(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 675**

(51) Int. Cl.:

A61L 24/04	(2006.01)
C07D 207/40	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)
C07C 219/06	(2006.01)
C07D 207/46	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2008** **E 08852253 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012** **EP 2209504**

(54) Título: **Aminas terciarias derivadas y su uso**

(30) Prioridad:

19.11.2007 US 942035

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2013

(73) Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. ROUTE 22
SOMERVILLE, NJ 08876-1515, US

(72) Inventor/es:

KHATRI, CHETAN, A. y
BORDOLOI, BINOY, K.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 675 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

Aminas terciarias derivadas y su uso

Campo de la invención

La invención se refiere a monómeros de aminas terciarias derivadas; un adhesivo o material de sellado que comprende (1) uno o más monómeros de aminas terciarias derivadas y (2) una o más entidades nucleófilas; y un adhesivo o material de sellado que comprende el producto de reacción de (1) y (2).

Antecedentes de la invención

Cuando se realiza una cirugía, hay necesidad no satisfecha de un material adhesivo o material de sellado que pueda ser usado internamente para sellar el sitio de la herida y prevenir una fuga de fluidos en, por ejemplo, una anastomosis de vasos o una resección pulmonar, o una hemostasia en una reparación de nefrectomía parcial.

Más específicamente, es deseable disponer de un adhesivo o material de sellado compuesto de componentes que puedan ser polimerizados cuando sea necesario formar in situ un polímero adhesivo o material de sellado. Si se desea un adhesivo o material de sellado líquido, los componentes de dicho un adhesivo o material de sellado deberían ser solubles en agua o al menos solubles en un disolvente miscible en agua, y deberían ser razonablemente estables en agua o un disolvente miscible en agua al menos en el momento de la aplicación. Adicionalmente, el polímero adhesivo o material de sellado que se forma in situ debería adherirse al tejido y debería biodegradarse con el tiempo en productos de degradación que son solubles en agua, de manera que los productos de degradación puedan ser eliminados naturalmente bien por secreción o bien por incorporación en el ciclo bioquímico natural. Para aplicaciones médicas internas, cada uno de los componentes que constituyen el adhesivo o material de sellado, el polímero resultante y los productos de degradación de los mismos debería ser biocompatible.

Si los componentes del adhesivo o material de sellado deben ser usados en forma pulverulenta o en forma sólida, es decir, con o sin un sustrato, los componentes del adhesivo o material de sellado deberían ser solubles en agua, de manera que al entrar en contacto con un fluido fisiológico en el sitio de aplicación, los componentes del adhesivo o material de sellado pueden solubilizar y reaccionar entre sí y con colágeno en el sitio de aplicación. Sin embargo, el polímero adhesivo o material de sellado que se forma in situ todavía debería adherirse al tejido y biodegradarse con el tiempo en productos de degradación que son solubles en agua. Además, para aplicaciones médicas internas, cada uno de los componentes que constituyen el adhesivo o material de sellado, el sustrato si se usa, el polímero resultante y sus productos de degradación deberían ser biocompatibles.

Resumen de la invención

La invención se refiere a monómeros de aminas terciarias derivadas; un adhesivo o material de sellado que comprende (1) uno o más monómeros de aminas terciarias derivadas y (2) una o más entidades nucleófilas; y un adhesivo o material de sellado que comprende el producto de reacción de (1) y (2).

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a monómeros de aminas terciarias derivadas; un sistema adhesivo o material de sellado que comprende (1) uno o más monómeros de aminas terciarias derivadas y (2) una o más entidades nucleófilas que tienen funcionalidad amina; y un adhesivo o material de sellado que comprende el producto de reacción de (1) y (2).

El adhesivo o material de sellado según la presente invención tiene múltiples aplicaciones médicas y puede usarse en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía cardiovascular, periférica vascular, cardiotorácica, ginecológica, neurocirugía y cirugía abdominal general.

Por ejemplo, el adhesivo o material de sellado puede usarse como un adhesivo quirúrgico interno en procedimientos ortopédicos tales como reparación del ligamento cruzado anterior, reparación de desgarro meniscal (o como un hidrogel para el reemplazo del menisco), reconstrucción de cápsula posterior, reparación de manguito rotador y como adhesivo de huesos. Podría usarse también como un adhesivo para la reducción del volumen pulmonar, fijación de parches, reparación del tejido subcutáneo y disección aórtica. En particular, puede usarse como adhesivo del estómago para la reducción del volumen de estómago, y como adhesivo para la fijación de una malla para una reparación de hernia, fijación de drenaje, fijación de válvula, fijación para películas de prevención de adhesión, fijación de tejido a tejido (por ejemplo, andamiaje de tejido sintético o biológico a tejido, tejido modificado con bioingeniería a tejido), tejido a dispositivo (por ejemplo, malla, clip, película) y dispositivo a dispositivo.

En segundo lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse para la reparación de tejido subcutáneo y para prevención de seroma en procedimientos tales como mastectomía, reconstrucción y aumento de mama, abdominoplastia reconstructiva o cosmética y liposucción, estiramiento facial, sección C, histerectomía en pacientes obesos, ortopedia en

la región del muslo, reparación de hernia incisional, extirpación de lipoma, lesiones traumáticas, tratamiento de fístula, fijación de injerto y reparación de un nervio.

En tercer lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse como un material de sellado para sujetar y sellar productos de parches durales, conducto biliar, fugas biliares en lecho hepático, fugas de vejiga, injerto óseo, apósito de injerto de piel por quemadura y vendaje oclusivo de líquido. Como un material de sellado, puede ser aplicado sobre un tejido, un dispositivo y una interfaz tejido-dispositivo y puede ser usado como material de sellado dural-craneal, material de sellado dural-espina dorsal, material de sellado vascular cardio/periférico, material de sellado GI (por ejemplo, esófago, intestino, órgano grande, páncreas, estómago y úlcera gástrica), material de sellado pulmonar, material de sellado de órgano blando (por ejemplo, hígado, bazo, páncreas), sustituto de cera ósea, material de sellado tumoral, combinación grapa/cola, material de sellado, combinación material de sellado hemostato, material de sellado de uretra. Puede usarse en procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, bypass gástrico, resección de órganos parenquimatosos, traqueotomía, diverticulosis en colitis ulcerativa, prostatectomía radical, reconstrucción de senos, esternotomía, coledocoduodenostomía, sellado de lecho de vesícula biliar y colecistectomía. Además, el adhesivo o material de sellado puede ser aplicado sobre dispositivos médicos, tales como suturas o grapas.

En cuarto lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse como una carga o un agente de aumento periuretral en procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, eliminación de espacio muerto en cirugías reconstructivas y cosméticas, (por ejemplo, plásticas/cosméticas/reconstructivas, cara/defecto facial o rellenado de vacío), incontinencia urinaria y otros procedimientos ginecológicos, fisura anal/fístula, inyección de catéter en el miocardio para el tratamiento de una insuficiencia cardíaca congestiva, aumento nuclear, obliteración de quiste/fístula pancreática/hepática y fístula esofágica pediátrica.

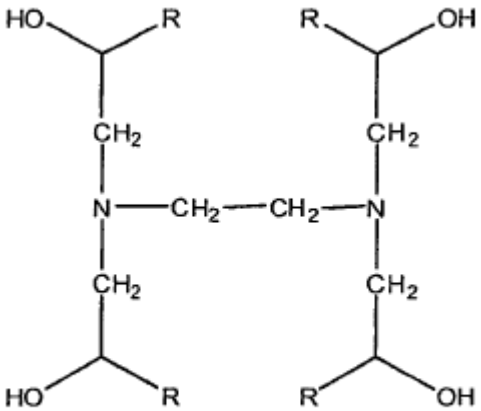
En quinto lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse como una matriz para la ingeniería de tejidos (por ejemplo, andamiajes tisulares, matriz de suministro para células, matriz de suministro para agentes de braquiterapia (terapia de radiación), matriz de suministro para factores de crecimiento, matriz de inyección para la formación in-situ de un andamiaje sin células, matriz de inyección para andamiaje para el suministro de células madre, lisado de células, u otros productos biológicos, bioactivos, farmacéuticos y neutracéuticos, matriz de localización para quimioterapia y matriz de localización para agente de contraste.

En sexto lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse como una barrera de prevención de adhesión en procedimientos tales como cirugía torácica no cardiaca, abierta, general, cirugías de obstetricia y ginecológicas, cirugías ortopédicas y de columna vertebral (por ejemplo, disco artificial).

En séptimo lugar, el adhesivo o material de sellado puede usarse como un material de oclusión para embolización (por ejemplo, fístula gastrointestinal, aneurisma cerebral oclusivo cerebral/vascular, oclusión tubaria y oclusión de vena varicosa).

Intermedio de amina terciaria derivada

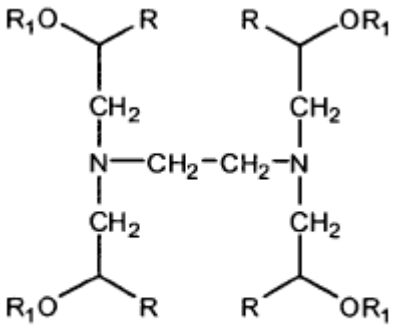
En la presente memoria se describen, pero no forman parte de la invención, intermedios de amina terciaria derivada de tetrakis (2-hidroxipropil) etilendiamina (denominada en la presente memoria TKHPED), disponible bajo el nombre comercial Quadrol en BASF y un compuesto análogo tetrakis (2-hidroxietil) etilendiamina (denominado en la presente memoria TKHEED, disponible en TCI America, Inc.), representado generalmente por la fórmula siguiente de un núcleo de diamina terciaria.



