidad, tamaño y densidad de reticulación pretendida para el uso respectivo. También depende del par de reacción. Si el par de reacción es pequeño y compacto con una
- 10 funcionalidad de al menos tres, la cadena alquílica de los derivados de pentaeritritol, 1,1,1 tris-(hidroxi-metil)propano y 1,1,1 tris-(hidroxi-metil)propanol puede ser más larga.

Particularmente preferidos son el 3-(3-Mercapto-propoxi)-2,2-bis-(3-mercapto-propoximetil)-propan-1-ol (**23**), 2-[2,2-Bis-(2-mercapto-etoximetil)-butoxi]-etantiol (**24**), tri(3-mercaptopropil)TMP (**25**), tetrakis(2-mercaptopropionato) de Pentaeritritol (**26**) y pentaeritritol tetrakis (3-mercaptopropil)éter (**27**).

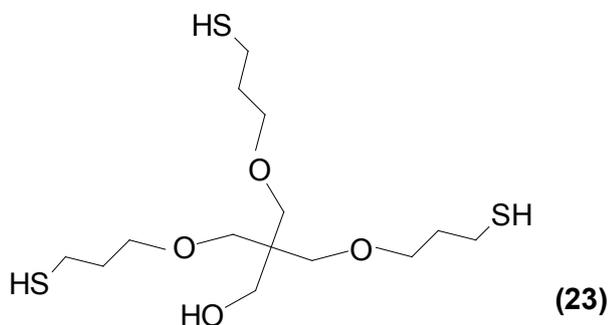


(21)

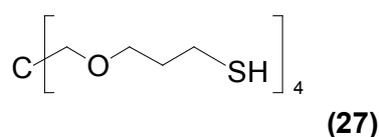
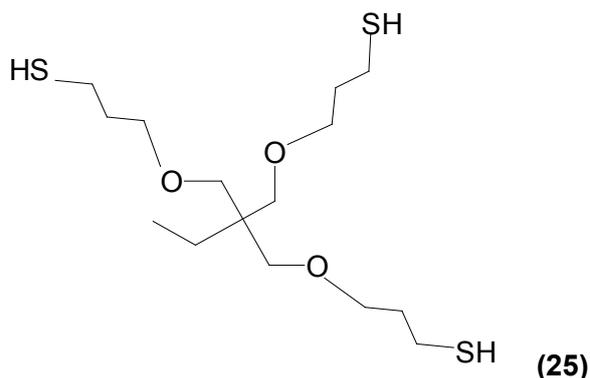
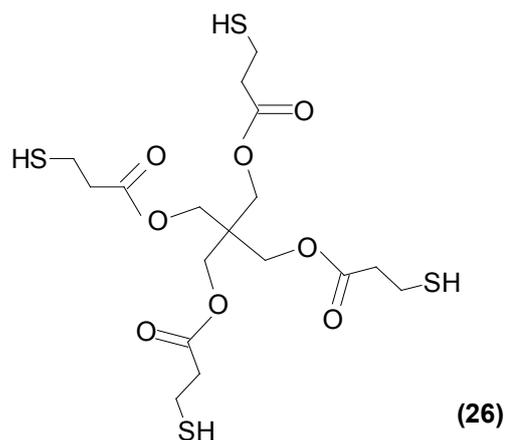
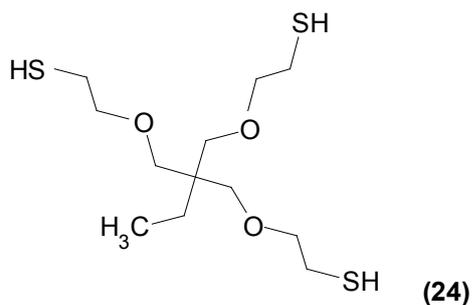
15



(22)



(23)

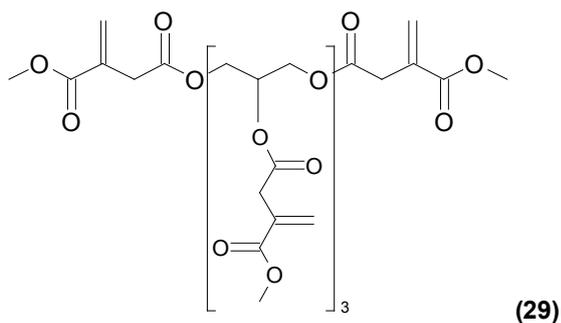
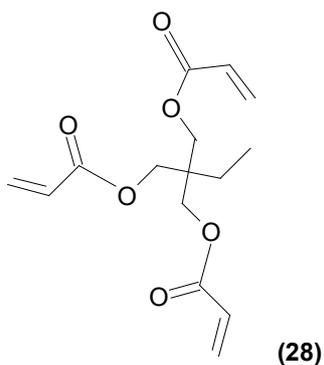


5 **Segundos componentes precursores preferidos**

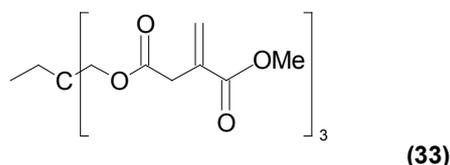
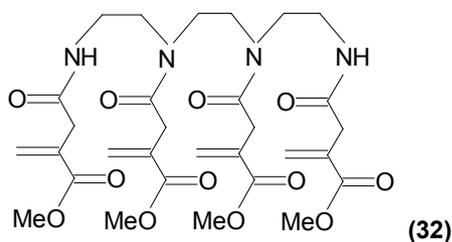
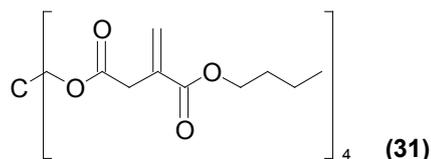
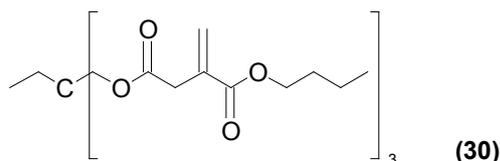
En una modalidad preferida más la segunda molécula precursora es seleccionada de monómeros y oligómeros que comprenden acrilatos, itaconatos e itaconamidas como grupo insaturado conjugado. En particular el segundo componente precursor es seleccionado del grupo de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol que comprende al menos dos, preferiblemente tres grupos insaturados conjugados, en particular acrilatos, itaconatos e itaconamidas.

10

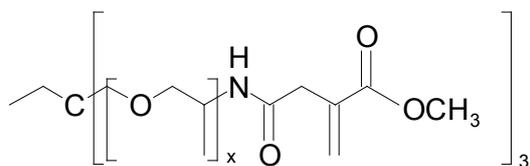
Los preferidos son el triacrilato de trimetilolpropano (28), triglicerol-penta(1-metil itaconato) (29), 1,1,1-tris(hidroximetil)propano-tris(1-n-butyl itaconato) (30), Pentaeritritol-tetra(1-n-butyl itaconato) (31), N, N',N'', N'''-tetrakis(1-hidrogen-itaconil)-trietilentetraamina (32), 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (33) y Trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol), terminado en itaconamida]éter (34).



15



5



$x=1-3$

Particularmente preferido es el triacrilato de Trimetilolpropano (**28**) como el segundo componente precursor en una composición reticulable *in situ* para el aumento de tejido duro y particularmente la vertebroplastia. El triacrilato de trimetilolpropano se encuentra comercialmente disponible en altas purzas.

10 Los itaconatos como derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y moléculas de triglicerol pueden ser sintetizadas de acuerdo a tres formas diferentes.

(A) Síntesis en dos pasos vía reacción de cloración: Saponificación de dialquilitaconato a 1-alkil-4-hidroitaconato en presencia de un ácido orgánico. Cloración de 4-hidro-1-metil itaconato a cloruro de 1-metil itaconilo con, por ejemplo SOCl_2 . Reacción entre 4-hidro-1-metil itaconato y X-OH (X-OH=1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol) a los derivados de itaconilo de X-OH.

15

(B) Reacción en dos pasos vía agente de acoplamiento: Saponificación de dialquilitaconato a 1-alkil-4-hidro itaconato en presencia de un ácido orgánico. Reacción entre 4-hidro-1-metil itaconato y X-OH (X-OH=1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y glicerol (en presencia de un agente de acoplamiento a los derivados de itaconilo de X-OH

20

(C) Síntesis en un paso vía reacción de transesterificación: Reacción entre dialquilitaconato y X-OH (X-OH=1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol) en presencia de, por ejemplo ácido toluen sulfónico a los derivados de itaconilo de X-OH.

En el contexto de la presente invención se prefiere la síntesis (B).

Composiciones reticulables *in situ* preferidas

25

Una modalidad preferida de la presente invención es el uso de una composición reticulable *in situ* que comprende al menos un primer y un segundo componentes donde el primer componente precursor es un derivado de ciclosiloxano que comprende al menos dos grupos tiol, preferiblemente tres grupos tiol, y de manera más preferible cuatro grupos tiol y el segundo componente precursor es seleccionado del grupo de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol que comprende al menos dos, preferiblemente tres grupos acrilato para la producción de un biomaterial para aumentar tejido duro, en

30

particular para aumentar al menos una vértebra de la columna vertebral.

5 Más preferida para usarse en vertebroplastia es una composición que comprende un primer componente precursor 2,4,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) y un segundo componente precursor triacrilato de trimetilolpropano (**28**). Aunque componentes adicionales con grupos electrofílicos y/o nucleofílicos pueden ser parte de la composición, los mejores resultados se obtienen si los dos componentes son usados solos con una relación del peso equivalente de los grupos funcionales de 0.8 a 1.1, y de manera preferible, entre 0.9 y 1.0 y de manera más preferible 1.0.

10 En una modalidad preferida más la composición para usarse en el aumento de tejido duro y vertebroplastia comprende una primera molécula precursora, pentaeritritol tetrakis(2-mercaptopropionato) (**26**) y un segundo componente precursor, triacrilato de trimetilolpropano (**28**) en una relación de peso equivalente de aproximadamente 1.

15 Las composiciones preferidas adicionales comprende como primer componente precursor un derivado de ciclosiloxano tiolado, en particular 2,4,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) con el segundo componente precursor siendo seleccionado del grupo que consiste de moléculas que comprenden grupos itaconato o itaconamida, en particular N,N',N'',N'''-tetrakis(1-hidro-itaconilo)-trietilentetraamina (**32**), los derivados de itaconato de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano y moléculas de triglicerol y mezclas de las mismas, en particular 1,1,1,-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**), triglicerol-penta(1-n-butil itaconato) (**29**), 1,1,1 tris(hidroximetil)propan-tris(1-n-butil itaconato) (**30**) y pentaeritritol-tetra(1-n-butil itaconato) (**31**).

20 La composición comprende además al menos un agente tixotrópico en un intervalo de entre 1 a 7% en peso del peso total del biomaterial/composición, preferiblemente en un intervalo de entre 1.5 a 5% en peso, y de manera aún más preferible de entre 2 a 4% en peso. El agente tixotrópico puede ser de naturaleza orgánico (por ejemplo hidroxipropilcelulosa) o inorgánica como sílice hidrofílica o hidrofóbica, esmectita y arcilla de hormita. En una modalidad preferida se usa sílice hidrofílica como el agente tixotrópico.

25 La composición puede comprender además agentes radioopacos para seguir el desempeño de la aplicación y para detectar fugas potenciales instantáneamente. La detección de fugas es, en particular en vertebroplastia, de importancia como ya se describió aquí anteriormente. Los agentes radioopacos pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. En una modalidad preferida de usa sulfato de bario (BaSO₄) como agente de contraste de rayos X radio opaco, preferiblemente en un intervalo de entre 4% en peso a 30% en peso del peso del biomaterial/composición total, preferiblemente en un intervalo de entre 5 a 20% en peso y de manera aún más preferible en un intervalo de entre 6 a 12% en peso. Preferiblemente el BaSO₄ tiene un área superficial específica igual o mayor que 25 m²/g y un tamaño de partícula (diámetro) de igual o menor que 100 μm (d₅₀). En otra modalidad preferida se usa óxido de zirconio (ZrO₂) como agente de contraste de rayos X. Los porcentajes en peso aplicables está en los mismos intervalos que para BaSO₄.

35 Aunque la adición de agentes radioopacos de un tamaño de partícula de diámetro promedio igual o menor a 100 μm en una cantidad de entre 5 a 30% en peso del peso del biomaterial/composición total da un fondo radioopaco uniforme bajo radiación de rayos X, la adición de menos partículas radioopacas de un diámetro promedio de aproximadamente 250 a 600 μm además del fondo radioopaco uniforme permite detectar no solo la inyección sino también el comportamiento de inyección dentro del material a granel. Se conoce como formación de imágenes dinámica. Esto puede servir como una herramienta adicional para garantizar la detección instantánea de fugas o comportamiento de inyección extraño. En una modalidad preferida de la presente invención se agregan partículas radioopacas de un diámetro promedio de aproximadamente 250 a 600 μm, preferiblemente de 500 μm a biomaterial. El material particulado preferido es oro o titanio.

