

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 748**

51 Int. Cl.:
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09717075 .7**
96 Fecha de presentación: **25.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2244750**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **Formulación médicamente aceptable de macrómero con terminación de diisocianato para su uso como adhesivo interno o sellante**

30 Prioridad:
29.02.2008 US 40211

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

73 Titular/es:
ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876-1515, US

72 Inventor/es:
VETRECIN, ROBERT B.;
VAILHE, ELIZABETH y
VAN HOLTEN, ROBERT W.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 748 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

Formulación médicamente aceptable de macrómero con terminación de diisocianato para su uso como adhesivo interno o sellante

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad de los beneficios de la presentación de la Solicitud de EE.UU. de N°. de Serie 12/040.211, presentada el 29 de febrero de 2008.

Solicitud relacionada

- 10 La presente invención está relacionada con la Solicitud de EE.UU. N°. de Serie 11/772401, presentada el 02 de julio de 2007; la solicitud de EE.UU. de N°. de Serie 11/333057, presentada el 17 de enero de 2006; y la solicitud de EE.UU. N°. de Serie 11/476512, presentada el 28 de junio de 2006, que es una continuación de parte de la solicitud de EE.UU. N°. de Serie 11/032332, presentada el 10 de enero de 2005.

Campo de la invención

- 15 En el presente documento se describen nuevos macrómeros de poliisocianato o sus mezclas y el uso de los mismos para formar un adhesivo interno o sellante para su uso en cirugía cardiovascular, periférica-vascular, cardio-torácica, ginecológica, neuro y general abdominal. Más particularmente, los macrómeros o sus mezclas o una formulación de los mismos polimerizan en el cuerpo humano formando un gel elástico que es bio-compatibles y que se degrada dando lugar a productos que son no tóxicos y bio-compatibles. De manera adicional, los productos de degradación son solubles en agua, permitiendo que los productos de degradación sean eliminados del cuerpo humano en forma de productos residuales.

Antecedentes de la invención

20 De manera general, los requisitos clave de un adhesivo de tejido son:

- (1) durante el uso, el adhesivo debe imitar el comportamiento mecánico del tejido no dañado;
- (2) el adhesivo debería proporcionar suficiente adhesión para una fijación "primaria" con la oportunidad de manipulación y realineación antes de la sedimentación por gravedad de manera fuerte;
- 25 (3) cualquier procedimiento exotérmico implicado en el curado del adhesivo no debería dañar el tejido circundante;
- (4) el adhesivo no debe inducir respuesta tóxica alguna en el tejido sano circundante y debería facilitar el re-crecimiento de nuevo tejido cuando sea posible;
- (5) el adhesivo no debería liberar productos de degradación nocivos;
- 30 (6) el adhesivo se debería degradar, y a medida que lo hace, debería ser sustituido por nuevo tejido con mínima cicatrización; y
- (7) no debería acumularse ningún producto de bio-degradación en el cuerpo sino que se deberían eliminar de forma natural bien por medio de excreción o por medio de incorporación al ciclo bioquímico natural.

["Polymeric Biometarials" 2ª Ed., Marcel Dekker, Inc. (2002), pp. 716]

- 35 Se sabe bien en la técnica que se pueden usar los monómeros de diisocianato para formar adhesivos poliméricos. No obstante, muchos de los monómeros de diisocianato que se encuentran disponibles comercialmente son monómeros de diisocianato de molécula pequeña que presentan toxicidad y peligros de sensibilización y que polimerizan formando productos que presentan productos de degradación tóxicos, por ejemplo, aminas aromáticas. Como tal, los monómeros de diisocianato de molécula pequeña disponibles comercialmente no resultan apropiados para uso humano como adhesivos internos o sellantes.
- 40

- Los monómeros de poliisocianato aceptables metabólicamente se describen en el documento USP 4.829.099. De manera más específica, la presente referencia describe un monómero con terminación de benzoilisocianato aromático, que presenta restos de ácido glucólico y restos de polietilenglicol, en la fórmula "I. Preferida". La presente referencia indica que el polímero resultante se degrada finalmente hasta dar productos aceptables metabólicamente, incluyendo ácido p-aminobenzoico, polietilenglicol y ácido glucólico. Aunque el polímero resultante en principal podría degradarse dando los compuestos anteriormente mencionados, se piensa que únicamente los restos de ácido glucólico se hidrolizarían in vivo, dando lugar a una mezcla de fragmentos solubles en agua e insolubles en agua. Los fragmentos solubles en agua se eliminan de forma natural por medio de excreción corporal. No obstante, los fragmentos insolubles en agua no se eliminarían de forma natural, lo que da lugar a una acumulación no deseada de fragmentos insolubles en agua en el cuerpo.
- 45
- 50

Los copolímeros de bloques de poliéster-uretano-urea preparados a partir de diisocianatos moleculares pequeños disponibles comercialmente, es decir, diisocianato de tolieno (TDI), 4,4'-diisocianato de difenilmetano (MDI) y diisocianato de hexametileno (HMDI) se describen en el documento USP 6.210.441. No obstante, estos copolímeros resultarían inapropiados para su uso como adhesivo quirúrgico o sellante, ya que los copolímeros ya están

5 polimerizados, es decir, ya están curados, y no proporcionarían oportunidad suficiente para la manipulación y la re-alineación. Además, se piensa que dichos copolímeros no imitan el comportamiento mecánico del tejido dañado. Por tanto, resulta deseable disponer de un adhesivo interno basado en monómero o una formulación de sellante que sea capaz de polimerizar in vivo formando un adhesivo interno o sellante, con el fin de proporcionar una oportunidad para la manipulación y la re-alineación. De manera específica, resulta deseable que el adhesivo o la formulación sellante rellene las cavidades internas y huecos, penetrando y conformando los intersticios y los poros del tejido, antes del curado o la sedimentación por gravedad.

10 De manera adicional, resulta deseable disponer de un adhesivo interno basado en monómero o formulación sellante que polimeriza in vivo, en la que el monómero, su formulación, y el polímero resultante sean biocompatibles. El polímero resultante debería también ser biodegradable.

Finalmente, resulta deseable que los productos de degradación del polímero resultante sean tanto biocompatibles como solubles en agua, de manera que los productos de degradación sean eliminados por completo del cuerpo humano en forma de productos residuales.

15 El documento WO 2007/089430 divulga nuevos macrómeros de poliisocianato para su uso como adhesivos internos o sellantes en una serie de cirugías médicas; comprendiendo restos terminales de benzoilisocianato con al menos dos restos de polímero soluble en agua adyacente al grupo carbonilo de restos de benzoilisocianato. Los presentes macrómeros o mezclas polimerizan en el cuerpo humano para formar un gel elástico bio-compatibles, que, con el tiempo, se degrada dando lugar a productos solubles en agua igualmente bio-compatibles y no tóxicos que pueden ser eliminados en forma de resto por el cuerpo.

20 El documento de EE.UU. 6 155 265 describe un nuevo medio sellante usado para el cierre de heridas. Este medio sellante se usa para la unión de una capa dérmica a una segunda capa dérmica adyacente separada por medio de una abertura. El medio adhesivo sugerido para tal uso incluye compuestos apropiados biológicamente de la familia de cianoacrilato con desecantes añadidos de forma opcional con el fin de ralentizar la polimerización, exhibiendo también el adhesivo la viscosidad suficiente para evitar el flujo de adhesivo al interior de la abertura.

25 Sumario de la invención

En el presente documento se describen nuevos macrómeros o mezclas de los mismo, que comprenden restos terminales de benzoilisocianato que contienen al menos un grupo de urea de segmento duro y al menos dos restos de un polímero soluble en agua de segmento blando que presenta un peso molecular que varía de 80 a 10.000, en posición adyacente al grupo carbonilo de los restos de benzoilisocianato, formando de este modo al menos dos engarces éster en el macrómero.

30 Definiciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento presentan el mismo significado que el que se entiende comúnmente por parte del experto en la técnica a la cual pertenece la presente invención.

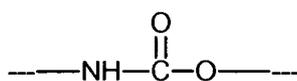
35 "Biocompatible", según se usa en el presente documento, se refiere a un material que, una vez implantado, no interfiere de forma significativa con la cicatrización de la herida y/o regeneración tisular, y no provoca ninguna alteración metabólica importante.

40 "Biodegradable" y "bioabsorbible" según se usan en el presente documento, se refieren a un material que se rompe de forma espontánea y/o por medio del cuerpo del mamífero dando lugar a componentes que son consumidos o eliminados de forma tal que no interfieren de manera significativa con la cicatrización de la herida y/o la regeneración tisular, y sin provocar ninguna alteración metabólica importante.

"Polímero soluble en agua", según se usa en el presente documento, se refiere a un polímero que se disuelve en agua, que forma soluciones transparentes bajo condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura corporal).

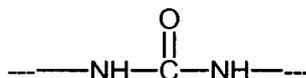
45 "Poliisocianato" según se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto con dos o más grupos isocianato.

"Engarce de uretano" según se usa en el presente documento, se refiere a un resto derivado de un resto de uretano y que tiene un grupo funcional que contiene carbonilo en el que el carbono de carbonilo se encuentra unido por un lado a un oxígeno de éter y por otro a un nitrógeno de amina:



50 ["Organic Chemistry", J. McMurry, 2ª ed., Brooks/Cole Publishing Company, (1988), pp. 1129]

"Engarce de urea" según se usa en el presente documento se refiere a un resto procedente de un resto que tiene un grupo funcional que contiene carbonilo en el que el carbono del carbonilo se encuentra unido a unidades idénticas de nitrógeno de amina:



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

"Segmento duro" según se usa en el presente documento se refiere a la parte de la unidad de repetición que imparte resistencia a la tracción y rigidez al polímero.

10 "Segmento blando" según se usa en el presente documento se refiere a la parte de la unidad de repetición que se encuentra típicamente modificada con el fin de controlar la elasticidad, flexibilidad y propiedades similares del polímero.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra una estructura de poliuretano que tiene segmentos "duros" y "blandos".

La Figura 2 muestra un ejemplo de macrómero lineal de Fórmula **1a**.

La Figura 3 muestra un ejemplo de macrómero ramificado de Fórmula **1b**.

15 La Figura 4 muestra una resistencia al estallido mejorada lograda con la presente formulación.

Descripción detallada de la invención

20 Como se ha descrito anteriormente, un adhesivo interno basado en monómero o formulación sellante que sea capaz de polimerizar in vivo para formar un adhesivo o sellante, debería humectar el tejido sobre el cual se deposita, penetrar y conformar los intersticios y los poros del tejido, antes del curado o la sedimentación por gravedad. De manera adicional, el monómero, su formulación y el polímero resultante deberían ser biocompatibles.