Núcleo de diamina terciaria

en la que R = CH_3 (TKHPED), H (TKHEED), CH_3CH_2 u otros grupos alquilo.

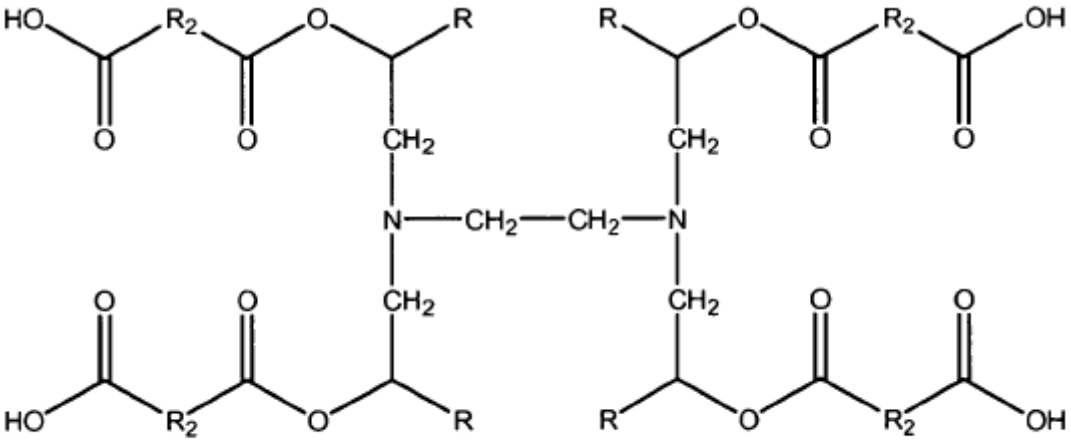
Una amina terciaria derivada puede ser representada generalmente por la Fórmula I.



Fórmula I

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otro grupo alquilo; y R_1 = H, $C(O)CH_2OCH_2COOH$, $C(O)(CH_2)_nCOOH$ con n = 1-4, o sus combinaciones.

Como alternativa, la amina terciaria derivada puede ser representada por la Fórmula Ia, cuando cada uno de los R_1 de la Fórmula I tiene un grupo extremo carboxílico

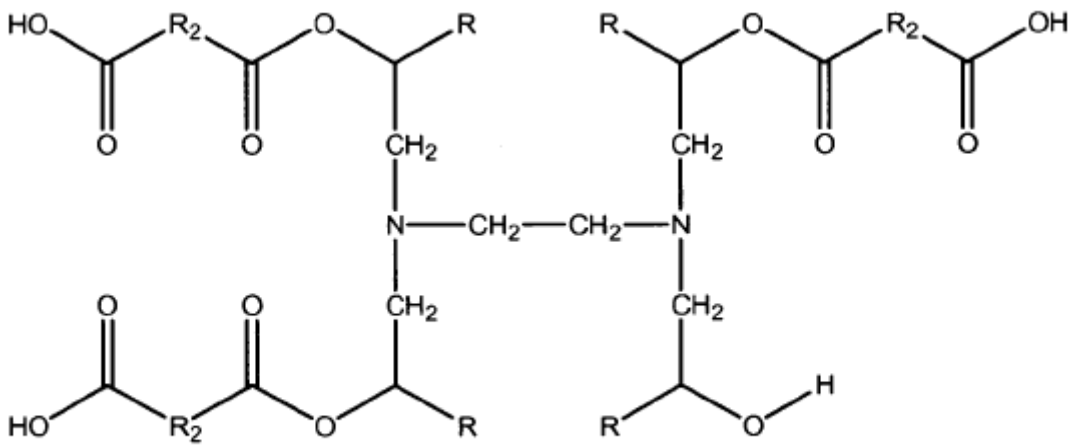


Fórmula Ia

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo; y R_2 = CH_2OCH_2 o $(CH_2)_n$ con n = 1-4.

Como un ejemplo, la amina terciaria derivada de carboxilo de Fórmula I, que tiene enlaces éster hidrolíticamente degradables, puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar tetra (2-hidroxipropil) etilendiamina con un anhídrido tal como anhídrido glutárico, anhídrido succínico o anhídrido diglicólico, en presencia de cantidades catalíticas de una base, tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de otras bases, tales como piridina, o incluso sin una base, ya que el nitrógeno terciario de tetra (2-hidroxipropil) etilendiamina puede auto-catalizar la reacción.

Como alternativa, la derivación del núcleo de diamina terciaria puede ser parcial, produciendo cero, uno, dos o tres grupos terminales carboxílicos. Un ejemplo de una amina terciaria parcialmente derivada que tiene tres grupos terminales carboxílicos se muestra en la fórmula I'.

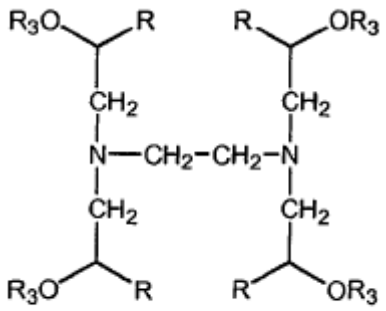


Fórmula I'

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo, y R_2 = CH_2OCH_2 o $(CH_2)_n$ con n = 1-4.

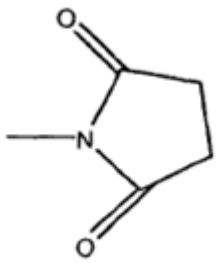
Fracción electrófila de monómero de amina terciaria derivada

La amina terciaria derivada representada por la Fórmula I puede ser convertida adicionalmente en un monómero de amina terciaria derivada según la invención que tiene grupos terminales electrófilos funcionales representados generalmente por la Fórmula II, en la que la fracción o grupo terminal electrófilo funcional puede ser derivado a partir de una N-hidroxisuccinimida.

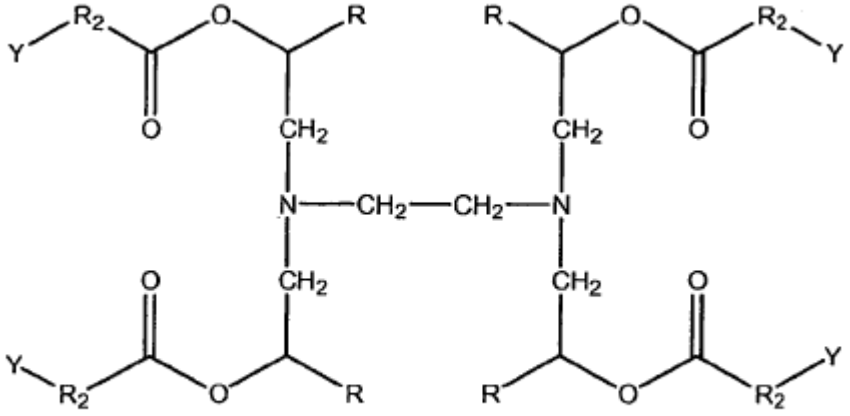


Fórmula II

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo, y R_3 = C(O)OX, $C(O)CH_2OCH_2Y$, $C(O)(CH_2)_nY$ o sus combinaciones, en la que X = NHS, n = 1-4 e Y = C(O)O(NHS). Tal como se usa en la presente memoria, NHS se refiere al radical de N-hidroxisuccinimida, representado por $(CH_2)_2(CO)_2N$- o



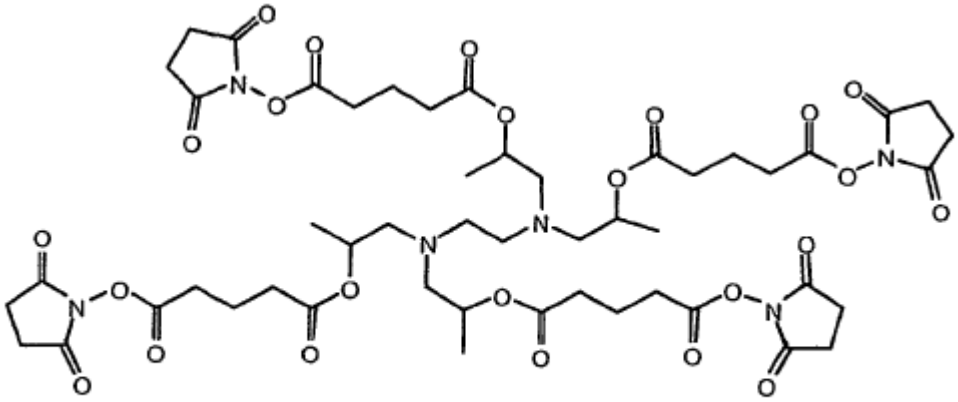
Como alternativa, un monómero de amina terciaria derivada, derivada de la amina terciaria derivada de Fórmula Ia, puede ser representado por la Fórmula IIa.