45 Además de su función como agentes tixotrópicos y de contraste de rayos X, la sílice, óxido de zirconio y sulfato de bario sirven como cargas en la composición. La adición de cargas da como resultado un incremento en las propiedades mecánicas (resistencia a la compresión y módulos de Young E finales) del biomaterial en comparación con las propiedades mecánicas de la red polimérica. Por ejemplo, el módulo de Young E de una red polimérica de 2,4,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano y 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) en una relación de peso equivalente de 1 (peso equivalente de enlaces dobles a grupos tiol) casi dobles por la adición de 25% en peso de cargas (SiO₂ y BaSO₄ y/o ZrO₂).

50 La reticulación *in situ* del primero y segundo componentes precursores toma lugar bajo catálisis básica. Una variedad de bases cumplen con los requerimientos de catalizar la reacción a intervalos de temperatura fisiológica y de no ser dañinas al cuerpo del paciente. Las bases de alquilamina terciaria probaron ser más adecuadas en términos del tiempo de gelificación (el preferido es de 10 a 15 minutos) y tolerancia a la desviación de la cantidad. Preferiblemente las bases son seleccionadas del grupo que consiste de tributilamina, trietilamina, etildisopropilamina, N,N-dimetilbutilamina. La más preferida para producción de una composición reticulable *in situ* para el aumento de tejido duro y vertebroplastia es la tributilamina. Para una composición dada el tiempo de gelificación depende de la cantidad y/o tipo de base y de este modo el tiempo de gelificación de la composición puede ser controlado y ajustado a las necesidades de la aplicación media mediante la

variación de la concentración de base y el tipo de base. Mediante el uso, por ejemplo, de dietanolamina o etanolamina, el tiempo de gelificación es de aproximadamente 1 a 5 min. La piperidina, morfolina, trietanolamina o N-Boc-etanolamina dan tiempos de gelificación lentos, pero pueden ser usadas mezclándolas con bases que conduzcan a una gelificación más rápida.

- 5 El % en peso de la suma de las moléculas donadoras o receptoras, es decir la mezcla de componentes precursores está preferiblemente en el intervalo de 60 a 90% del peso total del biomaterial y, de manera aún más preferible, entre 70 y 85% en peso.

Aunque se prefiere que las composiciones no requieran la presencia de solventes, algunas de ellas necesitan la adición de cantidades pequeñas de solventes, por ejemplo para mezclarse mejor. En ese caso los solventes y concentraciones de solventes se eligen de modo que no dañen al cuerpo del paciente.

- 10

El primer y segundo componentes precursores, base, y opcionalmente los solventes forman preferiblemente un sistema de una sola fase.

- 15 La resistencia a la compresión final del biomaterial está en el intervalo de entre 7 MPa a 50 MPa, preferiblemente en un intervalo de entre 10 MPa a 40 MPa y de manera aún más preferible de entre 15 MPa a 25 MPa. Todas las mediciones son tomadas después del almacenamiento de las muestras a 37°C 10 días a la velocidad de 0.35 mm/s.

El módulo de Young E del biomaterial, también medido después del almacenamiento de 10 días a 37°C a 0.35 mm/s y una deformación del 10%, está en el intervalo de entre 50 MPa y 180 MPa, preferiblemente de entre 70 MPa y 150 MPa y de manera aún más preferible de entre 90 y 130 MPa.

- 20 La mezcla inyectada forma un material compuesto dentro de la vértebra, las composiciones son producidas con biomaterial y el tejido esponjoso. Aunque un biomaterial con un módulo de Young E relativamente bajo sirve para este propósito después de la inyección en el tejido esponjoso. La resistencia a la compresión y el módulo de Young E son medidos a 37°C después de 10 días, velocidad: 0.35 mm/s; fuerza máxima: 950 N; tamaño de la muestra: 12 mm de altura, 6 mm de diámetro.

- 25 Los biomateriales que muestran el módulo de Young E de aproximadamente 200 MPa pueden aún ser usados en vertebroplastia, sin embargo también pueden ser usados como material de cementación, en por ejemplo reemplazo de articulaciones.

- 30 El alargamiento al rompimiento del biomaterial de la presente invención está preferiblemente en un intervalo de entre 20% a 60%, de manera más preferible de entre 25% y 55% y de manera aún más preferible, de entre 30% a 40% (almacenamiento de biomaterial antes de la medición a los 10 días a 37°C).

- 35 La mezcla de componentes precursores tienen propiedades tixotrópicas de modo que fluye cuando es sometida a presión pero recupera casi instantáneamente su viscosidad una vez que es removida la presión. Cuando el cirujano detecta fuga de la vértebra por análisis de rayos X mediante la inyección inmediatamente detiene la presión del émbolo de la jeringa y como resultado la mezcla deja de fluir. La inyección continuará en otro lugar en la vértebra (usualmente son insertadas varias agujas en una vértebra antes de la inyección). El material comienza a ser inyectable bajo una presión de 4 Pa, preferiblemente, sin embargo alrededor de 10 Pa.

- 40 La mezcla es de baja viscosidad antes de alcanzar el punto de gelificación de modo que la mezcla fluye, penetra y se distribuye fácil y uniformemente dentro de la parte esponjosa de la vértebra. Después de haber sido inyectados los componentes precursores mezclados reticulan (es decir endurecen) dentro de las siguientes dos a cuatro horas en un grado tal que el biomaterial puede resistir cargas en un grado que el paciente puede ponerse de pie y caminar. El perfil de viscosidad del biomaterial de la presente invención toma esos requerimientos en cuenta, de modo que la viscosidad únicamente se incrementa ligeramente durante los primeros ocho a quince minutos después de mezclar los componentes precursores (antes de alcanzar el punto de gelificación) y entonces se incrementa exponencialmente después de eso. La mezcla de precursores de la presente invención alcanza su punto de gelificación aproximadamente a los 8 a 15 minutos, preferiblemente a aproximadamente 12 minutos, proporcionando de este modo, tiempo suficiente al cirujano para la operación. El biomaterial alcanza su resistencia final dentro de 10 días preferiblemente 5 días después del mezclado.

- 50 La reticulación del primer y segundo componentes precursores en el sitio de aplicación está asociada con solo un desarrollo de calor moderado. El tejido en el sitio de aplicación es mucho menos peligroso por inyección de la composición de la presente invención que por la inyección de PMMA.

Los biomateriales de la presente invención son estables durante un periodo expuesto en ISO 10993-13:1995 (E), es decir que no se degradan cuando se almacenan durante 1 año a 37°C en agua o un PBS dentro del margen de error de la medición respectiva. A temperaturas más altas (a aproximadamente 70°C) la estabilidad del biomaterial depende en cierto grado de la naturaleza del grupo insaturado conjugado. La resistencia a la

temperatura disminuye para biomateriales hechos de acrilato sobre aquellos hechos de itaconato a aquellos hechos de itaconamidas.

Indicación médica diferente al aumento de tejido duro y vertebroplastia

5 En el sentido más amplio el concepto de la presente invención puede ser definido como la selección y diseño de componentes precursores multifuncionales, capaces de reticular *in situ* a temperatura fisiológica, para requerimientos de aumento específicos. Estos biomateriales pueden ser diseñados para otros tipos de aumento de tejido, también.

El aumento de tejido, es decir uno de los posibles tratamientos de la incontinencia de mujeres. El biomaterial es colocado en la base de la vejiga para proporcionar soporte al esfínter y aumentar la compresión uretral.

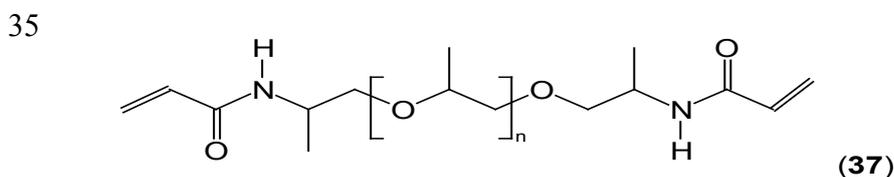
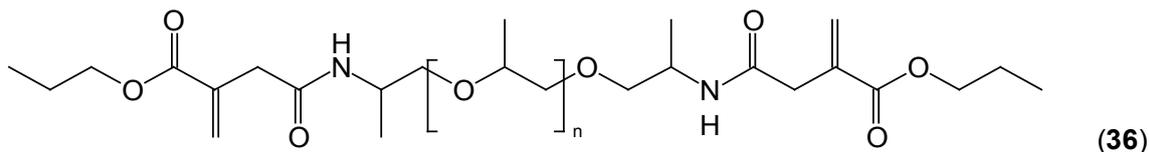
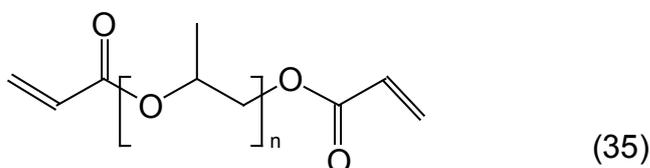
10 Para ese tipo de aumento el biomaterial tiene que ser más blando y más elástico que para el propósito de aumento de tejido duro. El módulo de Young E tiene su intervalo ideal de entre 0.5 MPa a 4 MPa a una deformación del 10% y 0.35 mm/s. La prevención del hinchamiento no es tan estricta para el aumento de tejido duro debido a que el tejido circundante puede estirarse más que el tejido duro pero demasiado no es aceptable, también. La absorción de agua por el biomaterial no deberá exceder del 20%.

15 Aunque los biomateriales, como se describió aquí anteriormente, pierden algo de su rigidez, simplemente debido al hecho de que el agente de contraste de rayos X no es necesario ya (la operación se efectúa bajo el control de una cámara) la combinación de los componentes precursores listados anteriormente conduce aún a redes poliméricas y biomateriales que son aún demasiado rígidos y duros.

20 Por lo tanto al menos uno del primer o segundo componente precursores tiene que ser reemplazado por una molécula la cual por su estructura y funcionalidad conduzca a materiales más blandos. En la presente invención la segunda molécula precursora ha sido modificada para cumplir con las necesidades de aumento de volumen urológico mientras que, primeros componentes precursores pueden ser usados aquellos que son usados para el aumento de tejido duro, también. Sin embargo, también el primer componente precursor puede ser modificado y el segundo componente precursor es elegido de la lista descrita aquí anteriormente.

25 En una modalidad preferida, el segundo componente precursor es seleccionado de derivados de polipropileno que comprenden preferiblemente 2 grupos insaturados conjugados.

30 Particularmente preferidos son el diacrilato de polipropileno, como el diacrilato de óxido de propileno con $n = 12$ (35), diitaconamida propileno, como el polipropileno α , ω , bis (1-propileno itaconamida) con $n = 6$ ó 300, acrilamida propileno, como el óxido de propileno α , ω , bis (1-propileno itaconamida) (37) y derivados de los mismos.



El peso molecular de las moléculas está preferiblemente en el intervalo de entre 800 y 3000 g/mol, preferiblemente de entre 900 y 2600 g/mol y de manera aún más preferible de entre 1200 y 2400 g/mol.

5 Una modalidad preferida de la presente invención es el uso de una composición que comprende al menos un primer y segundo componentes, donde el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de un derivado de ciclohexano tiolado multifuncional, mercaptoalquiléter de pentaeritritol, 1,1,1 tris-(hidroximetil)propano y 1,1,1 tris-(hidroximetil)propanol que comprende al menos tres cadenas de alquiléter con grupos tiol permaneciendo en el extremo y el segundo componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de diacrilato-, diacrilamida- o itaconamida polipropileno y derivados de los mismos para la elaboración de una composición farmacéutica para aumentar tejido blanco, en particular para el aumento del volumen urológico.

10 La composición comprende además agentes tixotrópicos como la sílice para evitar la fuga y flujo no controlado en un intervalo de entre 0.1 a 10% en peso del peso total de la composición, preferiblemente en el intervalo de entre 1 a 5% en peso, y de manera aún más preferible entre 1.5 y 3% en peso.

15 El módulo de Young E de las composiciones de la presente es de entre 0.5 y 4 MPa, el tiempo de gelificación de entre 20 y 40 min. El último es más importante puesto que la inyección del material no puede ser efectuada tan rápida como la vertebroplastia. El biomaterial tiene una absorción de agua inferior a 20% del peso total de la composición. El biomaterial es estable durante al menos un año a 37°C. A temperaturas más altas las itaconamidas e itaconatos tienden a ser más estables que los acrilatos.

20 Son posibles otras aplicaciones de aumento como, por ejemplo, en cirugía cosmética. Por ejemplo, el biomaterial puede hacerse más grande incrementando aún más las cadenas de alquilo de uno de los componentes precursores o usando primer y segundo componentes precursores que tengan ambos un incremento en la longitud de la cadena y de este modo son más adecuados para aumentar arrugas.

25 Las composiciones de la presente invención pueden comprender factores bioactivos que pueden difundirse lentamente desde el biomaterial y de este modo ayudar al tejido a regenerarse, cicatrizar, etc. En esos casos, el biomaterial no únicamente funciona como composición de material de aumento sino como un tipo de matriz de liberación de fármaco, también. Esos factores bioactivos pueden comprender factores de crecimiento, preferiblemente aquellos de la superfamilia del TGF beta, PTH y PDGF.