El monómero y su formulación descritos en el presente documento resultan apropiados para aplicaciones internas, ya que ni el monómero, ni su formulación ni el polímero resultante se metabolizan en el cuerpo humano para formar productos tóxicos.

25 De manera adicional, el monómero y su formulación polimerizan formando un polímero biocompatible tras el contacto con el agua los fluidos corporales. Posteriormente, el polímero biocompatible se degrada in vivo formando productos de degradación que por un lado son biocompatibles y por otro solubles en agua, que a continuación son eliminados del cuerpo humano en forma de productos residuales.

30 El monómero y su formulación presentan múltiples aplicaciones médicas y se pueden usar en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía cardiovascular, vascular-periférica, cardio-torácica, ginecológica, neuro- y general abdominal.

35 Por ejemplo, se pueden usar el monómero y su formulación como adhesivo quirúrgico interno en procedimientos ortopédicos tales como la reparación de ligamento cruzado anterior, reparación de desgarros meniscales (o en forma de hidrogel para la sustitución de menisco), la reconstrucción de la cápsula posterior, la reparación del manguito de los rotadores y como adhesivo óseo. También podría usarse como adhesivo para la reducción del volumen pulmonar, fijación de parches, reparación tisular subcutánea y disección aórtica. En particular, se puede usar como adhesivo estomacal para reducción del volumen estomacal, y como adhesivo para la fijación de mallas en la reparación de hernias, fijación de drenajes, unión de válvulas, unión para películas que evitan la adhesión, unión de tejido a tejido (por ejemplo, de un armazón tisular sintético o biológico a un tejido, de un tejido de bio-ingeniería a un tejido), de tejido a dispositivo (por ejemplo, malla, grapa, película) y dispositivo a dispositivo.

40 En segundo lugar, el monómero y su formulación se pueden usar para reparación tisular sub-cutánea y para prevención de seromas en procedimientos tales como masectomía, reconstrucción & aumento de mamas, abdominoplastia y liposucción cosmética y de reconstrucción, estiramientos faciales, corte-C, histerectomía en pacientes obesos, ortopedia en región del muslo, reparación de hernias quirúrgicas, excisión de liposomas, lesiones traumáticas, tratamiento de fístulas, fijación de injertos y reparación de nervios.

45 En tercer lugar, el monómero y su formulación se pueden usar como sellantes para unir o sellar productos de parches de la duramadre, vías biliares, fugas biliares en lecho hepático, fugas vesicales, injertos óseos, gasas de injertos por quemaduras y gasas oclusivas para líquidos. Como sellante, puede estar revestido sobre un tejido, dispositivo e interfase tejido-dispositivo y se puede usar como sellante craneal-duramadre, sellante de la columna vertebral-duramadre, sellante cardio/periférico vascular, sellante de GI (por ejemplo, esófago, intestino, órganos

grandes, páncreas, estómago y úlcera gástrica), sellante pulmonar, sellante para órganos blandos (por ejemplo, hígado, bazo, páncreas), sustitutivo para cera ósea, sellante para tumores, combinación grapa/pegamento, combinación sellante/hemostático, sellante para uretra. Se pueden usar procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, derivaciones gástricas, resecciones de órganos parenquimatosos, traqueostomía, diverticulosis con colitis ulcerosa, prostatectomía radical, reconstrucción de fístulas, esternotomía, coledocoduodenostomía y sellado del lecho de la vesícula biliar (hígado) y colecistectomía.

En cuarto lugar, el monómero y su formulación se pueden usar como carga o como agente de aumento de volumen periuretral en procedimientos que incluyen, pero sin limitarse a, la retirada de espacio muerto en cirugías reconstructivas y cosméticas (por ejemplo, plástica/cosmética/reconstructiva, facial/de defectos faciales o rellenos de huecos), incontinencia urinaria y otros procedimientos ginecológicos, fisuras/fístulas anales, inyección de catéter en el interior del miocardio para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento nuclear, obliteración de fístulas/quistes hepáticos/pancreáticos y fístula esofágica pediátrica.

En quinto lugar, se pueden usar el monómero y su formulación como matriz para ingeniería tisular (por ejemplo, armazones tisulares, matrices de administración para células, matriz de administración para agentes de braquioterapia (terapia con radiación), matriz de administración para factores de crecimiento, matriz de inyección para la armazón celular vacío de conformación in situ, matriz de inyección para armazón para el suministro de células madre, lisatos celulares u otras sustancias biológicas, bio-activas, farmacéuticas y neuroacéuticas, matriz de localización para quimioterapia y matriz de localización para agentes de contraste.

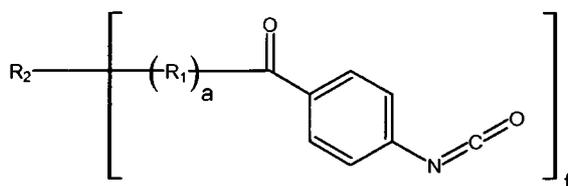
En sexto lugar, se pueden usar el monómero y su formulación como una barrera de prevención de adhesivo en procedimientos tales como cirugía general cardíaca, a corazón abierto, cirugía ginecológica y obstétrica, cirugía ortopédica y columna vertebral (por ejemplo, discos artificiales).

En séptimo lugar, se pueden usar el monómero y su formulación como material de oclusión para embolización (por ejemplo, fístula GI, aneurisma cerebral oclusivo vascular/cerebral, oclusión tubárica y oclusión de varices).

Macrómero

En la química de poliuretano, el segmento duro es una expresión usada para describir la contribución de la cadena de poliuretano curado a partir del poliisocianato de partida, y segmento blando es una expresión usada "para describir la contribución de la cadena de poliuretano curada a partir del polioliol, poliamina, etc. El segmento blando es nombrado como tal porque esta parte de la unidad de repetición es típicamente modificada para controlar la elasticidad, flexibilidad y propiedades similares del polímero. Típicamente, el segmento duro es la parte de la unidad de repetición que confiere resistencia a la tracción y rigidez al polímero. Aumentar o disminuir la distribución de % en peso de cualquier unidad de repetición del polímero afecta a las propiedades finales de la película, tales como flexibilidad, resistencia, etc. Un ejemplo no limitante para modificar la resistencia de los poliuretanos es una formulación que contiene un exceso molar de poliisocianato con respecto a polioliol. Cuando se cura, el poliuretano contiene segmentos duros de grupos de repetición de urea, mostrados en la **Figura 1**.

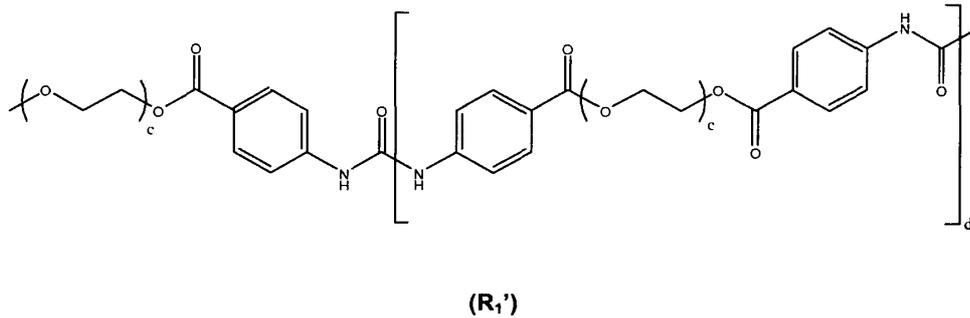
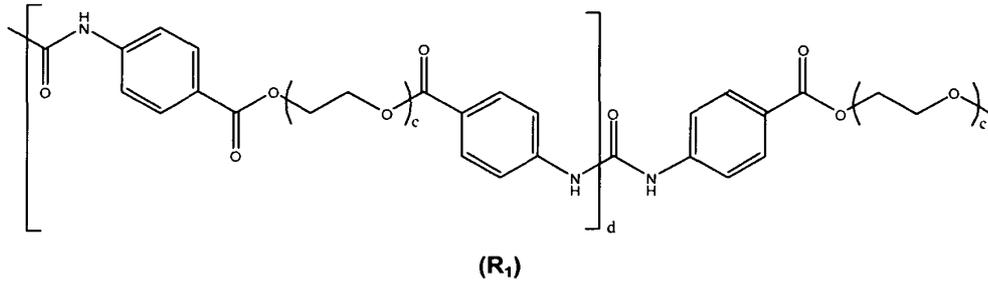
El monómero descrito en el presente documento es un macrómero de poliisocianato bio-compatible, que termina con grupos benzoiisocianato y que presenta la fórmula estructural I:



(I)

en la que **R₁** es un resto orgánico que contiene un engarce de uretano que se encuentra unido a **R₂**, cuando el valor de "a" es uno o más, y preferentemente de uno a cinco. El valor de **f** representa el número de grupos terminales del macrómero. Cuando f=2, la fórmula **la (Figura 2)** representa un macrómero lineal, cuando f es tres o más, la fórmula **lb (Figura 3)** representa un macrómero ramificado.

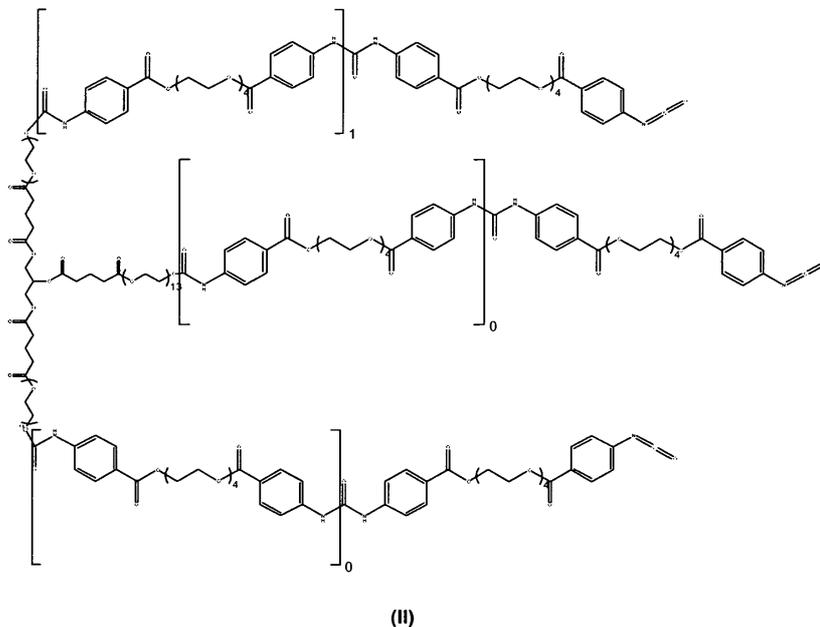
Un ejemplo de **R₁** cuando "a" es uno o más se muestra a continuación:



- 5 en la que **d** es el número medio de segmentos "duros" de repetición dentro del macrómero de isocianato y $0 \leq d \leq 5$; la parte de óxido de etileno de **R₁** puede ser lineal o ramificada, y **c** puede variar de 1 a 100, y preferentemente de 1 a 10. El número de grupos de urea viene representado por **d**. Un aumento en **d** se encuentra correlacionado con un aumento en el número de grupos urea, lo que conduce a una mayor resistencia y rigidez del poliuretano. En los casos en los que el número de grupos terminales del macrómero en **(I)** sea mayor que 2, es posible que **d** sea una fracción. La ecuación para determinar **d** se muestra en la ecuación 1:

$$d = \frac{(d' + d'' + d''' \dots + d_n)}{\Sigma f_n}$$

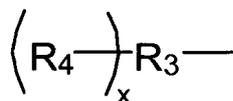
- 10 **R₁'** es la imagen especular de **R₁**. Un ejemplo no limitante en el que **d** no es un número entero se muestra en la fórmula (II) siguiente.