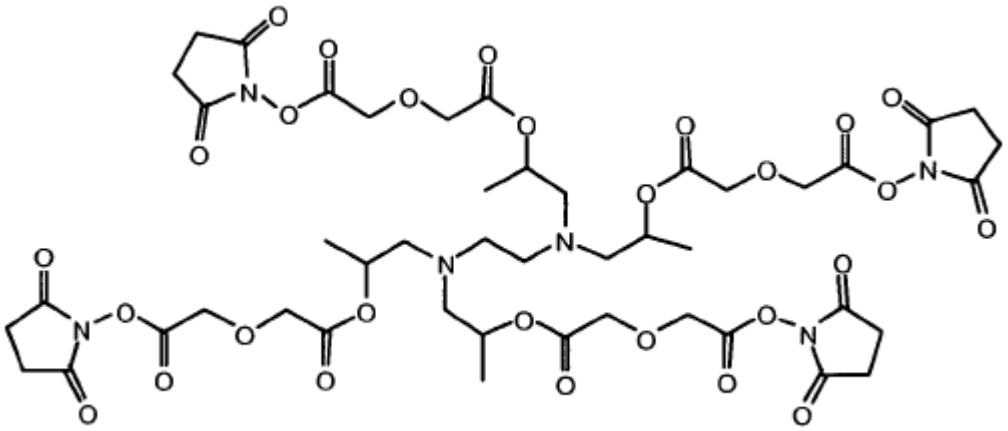
Fórmula IIa

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otro grupo alquilo; R_2 = CH_2OCH_2 o (CH_2), en la que n = 1-4, Y C(O)O(NHS).

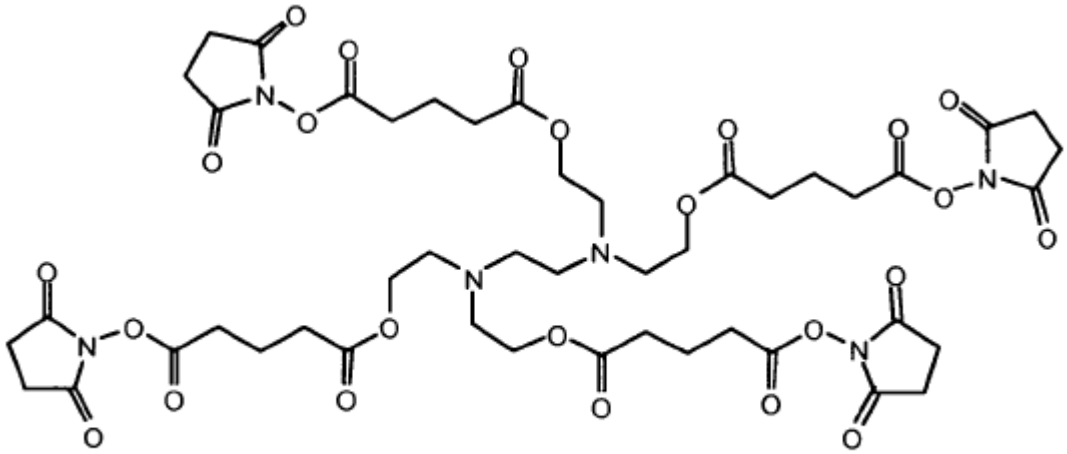
Los ejemplos específicos de Fórmula II están representados por la Fórmula A (Q-Glu-NHS), Fórmula B (Q-Digly-NHS), Fórmula C (T-Glu-NHS) y Fórmula D (T-Digly-NHS).



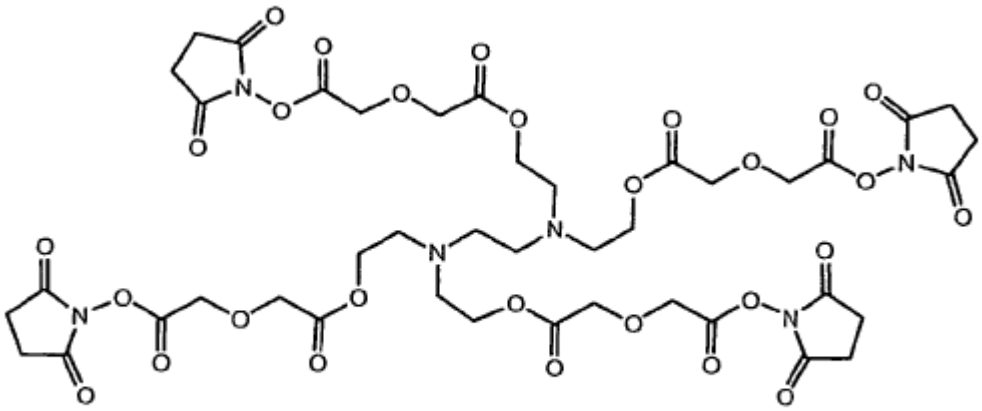
Fórmula A (Q-Glu-NHS)



Fórmula B (Q-Digly-NHS)

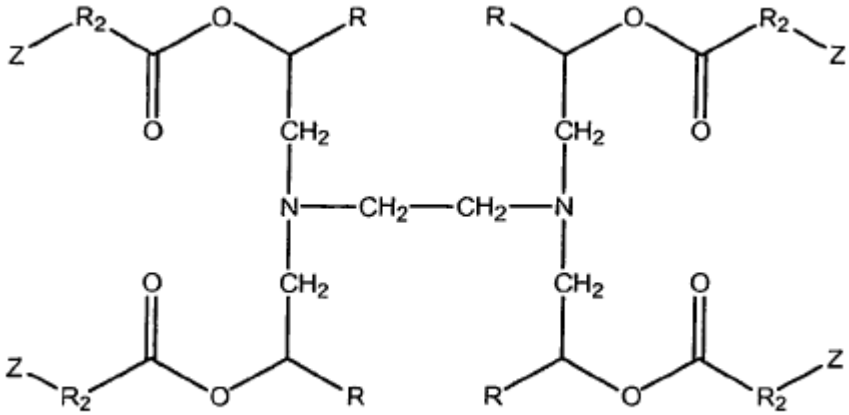


Fórmula C (T-Glu-NHS)



Fórmula D (T-Digly-NHS)

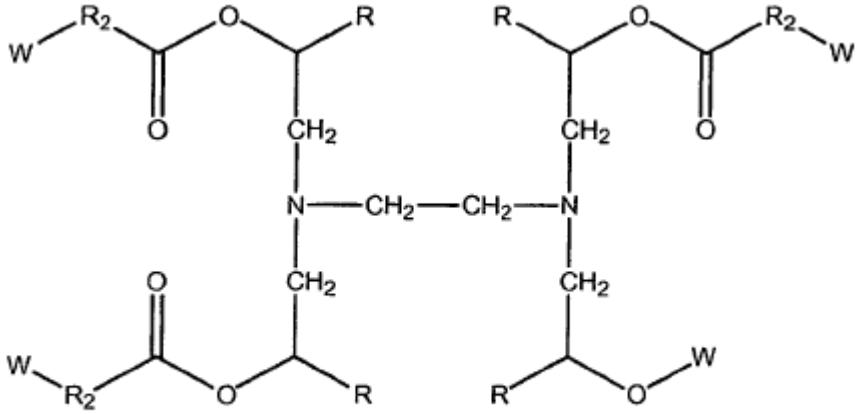
También es posible tener derivatización parcial de la amina terciaria derivada de carboxilo de Fórmula I para obtener un monómero parcialmente derivado con una funcionalidad electrófila de 1, 2 o 3, tal como se muestra en la Fórmula IIa'. Por ejemplo, es posible tener una derivación parcial o completa cuando el grupo extremo electrófilo funcional es derivado a partir de N-hidroxisuccinimida



Fórmula IIa'

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo; R_2 = CH_2OCH_2, $(CH_2)_n$ con n = 1-4, y Z = C(O)O(NHS).

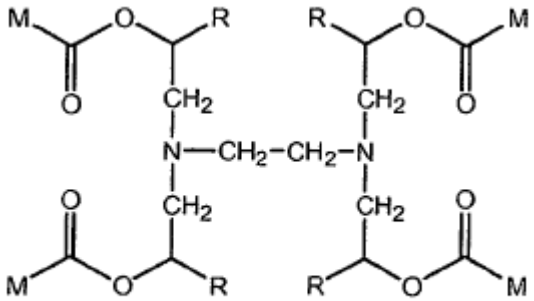
La amina terciaria parcialmente derivada, que tiene tres o menos grupos terminales carboxílicos de fórmula I' puede ser derivada también con electrófilos para producir monómeros de aminas terciarias derivadas, por ejemplo, tal como se muestra mediante la Fórmula II'.



Fórmula II

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otro grupo alquilo, y R_2 = CH_2OCH_2, $(CH_2)_n$ con n = 1-4, y W = C(O)O(NHS).