Mezclado y modo de aplicación

30 El primer y segundo componentes precursores son almacenados preferiblemente bajo exclusión de oxígeno y a temperaturas bajas, por ejemplo de aproximadamente +4°C, para evitar la descomposición de los grupos funcionales antes de su uso. Preferiblemente el contenido de grupos funcionales de cada componente precursor es medido inmediatamente antes de su uso en relación del primer y segundo componentes precursores (y el otro componente precursor cuando sea apropiado) ajustado de acuerdo a la relación del peso equivalente predeterminada de los grupos funcionales.

35 Una parte más de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica para usarse como agente para aumentar tejido, que comprende los pasos de:

a) proporcionar al menos un primer componente precursor multifuncional que comprende al menos m grupos nucleofílicos;

40 b) proporcionar al menos un segundo componente precursor multifuncional que comprende al menos n grupos electrofílicos capaces de formar enlaces covalentes con los grupos nucleofílicos del paso a) bajo condiciones fisiológicas, donde la suma de n + m es al menos 5;

c) mezclar el primer componente precursor con al menos una carga;

d) mezclar el segundo componente precursor con al menos una carga;

45 e) llenar la mezcla obtenida en el paso c) en un dispositivo de liberación, preferiblemente en una jeringa;

f) llenar la mezcla obtenida en el paso d) en un dispositivo de liberación, preferiblemente en una jeringa.

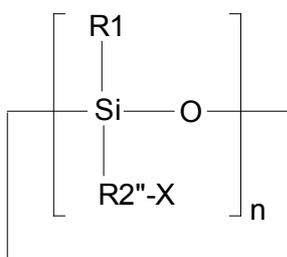
50 El primer y segundo componente precursores, la carga y la base son seleccionados de aquellos descritos anteriormente. El primer y segundo componentes precursores y las cargas son esterilizados antes de mezclar. Esto se efectúa preferiblemente mediante la esterilización de los componentes precursores e irradiación gamma de las cargas. Las mezclas obtenidas en el paso e) y f) pueden ser almacenadas durante un tiempo prolongado, preferiblemente a temperaturas bajas.

Inmediatamente antes de la aplicación el contenido de los dispositivos de liberación obtenidos en el paso e) y f) son mezclados entre sí y en segundo lugar con una cantidad predeterminada de base esterilizada. La cantidad predeterminada de base llenada en un dispositivo de liberación, particularmente una jeringa también. Existen diferentes modos de mezclar los componentes:

5 1. Las tres jeringas pueden ser interconectadas por un dispositivo conector de tres vías y el contenido de las jeringas es mezclado siendo comprimida a través de una mezcla estática en la salida del dispositivo conector de tres vías. Los componentes mezclados son inyectados directamente en el sitio necesario en el cuerpo, conectando el mezclador estático en la aguja de inyección o la mezcla es comprimida en una jeringa más la cual es entonces conectada a la aguja de inyección.

10 2. La mezcla obtenida en el paso c) o d) es mezclada con la base. Esto se efectúa preferiblemente conectando a la jeringa que contiene la base y la jeringa obtenida en el paso e) o f) a través de un dispositivo conector que permite el mezclado jeringa a jeringa del contenido respectivo. El mezclador estático puede ser parte del dispositivo conector. El mezclado es completo cuando se alcanza una mezcla homogénea, lo cual puede, opcionalmente, volverse visible agregando agentes colorantes biocompatibles a la base y/o la mezcla obtenida en el paso d). En el siguiente paso la jeringa vaciada es conectada en el dispositivo conector y reemplazada por la jeringa obtenida en el paso e) o f). Nuevamente, el mezclado jeringa a jeringa es una forma de lograr el mezclado homogéneo de ambos contenidos. Posteriormente la jeringa que contiene la mezcla es conectada a la aguja de inyección y la mezcla es inyectada en el sitio necesario en el cuerpo. De manera alternativa, ambas jeringas son interconectadas a través de un dispositivo conector de dos vías que comprende un mezclador estático en su salida. El dispositivo conector de dos vías puede ser una jeringa de doble compartimiento. Los contenidos son mezclados comprimiendo los contenidos de las jeringas a través del mezclador estático. La mezcla estática es conectada directamente a al aguja de inyección o la mezcla es comprimida en una jeringa más, en la cual es entonces conectada la aguja de inyección.

25 Además, parte de la invención es un equipo de partes que comprenden al menos primer y segundo componentes precursores separados entre sí, donde el primer componente precursor comprende al menos m grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos electrofílicos, siendo la suma de $m + n$ al menos 5 y donde el primero y segundo componentes precursores están seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos formen enlaces covalentes entre sí por una reacción de adición del tipo de Michael a temperaturas fisiológicas para usarse como un biomaterial curable *in situ*. Los grupos nucleofílicos de la primera molécula precursora son seleccionados de grupos tiol. Los grupos electrofílicos de la segunda molécula precursora son seleccionados del grupo de acrilatos, itaconatos o itaconamidas. Los más preferidos son los acrilatos. El primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de siloxanos y derivados de los mismos, donde el siloxano es un ciclosiloxano de fórmula



$n = 3-6$, preferiblemente 4; $R^1 =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; $R^2 =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_2-C_3 ; $X = -SH, -NH_2$.

40 Preferiblemente el ciclosiloxano 2,4,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano con $n = 4$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = C_2H_4$; $X = -SH$. El segundo componente precursor seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol. Más preferido como el segundo componente precursor es el triacrilato de trimetilolpropano.

45 En comparación con la preparación de PMMA en la sala de operación es evidente que la preparación y manejo de la composición de la presente invención es más rápida, reproducible, más precisa y evita riesgos a la salud para la persona a cargo de la preparación de la mezcla.

Ejemplos**Mediciones:**

	Instrumento	Parámetro
Viscosidad	Bohlin Instruments CVO 120	Rampa de esfuerzo: 0.1 Pa a 100 Pa a 25°C
Punto de gelificación	Bohlin Instruments CVO 120	Frecuencia: 1H; temperatura: 37°C; deformación: 0.1; esfuerzo inicial 0.1 Pa; Gap: 100 µm; oscilación continua
Fuerza de compresión +	ASTM F-451-99a; MTS Synergie 100 (celda 1kn)	si no se indicó otra cosa: velocidad: 0.35 mm/s; fuerza máxima: 950 N; tamaño de muestra: 12 mm de altura, 6 mm de diámetro; Medición de la fuerza y deformación; Cálculo del esfuerzo = fuerza/área, deformación = $\Delta l/l$, E= esfuerzo/deformación.

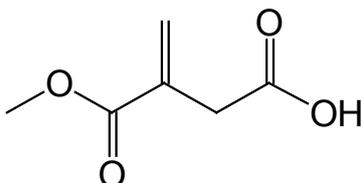
Módulo de Young
E

5 **Síntesis de los componentes precursores (en el caso de que no estén comercialmente disponibles):**

Ejemplo Preparativo 1: Síntesis de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato)

Síntesis en dos pasos vía agente de acoplamiento

Paso 1: itaconato de 4-hidro-1-metilo (primera posibilidad)



- 10 Se disolvieron 50.7 g (0.32 mol) de itaconato de dimetilo y 25.0 g (0.13 mol) de monohidrato de ácido toluen-4-sulfónico en 25 ml de agua y 180 ml de ácido fórmico en un matraz de fondo esférico de 500 ml, equipado con un condensador de reflujo y una barra agitadora magnética. La solución fue llevada a un reflujo sumergiendo el matraz en un baño de aceite a 120°C y se agitó durante 15 min. Entonces, la reacción fue detenida vertiendo la mezcla de reacción ligeramente amarilla, clara, en 200 ml de agua de hielo. La solución acuosa clara resultante
- 15 fue transferida un embudo de separación y el producto fue extraído con seis porciones de 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y el solvente fue removido por evaporación giratoria, por ejemplo 22.2 g (44.8%) de producto crudo el cual fue retirado bajo presión reducida, produciendo 11.7g de un agente claro incoloro. De acuerdo al análisis de ¹H RMN el producto consistió de 92% de itaconato de 4-hidro-1-metilo, para 3% de itaconato de 1-hidro-4-metilo, y para 5% de itaconato de dimetilo.

- 20 Lit. ref. H.-Z. Pan, Y. Yan, L. Tang, Z.-Q. Wu, F.-M. Li, *Macromol. Rapid Commun*, 21, 567-573 (2000)

Paso 1: itaconato de 4-hidro-1-metilo (segunda posibilidad)

- Se disolvieron 102.1 g (0.65 mol) de itaconato de dimetilo y 35.0 g (0.18 mol) de monohidrato de ácido toluen-4-sulfónico en 50 ml de agua y 250 ml de ácido fórmico en un matraz de fondo esférico de 1000 ml, equipado con un condensador de reflujo, un termómetro y una barra agitadora magnética. La solución fue llevada a un reflujo ligero sumergiendo el matraz en un baño de aceite a 120°C y se agitó durante 45 min. Entonces, la reacción fue detenida vertiendo la mezcla de reacción ligeramente amarilla, clara en 300 g de hielo mientras se agitaba. La solución acuosa clara resultante fue transferida a embudo de separación y el producto fue extraído con tres porciones de 200 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y el solvente fue removido por evaporación giratoria, produciendo 64.5 g de producto crudo. La extracción de la
- 25 capa acuosa una vez más con 200 ml de diclorometano produce otros 6.4 g de producto crudo. Un olor ácido
- 30

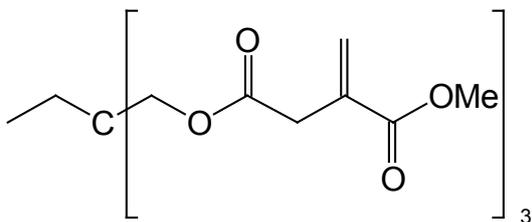
típico indicó la presencia de algo de ácido fórmico en las fracciones, el cual fue removido disolviendo las fracciones combinadas en 150 ml de diclorometano y lavando dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl. El secado de la capa orgánica con MgSO₄ y la evaporación del solvente produce 60.1 g del aceite claro e incoloro el cual fue diluido bajo presión reducida, produciendo 55.3 g de un aceite claro incoloro.

5 De acuerdo al análisis de ¹H RMN el producto consistió de 91% de itaconato de 4-hidro-1-metilo, para 5% de itaconato de 1-hidro-4-metilo, y para 4% de itaconato de dimetilo.

Paso 1: itaconato de 4-hidro-1-metilo (tercera posibilidad)

Se disolvieron 176 g (1.15 mol) de itaconato de dimetilo en 90 ml de agua y 318 ml de ácido fórmico y la mezcla fue calentada a 60-65°C y agitada a presión reducida (300-250 mbar) durante 4 días. Después de este tiempo, el análisis de CG mostró una conversión de 71.5%. Entonces la presión fue reducida a 200-100 mbar y se destilaron 170 ml de solvente. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C, diluida con 350 ml de agua y 710 ml de solución acuosa saturada de NaCl y extraída con tres porciones de 350 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas al 15% de su volumen original y se agregó 1.06 l de solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se agitaba. La capa orgánica que contenía 28.7 g de itaconato de dimetilo sin reaccionar fue desechada y la capa acuosa fue extraída con tres porciones de 350 ml de diclorometano, removiendo otros 3.5 g de itaconato de dimetilo sin reaccionar. La capa acuosa se hizo reaccionar con 140 ml de HCl acuoso al 32% y se extrajo con tres porciones de 350 ml de diclorometano, los cuales, tras la evaporación del solvente, produjeron 89.8 g (55%) de itaconato de 4-hidro-1-metilo, con una pureza de 98.3% (CG).

20 *Paso 2: 1,1,1-tris(hidroximetil)propano-tris(1-metil itaconato) (33)*



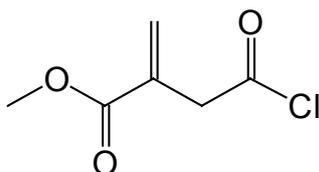
Se suspendieron 75.0 g (0.39 mol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 300 ml de diclorometano y se agregaron 10.47 g (0.078 mol) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano y 0.95 g (7.8 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina. Después de evacuar el reactor y lavar con nitrógeno, la suspensión fue enfriada a 2°C y se agregaron 56.0 g (0.39 mol) de itaconato de 4-hidro-1-metilo disueltos en 100 ml de diclorometano a una velocidad de la temperatura de la mezcla de reacción permaneció en <5°C. Entonces, la solución, que se había vuelto más clara, se agitó durante la noche y se extrajo con dos porciones de 300 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, dos porciones de 300 ml de ácido clorhídrico 1M, y con 300 ml de agua. Los productos coloreados fueron removidos por una filtración sobre 40 g de gel de sílice y el solvente fue evaporado, produciendo 37.2 g del producto deseado como un aceite anaranjado. La cromatografía en columna sobre gel de sílice del producto crudo el cual fue un aceite amarillo pálido. Peso molecular 512,54: 5,85 meq/g C=C

Síntesis en dos pasos vía cloración

Paso 1: itaconato de 4-hidro-1-metilo;

Síntesis de acuerdo a lo descrito aquí anteriormente

35 *Paso 2: cloruro de 1-metil itaconilo*



Se pesaron 7.14 g (46 mmol) de itaconato de 4-hidro-1-metilo en un matraz de fondo esférico de dos bocas, de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, de un tapón y una barra agitadora magnética. Se agregaron 5 ml de dietil éter seco, 1 gota de piridina y 5 ml (69 mmol) de cloruro de tionilo. La solución resultante fue llevada a reflujo y lavada durante 15 min. Entonces el baño de aceite fue removido y se permitió una corriente ligera de

40

argón a través de la mezcla de reacción para remover el HCl y SO₂. Los últimos trazos de esos gases y el solvente fueron removidos por destilación bajo un vacío de bombeo por membrana. El aceite amarillo resultante fue destilado bajo presión reducida. Se destiló un aceite claro incoloro a 66-68°C/8-9 mbar. El espectro IR mostró bandas de carbonilo para un cloruro de ácido saturado (1804 cm⁻¹) y un éster conjugado (1724 cm⁻¹). El análisis de ¹H RMN mostró que el producto consiste de 89% de cloruro de 1-metil itaconilo para 4% de cloruro de 4-metil itaconilo, y para 7% de itaconato de dimetilo.