En la presente estructura **(II)**, en la que $d = d' + d'' + d''' = 1 + 0 + 0 = 1$ y $f = 3$, el valor medio de $d = 0,3333$ para f

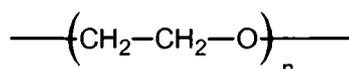
número de grupos.

La estructura general de R_2 en la fórmula I es la siguiente:



(R_2)

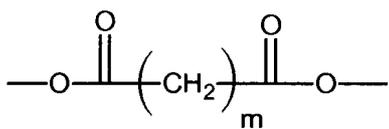
5 en la que R_2 de la fórmula I presenta engarces de éster hidrolizables que son bio-degradables in vivo; R_3 puede ser un resto de un polímero soluble en agua, incluyendo pero no limitándose a un resto de un polialquilenglicol tal como polietilenglicol, un óxido de polialquileo, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(metil vinil éter), metacrilato de polihidroximetilo, un copolímero y polímero de ácido poliacrílico, polioxazolina, polifosfazina, poliacrilamida, un polipéptido, o derivados solubles en agua de cualquiera de los anteriores, que sean capaces de formar engarces de éster junto con R_4 y engarces de uretano junto con R_1 , cuando "a" es uno o más. Además, R_3 puede ser lineal o
10 ramificado. Cuando R_3 es un resto de polietilén glicol,



y "a" es uno o más, n debería ser suficientemente grande dando lugar al producto de degradación IV (mostrado a continuación) soluble en agua. Por ejemplo, n puede variar de 2 a 250, preferentemente de 5 a 100, y más preferentemente de 5 a 25. El peso molecular R_3 puede variar de 80 a 10.000, preferentemente de 200 a 6000, y más preferentemente de 200 a 4000. Los presentes restos de polímero soluble en agua se deben acoplar al macrómero en la posición R_3 y son críticos para la solubilidad de los productos de degradación, como se comenta con más detalle a continuación.

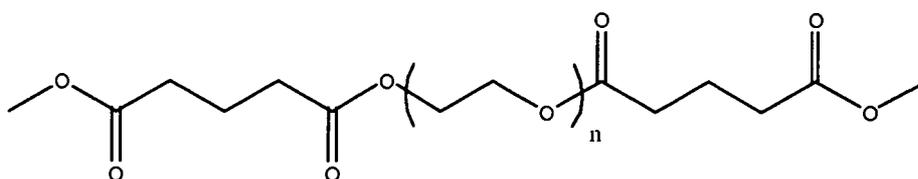
R_4 puede ser un resto orgánico capaz de presentar "X" grupos terminales de carboxilato, en los que $2 < X < 6$. Por ejemplo, R_4 puede proceder de diácidos lineales, tales como ácido diglicólico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido succínico, ácido adípico o polialquilenglicoles con terminación de ácido carboxílico tales como de polialquilen glicol dicarboxilatos.

Si R_4 es un dicarboxilato alifático:

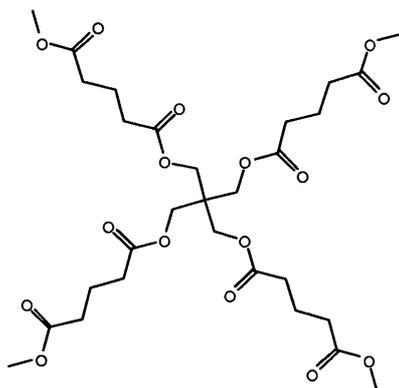


m puede variar de 1 a 10. La selección de m está basada en dos factores; biocompatibilidad y solubilidad de los productos de degradación. Si m es 0, el producto de degradación hidrolítica del diácido del macrómero es demasiado ácido, siendo esto negativo para la bio-compatibilidad de la composición. Si m es demasiado grande, el producto de degradación de diácido ya no es soluble en agua.

De manera alternativa, R_4 puede proceder de un ácido ramificado tal como ácido tricarbálico, ácido cítrico o ácido tartárico o su derivado de anhídrido glutárico. De manera alternativa, R_4 puede proceder de cualquiera de los ácidos anteriormente mencionados, polialquilenglicoles con terminación de ácido carboxílico o derivado de anhídrido glutárico, dando lugar a un compuesto con grupos terminales de carboxilato. A continuación, se muestran ejemplos de R_4 :



o

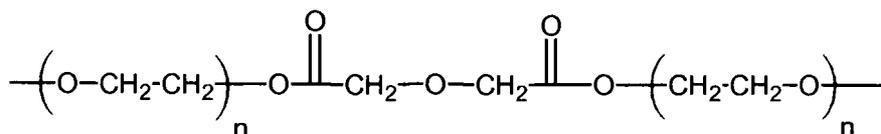


De manera alternativa, R_2 puede estar formado a partir de un resto que contiene carbonilo por medio de rutas sintéticas (incluyendo pero sin limitarse a trans-esterificación, condensación de alcohol-haluro de ácido, condensación de ácido-alcohol) dando lugar a engarces de éster con R_3 .

- 5 Ejemplos de R_2 incluyen, pero, sin limitarse a, un resto de PEG-éster formado a partir de la reacción de policondensación de polietilenglicol y un compuesto que porta múltiples grupos carboxílicos, incluyendo los compuestos que contienen grupos carboxílicos, pero sin limitarse a, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico y polialquilenglicoles con terminación de ácido carboxílico.

Ejemplos de una versión de PEG-éster de resto R_2 incluyen pero sin limitarse a:

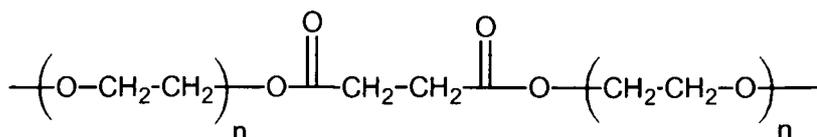
(a)



10

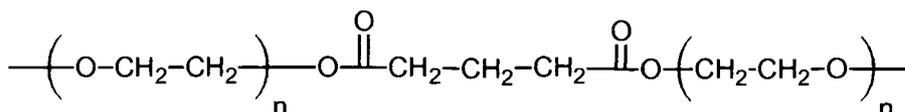
en la que n es 20 para PEG de Mw 900 y el diácido es ácido diglicólico

(b)



en la que n es 20 y PEG de Mw 900 y el diácido es ácido succínico

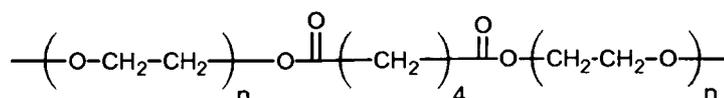
(c)



15

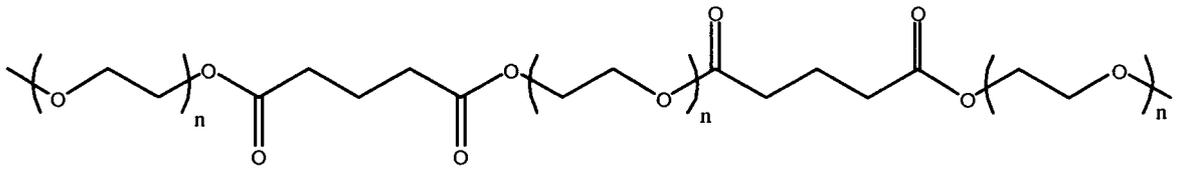
en la que n es 20 para PEG de Mw 900 y el diácido es ácido glutárico

(d)



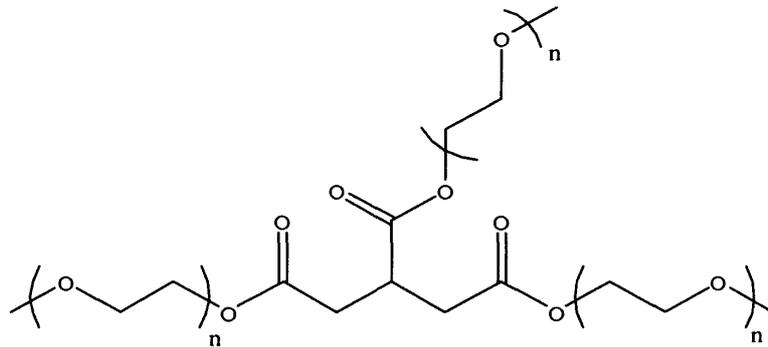
en la que n es 20 para PEG de Mw 900 y el diácido es ácido adípico.