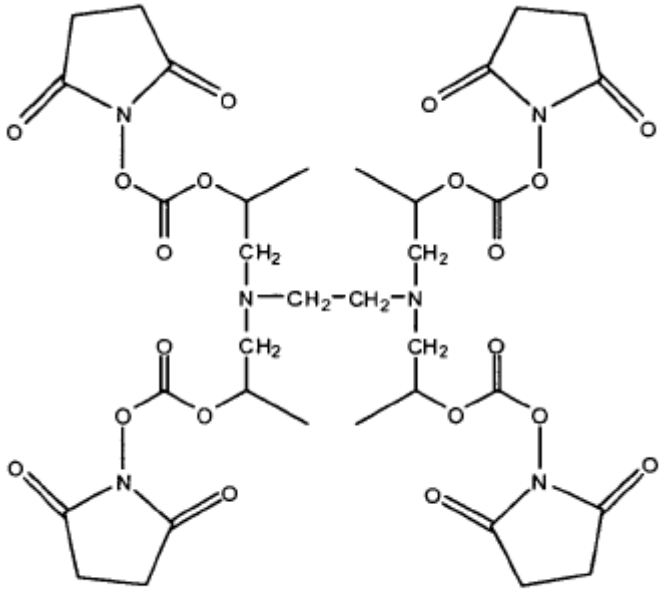
Como alternativa, el monómero de amina terciaria derivada que tiene grupos terminales electrófilos funcionales puede ser representado por la Fórmula III, cuando los grupos terminales electrófilos son NHS. En todavía otra alternativa, el monómero puede incluir enlaces éster y carbonato, donde el número de enlaces carbonato puede ser uno, dos, tres o cuatro, dependiendo del número de grupos terminales carboxílicos en la Fórmula I.



Fórmula III

en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo, y M = O(NHS).

Un ejemplo en el que los grupos hidroxilo del núcleo de amina terciaria están terminados con NHS para formar enlaces de carbonato se muestra a continuación en la Fórmula E (Q-Carbonato-NHS)



Fórmula E (Q-Carbonato-NHS)

El monómero de amina terciaria derivada de NHS puede ser realizado mediante el acoplamiento de un grupo N-hidroxisuccinimida (NHS) a la amina terciaria derivada de carboxilo mediante reacción con carbonato de disuccinimidilo (DSC) en presencia de un catalizador tal como trietilamina o piridina o, como alternativa, mediante condensación del núcleo de diamina terciaria (por ejemplo, TKHPED, TKHEED) con ácido propanoico, 3-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-3-oxo (o fracciones funcionales equivalentes con otros grupos alquilo o alcoxi). Los monómeros de aminas terciarias derivadas que tienen electrófilos derivados de N-hidroxilmaleimida o N-hidroxilglutaramida pueden ser realizados de una manera similar.

La amina terciaria derivada de carboxilo puede ser convertida en un monómero que contiene isocianato por medio de una reordenación de Curtius. Específicamente, la amina terciaria derivada de carboxilo puede ser convertida, en primer lugar, en un cloruro de acilo haciéndola reaccionar con cloruro de tionilo, el cual puede hacerse reaccionar, a continuación, con azidotrimetilsilano para obtener la azida de acilo. A continuación, la azida de acilo se calienta lentamente a aproximadamente 65ºC para convertir la azida de acilo en el monómero de amina terciaria derivada de isocianato.

Un monómero de amina terciaria derivada de aldehído puede ser realizado haciendo reaccionar la amina terciaria derivada de carboxilo en presencia de un agente deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida. Como alternativa, las fracciones electrófilas pueden ser unidas a las diaminas de partida, TKHPED o TKHEED, mediante derivatización del grupo hidroxilo. Por ejemplo, el monómero de amina terciaria derivada de aldehído puede ser obtenido haciendo reaccionar TKHPED con ácido glutaraldehídico (o compuestos relacionados en la serie con diferente número de grupos alquilo) en presencia de un agente deshidratante, tal como una carbodiimida.

Adhesivo o material de sellado resultante

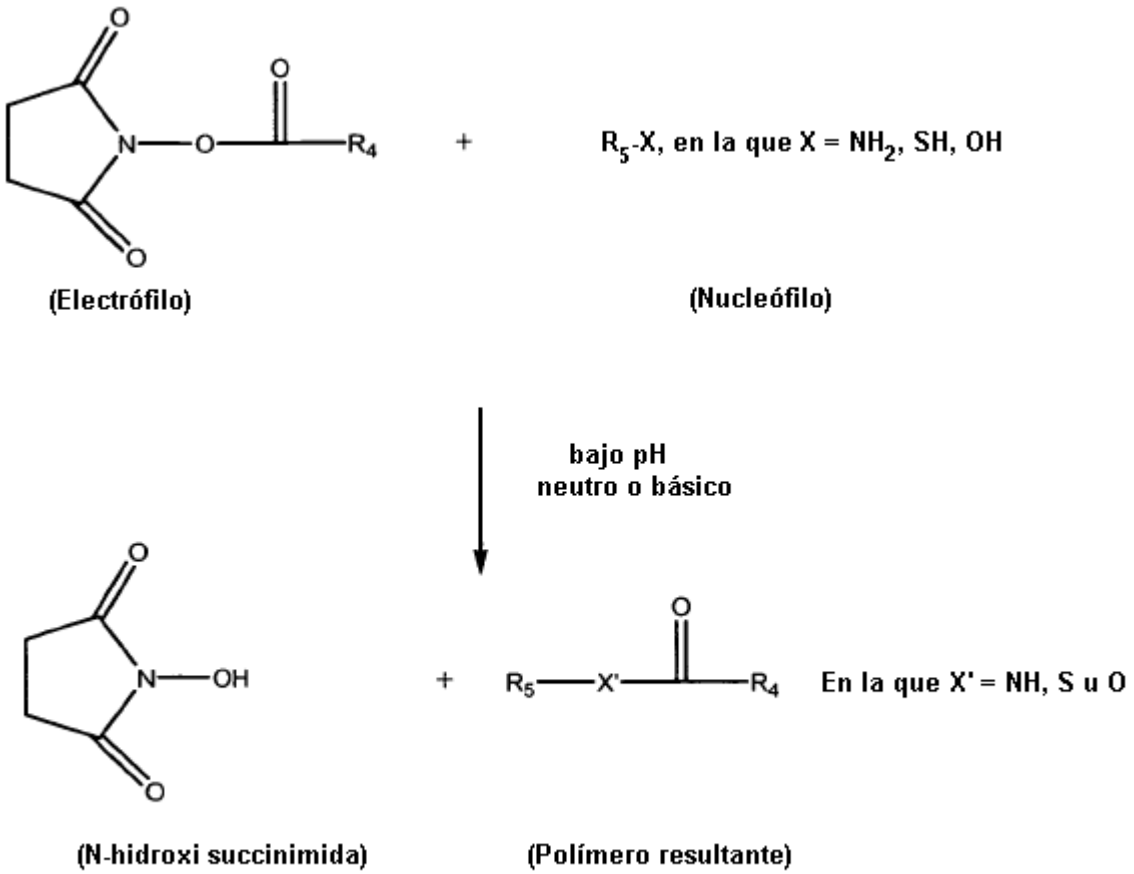
Las fracciones electrófilas descritas en la presente memoria son moléculas reactivas que pueden hacerse reaccionar con cualquier fracción nucleófila, que tienen una funcionalidad de amina o tiol, para formar un adhesivo, material de sellado o composición de polímero resultante. Se ha demostrado que varias combinaciones de los monómeros electrófilos descritos en la presente memoria y varias fracciones nucleófilas reaccionan y forman un polímero reticulado que se adhiere al tejido. El polímero resultante puede estar en diversas formas, tales como un gel estándar o como un revestimiento.

La fracción nucleófila, preferentemente una con una funcionalidad amina, puede ser derivada de una fuente biológica o polisacáridos modificados sintéticamente, donde los grupos amina pueden obtenerse mediante desacetilación. Los ejemplos de fuentes biológicas de la fracción nucleófila incluyen, pero no se limitan a, proteínas tales como albúmina, y épsilon-polilisina, polisacáridos tales como quitosano, ácido hialurónico y glicosaminoglicanos. Adicionalmente, los polisacáridos activados, tales como carboximetilcelulosa amina funcionalizada (CMC), polímeros sintéticos tales como polietilenglicol amina funcionalizado (PEG), polilisina pueden ser usados como la fracción nucleófila. Otras fracciones nucleófilas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, poli (óxido de etileno) imina.

La fracción electrófila descrita en la presente memoria puede hacerse reaccionar con una fracción nucleófila en una

relación de peso equivalente. Peso equivalente, tal como se usa en la presente memoria, se refiere al peso molar dividido por el número total de funcionalidades electrófilas o nucleófilas. El intervalo de la relación de peso equivalente puede ser de aproximadamente 1:10 a 10:1.

Cuando el grupo extremo electrófilo funcional es NHS, la polimerización con una fracción amina nucleófila se produce mediante la formación de un enlace amida, y la generación de N-hidroxisuccinimida (un compuesto N-hidroxi de molécula pequeña) como el subproducto de condensación, tal como se representa generalmente mediante el Esquema de Reacción I.



Esquema de reacción I

en la que R_4 puede ser el residuo de la amina terciaria derivada, por ejemplo, de fórmula Ia, en la que el grupo carboxilo puede ser condensado con N-hidroxisuccinimida, y R_5 puede ser el residuo de una amina o una fracción que contiene tiol.

Si es deseable usar un adhesivo o material de sellado en forma líquida, los componentes de dicho un adhesivo o material de sellado deberían ser solubles en agua o al menos solubles en un disolvente orgánico miscible en agua tal como acetona, alcohol o un carbonato, tal como carbonato de propileno. Por ejemplo, los monómeros electrófilos representados por la Fórmula (Q-Glu-NHS) y la Fórmula C (T-Glu-NHS) son líquidos viscosos a temperatura ambiente, y son aproximadamente el 60% (peso/peso) solubles en carbonato de propileno, tal como se observa en 3 a 5 minutos a temperatura ambiente. Los monómeros de diglicolato representados por la Fórmula B (Q-Digly-NHS) y la Fórmula D (T-Digly-NHS), aunque sólidos pulverulentos a temperatura ambiente, son aproximadamente el 60% (peso/peso) solubles en carbonato de propileno. Preferentemente, el disolvente para la fracción electrófila es carbonato de propileno. Los disolventes adecuados para las fracciones nucleófilas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de propileno y N-metilpirrolidona.

