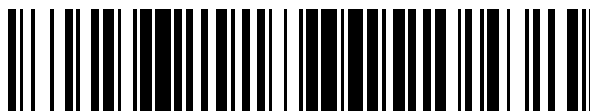


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 990**

51 Int. Cl.:

C08G 18/10 (2006.01)

C08G 18/42 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

C08G 18/77 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009** **E 09775057 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2358780**

54 Título: **Macrómero terminado en isocianato y formulación del mismo para su uso como sellador o adhesivo interno**

30 Prioridad:

19.12.2008 US 339142

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

27.01.2014

73 Titular/es:

ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US

72 Inventor/es:

KHARTI, CHETAN ANIRUDH;
FITZ, BENJAMIN D. y
ZAVATSKY, JOSEPH

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 439 990 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Macrómero terminado en isocianato y formulación del mismo para su uso como sellador o adhesivo interno
Campo de la invención

En el presente documento se describen macrómeros novedosos de poliisocianato o mezclas de los mismos y su uso para formar un sellador o adhesivo interno para uso quirúrgico en especialidades quirúrgicas tales como: cirugía cardiovascular, vascular periférica, cardiorácica, ginecológica, neurocirugía y cirugía abdominal general. Más concretamente, los macrómeros o mezcla de los mismos o una formulación de los mismos se polimerizan en el cuerpo humano hasta formar un gel elástico que es biocompatible y se degrada en productos biocompatibles y no tóxicos. Además, los productos de degradación son hidrosolubles, lo que permite la eliminación de los productos de degradación del cuerpo humano como productos de desecho.

Antecedentes de la invención

En general, los requisitos clave de un adhesivo tisular son:

- (1) El sellador/adhesivo quirúrgico debe tener fuerza cohesiva o adhesiva suficiente para unir o sellar el sitio de reparación de los tejidos.
- (2) Ningún proceso exotérmico implicado en el curado del adhesivo debe dañar el tejido circundante;
- (3) El adhesivo no debe provocar ninguna respuesta tóxica por parte del tejido sano circundante y debe facilitar el recrecimiento de nuevo tejido cuando sea posible;
- (4) El adhesivo no debe liberar productos de degradación nocivos;
- (5) El adhesivo debe degradarse, y mientras lo hace, debe ser reemplazado por nuevo tejido con formación de cicatrices mínima, y
- (6) Los productos de biodegradación no deben acumularse en el cuerpo, sino que deben ser eliminados de forma natural, ya sea por excreción o por incorporación dentro del ciclo bioquímico natural.

Es bien sabido en la técnica que pueden utilizarse compuestos de poliisocianato y diisocianato para formar espumas y adhesivos poliméricos. Sin embargo, muchos de los monómeros de poliisocianato y diisocianato disponibles en el mercado son moléculas pequeñas que presentan riesgo de toxicidad y sensibilización y que polimerizan hasta formar productos que tienen productos de degradación tóxicos, por ejemplo, aminas aromáticas. Como tal, las composiciones que contienen poliisocianatos y diisocianato de molécula pequeña disponibles en el mercado no son adecuadas para su uso en el interior del cuerpo humano.

En la Patente de EE.UU. N° 4.829.099 se describen monómeros de poliisocianato metabólicamente aceptables. Más concretamente, esta referencia describe un monómero terminado en isocianato de benzoilo aromático, que tiene residuos de ácido glicólico y residuos de polietilenglicol, en la fórmula "I, preferente". Esta referencia indica que el polímero resultante se degradará, en última instancia, a productos metabólicamente aceptables, incluidos ácido p-aminobenzoico, polietilenglicol y ácido glicólico. Aunque el polímero resultante, en principio, podría degradarse a los compuestos mencionados anteriormente, se cree que sólo los residuos de ácido glicólico se hidrolizan *in vivo*, lo que da como resultado una mezcla de fragmentos hidrosolubles y no hidrosolubles. El cuerpo excreta de forma natural los fragmentos hidrosolubles. Sin embargo, los fragmentos no hidrosolubles no se eliminan de forma natural, lo que da como resultado una acumulación no deseada en el cuerpo de los fragmentos no hidrosolubles.

En la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2007/0276121 A1 se describen macrómeros o una mezcla de los mismos, que comprenden restos terminales de isocianato de benzoilo y al menos dos residuos de un polímero hidrosoluble que tiene uno o más enlaces hidrolizables que pueden biodegradarse *in vivo*.

En la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2006/0188547 A1 se describe una clase de aminas, isocianatos y poliuretanos, poliamidas y poliesteruretanos bioabsorbibles polimerizados a partir de los mismos. Además se describen medios para fijar restos tales como ácido glicólico, ácido láctico, p-dioxanona, y ϵ -caprolactona con aminoácido fenólico, para formar una nueva entidad química.