(e)

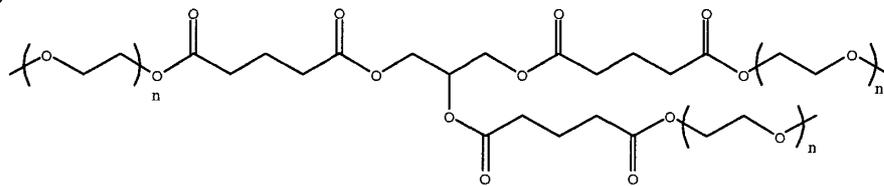


Otros ejemplos incluyen restos de R_2 ramificados y se muestran a continuación:

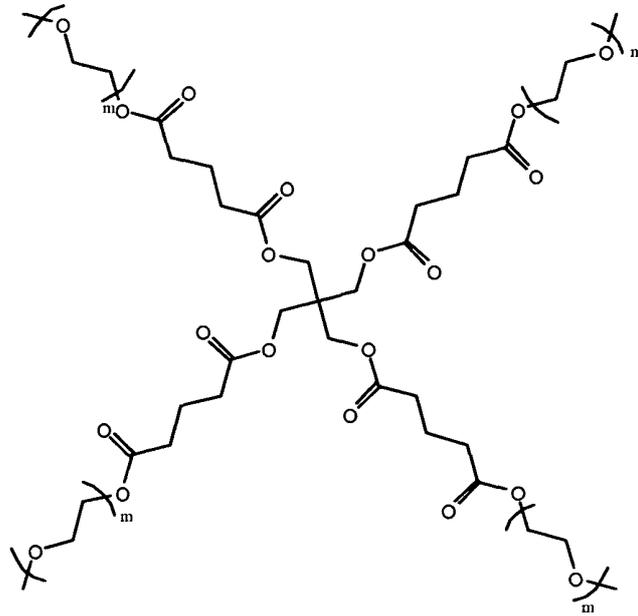
(f)



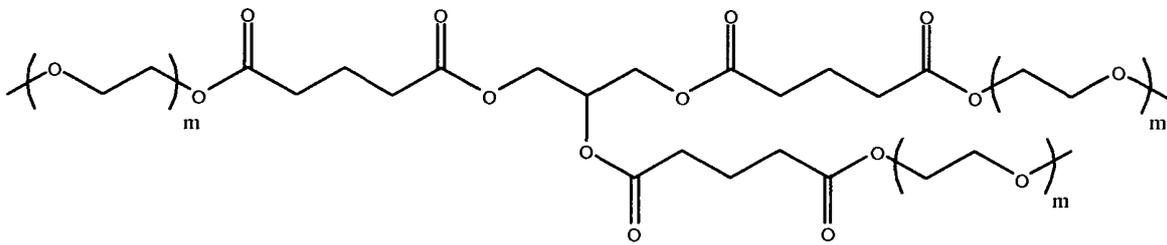
(g)



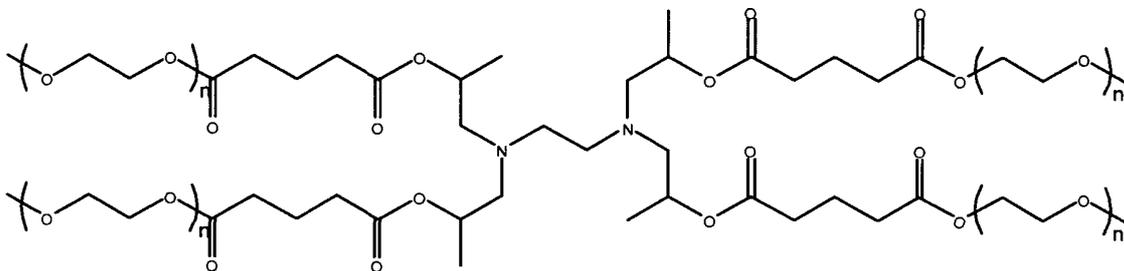
(h)

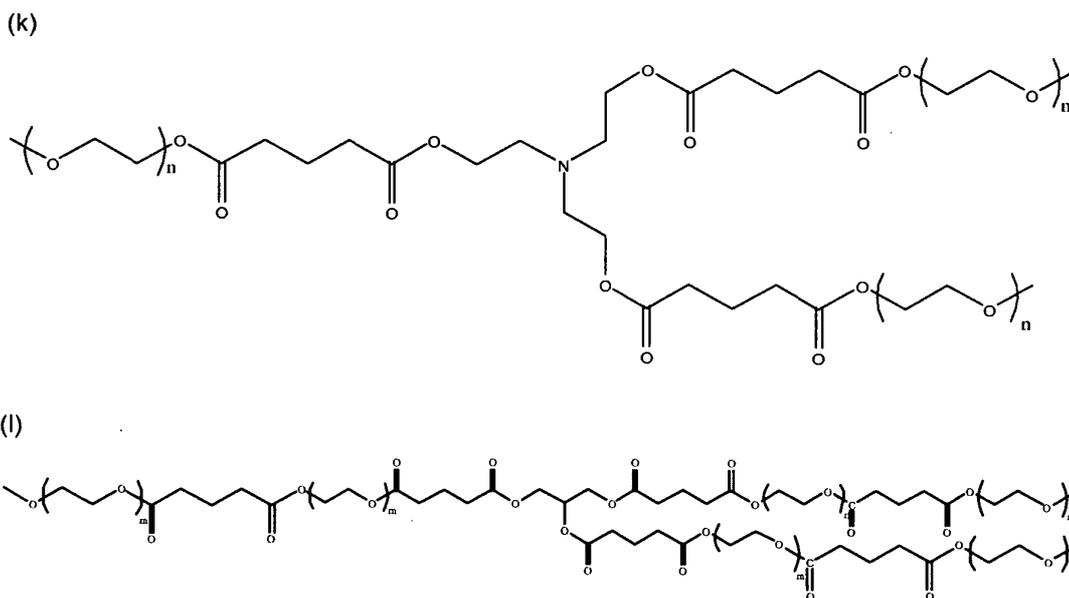


(i)



(j)





El peso molecular de la parte de resto de R_2 del macrómero puede variar de aproximadamente 80 a 20.000 g/mol. La Fórmula **la** (Figura 2) muestra un Ejemplo de un macrómero lineal. Un Ejemplo de macrómero ramificado se muestra en la Fórmula **lb** (Figura 3).

- 5 La producción de poliéster a partir del cual puede proceder R_2 con alto rendimiento requiere el uso de un catalizador de metal de transición tal como estaño (II). Las sales de estaño con bien conocidas como catalizadores para la esterificación. Son hidrolíticamente estables y puede soportar la humedad generada durante la esterificación sin pérdida alguna de actividad. Resultan más deseables de usar que los catalizadores ácidos tales como ácido p-toluensulfónico o ácidos minerales ya que estos materiales favorecen el engarce éter así como también la oxidación, especialmente a temperaturas elevadas. Las temperaturas típicas durante la esterificación de los polioles y poliácidos pueden variar de 160-220 °C. Resulta deseable obtener un poliéster que contenga la menor cantidad posible de productos de oxidación secundarios ya que esto afecta al comportamiento del macrómero. Los catalizadores de estaño también reducen de forma significativa los tiempos de reacción. Tiempos típicos para alcanzar el peso molecular de polímero deseado y el contenido de ácido varían de 12-18 horas. Para conseguir un producto similar sin catalizador se requeriría más de 60 horas. No obstante, el metal de estaño es tóxico y se debe retirar del poliol una vez que la esterificación se ha completado.

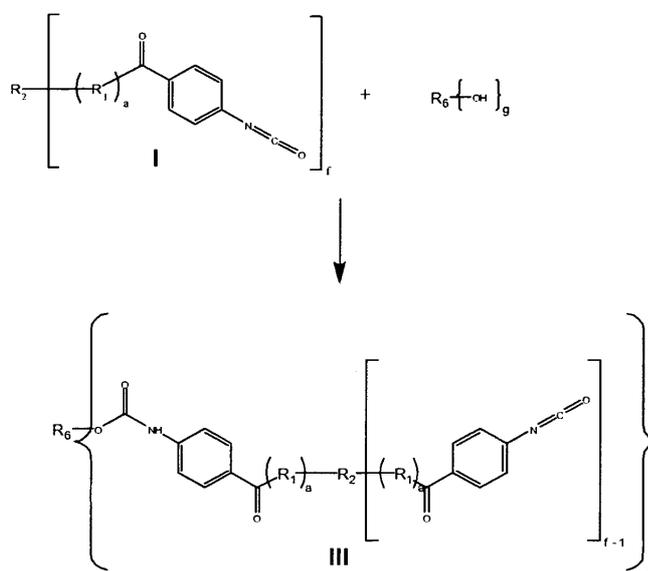
La retirada del catalizador de estaño una vez que la reacción se ha completado posee un único problema ya que los procedimientos regulares para la retirada del catalizador no resultan eficaces en los polioles de poliéster. Un procedimiento común consiste en usar una pequeña cantidad de agua oxigenada para oxidar el estaño hasta un óxido de estaño insoluble, que se puede filtrar. Esto resulta no deseable ya que el tratamiento de un material que contiene polietilenglicol con un peróxido acelera la formación de grupos carbonilo y peróxido, que constituyen impurezas no deseadas. El lavado del material con agua no funciona bien debido a que el propio material es hidrófilo o bien a que el estaño no se hidrata con facilidad. La adición de un ácido mineral para neutralizar el estaño no resulta deseable, ya que también se hidroliza los enlaces éster del polímero. Por tanto, resulta deseable encontrar una agente de adsorción suave que retire estaño de forma selectiva.

Se puede usar ácido cítrico para producir la quelación del catalizador de estaño, seguido del tratamiento con sílice para adsorber el complejo de citrato de estaño. Preferentemente, se usa una mezcla de ácido cítrico y sílice. Más preferentemente, se usa una hidrogel de sílice tratado con ácido cítrico comercializado con el nombre de Sorbsil R® por Ineos Silicas en la industria de los aceites comestibles para retirar metales en forma de traza y otras impurezas polares. El material se describe como hidrogel de sílice que se trata con ácido cítrico. El ácido cítrico es un conocido agente quelante y cuando se une de forma covalente a sílice, aumenta la eficacia de los metales quelantes tales como compuestos de estaño que no se hidratan de forma sencilla. De manera adicional, los polioles de poliéster presentan una afinidad elevada por el catalizador de estaño ya que concentraciones tan elevadas como 700 ppm de estaño en el polímero son transparentes y se encuentran libres de sedimentos, lo cual no resulta típico. Se pueden usar cantidades de 0,01-1,00 % en peso de aceite para retirar de forma eficaz las impurezas no deseadas del aceite. Esta mezcla de sílice/ácido cítrico resulta apropiada para la retirada de estaño II & IV, siendo ambos catalizadores comunes usados en la esterificación. Por medio del tratamiento de un poliéster catalizado por estaño con sílice/ácido cítrico, el estaño puede ser adsorbido y filtrado, dejando el poliol libre de metales. Un disolvente orgánico, tal como tolueno resulta necesario para contribuir a la filtración ya que el complejo de sílice/ácido cítrico/estaño es parcialmente soluble en el poliéster. Debido a que la mezcla de sílice/ácido cítrico es hidrófila, es necesario añadir un disolvente hidrófobo que solubilice el poliéster y precipite el hidrogel de sílice-ácido cítrico. Los

disolventes hidrófobos incluyen, pero sin limitarse a, benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno y cloroformo. La adición del disolvente precipita el complejo facilitando de este modo la filtración. Se pueden añadir otros materiales, tales como polvo de carbono y tierra de diatomeas durante el tratamiento para mejorar el color y los tiempos de filtración. El uso del presente procedimiento de retirada de estaño da como resultado un poliéster libre de estaño sin un aumento importante del contenido de ácido, lo que supone un signo de hidrólisis. Los polímeros típicos procesados de este modo contienen menos de 5 ppm de estaño (600 ppm de estaño antes del tratamiento), ≈ 99,5 % de conversión de grupos ácido en grupos éster (≈ 99,8 % de conversión antes del tratamiento) y sin evidencia significativa de grupos carbonilo cuando se analizan por medio de RMN de protón.