Si es deseable usar un adhesivo o material de sellado en forma líquida, los componentes de dicho un adhesivo o material de sellado deberían ser razonablemente estables en el agua o en el disolvente miscible en agua, al menos durante el tiempo de aplicación. Dependiendo de su estabilidad, los monómeros electrófilos descritos en la presente memoria pueden ser almacenados con o sin un disolvente antes de su uso. Por ejemplo, en el caso en el que se desea su

almacenamiento, el disolvente es preferentemente un disolvente orgánico miscible en agua, tal como carbonato de propileno. Cuando la estabilidad del monómero electrófilo en el disolvente es razonablemente buena, el disolvente y el monómero electrófilo pueden ser mezclados y almacenados. Si la estabilidad del monómero electrófilo en el disolvente es baja y/o el almacenamiento no es deseable, el disolvente y el monómero electrófilo pueden ser mezclados justo unos minutos antes de la aplicación al sitio deseado y, a continuación, se mezclan adicionalmente con un fracción nucleófila que está en una forma libre de disolvente o en el mismo disolvente que el electrófilo. La fracción electrófila puede ser mezclada también directamente con la fracción nucleófila en agua o en disolvente miscible en agua. Por ejemplo, el monómero de diglicolato representado por la Fórmula D es altamente soluble en una solución acuosa, pero no es muy estable en la misma. En este caso, puede ser deseable mezclar el monómero justo minutos antes de su aplicación al sitio deseado, con una fracción nucleófila, tal como albúmina, que ya está mezclada o almacenada en una solución acuosa.

Los monómeros electrófilos preferentes para su uso en una forma de solución acuosa son los monómeros representados por las fórmulas C y D, mientras que los nucleófilos preferentes son albúmina y epsilon polilisina. Por ejemplo, (1) el monómero representado por la Fórmula D con albúmina puede ser usado en una relación de peso equivalente cercana a 1:1, (2) el monómero representado por la Fórmula D con epsilon polilisina puede ser usado en una relación de peso equivalente de 1:2, (3) el monómero representado por la Fórmula C con albúmina puede ser usado en una relación de peso equivalente cercana a 1:1, y (4) el monómero representado por la Fórmula C con epsilon polilisina puede ser usado en una relación de peso equivalente de 1:2.

Puede ser deseable usar los componentes del adhesivo o del material de sellado en forma pulverulenta o sólida, con o sin un sustrato. Por ejemplo, el monómero representado por la Fórmula D es altamente soluble en una solución acuosa y puede ser usado en forma pulverulenta. La fracción nucleófila en el caso en el que los componentes del adhesivo o del material de sellado están en forma pulverulenta o sólida es preferentemente albúmina, epsilon polilisina o PEG-amina. El tiempo de curado de estas fracciones varía entre aproximadamente 1 y 3 minutos en base a la observación visual de la formación de un gel estándar. Además, los componentes del adhesivo o del material de sellado pueden ser usados en una forma pulverulenta o sólida en combinación con una matriz de punto, tejida o no tejida, o sustrato de celulosa oxidada regenerada (ORC), copolímeros de glicolida-lactida o una combinación de los mismos. Los sustratos adecuados para su uso con los componentes del adhesivo o del material de sellado pueden ser absorbibles o no absorbibles.

Los monómeros electrófilos preferentes para su uso en forma pulverulenta o sólida, con o sin un sustrato, son los monómeros representados por las fórmulas B y D, mientras que los nucleófilos preferentes son PEG aminas de 4-brazos y épsilon-polilisina. Por ejemplo, (1) el monómero representado por la Fórmula D con una PEG-amina de 4-brazos puede ser usado en una relación de peso equivalente cercana a 1:1, (2) el monómero representado por la Fórmula D con epsilon polilisina puede ser usado en una relación en peso equivalente de 1:4; (3) el monómero representado por la Fórmula B con PEG-amina de 4-brazos puede ser usado en una relación de peso equivalente cercana a 1:1, y (4) el monómero representado por la Fórmula B con epsilon-polilisina puede ser usado en una relación de peso equivalente de 1:4.

Como alternativa, si es deseable usar los componentes del adhesivo o material de sellado en forma de pasta, la fracción electrófila y una fracción nucleófila soluble en agua pueden ser almacenadas o ser mezcladas antes de su uso con un disolvente miscible en agua en la que sólo la fracción electrófila es soluble. Tras el contacto con agua, preferentemente un fluido fisiológico que está presente en el sitio de aplicación, la fracción nucleófila se solubiliza y es capaz de reaccionar con la fracción electrófila para formar un adhesivo o material de sellado en el sitio de aplicación.

La composición polimérica resultante puede funcionar también como un revestimiento que se aplica a cualquier dispositivo médico, tal como suturas, grapas, injertos vasculares, clip de nudo de sutura, clavos, abrazaderas, tornillos ortopédicos y placas, clips (por ejemplo, para la vena cava). Por ejemplo, el dispositivo médico puede ser revestido con una solución de la fracción nucleófila seguido de un revestimiento con una solución de la fracción electrófila, y las fracciones nucleófilas y electrófilas se dejan reaccionar para formar un polímero reticulado que funciona como un revestimiento sobre el dispositivo. En el caso de una sutura o grapa, puede ser deseable tener un revestimiento que se hincha al entrar en contacto con un fluido fisiológico después de que la sutura o grapas son usadas para cerrar una herida, sellando de esta manera el orificio que se forma debido a una aguja de sutura o grapa. Por lo tanto, puede ser preferente utilizar PEG aminas como la fracción nucleófila, ya que se conoce que los materiales basados en PEG se hinchan con el contacto con agua.

Productos de degradación

Tal como se ha descrito anteriormente, el adhesivo o material de sellado que se forma in situ debería biodegradarse con el tiempo en productos de degradación que son solubles en agua, de manera que los productos de degradación puedan ser eliminados naturalmente bien mediante secreción o bien mediante incorporación en el ciclo bioquímico natural.

Tal como se muestra en el Esquema de Reacción I, en el que el grupo extremo electrófilo funcional es NHS, la polimerización con la fracción nucleófila se produce mediante la formación de un enlace amida, y la generación de un alcohol NHS, que es soluble en agua y sería excretado del cuerpo.

Una vez formado in situ el adhesivo o material de sellado resultante, el polímero puede degradarse con el tiempo mediante hidrólisis o degradación enzimática. Por ejemplo, la degradación de los enlaces éster en el polímero resultante puede generar el núcleo de diamina terciaria, por ejemplo, TKHPED o TKHEED, y el nucleófilo acoplado a una fracción diácida con un enlace amida. Cuando se forma un enlace de uretano a partir de la reacción de una fracción nucleófila y un electrófilo que tiene una NHS carbonato, la degradación del enlace de uretano generará la fracción nucleófila y el núcleo de diamina terciaria. Se espera que la escisión del enlace éster mediante hidrólisis ocurra durante un período que varía desde aproximadamente 1 día a 6 días, mientras que se espera que la degradación de los enlaces de uretano necesite hasta seis meses. Si la fracción nucleófila es albúmina, por ejemplo, la degradación del polímero resultante es a través de degradaciones tanto enzimáticas como hidrolíticas. Se espera que la degradación enzimática del fragmento que contiene albúmina se produzca entre aproximadamente 1 día a 6 meses. Si la fracción nucleófila es épsilon-polilisina o una PEG-amina, por ejemplo, la degradación del polímero resultante es hidrolítica, y se espera que la degradación del fragmento épsilon-polilisina o PEG amina se produzca en el intervalo de aproximadamente 1 día a 6 meses. Todos los productos de degradación resultantes son solubles en agua y se excretarían del cuerpo.

Ejemplo 1: Síntesis de intermedio de amina terciaria derivado de carboxilo de la Fórmula I.

La Fórmula I con R = CH_3 y R_1 = $(CH_2)_3$ se sintetizó tal como se indica a continuación.

A 6,97 g de tetra(2-hidroxipropil)etilendiamina en 75 ml de acetato de etilo seco se añaden 11,3 g de anhídrido glutárico bajo atmósfera inerte. La mezcla se agita bajo nitrógeno durante la noche. Al líquido transparente se añaden 100 ml de acetato de etilo y se lava con 2 x 50 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron para obtener 16,89 g de un líquido viscoso.

Ejemplo 2A. Síntesis de monómero electrófilo de Fórmula A

Se disolvió TKHPED (50 g, 171 mmol) en 500 ml de acetonitrilo seco y se añadió anhídrido glutárico (79 g, 692 mmol). Hubo una ligera exotermia y, a continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron carbonato de disuccinimidilo (185 g, 722 mmol) y piridina (60 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción desarrolló gas y el carbonato de disuccinimidilo se disolvió lentamente. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 1 litro de acetato de etilo. La solución se lavó tres veces con 500 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener 160 g de un sólido pegajoso. Después de la eliminación del disolvente, el producto era un líquido viscoso.