Lit. ref. H.-Z. Pan, Y. Yan, L. Tang, Z.-Q. Wu, F.-M. Li, *Macromol. Rapid Commun.* **21**, 567-573 (2000).

Paso 3: 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (33)

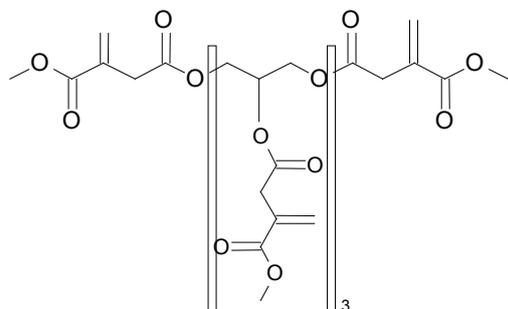
Se disolvieron 2.64 g (19.7 mmol) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano en 20 ml de 1,4-dioxano seco y 55 ml de diclorometano seco. La solución fue enfriada con un baño de hielo y se le agregaron 10.4 g (64.1 mmol) de cloruro 1-metil itaconilo en 5 ml de diclorometano seco en 2 min y la mezcla fue agitada durante 10 min. Entonces, se agregaron 7.10 g (70.2 mmol) de trietilamina disueltos en 20 ml de diclorometano seco a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permaneció por debajo de 5°C (45 min). Después de completar la adición, se continuó agitando durante 1 hr, después de lo cual el baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción fue llevada a un reflujo moderado y fue agitada durante otra hora. Entonces se removieron las sales de amonio por filtración sobre 1 cm de Al₂O₃ neutro y los solventes fueron evaporados por un rotavapor del filtrado. El aceite fue disuelto en dietil éter y lavado con 50 ml de HCl acuoso al 3%, dos veces con 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado, y una vez con 50 ml de agua. La capa orgánica fue secada con MgSO₄ y el solvente fue removido por evaporación giratoria y se le agregaron 18 mg de MEHQ. El aceite marrón verdoso, claro, resultante, fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de la columna de 45 cm, Ø 5 cm, eluente de hexano/acetato de etilo 1/1 @ 16-18 ml/min). El producto fue recuperado como un aceite amarillo pálido, rendimiento de 5.49 g (55%).

Síntesis en un paso vía transesterificación; síntesis (C)

1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (33)

Se pesaron 7.14 g (0.053 mol) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, 30.03 g (0.190 mol) de itaconato de dimetilo, 9.19 g (0.048 mol) de monohidrato de ácido toluen-4-sulfónico, y 56 mg de 2,6-di-ter-butil-p-cresol en un matraz de fondo esférico de 100 ml, equipado con una trampa de Dean Stark. El matraz fue calentado a 100°C y se destiló el metanol bajo presión reducida. 6 horas después, la mezcla de reacción fue disuelta en 25 ml de tolueno y los compuestos volátiles fueron removidos por evaporación giratoria. La mezcla clara de color ámbar resultante fue vertida en 60 ml de NaHCO₃ acuoso 1 M y se le agregaron 100 ml de dietil éter para disolver el producto. La capa orgánica fue lavada con 60 ml de NaHCO₃ acuoso 1 M y 60 ml de agua, secada con Na₂SO₄ y el solvente fue removido por evaporación giratoria, produciendo 27.5 g (86%) de producto crudo. Se purificaron 14.3 g de producto crudo por cromatografía en columna sobre el gel de sílice 60 con hexano/acetato de etilo 2/1 como eluyente. Después de haber eluido el exceso de itaconato de dimetilo, el eluyente fue cambiado por la mezcla de hexano/acetato de etilo 1/1 y se recuperaron 4.48 (31%) de 1,1,1-tris(1-metil-itaconoximetil)propano.

Ejemplo Preparativo 2: TrigliceroI-penta(1-metil itaconato) (29)

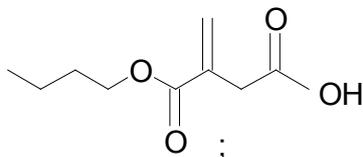


Se disolvieron 1.25 g (5.2 mmol) de trigliceroI, 5.41 g (36.0 mmol) de itaconato de 4-hidro-1-metilo, y 0.45 g (3.6 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina bajo una atmósfera de Ar en 20 ml de cloroformo seco y se enfriaron a 1°C. Se disolvieron 7.09 g (36.9 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida en 40 ml de cloroformo seco y se agregaron por goteo a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permaneció <5°C. Entonces la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución clara, amarilla, resultante fue lavada con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, 50 ml de solución acuosa de KHSO₄ 1 M, 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, y 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl, secada sobre MgSO₄, y filtrada sobre 3 cm de gel de

silice y Celite 545. La evaporación de los solventes produjo 2.56 g (57%) del producto deseado. El análisis de IR confirmó la conversión completa de los grupos OH. $M=870.78$; 5.74 meq/g C=C.

Ejemplo Preparativo 3: Síntesis de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-*n*-butil itaconato)

*Paso 1: Itaconato de 4-hidro-1-*n*-butilo*



5

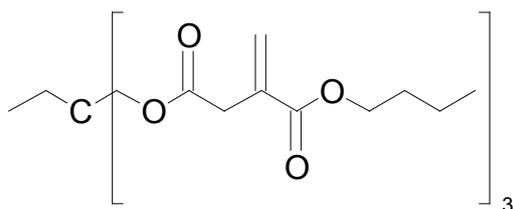
Se disolvieron 104.7 g (0.43 mol) de itaconato de di-*n*-butilo y 3.93 g (0.021 mol) de monohidrato de ácido toluen-4-sulfónico en 140 ml de ácido fórmico en un matraz de fondo esférico de 500 ml, equipado con un condensador de reflujo, un termómetro, y una barra agitadora magnética. Se agregaron 30 ml de agua y la solución resultante fue calentada a 66°C sumergiendo el matraz en un baño de aceite a 72°C y se agitó a esa temperatura durante 48 horas. Entonces, la reacción se detuvo vertiendo la mezcla de reacción ligeramente amarilla, clara, en 600 ml de agua de hielo mientras se agitaba. La emulsión amarillo claro resultante fue transferida a un embudo de separación y el producto fue extraído lavando tres veces con 200 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 100 ml de solución acuosa saturada de NaCl y secadas sobre Na_2SO_4 . La remoción del solvente por evaporación giratoria produjo 75.3 g de producto crudo. De acuerdo al análisis de ^1H RMN el producto crudo consistió de 81% de itaconato de 4-hidro-1-*n*-butilo, para el 4% de itaconato de 1-hidro-4-*n*-butilo, y por 15% de itaconato de di-*n*-butilo. Al producto crudo se agregaron 250 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 17.6 g de NaHCO_3 , produciendo una solución roja turbia, la cual fue lavada tres veces con 100 ml de dietil éter. A la capa acuosa, clara, roja se agregó KHSO_4 hasta que el pH cayó de 8.5 a 3.0 y se lavó dos veces con 100 ml de diclorometano. Entonces se agregó más KHSO_4 hasta que el valor del pH es de 2.2 y la solución fue lavada nuevamente con 100 ml de diclorometano. La capa orgánica amarilla fue lavada con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl y secada sobre MgSO_4 . La evaporación del solvente produjo 53.6 g (67%) de un aceite claro, amarillo, el cual, de acuerdo al análisis de ^1H RMN, consistió de 95% de itaconato de 4-hidro-1-*n*-butilo y por 5% de itaconato de 1-hidro-4-*n*-butilo.

10

15

20

*Paso 2: 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-*n*-butil itaconato) (30)*

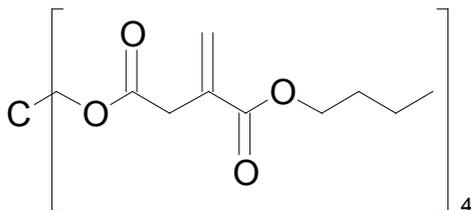


25

30

35

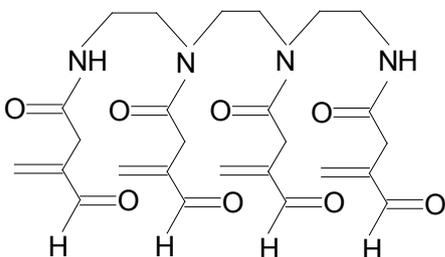
Se suspendieron 2.00 g (14.9 mmol) de 1,1,1-tris-(hidroximetil)-propano, 11.3 g (59.0 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, y 0.43 g (3.5 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina en 150 ml de diclorometano seco bajo la atmósfera de Ar. La suspensión fue enfriada a 1°C y se le agregaron 9.65 g (51.8 mmol) disueltos de itaconato de 4-hidro-1-*n*-butilo en 80 ml de diclorometano seco a una velocidad tal que la temperatura permaneciera por debajo de 2°C. Después de completar la adición la mezcla de reacción clara, amarilla, se dejó calentar a una temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Después de la filtración y remoción del solvente, se agregaron 100 ml de dietil éter y la solución fue lavada con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , 50 ml de ácido clorhídrico al 3%, y 25 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 con 25 ml de agua. El secado de la capa orgánica con un MgSO_4 y la evaporación del solvente produjeron 7.93 g (80%) del producto como un aceite marrón rojizo. Peso molecular de 638.75 g/mol; 4.70 meq/g.

Ejemplo Preparativo 4: Síntesis de Pentaeritritol-tetra(1-*n*-butil itaconato) (31)

- 5 Se suspendieron 1.53 g (11.2 mmol) de pentaeritritol, 12.0 g (62.8 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, y 0.45 g (3.7 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina en 100 ml de diclorometano seco bajo una atmósfera de Ar. La suspensión fue enfriada a 1°C y se le agregaron por goteo 10.0 g (53.9 mmol) de itaconato de 4-hidro-1-*n*-butilo disueltos en 40 ml de diclorometano seco a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de 2°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción clara, amarilla, se dejó calentar hasta temperatura ambiente en aproximadamente 1 hora. Entonces fue evaporado el solvente, se agregaron 100 ml de dietil éter y la solución fue lavada con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, 50 ml de solución acuosa de KHSO₄ 1.0 M, 40 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ con 10 ml de agua, y 50 ml de agua. El secado de la capa orgánica con Na₂SO₄ y la evaporación del solvente produjeron 9.81 g (103%) del producto deseado como un aceite claro, marrón. Peso molecular = 880.92 g/mol; 4.54 meq/g C=C.

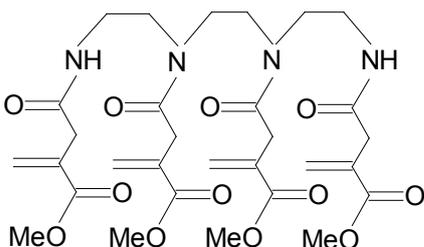
Ejemplo Preparativo 5: Síntesis de *N,N',N'',N'''*-tetracis(1-metil-itaconil)-trietilentetraamina (32)

- 15 *Paso 1: N,N',N'',N'''*-tetracis(1-hidro-itaconil)-trietilentetraamina



- 20 Se disolvieron 3.30 g (22.6 mmol) de trietilentetraamina en 200 ml de agua y la solución fue enfriada en un baño de hielo. Bajo agitación vigorosa se agregaron por goteo 18.73 g (167 mmol) de anhídrido itacónico en 50 ml de diclorometano en 90 min, una velocidad tal que la temperatura permaneció entre 4 y 6°C. Durante la adición el pH de la mezcla de reacción se mantuvo en 9.5 mediante la adición de NaOH acuoso 4M. Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado (pH 2), lavada con 100 ml de diclorometano y se deja reposar a 4°C para cristalizar. El material cristalino fue filtrado y secado bajo vacío. Rendimiento: 5.46 g (41%).