Por ejemplo, se trata un poliéster bruto con 1-10 % en peso de un silicato, 0,05-1,00 % en peso de carbono y 0-1 % en peso de tierra de diatomeas. Se agita la suspensión durante 30-90 minutos bajo atmósfera inerte a 60-85 °C. Se diluye el polímero hasta 40-60 % en peso usando un disolvente orgánico apropiado y posteriormente se filtra. Se evapora el disolvente proporcionar el poliéster deseado con bajo contenido de estaño.

La Fórmula III siguiente muestra un tipo alternativo de macrómero ramificado. Se prepara acoplando un exceso de macrómeros de fórmula I con terminación de isocianato con un compuesto multifuncional con terminación de hidrógeno activo, tal como un compuesto con terminación de hidroxilo, como se muestra a continuación en R₆.



En la que el poliéster intermedio presenta g+1 grupos terminales de hidroxilo.

El peso molecular y el grado de ramificación del macrómero son factores importantes para determinar las propiedades bio-mecánicas, tales como elasticidad, resistencia adhesiva y cohesiva, viscosidad, adsorción y captación de agua (hinchamiento).

Tabla 1 Intervalos de propiedades deseables para el uso pretendido de la composición

Propiedad	Intervalo	Intervalo preferido para el sellante	Intervalo preferido para el adhesivo
elasticidad ¹	10-2000 %	50-500 %	10-50 %
resistencia adhesiva ²	presión de estallido: > 200 mm de Hg	> 200 mm de Hg	resistencia a la tracción por cizalladura por solape > 1 MPa
resistencia cohesiva ³	0,1-30 Mpa	0,1-5 Mpa	5-25 Mpa

² La resistencia adhesiva cuantifica la capacidad del material adhesivo/sellante para adherirse al tejido biológico. Se mide por medio del ensayo ASTM 2392-04 de presión de estallido. El ensayo de presión de estallido se lleva a cabo cortando una incisión lineal de 0,5 cm en un substrato (pericardio, duramadre o colágeno) y colocando el substrato en un montaje de ensayo. Se aplica sellante a la incisión y se deja curar. Se aplica presión creciente al lado transversal del substrato usando una bomba de jeringa rellena con un fluido. Se registra la presión máxima cuando el sellante se rompe.

^{1,3} La resistencia cohesiva se refiere a la capacidad intrínseca del material de adhesivo/sellante para soportar fuerzas de tracción. La resistencia cohesiva y la elasticidad se miden por medio de Estiramiento y Módulo. Las muestras de tracción de sellante curado se preparan por medio de colada en forma de película. Se someten las muestras a ensayo con una tensión de 2,54 cm/minuto hasta producirse el fallo. Se registran la carga máxima y el

estiramiento hasta el fallo.

El intervalo de peso molecular de los macrómeros descritos en el presente documento puede variar entre aproximadamente 500 y 20.000 g/mol, y preferentemente entre aproximadamente 500 y aproximadamente 4000 g/mol.

5 **Formulación que contiene macrómero:**

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

10 Típicamente, el disolvente es un disolvente hidrófilo, que incluye pero sin limitarse a sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetona, dimetoxi PEG, glicerina, Tween 80, dimetilisorbide, carbonato de propileno y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). También se pueden considerar disolventes menos hidrófilos, tales como: lactato de etilo, triacetina, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, diferentes disolventes de éster tales como: citrato de trietilo, citrato de acetiltri-etilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetiltri-n-butilo, acetato de etilo y similares. Por ejemplo, se puede usar el disolvente en una cantidad de hasta aproximadamente 50 % en peso basado en el peso total de disolvente y macrómero.

15 El disolvente juega diferentes papeles en la formulación de macrómero: (1) control de viscosidad, (2) control de formación de burbujas/espuma y liberación de burbujas, (3) mejora de la penetración tisular, y (4) suministro de una mejor humectación tisular. La viscosidad de la formulación varía de 10 a 100.000 cp, preferentemente de 500 a 50.000 cp.

20 De manera adicional, resulta deseable incorporar de aproximadamente 10 a 20 % en peso de un desecante absorbible tal como celulosa regenerada y oxidada en la formulación que contiene macrómero con el fin de mejorar la resistencia a la adhesión del polímero resultante que se forma tras la polimerización del macrómero de poliisocianato. Con el fin de reducir el impacto del desecante absorbible sobre la facilidad de aplicación de la formulación que contiene macrómero, es recomendable mantener el tamaño de las partículas de desecante/fibras en tamaño lo más pequeño posible, que varía de aproximadamente 0,1 a 1,3 mm. La celulosa regenerada y oxidada incluye, pero sin limitarse a, una barrera de adhesión absorbible Interceed®, un hemostático absorbible Surgicel®; 25 un hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y un hemostático absorbible Surgicel® Fibrillar; cada uno de ellos disponible en Johnson & Johnson Wound Management Worldwide o Gynecare Worldwide, cada una de ellas una división de Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey. De manera específica, se piensa que el desecante absorbible ayuda a mejorar la resistencia al adhesivo del polímero resultante.

30 También se pueden añadir tensioactivos a la formulación para controlar la formación de espuma: tensioactivos no iónicos tales como Tween, Brij y siloxanos, así como también tensioactivos iónicos, tales como lecitina (fosfatidil colina), dodecil sulfato de sodio, entre otros conocidos en las técnicas.

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

35 El aditivo de color que se puede utilizar en la formulación de macrómero incluye, pero sin limitarse a, azul de metileno, FD&Blue #1 ó #2, y aditivos de color convencionales que se usan en los dispositivos médicos absorbibles tales como suturas.

Antioxidantes tales como hidroxil tolueno butilado (BHT) pueden estar presentes en la formulación de macrómero para mejorar la estabilidad de anaquel del producto.

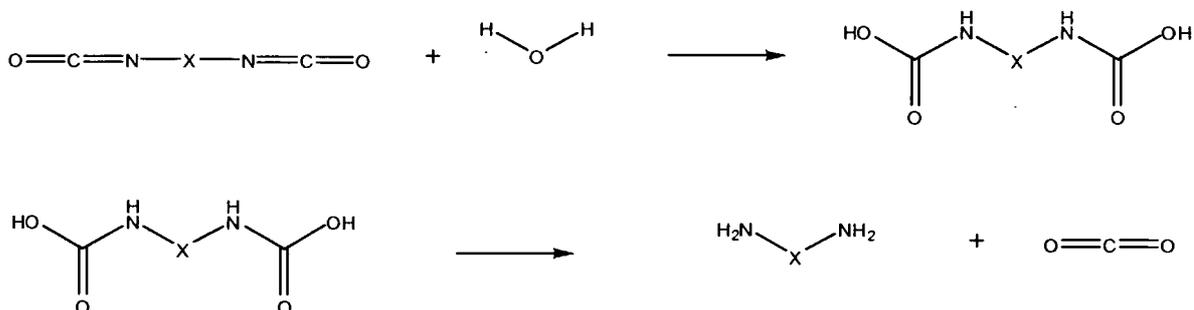
Sistema de adhesivo

40 Un ejemplo de sistema de adhesivo incluye, pero sin limitarse a, un sistema en el que el macrómero y un disolvente se almacenan por separado hasta que se encuentran listos para ser utilizados. Por ejemplo, el macrómero se puede almacenar en un cilindro de una jeringa de doble cilindro mientras que el disolvente se almacena en el otro cilindro. De manera alternativa, el macrómero y el disolvente se pueden mezclar a través de cualquier medio convencional antes de ser utilizado.

45 **Gel elástico bio-compatible**

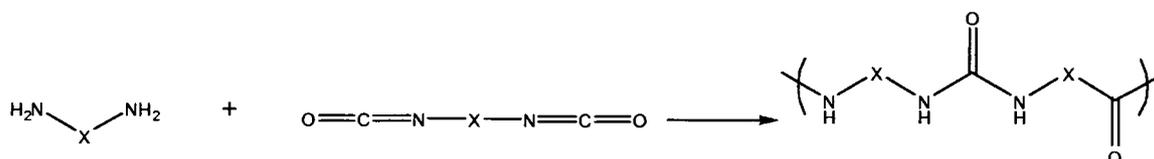
El polímero resultante tras la polimerización in vivo del macrómero es un gel elástico que es bio-degradable y sus productos de degradación deberían ser por un lado bio-compatibles y por otro solubles en agua, de manera que los productos de degradación se eliminen por completo del cuerpo humano en forma de productos residuales.

50 De manera específica, el macrómero o su formulación polimerizan formando un gel elástico bio-compatible tras el contacto con el agua o los fluidos corporales, por medio del siguiente esquema de reacción:



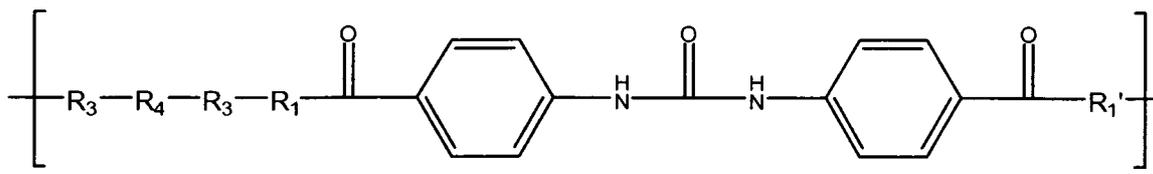
en el que X representa el componente estructural entre los dos grupos funcionales terminales y X depende del tipo de macrómero utilizado. La reacción anterior ocurre de forma sencilla bajo condiciones corporales dando lugar a una degradación espontánea del dicarbamato a la diamina y dióxido de carbono.