Ejemplo 2B: Síntesis del monómero electrófilo de Fórmula B

Se disolvió TKHPED (40 g, 137 mmol) en 150 ml de DMF y se añadió anhídrido diglicólico (64 g, 552 mmol). Se produjo una ligera exotermia y, a continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron carbonato de disuccinimidilo (148 g, 578 mmol) y piridina (48 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción desarrolló gas y el carbonato de disuccinimidilo se disolvió lentamente. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida a 60ºC y el residuo se disolvió en 1 litro de acetato de etilo. La solución se lavó tres veces con 250 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener 88,5 g de espuma. La espuma se pulverizó en un polvo con un mortero y se embotelló. Tras calentarla, se ablanda y se convierte en líquido en un amplio intervalo de temperaturas entre 45-65ºC.

Ejemplo 2C: Síntesis del monómero electrófilo de Fórmula C

Se disolvieron TKHEED (40 g) y etoxiquina (1 g) en acetonitrilo seco (400 ml) y piridina (60 ml). La solución se purgó con argón y se añadió anhídrido glutárico (80 g). Se observó una ligera exotermia justo después de la adición del anhídrido. A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió carbonato de disuccinimidilo (185 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción desarrolló gas y el carbonato de disuccinimidilo se disolvió lentamente. Cuando se observó una solución homogénea, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (1 l) y la solución se diluyó con diclorometano (1 l). La solución resultante se lavó dos veces con salmuera (500 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 ml) y se añadió acetato de etilo (2 l) lentamente. La mezcla resultante se dejó reposar durante al menos 1 hora y el líquido se decantó. El procedimiento se repitió dos veces y el disolvente del líquido combinado se eliminó bajo presión reducida para obtener un líquido viscoso, pegajoso (45 g).

Ejemplo 2D: Síntesis del monómero electrófilo de Fórmula D

Se suspendieron TKHEED (50 g, 212 mmol) y etoxiquina (2 g) en 300 ml de acetonitrilo seco y 150 ml de piridina con una purga de argón. Se añadió anhídrido diglicólico (100 g, 862 mmol). Se produjo una ligera exotermia y la mezcla se volvió

homogénea. A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió carbonato de disuccinimidilo (225 g, 877 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción desarrolló gas y el carbonato de disuccinimidilo se disolvió lentamente. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo (400 g) se disolvió en 200 ml de acetonitrilo seco. Dos partes de 75 ml de la solución se colocaron en 2 x 250 ml botellas de centrífuga y se añadieron 175 ml de alcohol isopropílico a cada botella. La mezcla se agitó y, a continuación, se centrifugó. El licor se decantó y el residuo de cada botella se recogió en 25 ml de acetonitrilo seco. El procedimiento se repitió dos veces más. Después de tres tratamientos con alcohol isopropílico, el residuo en cada botella se disolvió en 25 ml de acetonitrilo seco y 175 ml de 60:40 acetato de etilo/hexano. La mezcla se agitó y, a continuación, se centrifugó. El licor se decantó y el procedimiento se repitió. El residuo en cada botella se disolvió en acetonitrilo seco y ambas soluciones se transfirieron a un matraz de 3 l. El producto (50 g) se secó a una espuma de color blanquecino bajo presión reducida. El resto del material se procesó de una manera similar para obtener 180 g de producto. La espuma se trituró a un polvo y se transfirió a una botella. Tras calentarla, se ablanda y se convierte en líquido en un amplio intervalo de temperaturas entre 40-55ºC.

Ejemplo 2E: Síntesis del monómero electrófilo de Fórmula E

Se disolvió TKHPED (40 g, 137 mmol) en 250 ml de acetonitrilo seco en un matraz de 2 l con un agitador mecánico. Se añadieron carbonato de disuccinimidilo (211 g, 824 mmol) y trietilamina (157 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con acetonitrilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 800 ml de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con 500 ml de solución de ácido cítrico al 5%, 500 ml de agua y, a continuación, 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, de manera sucesiva, para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener 88 g del monómero electrófilo de Fórmula E, en forma de una espuma. La espuma resultante se pulverizó a un polvo con un mortero y se embotelló.

Ejemplo 3A: Preparación seca y su eficacia aguda en la hemostasia en un modelo de bazo o de hígado

El monómero representado por la Fórmula D y una polietilenglicol-amina (PEG-amina) de cuatro brazos, de peso molecular 4.000, se mezclaron en seco en una proporción cercana a la estequiométrica de 1:1 en sus pesos equivalentes. Se cortaron cuatro cuadrados de 2,54 cm x 2,54 cm de una pieza grande de sustrato compuesta de un sustrato de poliglactina no tejida perforado con un material de celulosa oxidada regenerada, y se usaron como un portador del polvo. Aproximadamente 0,25 g del monómero se mezclaron con 0,89 g de la PEG-amina en un vial y, a continuación, se añadieron aproximadamente 4 g de disolvente HFE 7000 a la mezcla. Esta mezcla fue agitada de manera que los dos sólidos se distribuyeron uniformemente en el líquido volátil. La suspensión resultante se vertió sobre el sustrato no tejido. La proporción de polvo seco con relación al sustrato no tejido se mantuvo a 70 a 30 en peso. El HFE 7000 se dejó evaporar durante 5 minutos bajo condiciones ambientales y, a continuación, el parche seco resultante se almacenó bajo una atmósfera inerte hasta su uso.

El parche seco se aplicó en el lugar de la hemorragia de una incisión sobre un bazo de cerdo con el polvo hacia el tejido. Se aplicó una gasa húmeda con presión suave sobre el parche durante uno a tres minutos, con incrementos de ½ minutos por observación, y se verificó visualmente para la hemostasia. La hemostasia se observó durante un periodo de dos a tres minutos. El polímero reticulado curado se unió al tejido húmedo subyacente y actuó como un material de sellado para detener la hemorragia. Se repitió la misma metodología con una incisión circular de una lesión del tamaño de una moneda con un punzón de biopsia en un hígado de porcino. Una vez más, la hemostasia se realizó en dos a tres minutos.

Ejemplo 3B: Eficacia de un parche de material de sellado sobre el tejido GI porcino usando un modelo ex vivo según se mide mediante presión de ruptura

El parche descrito anteriormente en el Ejemplo 3A se usó para medir la adhesión en húmedo y el ensayo de rotura. La configuración del ensayo incluía una sección GI de intestino porcino montada en un soporte, en la que los dos extremos abiertos se conectaron mediante un tubo a un manómetro y una bomba de aire de jeringa en serie. Se realizó una incisión de 1 cm en la sección GI con un cierre de sutura única en el centro de la incisión. El parche con polvo se colocó sobre la incisión de 1 cm (con la sutura en el centro) sobre la sección GI y, a continuación, se aplicó una gasa húmeda sobre el parche hasta que el polímero resultante se curó. Después de 3 minutos, una vez completado el curado, el parche se unió al tejido GI cubriendo el defecto. La sección GI con el parche fue sumergida en agua DI y la bomba de aire de jeringa se inició para inflar la sección GI. La observación de las burbujas desde la construcción unida marcó el punto de fallo y la presión se registró como la "presión de rotura" en mm de mercurio.

La línea base de presión de rotura sin ningún defecto en el tejido GI porcino, fue de aproximadamente 100 mm Hg. La presión de rotura observada para un defecto de una incisión de 1 cm con una sutura de bucle único sin el uso del parche era de sólo 1-2 mm Hg. Cuando el parche se aplicó sobre la incisión suturada, las presiones de rotura observadas

estaban en el intervalo de 10 a 90 mm Hg. Típicamente, una presión de rotura típica de 25 mm Hg o mayor se consideró un nivel de unión aceptable entre material de sellado y el tejido.

Se registraron también las presiones de rotura usando varios parches realizados con el monómero representado por la Fórmula D con diversos nucleófilos, en una relación de 70 a 30 en peso de polvo seco a la matriz. Las presiones de rotura observadas fueron de 41 mm Hg con albúmina; 68 mm Hg con PEG-amina y 41 mm Hg con epsilon polilisina.

Ejemplo 3C: Solución acuosa basada en un material de sellado de dos componentes para la unión a un tejido

Se añadieron 0,63 g de 40% p/p de albúmina en solución salina tamponada con fosfato en una jeringa Norma-JECT de 1 ml y se dejaron a un lado. En una jeringa Norma-JECT de 1 ml, separada, se retiró el émbolo y se añadieron al barril 0,11 g de monómero pulverizado representado por polvo de Fórmula D. El émbolo se sustituyó y la jeringa que contenía monómero fue unida a la jeringa que contenía albúmina mediante un adaptador Luer hembra a hembra. Los émbolos de las jeringas se extrajeron e introdujeron 20 veces (en 30 segundos) para mezclar los materiales. La jeringa que contenía los componentes mezclados se encontraba ahora en un barril y los contenidos se extrajeron sobre un intestino o pericardio porcino recién recogido. Se extendió una tira de malla de polipropileno sobre los componentes mezclados y se dejó reposar para curar durante otros 6 minutos. El pelado en T se midió usando un dispositivo Instron, en el que el polímero resultante y la malla se pelaron del tejido subyacente en un ángulo de 90º a una velocidad de tracción constante de 20 cm por minuto

Específicamente, el pelado en T medido en el pericardio porcino era 0,58 ± 0,06 N/cm (N = 4; modo de fallo = cohesivo) para un polímero resultante preparado a partir de una mezcla no estéril del monómero representado por la Fórmula D disuelto directamente en una solución al 40% de albúmina en PBS para obtener un % de sólidos total del 48% (la relación en peso equivalente de Fórmula D a albúmina era 1:1), y 0,70 ± 0,15 N/cm (N = 5; modo de fallo = cohesivo) para las muestras estériles de la mezcla irradiada a 25 kGy. Los datos para el pelado en T de intestino porcino eran 0,51 ± 0,03 N/cm (N = 5, modo de fallo = cohesivo) y 0,52 ± 0,05 N/cm (N = 5 modo de fallo = cohesivo) para no estéril y estéril, respectivamente.