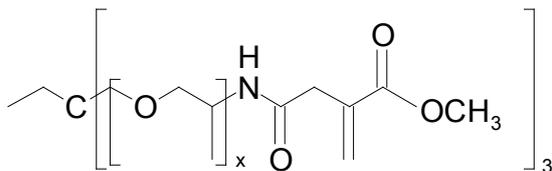
- 25 *Paso 2: N,N',N'',N'''*-tetracis(1-metil-itaconil)-trietilentetraamina (32)



- 30 Se agregaron lentamente 5.4 ml (74 mmol) de cloruro de tionilo a 100 ml de metanol enfriado en hielo. Esta mezcla fue agregada a una suspensión de 5.39 g (9.1 mmol) de *N,N',N'',N'''*-tetracis(1-hidro-itaconil)-trietilentetraamina. La suspensión amarilla resultante fue llevada a reflujo y agitada durante cuatro horas, durante lo cual la mezcla de reacción se volvió clara. La evaporación de los productos volátiles produjo 4.30 g

(73%) de N,N',N'',N'''-tetrakis(1-hidro-itaconil)-trietilentetraamina, de acuerdo a lo identificado por IR y ^1H RMN. Peso molecular = 659.68 g/mol; 6.15 meq/g C=C.

Ejemplo Preparativo 6: Síntesis de Trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol), terminado en itaconamida] éter (34)



5

Se suspendieron 10.2 g (53.1 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0.40 g (3.3 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina en 50 ml de diclorometano seco bajo una atmósfera de Ar. La suspensión fue enfriada en un baño de hielo a 2°C y se le agregaron 6.09 g de trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol), terminada en amina]éter disueltos en 50 ml de diclorometano seco, produciendo una solución clara e incolora.

10

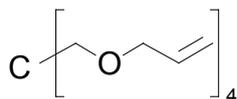
Se agregaron por goteo 7.15 g (49.6 mmol) de itaconato de 4-hidro-1-metilo disueltos en 40 ml de diclorometano seco a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de 4°C. Después de completar la adición la mezcla de reacción clara, amarillo claro fue agitada durante otras dos horas a 2-3°C y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante una hora más. La solución fue transferida al embudo de separación y lavada con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , 50 ml de solución acuosa de KHSO_4 1 M, y 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl . El secado de la capa orgánica con Na_2SO_4 y evaporación del solvente produjo 12.8 g del producto como un aceite claro, marrón rojizo, la estructura del cual se confirmó por espectroscopía de IR, ^1H RMN, y ^{13}C RMN.

15

Ejemplo Preparativo 7: Síntesis de Pentaeritritol tetrakis(3-mercaptopropil)éter (27)

20

Paso 1: Pentaeritritol tetraaliléter

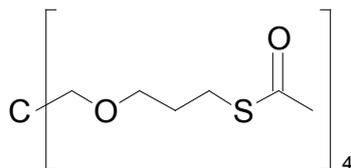


Se disolvieron 30.7 g (0.12 mol) de pentaeritritol tetraaliléter en 100 ml de THF seco y se agregaron 4.4 g (0.18 mol) de NaH en pequeñas porciones mientras se agitaba. Después de haber cesado el desprendimiento de gas, se agregaron 16 ml (0.18 mol) de bromuro de alilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para llevar la reacción hasta su conclusión, esta fue llevada posteriormente a reflujo y se agitó durante 1 hora. Las sales precipitadas fueron removidas por filtración sobre 1 cm de Celite 545 y el solvente y exceso de bromuro de alilo, fueron evaporados, produciendo 35.3 g (99.5%) de un aceite amarillo pálido. El producto crudo fue disuelto en 100 ml de diétil éter y lavado posteriormente con 50 ml de KHSO_4 acuoso 0.1 M y 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El secado de la capa orgánica con MgSO_4 y evaporación del solvente produjo 34.4 g (97%) del producto puro.

25

30

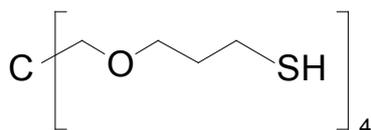
Paso 2: Pentaeritritol tetrakis(3-tioacetopropil)éter



Se disolvieron 24.8 g (83.8 mmol) de pentaeritritol tetraaliléter, 28.8 g (0.378 mol) de ácido tioacético y 1.08 g (6.6 mmol) de AIBN en 100 ml de THF, se enfrió a 2°C y se desgasificó por 3 ciclos de evacuación y purgado con Ar. La solución fue llevada a reflujo y agitada durante 17 horas. Entonces, se agregaron 6.12 g (80.4 mmol) de ácido tioacético, y 0.51 g (3.1 mmol) de AIBN y la mezcla de reacción fue agitada bajo reflujo durante otras 22 horas. Después de lo cual el solvente fue evaporado. Rendimiento: 55.5 g (110%) de un aceite amarillo. De acuerdo al análisis de ^1H RMN, 98.4% de los grupos alilos habían sido convertidos.

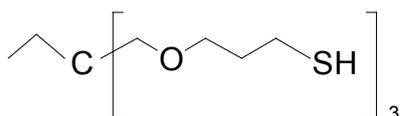
35

Paso 3: Pentaeritritol tetrakis(3-mercaptopropil)éter (27)



Se disolvieron 7.02 g (0.011 mol) de pentaeritritol tetracis (3-tioacetopropil)éter en 30 ml de etanol. La solución fue desgasificada por 3 ciclos de evacuación y purgando con Ar y calentada en un baño de aceite a 60°C. Se agregaron por goteo 30.3 g (0.27 mol) de una solución acuosa de KOH al 50% en 30 min. Después de otros 30 min agitando la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en 100 ml de solución acuosa de KHSO₄ 1 M desgasificada y se llevó a pH 2 agregando solución acuosa saturada de KHSO₄. El producto fue recuperado por extracción con tres porciones de 80 ml de dietil éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas posteriormente con 100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 100 ml de solución acuosa saturada de NaCl y secada sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo 4.1 g (89%) de un aceite color ámbar. El análisis de IR mostró la desaparición completa de la señal de carbonilo a 1687 cm⁻¹.

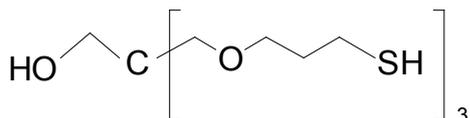
Ejemplo Preparativo 8a 1,1,1-Trimetilolpropan tris(3-mercaptopropil)éter



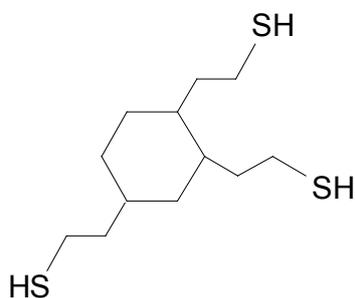
La reacción fue similar a los tres pasos en el ejemplo 7, sin embargo, partiendo de 1,1,1-trimetilolpropan dialil éter en el paso 1, el cual produjo 1,1,1-trimetilolpropan tris(3-mercaptopropil)éter.

15 Ejemplo Preparativo 8b

Una variante adicional de la reacción fue partir de 1,1,1-tri-metilol-propanol en el paso 1 de la reacción 7, los otros pasos fueron efectuados de manera similar.:



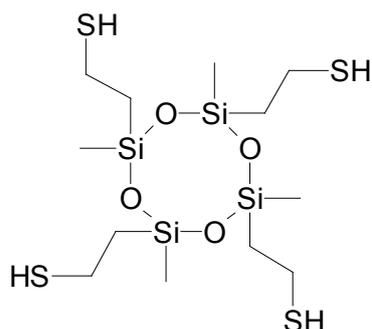
Ejemplo Preparativo 9: 1,2,4-Tris(2-mercaptoetil)ciclohexano



20

Se disolvieron 22.2 g (0.137 mol) de 1,2,4-trivinilciclohexano, 37.2 g (0.49 mol) de ácido tioacético, y 1.4 g (8.5 mmol) de AIBN en 140 ml de THF bajo una atmósfera de Ar. La solución fue llevada a refluxo y agitada durante 18 horas. Después de enfriar, la solución fue agitada durante 30 min con resina Dowex WGR2, para aglutinar el exceso de ácido tioacético y se filtró. El solvente fue removido por evaporación giratoria y el producto fue dispersado en una solución de 79.3 g (1.98 mol) de NaOH en 170 ml de agua bajo una atmósfera de Ar. La dispersión fue calentada a 80°C y agitada a esa temperatura durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó lentamente ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH es 1 y el producto fue extraído con tres porciones de 150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 150 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y con 100 ml de agua y se secó con MgSO₄. La Remoción del solvente produjo 27.3 g (76%) del producto deseado.

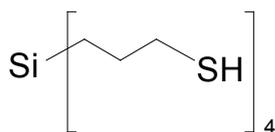
30

Ejemplo Preparativo 10: Síntesis de 2,4,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (21)

- Se disolvieron 23.7 g (0.069 mmol) de 2,4,6,8-Tetravinil-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano, 25.2 g (0.331 mmol) de ácido tioacético, y 0.91 g (5.5 mmol) de AIBN en 110 ml de THF y se lavó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas después de lo cual se enfrió a 40°C y el THF fue destilado a presión reducida. El aceite resultante fue disuelto en 100 ml de etanol a temperatura ambiente, se agregaron 29 ml de NaOH acuoso al 50%, haciendo que la temperatura se elevara a 48°C. Después de completar la adición, la mezcla fue calentada a reflujo durante 4 horas y la mezcla fue concentrada al 25% de su volumen original a presión reducida. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregaron lentamente 187 g de H₂SO₄ al 30%.
- El producto fue extraído de la mezcla con tres porciones de 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con 180 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La evaporación del solvente y el secado en el rotavapor a 10 mbares durante 5 horas produjo 32.9 g (99%) de un aceite viscoso amarillo. Peso molecular = 480.99 g/mol; 8.82 meq/g SH.

Ejemplo Preparativo 11: Síntesis del Tetra(3-mercaptopropil)silano

- Usando el procedimiento anterior, pero partiendo del tetraalil silano, se sintetizó el tetra(3-mercaptopropil)silano con un rendimiento del 94%.

**Ejemplo Preparativo 12: Síntesis de tri(3-mercaptopropil)trimetilolpropano (25)***Paso 1: trimetilolpropan trialiléter*

- Se agregaron lentamente 48 ml (0.24 mol) de trimetilolpropan dialil éter a 120 ml de THF y 6.5 g (0.271 mol) de NaH en un matraz de fondo esférico de 500 ml. El desarrollo lento de burbujas indicó el inicio de la reacción redox entre el R-OH y el Na. La solución fue agitada durante la noche. Se gotearon 23 ml (0.032 mol) de bromuro de alilo a la solución. La mezcla comenzó a calentarse y se volvió lechosa y la suspensión fue dejada durante la noche. La solución fue transferida a un embudo de separación y el producto fue lavado con H₂O, KHSO₄, nuevamente H₂O y NaCl. La capa orgánica fue secada con MgSO₄ y evaporada.

Paso 2: Adición por radicales de ácido tioacético a grupos alílicos

Se disolvieron 41 g (0.164 mol) de trimetilolpropan trialiléter, 36.7 ml (0.59 mol) de ácido tioacético y 1.67 g de AIBN en 150 ml de THF en un matraz de fondo esférico de 500 ml, equipado con condensador de reflujo, termómetro y barra agitadora magnética.

- La solución fue agitada a 65°C durante 18 horas. Para aglutinar el ácido tioacético, se agregaron 37 g de Dowex WGR-2. Después de 30-40 minutos de agitación, la solución fue filtrada y secada con MgSO₄.

Paso 3: tri(3-mercaptopropil)trimetilolpropano

- Se agregaron 96 g (2.4 mol) de NaOH y tiolacetil éter en 200 ml de agua, agitando a 80°C durante 4 h. Mediante la adición de 200 ml de HCl, la suspensión fue acidificada. Se agregaron 200 ml de cloroformo y después de 30 min se transfirieron a un embudo de separación. La solución fue lavada cuatro veces con agua y 2 veces con salmuera. La capa orgánica fue secada con MgSO₄ y el solvente fue removido por evaporación.

giratoria, produciendo 38.1 g.

Ejemplo Preparativo 13: Síntesis de Polipropilenoxid- α - ω -bis(1-propil-itaconilamida) (36)

Paso 1: Acido libre de polipropilenoxid- α - ω -bis(1-propil-itaconilamida)

5 Se disolvieron 15.5 g (0.138 mol) de anhídrido itacónico en 100 ml de CH_2Cl_2 . La solución fue filtrada para remover trazas de ácido itacónico insoluble y se agregó lentamente a 75 ml (0.0375 mol) de Jeffamine D-2000 en 400 ml de amortiguador de borato (0.1 M, pH de 9.5 con NaOH) en un matraz de fondo esférico de 1 litro, equipado con condensador de reflujo, termómetro, barra agitadora magnética y embudo de goteo. El pH se mantuvo a 9.5 mediante la adición de NaOH. Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, se agregaron 200 ml de agua y la suspensión resultante fue transferida a un embudo de separación y el producto
10 fue extraído lavando cinco veces con 250 ml de dietil éter y lavando dos veces con 200 ml de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 y el solvente fue removido por evaporación giratoria, produciendo 63.1 g (76% del producto).