- 5 En una reacción posterior, la diamina formada de nuevo reacciona con un grupo isocianato formando un gel elástico, por medio del siguiente esquema de reacción:



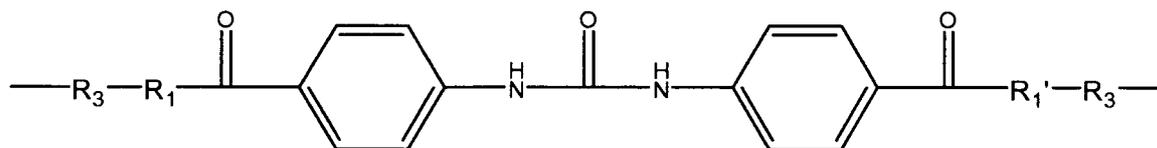
Productos de Degradación

- 10 El gel elástico formado a partir del macrómero descrito en el presente documento es bio-degradable y se degrada por medio de hidrólisis in vivo formando productos de degradación, incluyendo productos de degradación aromáticos, que por un lado son bio-compatibles y por otro solubles en agua. Con el fin de garantizar la solubilidad en agua de cualquier producto de degradación, se diseña el gel elástico para que se adhiera de tal forma que los grupos terminales del producto de degradación aromático sean restos de polímeros solubles en agua. Por ejemplo, después de que adhesivo de macrómero o formulación sellante haya polimerizado en el cuerpo, el gel elástico que resulta presenta la siguiente unidad de repetición que se muestra en la Fórmula IV.
- 15



IV

- 20 El gel biocompatible elástico (IV) que se forma comprende varios engarces hidrolizables, incluyendo, pero sin limitarse a, engarces de éster alifáticos y aromáticos, engarces de uretano y engarces de urea. Estos engarces de éster alifáticos del gel elástico presentan una tendencia a la degradación in vivo mayor que los otros tipos de engarces, dejando de este modo un producto V inicial de degradación aromático.



V

Aunque existen otros engarces en el fragmento de producto V de degradación aromático que son susceptibles de degradación hidrolítica (por ejemplo, uretanos y ésteres aromáticos), para todos los fines prácticos éstos no se

degradan in vivo hasta un alcance significativo antes de que el producto de degradación aromático sea excretado del cuerpo. Por ejemplo, los engarces de éster alifático que se hidrolizan de forma rápida entre R_3 y R_4 en el gel elástico se degradan en 0-6 meses; los engarces de éster aromático que se hidrolizan de forma más lenta en el producto de degradación aromático se degradan en 4-24 meses; los engarces de uretano en el producto de degradación aromático se degradan en 4 a 24 meses; y los engarces de urea que se hidrolizan de forma muy lenta en el producto de degradación aromático se degradan en 24 meses hasta infinito. Durante el marco temporal desde la implantación del adhesivo de macrómero o formulación sellante hasta la excreción del producto **V** de degradación aromático del cuerpo, la degradación del éster aromático, de los engarces de uretano y urea en el producto **V** de degradación aromático no tienen lugar con un alcance significativo.

La presente composición presenta múltiples aplicaciones médicas. Por ejemplo, como adhesivo quirúrgico interno, el adhesivo puede unir un tejido a un tejido, un tejido a un dispositivo médico y un dispositivo médico a un dispositivo médico. Como sellante, la composición se puede revestir sobre un tejido, o sobre un dispositivo médico, o sobre la interfase de un dispositivo médico con un tejido para evitar fugas. La composición se puede usar para formar películas in situ que pueden presentar aplicaciones tales como para la prevención de adhesiones quirúrgicas. La composición se puede usar para formar espumas in situ que pueden presentar aplicaciones tales como una relleno (por ejemplo, retirada de espacio muerto, cirugías de reconstrucción o cosméticas), agentes de aumento de volumen, materiales de ingeniería tisular (por ejemplo, armazones) y otros en las que las espumas y los esponjas resultan útiles. La composición se puede formular de manera que sea inyectable y se use para formar geles in situ que están localizados, y que se adhieren a tejidos, permaneciendo en el punto en el que son inyectados. Estos pueden presentar aplicaciones tales como una matriz de suministro para células y otras sustancias biológicas, agentes bio-activos y agentes farmacéuticos o neutraceuticos, y como agentes de embolización, y como medio para localizar agentes de contraste. La composición también se puede usar para unir dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, grapas y películas) a tejidos. La presente composición se puede usar de forma interna en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía cardiovascular, periférica-vascular, cardio-torácica, ginecológica, neuro- y general abdominal.

Como sellante/adhesivo quirúrgico, se puede usar como adjunto a dispositivos para el cierre de heridas principales, tales como grapas, suturas, para sellar las fugas potenciales de gases, líquidos o sólidos. De manera más específica, el adhesivo/sellante quirúrgico se puede aplicar a un tejido como parte de un procedimiento quirúrgico, de varias formas, por ejemplo: líquido, polvo, película, esponja o espuma, material textil impregnado, esponja impregnada o espuma o pulverización.

Como relleno, el macrómero o su formulación se puede usar como relleno facial, de defecto o de huecos. Por ejemplo, se puede aplicar la formulación en los intersticios de un hueco interno y se deja polimerizar en el interior del mismo, de manera que el polímero rellena las cavidades internas y los huecos, penetrando y conformando los intersticios y los poros del tejido. La formulación se puede usar después de un número amplio de procedimientos que presentan riesgo potencial de formación de espacios muertos, incluyendo, pero sin limitarse a, mastectomía radical (es decir, retirada de ganglios linfáticos regionales y de mama para el tratamiento del cáncer), procedimientos de reconstrucción y aumento de mama, abdominoplastia y liposucción de reconstrucción y cosméticas, estiramiento facial, cortes cesáreos e histerectomía en pacientes obesos, procedimientos ortopédicos en la región del muslo, reparación de hernias quirúrgicas, excisión de lipomas y lesiones traumáticas, es decir, traumatismos cerrados.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran determinadas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino como contribuyentes a completar la descripción de la invención.

Ejemplo 1

Parte A: Preparación de Macrómero Ia de Isocianato (Figura 1)

Se introdujeron 8,72 g (0,0947 moles) de Glicerina USP en un matraz de 3 bocas de 250 ml limpio y seco equipado con entrada de nitrógeno, sonda de temperatura y trampa de Dean-Stark. Se calentaron los contenidos a 120 °C con agitación bajo nitrógeno. Tras alcanzar la temperatura, se aplicó vacío durante 2 horas. Se liberó el vacío y se añadieron 32,46 g (0,2845 moles) de anhídrido glutárico. Se agitó la solución bajo nitrógeno a 120 °C durante 2 horas hasta que IR mostró que no había anhídrido presente. Se enfrió la solución y se añadieron 167,09 g (0,2784 moles) de PEG 600 NF y 0,20 g (0,0009 moles) de oxalato de estaño (II). Se calentó el matraz hasta 180 °C y se mantuvo durante 2 horas bajo purga de nitrógeno. Se aplicó vacío durante 17 horas adicionales, después de las cuales la conversión de grupo ácidos en éster fue de 99,98 % basado en el contenido de ácido. Se enfrió el poliol a 80 °C y se añadieron los siguientes: 6,13 g de sílice-ácido cítrico y 2,38 g de tierra diatomeas. Se agitó la suspensión a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se diluyó la suspensión hasta 50 % peso/volumen en tolueno y se agitó durante otros 15 minutos y se filtró a través de un papel de celulosa de 2 micras. Se evaporó el disolvente dando un líquido viscoso de color amarillo pálido. Rendimiento = 91 %, conversión de éster = 99,73 %, contenido de estaño = menos de 5 ppm.

Parte B: Preparación de Macrómero Ib (Figura 2)

Se introdujeron 149,79 g (0,03744 moles) de PEG 400 NF en un matraz de 4 bocas de 1 l limpio y seco equipado

con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, sonda de temperatura y trampa de Dean-Stark. Se calentaron los contenidos a 120 °C con agitación bajo nitrógeno. Tras alcanzar la temperatura, se aplicó vacío durante 1,5 horas. Se liberó el vacío y se añadieron 85,56 g (0,7499 moles) de anhídrido glutárico. Se agitó la solución bajo nitrógeno a 120 °C durante 2,5 horas hasta que IR mostró que no había anhídrido presente. Se enfrió la solución y se añadieron 436,06 g (0,7268 moles) de PEG 600 NF y 0,67 g (0,0032 moles) de oxalato de estaño (II). Se calentó el matraz hasta 180 °C y se mantuvo durante 2 horas bajo purga de nitrógeno. Se aplicó vacío durante 16 horas adicionales, después de las cuales la conversión de grupos ácido en éster fue de 99,96 % basado en el contenido de ácido. Se enfrió el polirol a 80 °C y se añadieron los siguientes: 6,97 g de sílice-ácido cítrico, 7,11 g de tierra de diatomeas y 3,39 g de carbono activado. Se agitó la suspensión a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se diluyó la suspensión hasta 50 % peso/volumen en tolueno y se agitó durante otros 15 minutos y se filtró a través de un papel de celulosa de 2 micras. Se evaporó el disolvente dando un líquido viscoso de color amarillo pálido. Rendimiento = 95 %, conversión de éster = 99,88 %, contenido de Estaño = menos que 5 ppm.

Parte C: Preparación de Mezcla de Macrómero de Ic: y Id (en una proporción de 1:1)

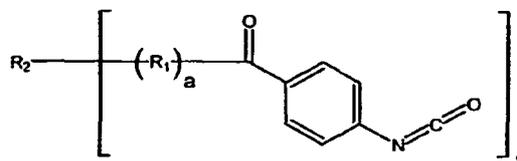
Se introdujeron 28,18 g (0,0154 moles) del poliéster descrito en el ejemplo 1B y 33,90 g (0,0152 moles) del poliéster descrito en el ejemplo 1A en un matraz de 250 ml de 2 bocas limpio y seco en el horno, equipado con un agitador mecánico. Se secó la mezcla de polirol a vacío en un baño de aceite de 120 °C con agitación durante 8 horas. Se enfrió el polirol seco y se añadieron 59,38 g (0,01224 moles) de Prepolímero B1 del ejemplo 2 bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 20 horas bajo nitrógeno a 70 °C. Se enfrió el prepolímero y se diluyó hasta 75 % de sólidos en acetona proporcionando un líquido ámbar con una viscosidad de ~ 12.000 cst (25 °C).