El pelado en T medido en el pericardio porcino era de 0,79 ± 0,07 N/cm (N = 5; modo de fallo = mezcla de cohesivo y adhesivo) para un polímero resultante preparado a partir de una mezcla del monómero representado mediante la Fórmula C en una solución al 40% se mezcló con la solución al 40% de albúmina en PBS a pH 7,3 a un % de sólidos del 40% (relación en peso equivalente de Fórmula D a albúmina era de 1,3: 1), y su pelado en T del intestino porcino era de 0,58 ± 0,03 N/cm (N = 5; modo de fallo = mezcla de cohesivo y adhesivo).

El pelado en T medido en el pericardio porcino era de 0,52 ± 0,01 N/cm (N = 5; modo de fallo = mezcla de cohesivo) para un polímero resultante preparado a partir de la mezcla estéril del monómero representado por la Fórmula C en una solución al 40 % mezclada con la solución al 40% de epsilon polilisina en ácido clorhídrico, donde su pH se ajustó a 7,3 y la cual tenía un % de sólidos del 40% (la relación en peso equivalente de Fórmula C a epsilon polilisina era de 1:2,4), y su pelado en T en Intestino porcino era de 0,50 ± 0,02 N/cm (N = 5; modo de fallo = mezclado de cohesivo y adhesivo).

Ejemplo 3D: Pasta basada en un material de sellado de dos componentes para unir a un tejido

Una solución al 40% (peso/peso) del monómero de la Fórmula B en carbonato de polipropileno se mezcló con un polvo seco de albúmina bovina en una proporción de sólidos de Fórmula B a albúmina de aproximadamente 30 a 70 (peso/peso) para formar una pasta. A continuación, la pasta se aplicó sobre una incisión de 1 cm realizada sobre la sección IG de intestino porcino con un cierre de una sola sutura en el centro de la incisión. Se aplicó una gasa húmeda sobre el lugar durante 3 minutos, y el ensayo de rotura se realizó bajo el agua. Se determinó que la presión de rotura era de 37 mm Hg (intervalo de 29 a 58 mm Hg).

Ejemplo 3E: Un recubrimiento hinchable para suturas y grapas para la prevención o reducción de fugas

Se prepararon dos polímeros reticulados diferentes usando PEG-amina de cuatro brazos de peso molecular 4k como la fracción nucleófila y el monómero representado por (i) la Fórmula A (Q-Glu-NHS) y (ii) la Fórmula E (Q -carbonato-NHS). Específicamente, se preparó una solución al 20% en peso del monómero electrófilo en 1-metil-2-pirrolidona (NMP), y se preparó también una solución al 30% en peso de PEG-amina en NMP.

La sutura monofilamento de polipropileno de tamaño 5-0 se trató en una cámara de plasma para mejorar sus características de humectación para el recubrimiento. A continuación, la sutura se sumergió en la solución PEG-amina seguido por un secado en un horno accionado por aire a 80ºC durante aproximadamente 20 minutos. Posteriormente, la sutura se sumergió en la solución electrófila (i) y se secó de nuevo a 80ºC durante aproximadamente 20 minutos para formar una capa de polímero reticulado. El procedimiento se repitió de una manera secuencial para obtener cinco capas de polímero reticulado, y una capa final más externa de la fracción nucleófila de PEG-amina. El revestimiento resultante era de aproximadamente el 10% del diámetro de la sutura no revestida. Se observó el hinchado del revestimiento bajo el microscopio óptico un minuto o dos después del contacto con agua. Se observó que el diámetro después del hinchado

era de aproximadamente el 100% del diámetro de las suturas no revestidas.

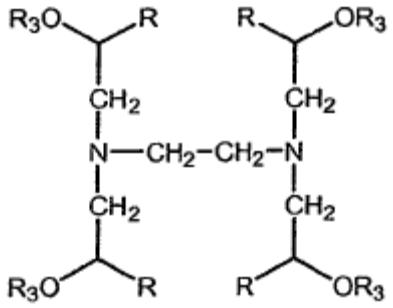
La sutura revestida usando la solución electrófila (i) se realizó en un tubo de injerto de ePTFE que se conectó en serie a un manómetro y una bomba de jeringa rellena con solución salina, bajo condiciones secas. A continuación, el injerto se llenó con solución salina, inflando lentamente aumentando la presión en el injerto con la bomba de jeringa. Se determinó la presión de fuga a través del orificio de sutura. La sutura revestida mostró una mayor presión en el punto en el que se observó una fuga en comparación con una sutura no revestida.

Las grapas de titanio usadas con grapadoras lineales y circulares se revistieron usando la solución electrófila (ii) y el mismo procedimiento para revestir las suturas, indicado anteriormente. Las grapas revestidas se secaron colgando las grapas de una sutura suspendida atada en un soporte. El hinchado del revestimiento se observó bajo un microscopio tras el contacto con agua. El revestimiento estaba presente en la grapa después de ser disparada desde una grapadora, donde rozó contra el yunque de metal en el procedimiento de disparo.

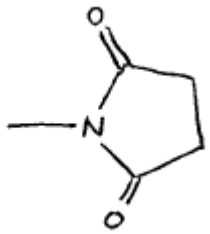
Una sección de intestino de 10 cm de intestino porcino (GI) se pasó a través de una plataforma de grapadora y se grapó un lado del GI. El GI se fijó a una plantilla de ensayo con cinta umbilical. La plantilla se conectó a una bomba de aire y un transductor de presión antes de sumergirla bajo el agua. La bomba se puso en marcha y se registró la presión de escape como la presión en la primera observación de fuga de aire bajo el agua, a través del orificio de la grapa. La presión de fuga media para una grapa Echelon™ 60 no revestida era de 43 mm Hg (con N = 5, y la desviación estándar = 9 mm Hg), mientras que la grapa revestida realizada a partir de la solución electrófila (ii) y la fracción nucleófila de PEG-amina mostró una presión de fuga de 72 mm Hg (con N = 5 y la desviación estándar = 13 mm Hg).

REIVINDICACIONES

1. Un monómero de amina terciaria derivada representado por la fórmula siguiente:



en la que R = CH_3, H, CH_3CH_2 u otros grupos alquilo; y R_3 = C(O)OX, $C(O)CH_2OCH_2Y$, $C(O)(CH_2)_nY$ o sus combinaciones, en las que X = NHS, n = 1-4 e Y = C(O)O(NHS), en la que NHS es un radical de N-hidroxisuccinimida representado por $(CH_2)_2(CO_2)N$- o



2. Un sistema adhesivo o material de sellado que comprende:

(a) uno o más monómeros de aminas terciarias derivadas según la reivindicación 1; y

(b) una o más fracciones nucleófilas que tienen funcionalidad amina o tiol.

3. Adhesivo según la reivindicación 2, en el que los componentes (a) y (b) se mantienen por separado antes de su uso en una aplicación médica.

4. Adhesivo según la reivindicación 2, en el que los componentes (a) y (b) están mezclados.

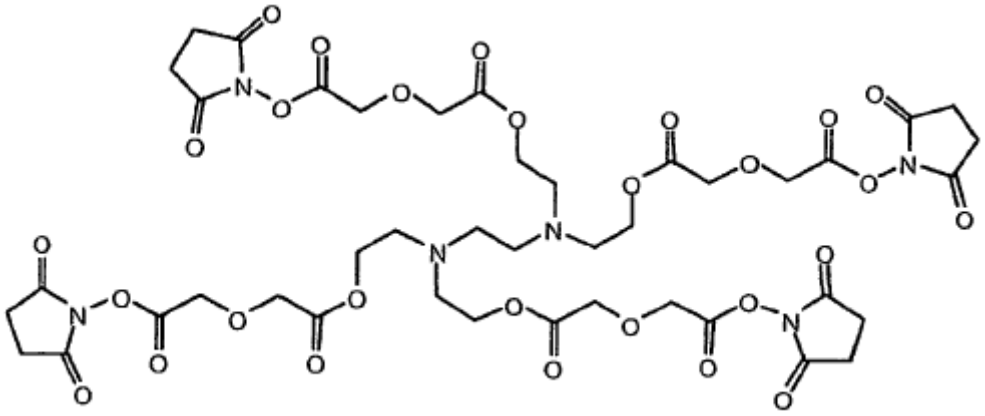
5. Adhesivo según la reivindicación 2, en el que los componentes (a) y (b) se mezclan antes de su uso en una aplicación médica.

6. Un adhesivo, material de sellado o polímero que es el producto de reacción de uno o más monómeros de aminas terciarias derivadas según la reivindicación 1; y una o más fracciones nucleófilas que tienen funcionalidad amina o tiol.