Paso 2: Polipropilenoxid- α - ω -bis(1-propil-itaconilamida) (36)

15 Se agregaron lentamente 8.2 ml (0.112 mol) de cloruro de tionilo a 100 ml de 1-propanol enfriado con hielo desde un embudo de goteo. Se agregaron 62 g (0.028 mol) de ácido libre de PPOdiltAm, disueltos en 200 ml de alcohol primario. Entonces la solución fue llevada a un reflujo ligero y agitada durante 4 h. La solución fue concentrada por evaporación giratoria y se agregaron 100 ml de cloroformo. La solución fue transferida a un embudo de separación y el producto fue lavado dos veces con 150 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y dos veces con 150 ml de salmuera. La capa orgánica fue secada con MgSO_4 y el solvente fue removido por evaporación giratoria, produciendo 49.8 g (81%) del producto derivado.
20

Ejemplo Preparativo 14: Polipropilenoxid- α - ω -bis(1-propil-acrilamidoamida) (37)

25 Se agregaron 100 ml (0.049 mol) de Jeffamine D-2000 y 11.4 g (0.107 mol) de Na_2CO_3 a 200 ml de cloroformo en un matraz de fondo esférico de 500 ml, equipado con condensador de reflujo, agitador magnético, termómetro y embudo de goteo. Se agregaron lentamente 8.7 ml (0.107 mol) de cloruro de acrililoilo, disueltos en 20 ml de cloroformo a la solución y se agitó durante 2 días. La solución fue filtrada y transferida a un embudo de separación y el producto fue lavado dos veces con solución acuosa concentrada de NaHCO_3 y dos veces con salmuera. La capa orgánica fue secada con MgSO_4 y el solvente fue removido por evaporación giratoria, produciendo 72.3 g (68%) de aceite ligeramente amarillo.

Composiciones para uso en vertebroplastia

30 La sílice usada se encuentra comercialmente disponible de Cabot GmbH bajo el nombre comercial de CAB-O-SIL M-5; es hidrofílica con un tamaño de partícula promedio de 12 nm.

El BaSO_4 100 μm se encuentra comercialmente disponible de Riedel-de Haehne (No. 11432 en el catálogo de Sigma Aldrich) o de Sachtleben Chemie GmbH bajo el nombre comercial de Sachtoperse HP, HU-N.

35 El triacrilato de trimetilpropano (SR 351 R) se encuentra comercialmente disponible de Cray Valley, 60870 Rieux, Francia).

El mezclado de las dispersiones/mezclas (ambos términos son usados como sinónimos) se efectuó por medio de un Ultra-Turax T25 básico equipado con barra de dispersión S25N-10G. El mezclado tuvo lugar a un nivel de 6 hasta que se logró la homogeneidad.

40 El término "componente" como ejemplo en "componente de tiol" o "componente de itaconato" indica las especies respectivas de tiol o itaconato en sí más cargas, agentes de rayos X, bases como por ejemplo SiO_2 o BaSO_4 o trietilamina, es decir que incluye las especies reactivas y cualesquier aditivos agregados de antemano.

El % en peso indica el porcentaje en peso del peso total de la composición.

Ejemplo 1

Material principal:

45 Se dispersaron 2g de BaSO_4 y 0.74g de SiO_2 en 20 g de triacrilato de trimetilpropano (28) hasta la homogeneidad ("componente de acrilato").

Se dispersaron 2g de BaSO_4 y 0.74g de SiO_2 en 20g de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)- 2,4,6,8-tetrametilclotetrasiloxano (21) y se mezclaron hasta la homogeneidad ("componente de tiol").

Se agregaron 150 mg de tributilamina a 1.16g de "componente de acrilato" y se mezclaron hasta la

homogeneidad. Posteriormente, se mezclaron 1.5g de “componente de tiol” con el “componente de acrilato/tributilamina” hasta que se logró la homogeneidad.

% en peso de SiO₂: 3.1; % en peso de BaSO₄: 8.38

5 Tiempo de gelificación: aproximadamente 10 minutos a 37°C; estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; resistencia a la compresión final 27 MPa, módulo de Young E: 110 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; absorción de agua 0.2%.

Ejemplo 2:

10 Se dispersaron 300 mg de SiO₂ y 2000 mg de BaSO₄ en 6000 mg (49.86 mmol-SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**). En un paso posterior se agregaron 637.3 mg (3.99 mol de -NH₂) de trimetilolpropan tris [poli(propilenglicol), terminado en amina]éter (TPGA) a la última dispersión la cual fue entonces mezclada perfectamente (“componente de tiol”).

Se dispersaron 110 mg de SiO₂ y 1406 mg de BaSO₄ en 8531 mg (49.86 mmol de C=C) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (“componente de itaconato”) (**33**).

15 Posteriormente fueron combinadas las mezclas de “componente de tiol”/TPGA y el “componente de itaconato” y el mezclado de la mezcla combinada continuó hasta que se logró la homogeneidad.

% en peso de SiO₂: 21.6; % en peso de BaSO₄: 17.94; % en peso de la suma del donador y el receptor: 76.55; % en peso de la base: 3.36.

Tiempo de gelificación: aproximadamente 13 minutos a 37°C; estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 35 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; absorción de agua 1.8%; viscosidad de hasta 400 s 3 Pa/s.

20 Ejemplo 3

Se mezclaron 2800 mg (26.11 mmol de -C=C-) de triacrilato de trimetilol propano comercialmente disponible (**28**) homogéneamente con 100 mg de trietilamina (1.06 mmol de -NH₂) (“componente de acrilato”). En un paso se agregaron 3200 mg (26.11 mmol de -SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) al “componente de acrilato” y la dispersión se mezcló hasta que alcanzó la homogeneidad.

25 Tiempo de gelificación: aproximadamente 10 min a 37°C; Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 60 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Absorción del agua del 2%.

Ejemplo 4

30 Se mezclaron 800 mg (6.653 mmol de -C=C-) 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) homogéneamente con 33 mg (0.33 mmol de -NH₂) de trietilamina (“componente de itaconato”).

Posteriormente, se agregaron 1000 mg (8.316 mmol de -SH) de 2,3,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) al “componente de itaconato” y se continuó mezclando hasta que se logró la homogeneidad.

35 Tiempo de gelificación: aproximadamente 15 min a 37°C; Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 15 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Absorción de agua 2.3%.

Ejemplo 5

Se mezclaron 3570 mg (23.56 mmol de -C=C-) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) homogéneamente con 92 mg (0.94 mmol de -NH₂) de trietilamina (“componente de itaconato”).

40 Se agregaron 2829 mg (23.56 mmol de -SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) al “componente de itaconato” y se continuó mezclando hasta que se alcanzó la homogeneidad.

Tiempo de gelificación: aproximadamente 14 min a 37°C; Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 25 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Absorción de agua 2.4%.

Ejemplo 6

45 Se agregaron 21 mg (0.21 mmol de -NH₂) de trietilamina y se mezclaron con 567 mg (3.94 mmol de -C=C-) de tetrakis(1-metil-itaconil)-trietilentetraamina (**32**) (“componente de itaconamida”).

Se agregaron 420 mg (3.94 mmol de -SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) al "componente de itaconamida" y se continuó mezclando hasta que se alcanzó la homogeneidad. Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: aproximadamente 200 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s.

5 Ejemplo 7

Se mezclaron 434.5 mg (2.945 mmol de -C=C-) de Triglicerol-penta(1-metil itaconato) (**29**) con 12.6 mg (0.124 mmol) de trietilamina ("componente de itaconato"). Se agregaron 300 mg (2.945 mmol -SH) de 2,3,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) del "componente de itaconato" y se mezcló hasta que se alcanzó la homogeneidad.

- 10 Tiempo de gelificación: aproximadamente 30 min a 37°C; módulo de Young E: 30 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C.

Ejemplo 8

- 15 Se dispersaron 34 mg de SiO₂ y 289 mg de BaSO₄ homogéneamente en 1200 mg (11.09 mmol de -SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**). Entonces se agregaron 84 mg (0.83 mmol de -NH₂) de trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol)], terminado en amina]éter (TPGA) a la última dispersión se mezcló perfectamente ("componente de tiol").

Se dispersaron 63 mg de SiO₂ y 531 mg de BaSO₄ homogéneamente en 2360 mg (11.09 mmol de -C=C-) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-n-butyl itaconato) (**30**) ("componente de itaconato").

- 20 El "componente de tiol" y el "componente de itaconato" fueron combinados y el mezclado de la mezcla combinada continuó hasta que se alcanzó la homogeneidad.

% en peso de SiO₂: 2.13; % en peso de BaSO₄: 17.98; % en peso de la suma de donador y receptor: 78.05; % en peso de la base: 1.84.

Tiempo de gelificación: 13 min a 37°C; Estabilidad ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 30 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; absorción de agua del 2.0%.

25 Ejemplo 9

Se dispersaron 20 mg de SiO₂ y 169 mg de BaSO₄ homogéneamente en 700 mg (6.47 mmol-SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**). En el siguiente paso se agregaron 49 mg (0.49 mmol-NH₂) de trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol)], terminado en amina]éter (TPGA) a la dispersión la cual fue entonces mezclada perfectamente ("componente de tiol").

- 30 Se dispersaron 48 mg de SiO₂ y 398 mg de BaSO₄ homogéneamente en 1767 mg (6.47 mmol -C=C) de Trimetilolpropan tris[poli(propilenglicol)], terminado en itaconamida] (**34**) ("componente-itaconamida").

En un siguiente paso el "componente de tiol" y el "componente de itaconato" fueron combinados y mezclados de la mezcla combinada continuó hasta que se alcanzó la homogeneidad.

- 35 % en Peso de SiO₂: 2.16; % en peso de BaSO₄: 17.99: % en Peso de la suma del donador y el receptor: 78.3; % en peso de base: 15.6.

Tiempo de gelificación: 13 min a 37°C; Estabilidad: ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E: 25 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; absorción de agua de 5%.

Ejemplo 10

- 40 Se dispersaron homogéneamente 0.406 g de SiO₂ y 3.456 mg de BaSO₄ en 15 g (119.62 mmol-SH) de pentaeritritol tetrakis(2-mercaptopropionato) (**26**) ("componente de tiol"). Se dispersaron 0.387 g de sílice y 2.9 g de BaSO₄ en 12.91 g (119.62 mmol C=C) de triacrilato de trimetilolpropano (**28**). Entonces se agregaron 0.362 g (3.58 mmol-NH₂) de trietilamina y se mezclaron perfectamente ("componente de acrilato"). El componente de acrilato y el componente de tiol fueron combinados y la mezcla combinada fue mezclada hasta que se alcanzó la homogeneidad.

- 45 % en Peso de SiO₂: 2.24; % en peso de BaSO₄: 17.94: % en Peso de la suma del donador y el receptor: 78.8; % en peso de base: 1.02.

Módulo de Young E: 43 MPa a una tensión de 10% y 0.35 mm/s;

Módulo de Young E, resistencia a la compresión uniaxial y relación de Poisson a una tensión de 0.3% y 0.005

mm/s: módulo de Young E 33.3 MPa; relación de Poisson: 0.47; resistencia a la compresión uniaxial de 11.3 MPa.

Ejemplo 11

5 Se dispersaron 117 mg de SiO₂ y 978 mg de BaSO₄ homogéneamente en 4000 mg (28.27 mmol-SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**). Posteriormente se agregaron 349 mg (2.2 mmol-NH₂) de trimetilolpropan tris [poli(propilenglicol), terminado en amina]éter (TPGA) a la dispersión fue mezclada perfectamente (“componente de tiol”).

Se dispersaron 115 mg de SiO₂ y 965 mg de BaSO₄ homogéneamente en 4289 mg de (22.62 mmol -C=C) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) (“componente de itaconato”).

10 El “componente de tiol” fue agregado al “componente de itaconato” y el mezclado de la mezcla combinada continuó hasta que se logró homogeneidad.

La relación de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) a 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) = 0.8.

15 % en Peso de SiO₂: 2.15; % en peso de BaSO₄: 17.97: % en Peso de la suma del donador y el receptor: 76.66; % en peso de base: 3.23.

Tiempo de gelificación: 15 min a 37°C; módulo de Young E: 30 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Estabilidad ≥ 1 año a 37°C.

Ejemplo 12

20 Se dispersaron 187 mg de SiO₂ y 978 mg de BaSO₄ homogéneamente en 4000 mg (28.27 mmol-SH) de 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**). Posteriormente, se agregaron 349 mg (2.2 mmol-NH₂) de trimetilolpropano tris[poli(propilenglicol), terminado en amina]éter (TPGA) por último y la dispersión fue mezclada perfectamente (“componente de tiol”).

Se dispersaron 184 mg de SiO₂ y 965 mg de BaSO₄ homogéneamente en 4289 mg (22.62 mmol -C=C) de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) (“componente de itaconato”).

25 El “componente de itaconato” y el “componente de tiol” fueron mezclados y combinados de la mezcla combinada continuó hasta que se alcanzó la homogeneidad.

La relación de 1,1,1-tris(hidroximetil)propan-tris(1-metil itaconato) (**33**) a 2,3,6,8-Tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano (**21**) = 0.8.

30 % en Peso de SiO₂: 3.39; % en peso de BaSO₄: 17.74: % en Peso de la suma del donador y el receptor: 75.68; % en peso de base: 3.19.

Tiempo de gelificación: 15 min a 37°C; módulo de Young E: 37 MPa a una tensión del 10% y 0.35 mm/s; Estabilidad ≥ 1 año a 37°C.