Ejemplo 2

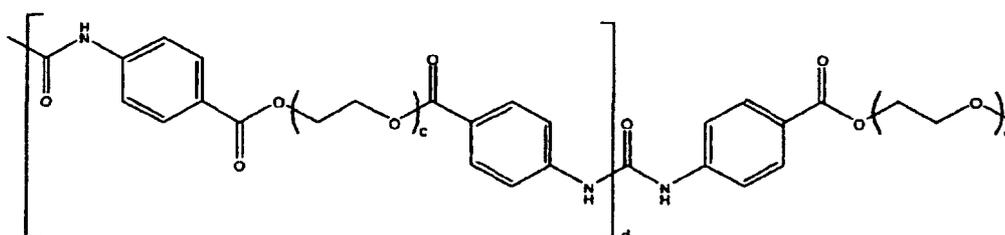
Se mezcló 15 % en peso de hemostático absorbible SURGICEL* Fibrillar con la mezcla de macrómero descrita en la parte C mediante agitación del desecante absorbible en la mezcla de macrómero sin reaccionar. Se aplicó la presente formulación sobre un sustrato de colágeno hidratado con y sin agua libre presente (adición de 10 µl de solución salina). La presiones de estallido medias fueron de 185 mm de Hg y 226 mm de Hg, respectivamente. A modo de comparación, se aplicó únicamente la mezcla de macrómero descrita en la Parte C sobre un sustrato de colágeno hidratado con y sin agua libre presente (adición de 10 µl de solución salina), y las presiones de estallido medias fueron de 37 mm de Hg y 279 mm de Hg, respectivamente. Se piensa que el desecante absorbible sirve para mejorar la adhesión del polímero a un sustrato cuando el exceso de agua libre en la ubicación quirúrgica limita la eficacia del adhesiva.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación médicamente aceptable que comprende (i) un macrómero o mezcla de macrómeros de poliisocianato de la fórmula siguiente (ii) y una celulosa oxidada

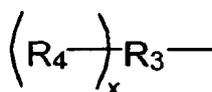


5 en la que f es dos o más; "a" es de uno a cinco y R₁ es



(R₁)

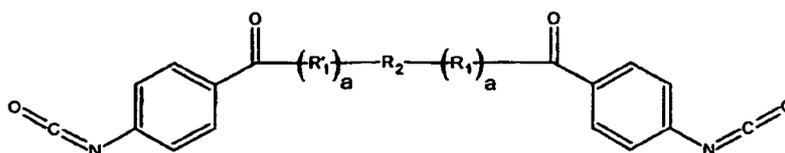
en la que la parte de óxido de etileno de R₁ puede ser lineal o ramificada, d es un número real que varía de 0 a 5 y c puede variar de 1 a 100; R₂ es



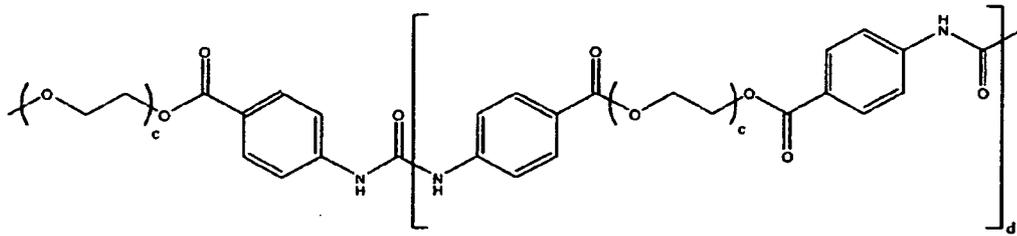
(R₂)

10 en la que R₃ es un resto lineal o ramificado de polímero soluble en agua que es capaz de formar engarces de éster con R₄, y engarces de uretano con R₁ cuando "a" es uno o más; y R₄ es un resto orgánico lineal o ramificado capaz de tener "x" grupos terminales de carboxilato, donde 2 ≤ x ≤ 6.

15 2. La formulación médicamente aceptable de la reivindicación 1, en la que f es dos, y el macrómero está representado por la fórmula:

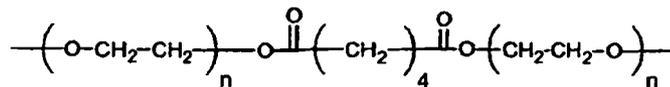
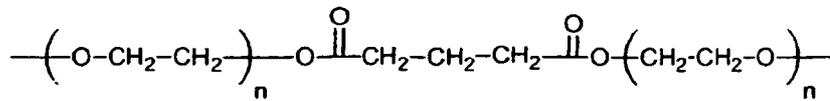
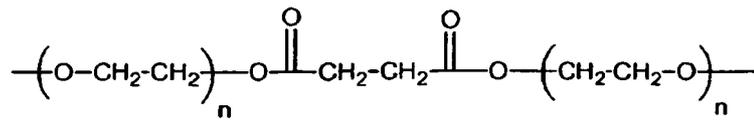
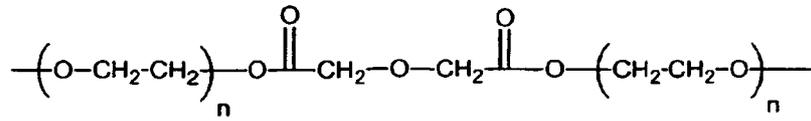


3. La formulación médicamente aceptable de la reivindicación 2, en la que R₁' viene representado por medio de la fórmula:

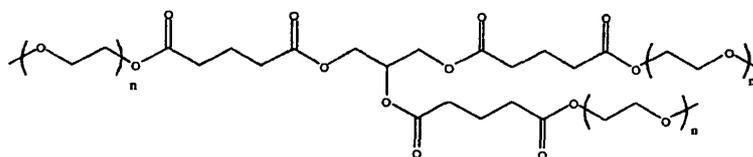
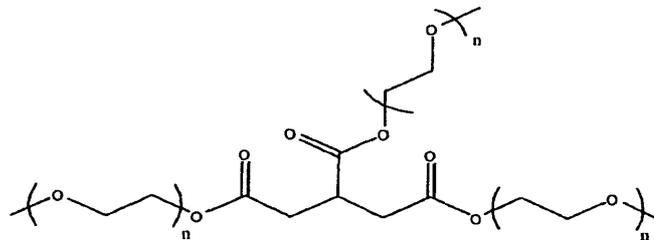
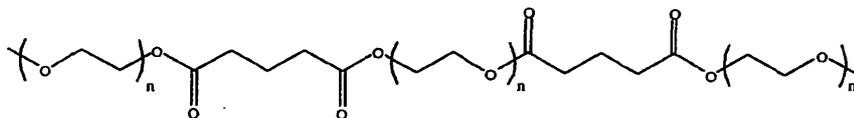


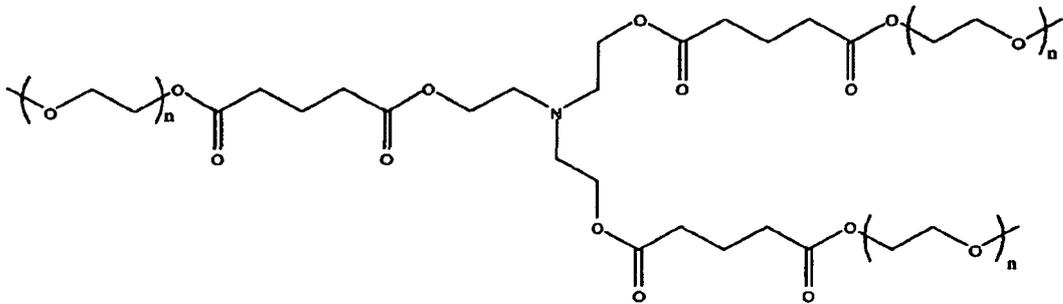
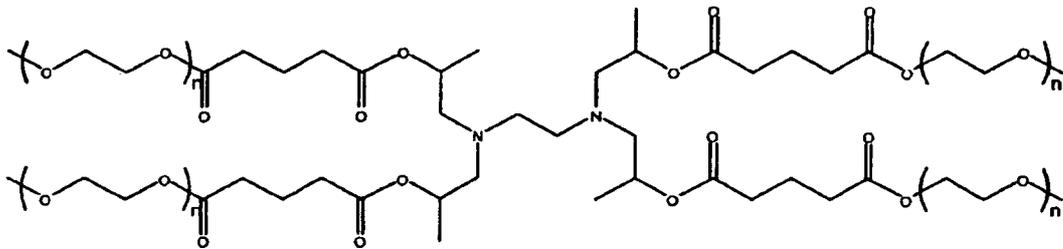
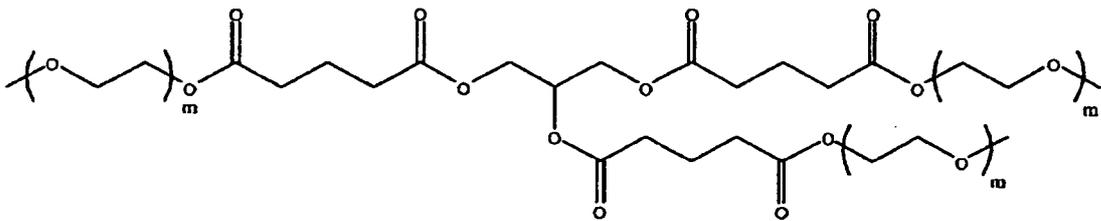
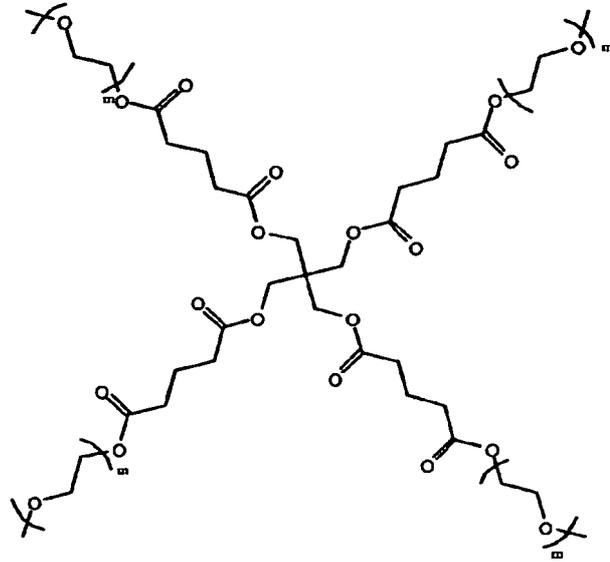
(R₁')

4. La formulación médicamente aceptable de la reivindicación 1, en la que R₂ es seleccionado entre el grupo constituido por

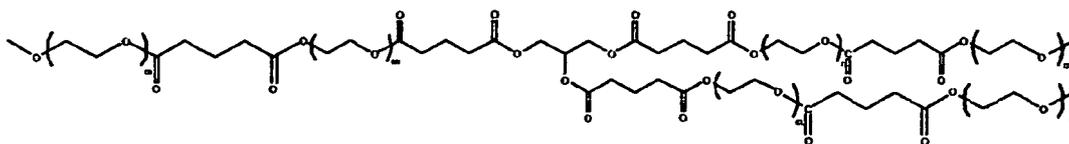


5





y



en el que n es de 2 a 250 y m es de 1 a 10.