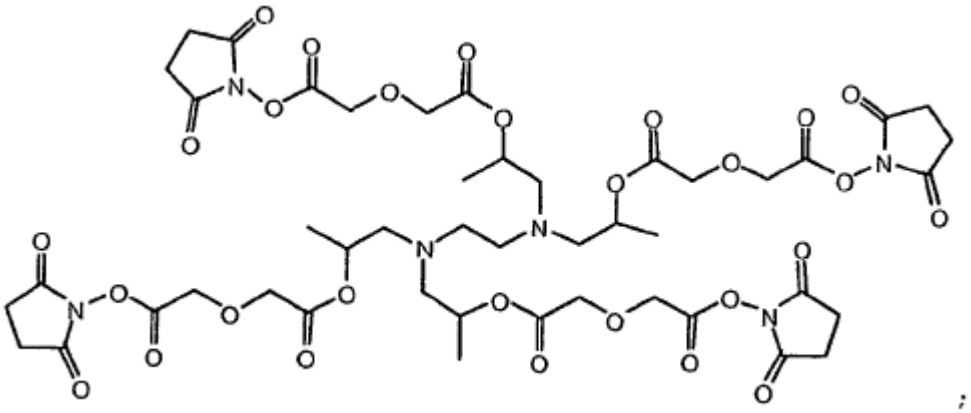
7. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 2, que comprende además un sustrato absorbible o no absorbible; y

(a) una mezcla seca de

i. uno o más monómeros seleccionados de entre el grupo que consiste en



y

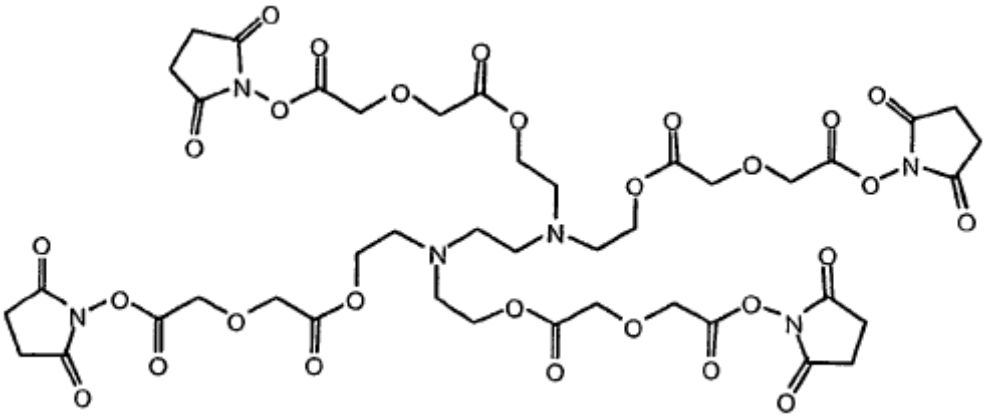


y

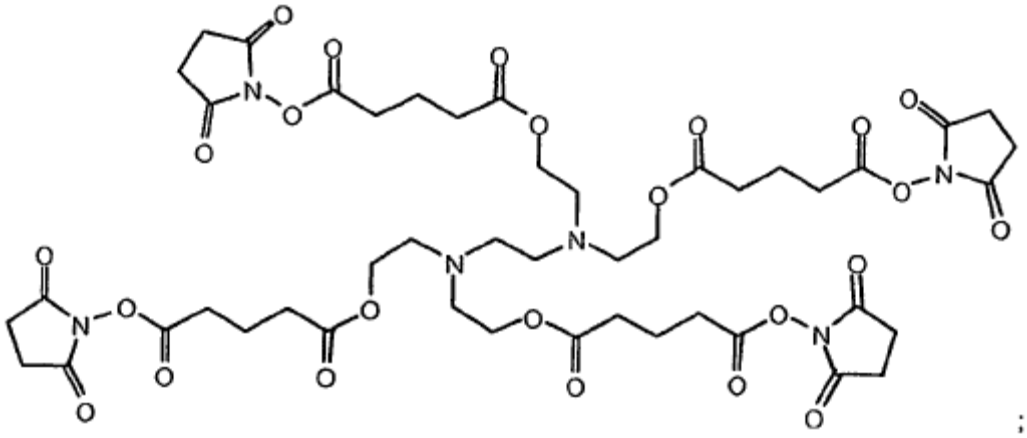
ii. una fracción nucleófila soluble en agua que tiene grupos funcionales amina en el sustrato.

8. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 7, en el que la fracción nucleófila es épsilon-polilisina, polilisina o una PEG-amina.

9. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 2, que comprende además un dispositivo de suministro que tiene al menos una primera cámara y una segunda cámara; en el que el al menos un monómero seleccionado de entre los siguientes está en la primera cámara



y



;

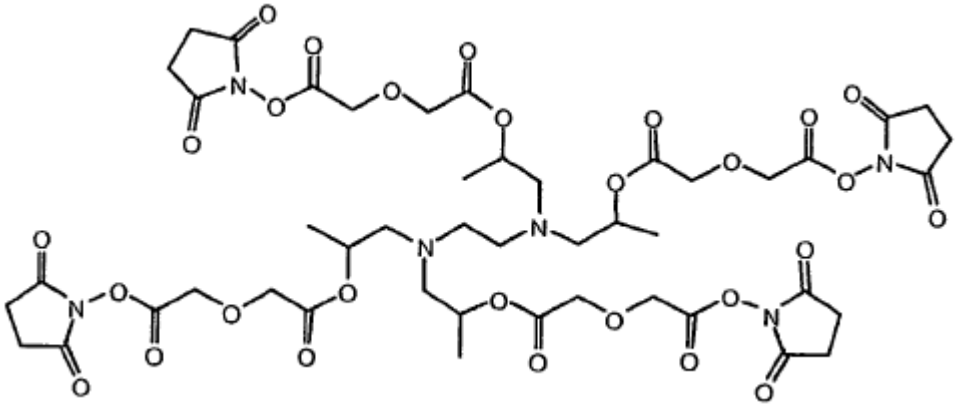
y

una fracción nucleófila soluble en agua que tiene grupos funcionales amina está en la segunda cámara.

10. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 9, en el que la fracción nucleófila es albúmina o épsilon-polilisina.

11. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 10, en el que la fracción nucleófila está en una solución acuosa en la segunda cámara.

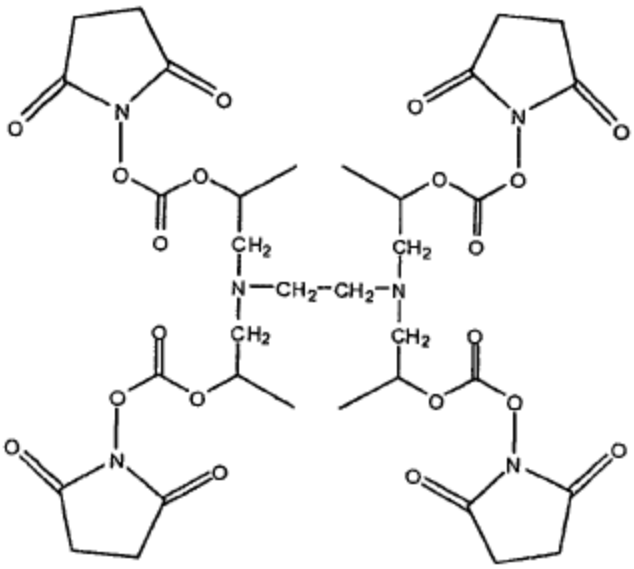
12. Sistema adhesivo o material de sellado según la reivindicación 2, en la forma de una pasta y que comprende un monómero representado por la fórmula siguiente



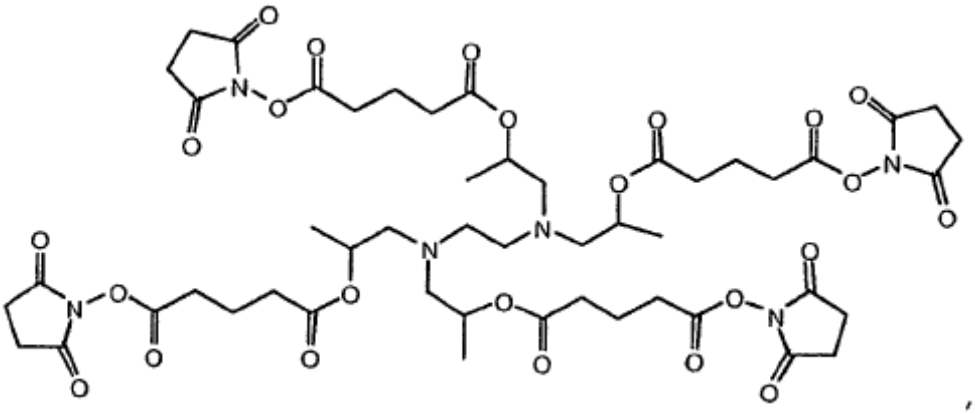
y albúmina.

13. Dispositivo médico que comprende una sutura, grapa, injerto vascular, clip de nudo de sutura, clavo, pinza, tornillo ortopédico, placa o clip, y el polímero según la reivindicación 6 revestido sobre el mismo.

14. Dispositivo médico según la reivindicación 13, en el que el polímero es el producto de reacción de



o



y una PEG amina.