Prueba del efecto de aumento sobre vértebras

35 **A.** La técnica consiste en inyectar un biomaterial percutáneamente en la vértebra enferma para aumentar sus propiedades mecánicas. Se reportó que la vertebroplastia proporciona al paciente un alivio rápido del dolor, lo que muy probablemente se debe a la estabilización mecánica inmediata de las microfracturas existentes. El biomaterial más comúnmente usado para esta aplicación es el metacrilato de polimetilo (PMMA). La rigidez del PMMA es significativamente mayor que la del hueso trabecular vertebral saludable. La inyección de PMMA altera por lo tanto la distribución de carga a través de la placa final y se ha demostrado que incrementa la incidencia de fracturas en vértebras adyacentes. Además, las consecuencias de la remodelación ósea asociada con ésta nueva distribución de carga siguen siendo desconocidas.

40 El objetivo de este estudio fue cuantificar el aumento de las propiedades mecánicas de hueso esponjoso vertebral usando un biomaterial complementario. Una vértebra osteoporótica de un cuerpo humano muerto fue inyectada y la vértebra fue rellenada completamente con la composición del ejemplo 24.

45 **Materiales y métodos**

Los cuerpos vertebrales frescos fueron obtenidos postmortem de 5 donadores y almacenados a -26°C. Después del aislamiento de tejidos blandos, los cuerpos vertebrales fueron fijados con cemento y se extrajo un par de núcleos cilíndricos de 8 mm de diámetro de cada vértebra con una herramienta de núcleo recubierta con diamante. Los extremos de los cilindros fueron cortados en plano paralelo con una sierra de banda recubierta

con diamante para proporcionar una longitud de 10 mm. La médula de las muestras fue entonces removida usando tres baños sucesivos en una solución de jabón uniforme seguida por enjuague bajo agua y agitación con ultrasonido. Un estudio preliminar verificó que las propiedades morfológicas y mecánicas de los especímenes de hueso esponjoso no fueran alteradas por este procedimiento ($n = 15$, $p > 0.63$). Todos los especímenes fueron sometidos a la formación de imágenes en un sistema μ CT (μ CT 40, Scanco Medical, Suiza) a una resolución de $20\mu\text{m}$ y los conjuntos de datos sometidos a análisis morfológico 3D. Se diseñó y construyó un molde para inyectar un biomaterial en la estructura trabecular de los especímenes sondeados y extraídos de médula lo cual indica la presencia de burbujas de aire. Para su sujeción, ambas extremidades del espécimen fueron incluidas en cilindros de PMMA de 12 mm de longitud. Fue asignado aleatoriamente un espécimen de cada par a ser aumentado. Se calcularon el módulo elástico, esfuerzo (fuerza) final, información final y energía total al esfuerzo final de las curvas de esfuerzo-tensión resultantes.

La fracción de volumen y la densidad del tejido de los especímenes de control se obtuvieron por el método de Arquímedes. Se aplicó la prueba de Student para comparar las propiedades morfológicas y mecánicas entre los grupos de espécimen de control y aumentados.

15 Resultados

El intervalo de la fracción volumétrica ósea extendida de 3.5 a 19.5%. La fracción volumétrica media del control y el grupo aumentado no fue estadísticamente diferente ($n=24$, $p > 0.43$). El índice del modelo estructural (SMI), el grado de anisotropía y la densidad de conectividad también fueron comparables en el grupo control y aumentado ($p > 0.1$). Puesto que la distribución de las propiedades morfológicas fue bimodal, se presentaron los resultados de dos intervalos separados de la fracción volumétrica: una VF baja ($n=5$) y un intervalo de VF alto ($N=19$) con un valor de corte del 10.0%. Como se muestra en la Figura 1a, el módulo elástico medio de los especímenes aumentados fue significativamente mayor que el de los controles para una VF baja y alta ($p > 0.13$). Para una VF baja, el esfuerzo final se incrementó de 0.69 ± 0.50 a 1.93 ± 0.99 MPa debido al aumento (+180%), y para una VF alta se incrementó de 4.63 ± 0.7 a 5.71 ± 1.4 MPa (+23%). Se encontró que el incremento en la fuerza de resistencia es significativamente en ambos intervalos ($p < 0.037$). Se encontró que las otras propiedades después de la deformación, tensión final y energía total también fueron más altas en el grupo aumentado (Figura 1b).

Discusión

El aumento de las propiedades mecánicas del hueso trabecular vertebral por la inyección de un biopolímero acumulativo fue evaluada *in vitro*. El uso de un biomaterial casi incompresible con un módulo de Young E tan bajo como 33 MPa mostró mejorar significativamente las propiedades posdeformación y preservar la elasticidad de la estructura trabecular. El biopolímero proporciona una ganancia en la resistencia de aproximadamente 1 MPa, lo cual implica un aumento relativamente mejorado para un hueso con una VF baja. La inyección de especímenes cilíndricos libres de médula bajo condiciones de laboratorio representa un escenario pero no el mejor caso para el aumento óseo y puede proporcionar resultados mejorados cuando se compare con las condiciones clínicas. No obstante, el biopolímero seleccionado puede estabilizar las microfracturas existentes en vértebras enfermas y prevenir la acumulación de daño adicional sin alterar significativamente la distribución de esfuerzo bajo carga fisiológica. El éxito de ese biomaterial complementario en la reducción del dolor por vertebroplastia percutánea espera ser demostrado en bases clínicas.

40 **B.** Se inyectaron y llenaron vértebras osteoporóticas de cuerpos humanos muertos completamente con una composición del ejemplo 15.

Se sondearon un total de 84 especímenes cilíndricos (\varnothing 8mm, $L=10\text{mm}$) bajo irrigación de agua constante de vértebras torácicas y lumbares humanas cadavéricas (tres hombres y una mujer) con una edad fluctuando de 29 a 86 años. La mitad de los especímenes fueron aumentados con la composición del ejemplo 15. Puesto que no existía un estudio previo que investigara el comportamiento de fatiga del hueso trabecular humano, se adaptó un protocolo descrito en la literatura para hueso trabecular bovino (Michel M.C. et al, 1993, Comportamiento de fatiga por compresión del hueso trabecular bovino, Journal of Biomechanics, 26, 453-463). Durante la prueba mecánica, los especímenes se sumergieron en solución salina equilibrada de Hank a 37°C . Los parámetros para la prueba de mecánica se eligieron como sigue: Frecuencia: 2 Hz; Forma: sinusoidal; Canal de control: fuerza: Selección de fuerza: $S_{\text{estático}}$ (esfuerzo compresivo estático) tomado de Rapillard et al, 2002, Vertebroplastic, Travail de diplôme, EPFL Lausanne, Suiza y tuvo un valor de 6 MPa; $S_{\text{min}} = 0.16 S_{\text{estático}}$;

$S_{\text{max}} = c \cdot S_{\text{estático}}$ $0.55 < c < 0.9$ dependiendo del número aproximado de ciclos a alcanzar.

Los resultados son presentados en la Figura 2 mostrando el esfuerzo S_{max} aplicado al máximo dividido por la fracción volumétrica FV como función de números de ciclos hasta la falla N_f . S_{max} fue dividido por FV para normalizar los datos puesto que S_{max} depende fuertemente de FV.

Una comparación entre la fatiga resultante de hueso trabecular aumentado (grupo aumentado) al hueso

trabecular no aumentado (grupo control) mostró un incremento sustancial en la fatiga del hueso trabecular para el grupo aumentado.

Ejemplo 13

5 Se inyectó una vértebra osteoporótica de un cuerpo humano muerto y la vértebra fue llenada completamente con la composición del ejemplo 16.

Resistencia a la compresión de la vértebra osteoporótica antes del aumento (parte esponjosa): 0.7 a una tensión del 0.03% y 0.027 mm/s;

Resistencia a la compresión de la vértebra (parte esponjosa) con aumento: 2.1 MPa a una tensión de 0.03% y 0.027 mm/s.

10 Composición para usarse en el aumento del volumen urológico

Ejemplo 14

Se dispersaron 0.092 g de SiO₂ homogéneamente en 2.4 g (20.19 mmol de -SH) de Tris(3-mercaptopropil)trimetilolpropano (**24**). Entonces se agregaron 0.636 g (6.05 mol de -NH₂) de dietanolamina a la dispersión de tiol/SiO₂ y se mezcló perfectamente ("componente de tiol").

15 Se dispersaron 0.1/80 g de SiO₂ homogéneamente en 7.067 g (20.19 mmol de -C=C-) de polipropilénóxido α-ω-bis(1-propil itaconamida) (**36**) ("componente de itaconmida"). El "componente de tiol" y el "componente de itaconamida" se combinaron y mezclaron hasta que se alcanzó la homogeneidad.

20 % en peso de SiO₂: 2.63; Tiempo de gelificación: aproximadamente 30 minutos a 37°C. A 70°C la composición es estable durante 60 días. El módulo de Young E a una tensión de 0.1 es de aproximadamente 2 MPa; Absorción de agua: 15%.

Ejemplo 15

Se dispersaron 0.070 g de SiO₂ homogéneamente en 2.400 g (19.14 mmol de -SH) de pentaeritritol tetracis(2-nercaptopropionato) (**26**) ("componente de tiol").

25 Se dispersaron 0.400 g de SiO₂ homogéneamente en 15.074 g (33.49 mmol de -C=C-) de diacrilato de poli(óxido de propileno) comercialmente disponible (**35**) (Sigma). Posteriormente se agregaron 0.191 g (0.957 mmol de -NH₂) de Jeffamine D-400 a la dispersión de acrilato/SiO₂ y se mezcló perfectamente ("componente de acrilato"). El "componente de tiol" y el "componente de acrilato" se combinó y se continuó mezclando hasta que se alcanzó la homogeneidad.

30 % en peso de SiO₂: 2.59; Tiempo de gelificación: aproximadamente 30 minutos a 37°C. A 37°C la composición fue estable durante más de 250 días; módulo de Young E a una tensión de 0.1: 0.2 MPa. Absorción de agua: 10%.

Ejemplo 16

Se dispersaron 0.030 g de SiO₂ homogéneamente en 1.100 g (11.64 mmol de -SH) de 1,2,4-Tris(2-mercaptoetil)ciclohexano (**22**) ("componente de tiol").

35 Se dispersaron 0.130 g de SiO₂ homogéneamente en 4.891 g (13.97 mmol de -C=C-) de polipropilénóxido α-ω-bis(1-propil itaconamida) (**36**). En un siguiente paso se agregaron 0.116 g (0.957 mmol de -NH₂) de Jeffamine D-400 a la mezcla de itaconamida/SiO₂ y se mezcló perfectamente ("componente de itaconamida"). El "componente de itaconamida" y el "componente de tiol" fueron combinados y se continuó mezclando hasta que se alcanzó la homogeneidad.

40 % en peso de SiO₂: 2.55; Tiempo de gelificación: en aproximadamente 30 minutos a 37°C. Estabilidad ≥ 1 año a 37°C; módulo de Young E a una tensión de 0.1 y de aproximadamente 1 MPa. Absorción de agua: 12%.

Ejemplo 17

45 Se dispersaron homogéneamente 0.070 g de SiO₂ en 2.2g (17.27 mmol de -SH) de Tris(3-mercaptopropil)trimetilolpropano (**24**). Posteriormente se agregaron 0.544 g (5.18 mol de -NH₂) de dietanolamina a la mezcla de tiol/SiO₂ y se mezcló perfectamente ("componente de tiol").

Se dispersaron homogéneamente 0.140 g de SiO₂ en 5.182 g (17.27 mmol de -C=C-) de polipropilénóxido α-ω-bis(acrilamida) (**37**) ("componente de acrilamida"). El "componente de tiol" y el "componente de acrilamida" se

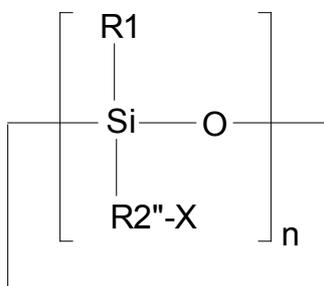
combinaron y se continuó mezclando hasta la homogeneidad.

% en peso de SiO₂: 2.58; Tiempo de gelificación: en aproximadamente 30 minutos a 37°C. A 70°C la composición es estable durante 60 días; módulo de Young E a una tensión de 0.1 es de aproximadamente 2 MPa. Absorción de agua: 17%.

5

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende al menos un primer y un segundo componente precursores, caracterizado porque el primer componente precursor comprende al menos m grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos electrofílicos donde $m+n$ es al menos cinco y en donde el primer y segundo componentes precursores son seleccionados del grupo que consiste de oligómeros y son seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos formen enlaces covalentes entre sí, a temperaturas fisiológicas para la producción de un biomaterial para aumentar el tejido duro.
2. El uso de una composición que comprende al menos un primer y un segundo componentes precursores, caracterizado porque el primer componente precursor comprende al menos dos grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos dos grupos electrofílicos, donde el primer y segundo grupos precursores son seleccionados del grupo que consiste de oligómeros, y están seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos formen enlaces covalentes entre sí, a temperaturas fisiológicas para la producción de una composición farmacéutica o biomaterial para aumentar el tejido duro.
3. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el tejido duro es al menos una vértebra.
4. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los grupos nucleofílicos del primer componente precursor y los grupos electrofílicos del segundo componente precursor son seleccionados de modo que formen enlaces covalentes por la reacción de adición de Michael.
5. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los grupos nucleofílicos del primer componente precursor son seleccionados del grupo que consiste de tioles o aminas.
6. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los grupos electrofílicos del segundo componente precursor comprende grupos insaturados conjugados.
7. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde m del primer componente precursor es tres, cuatro o cinco.
8. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde n del segundo componente precursor es tres o cuatro.
9. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde $n+m$ es siete.
10. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de siloxanos y derivados de los mismos.
11. El uso de una composición según la reivindicación 10, en donde el siloxano o derivado del mismo es un ciclosiloxano de la fórmula



$n = 3-6$, preferiblemente 4; $R^1 =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; $R^{2''} =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_2-C_3 ; $X = -SH, -NH_2$.