5. La formulación médicamente aceptable de la reivindicación 1, en la que **R₃** es un resto de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por un polialquilen glicol, un poli(óxido de alquilen), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(metil vinil éter), poli(metracrilato de hidroximetilo), un polímero y copolímero de ácido poliacrílico, polioxazolina, polifosfazina, poliacrilamida, un polipéptido y uno de sus derivados solubles en agua; y **R₄** es un resto de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido tricarbálico, triglutarato de glicerol, tetraglutarato de pentaeritritol y eritritol.
- 10 6. La formulación médicamente aceptable de la reivindicación 1, en la que la celulosa oxidada es celulosa regenerada oxidada.

FIG. 1

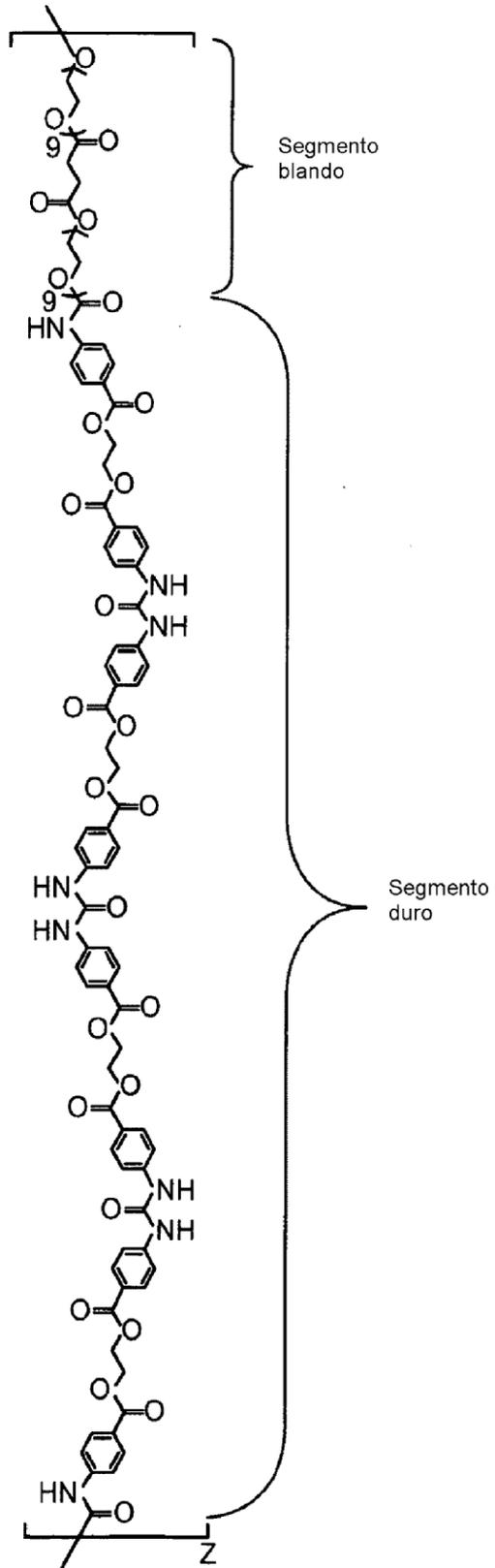


FIG. 2

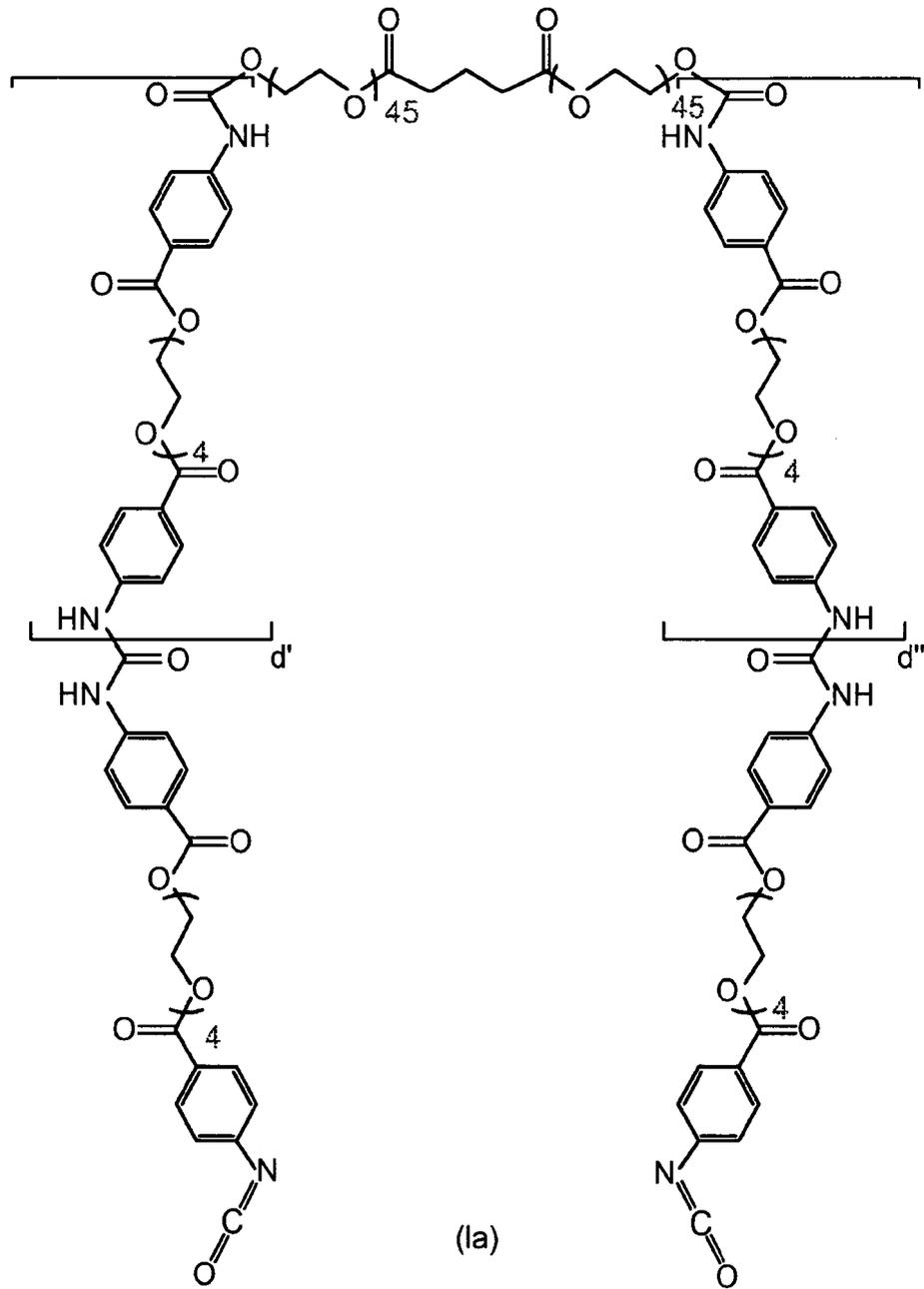


FIG. 3

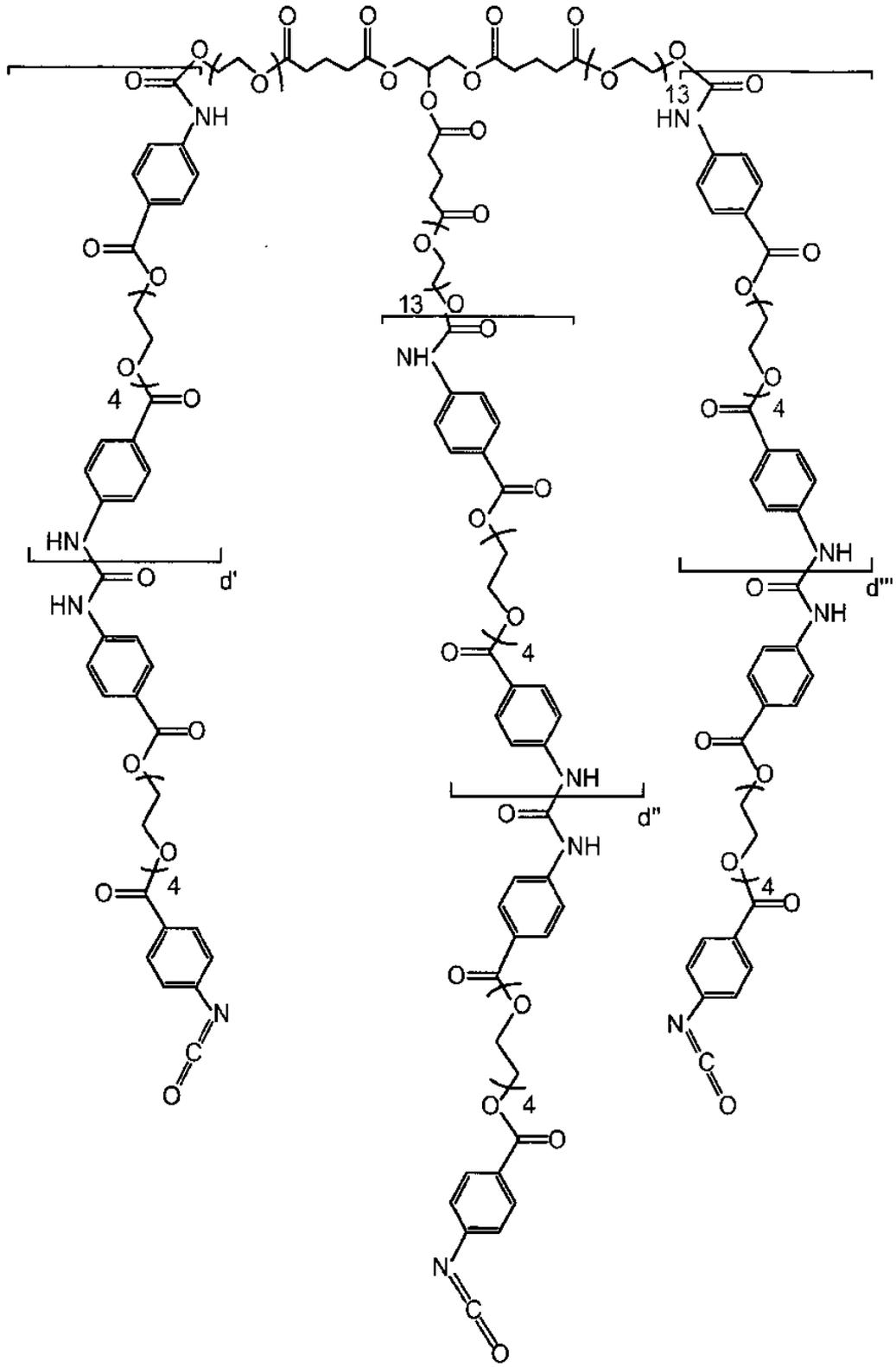


FIG. 4