12. El uso de una composición según la reivindicación 11, en donde el ciclosiloxano es 2,4,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametil-ciclotetra-siloxano con $n=4$; $R^1=CH_3$; $R^2=C_2H_4$; $X=-SH$.
13. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el grupo insaturado conjugado comprende al menos un grupo acrilato.
14. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el segundo componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol.

15. El uso de una composición según la reivindicación 13, en donde el segundo componente precursor es triacrilato de trimetilopropano.

16. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la composición además comprende bases seleccionadas del grupo de bases de alquilamina terciaria.

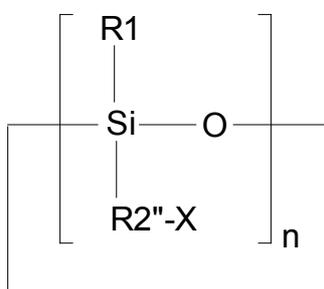
5 17. El uso de una composición según la reivindicación 16, en donde la base de alquilamina terciaria es tributilamina.

10 18. El uso de una composición según la reivindicación 1, en donde el primer componente comprende al menos grupos m nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos insaturados conjugados, en donde m+n es al menos cinco y en donde el primer componente comprende siloxanos o derivados del mismo, los siloxanos comprenden tioles como grupos nucleofílicos y en donde el grupo insaturado conjugado comprende acrilatos.

15 19. El uso de una composición según la reivindicación 12, en donde el primer componente comprende al menos dos grupos nucleofílicos y el segundo componente comprende al menos dos grupos insaturados conjugados en donde los grupos nucleofílicos están seleccionados del grupo que consiste de tioles y aminas y los grupos insaturados conjugados están seleccionados del grupo que consiste de itaconatos, acrilatos e itaconamidas.

20. El uso de una composición según la reivindicación 19, en donde el primer componente comprende siloxanos.

21. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 20, en donde el siloxano es un ciclosiloxano de la fórmula



20

n = 3-6, preferiblemente 4; R¹ = alquilo, preferiblemente alquilo de C₁-C₆; R² = alquilo, preferiblemente alquilo de C₂-C₃; X = -SH, -NH₂.

22. El uso de una composición según la reivindicación 20 ó 21, en donde el ciclosiloxano es 2,4,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano con n=4; R¹=CH₃; R²=C₂H₄; X=-SH.

25 23. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde el segundo componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,1,1-tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol.

24. El uso de una composición según la reivindicación 23, en donde el segundo componente precursor es triacrilato de trimetilopropano.

30 25. Un equipo de partes adecuado para formar un biomaterial curable in situ para aumentar tejido duro, caracterizado porque comprende al menos un primer y un segundo componentes precursores separados entre sí, donde el primer componente precursor comprende al menos m grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos electrofílicos, siendo la suma de m+n al menos cinco y donde el primer y segundo componentes precursores son seleccionados del grupo que consiste de oligómeros y están seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos forman enlaces covalentes entre sí por una reacción de adición del tipo de Michael a temperaturas fisiológicas.

35 26. Un equipo de partes adecuado para formar un biomaterial curable in situ, para aumentar tejido duro, caracterizado porque comprende al menos un primer y un segundo componentes precursores separados entre sí, en donde el primer componente precursor comprende al menos dos grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos dos grupos electrofílicos, en donde el primer y segundo componentes precursores son seleccionados del grupo que consiste de oligómeros, y están seleccionados de tal modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos forman enlaces covalentes entre sí por una reacción de adición del tipo de Michael a temperaturas fisiológicas.

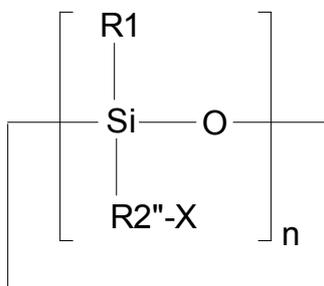
40

27. El equipo de partes según cualquiera de las reivindicaciones 25 ó 26, caracterizado porque los grupos nucleofílicos del primer componente precursor son grupos tiol.

5 28. El equipo de partes según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, caracterizado porque los grupos electrofílicos de los segundos componentes precursores son seleccionados del grupo de acrilatos, itaconatos o itaconamidas.

29. El equipo de partes según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, caracterizado porque el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de siloxanos y derivados de los mismos.

30. El equipo de partes según la reivindicación 29, caracterizado porque el siloxano es un ciclosiloxano de fórmula



10

$n = 3-6$, preferiblemente 4; $R^1 =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; $R^{2''} =$ alquilo, preferiblemente alquilo de C_2-C_3 ; $X = -SH, -NH_2$.

31. El equipo de partes según la reivindicación 30, caracterizado porque el ciclosiloxano es 2,4,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano con $n=4$; $R^1 = CH_3$; $R^{2''} = C_2H_4$; $X = -SH$.

15 32. El equipo de partes según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, caracterizado porque el segundo componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol.

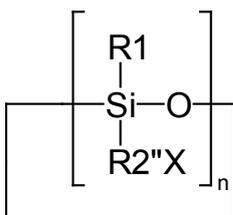
20 33. Una composición reticulable *in situ* adecuada para formar un biomaterial para aumentar tejido duro, la composición caracterizada porque comprende al menos un primer y un segundo componentes precursores, donde el primer y segundo componentes precursores son monómeros y dicho primer componente precursor comprende al menos m grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos n grupos electrofílicos, donde $m+n$ es al menos cinco y donde el primer o segundo componentes precursores son seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos formen enlaces covalentes entre sí a temperaturas fisiológicas.

25 34. Una composición reticulable *in situ* adecuada para formar un biomaterial para aumentar tejido duro, la composición caracterizada porque comprende al menos un primer y un segundo componentes precursores, en donde el primer y segundo componentes precursores son monómeros y el primer componente precursor comprende al menos dos grupos nucleofílicos y el segundo componente precursor comprende al menos dos grupos electrofílicos, en donde el primer y segundo componentes precursores son seleccionados de modo que los grupos nucleofílicos y electrofílicos formen enlaces covalentes entre sí a temperaturas fisiológicas.

30 35. La composición reticulable *in situ*, según la reivindicación 33 ó 34, caracterizada porque es adecuada para formar un biomaterial que tiene una resistencia a la compresión final de al menos 10 MPa después de dos días de almacenamiento bajo condiciones secas a $37^\circ C$.

35 36. La composición reticulable *in situ*, según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, caracterizada porque el primer componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de siloxanos.

37. La composición reticulable *in situ*, según la reivindicación 36, en donde el siloxano es un ciclosiloxano de la fórmula



$n = 3-6$, preferiblemente 4; R^1 = alquilo, preferiblemente alquilo de C_1-C_6 ; $R^{2''}$ = alquilo, preferiblemente alquilo de C_2-C_3 ; $X = -SH, -NH_2$.

- 5 38. La composición reticulable *in situ* según la reivindicación 37, caracterizada porque el ciclosiloxano es 2,4,6,8-tetra(2-mercaptoetil)-2,4,6,8-tetrametilciclotetrasiloxano con $n = 4$; $R^1 = CH_3$; $R^{2''} = C_2H_4$; $X = -SH$.
39. La composición reticulable *in situ*, según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde el segundo componente precursor es seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,1,1 tris(hidroximetil)propano, pentaeritritol y triglicerol.
- 10 40. La composición reticulable *in situ* de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada porque el segundo componente precursor es triacrilato de trimetilolpropano.

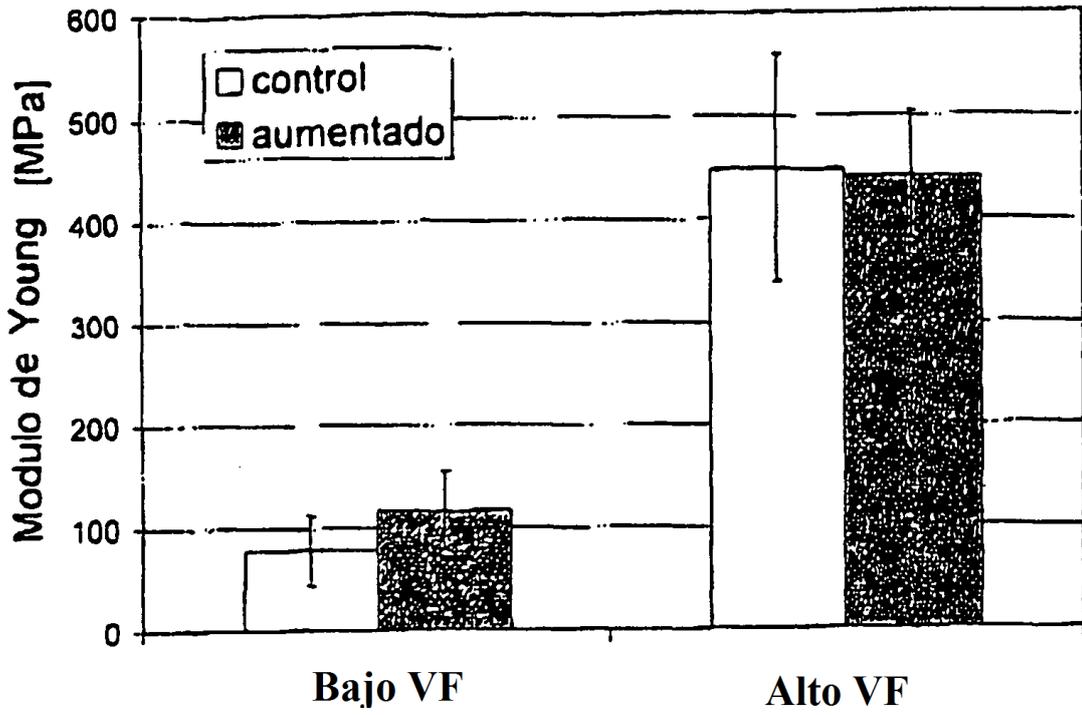


Figura 1A

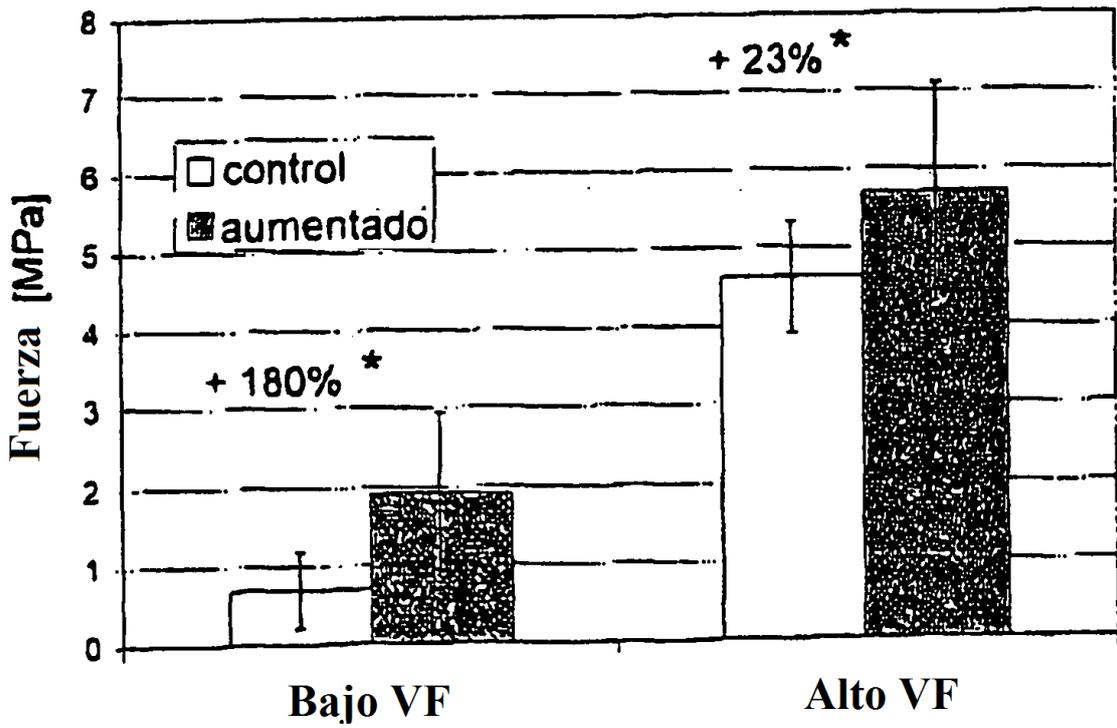


Figura 1B

Fig.2