En la patente de EE.UU. N° 6.210.441 se describen copolímeros de bloque de poliéster-uretano-urea preparados a partir de diisocianatos de molécula pequeña disponibles en el mercado, es decir, diisocianato de tolieno (TDI), diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI) y diisocianato de hexametileno (HMDI). Sin embargo, estos copolímeros no resultan adecuados para su uso como adhesivo o sellador quirúrgico, puesto que los copolímeros ya están polimerizados, es decir, ya están curados, y no posibilitan la manipulación y el realineamiento. Por otra parte, se cree que tales copolímeros no imitan el rendimiento mecánico del tejido intacto. Además, en algunos casos, presentan el potencial de contener, del proceso de fabricación, o generar a través de la degradación, especies de bajo peso molecular tales como diaminas aromáticas.

Por lo tanto, resulta deseable disponer de una formulación de sellador o adhesivo interno basado en monómeros que polimericen *in vivo* para formar un sellador o adhesivo interno, con el fin de posibilitar la manipulación y el realineamiento. Concretamente, resulta deseable que la formulación de sellador o adhesivo llene espacios y cavidades internas, penetre en y se adapte a los intersticios y poros del tejido, antes del curado o endurecimiento.

Además, resulta deseable disponer de una formulación de sellador o adhesivo interno basado en monómeros que polimericen *in vivo*, en la que el monómero, su formulación y el polímero resultante sean biocompatibles. El polímero resultante debe ser también biodegradable. Los productos de degradación del polímero resultante deben ser también biocompatibles e hidrosolubles, de manera que los productos de degradación se eliminen completamente del cuerpo humano como productos de desecho.

Resumen de la invención

En el presente documento se describen macrómeros novedosos o una mezcla de los mismos, que comprenden múltiples restos terminales de isocianatofeniléter y múltiples restos de isocianatofeniléter que se han hecho reaccionar con los grupos hidroxilo de un compuesto absorbible, tales como ésteres de poli(etilenglicol), que forman un enlace uretano, y un espaciador de poli(oxialquilenos) entre los restos de isocianatofeniléter reaccionados y no reaccionados.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Todas las patentes y publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia.

"Biocompatible", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material que, una vez implantado, no interfiere significativamente con la cicatrización y/o la regeneración del tejido, y no causa ninguna alteración metabólica significativa.

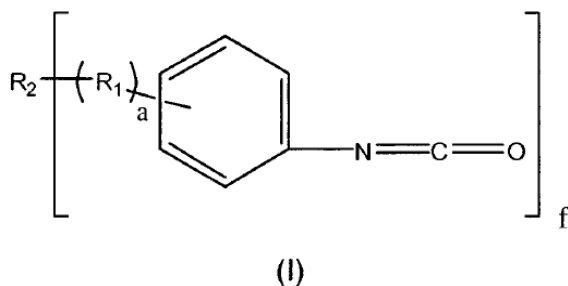
"Biodegradable" y "bioabsorbible", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un material que se descompone espontáneamente y/o que es descompuesto por el cuerpo de un mamífero, que se consume o elimina de manera que no interfiere significativamente con la cicatrización y/o la regeneración del tejido, y sin causar ninguna alteración metabólica significativa.

"Polímero hidrosoluble", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polímero que se disuelve en agua, formando soluciones transparentes en condiciones ambientales (por ejemplo, la temperatura corporal).

"Poliisocianato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto con dos o más grupos isocianato.

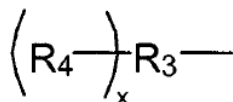
Descripción detallada de la invención

La composición de la invención descrita en la presente solicitud es un macrómero de poliisocianato biocompatible, que termina con grupos isocianatofeniléter y que tiene la fórmula estructural I:



en la que R₁ es un residuo orgánico que contiene un enlace éter al resto aromático y un enlace uretano que se fija a R₂, mientras que a representa las unidades de repetición de R₁ y oscila entre 1 y 5. La sustitución de R₁ con respecto al residuo de NCO puede ser en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, o combinaciones de las mismas. El valor de f representa el número de residuos de isocianato unidos al grupo hidroxilo en R₂ en el macrómero. En la que R₂ se representa como

5



10



15 En la que R_3 es un residuo lineal o ramificado de un polímero hidrosoluble que forma enlaces éster a R_4 y enlaces uretano a R_1 ; y R_4 es un residuo orgánico lineal o ramificado que tiene dos o más grupos terminales carboxilato, mientras que x representa el número de R_4 y oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6.

20 La presencia del grupo éter, un grupo donador de electrones en el resto aromático, hace que el grupo isocianato reaccione lentamente con el agua hasta formar una amina. La amina formada en este macrómero es muy reactiva y reacciona inmediatamente con el grupo isocianato de otro macrómero, construyendo así un polímero de alto peso molecular útil como sellador de tejido funcional incluso a partir de un macrómero lineal ($f = 2$).

25 Como se ha descrito anteriormente, una formulación de sellador o adhesivo interno basado en monómeros que polimerizan *in vivo* para formar un sellador o adhesivo interno, debe humedecer el tejido al que se aplica, penetrar en y adaptarse a los intersticios y poros del tejido, antes del curado o endurecimiento. Además, el monómero, su formulación y el polímero resultante deben ser biocompatibles.

30 El monómero y su formulación que se describen en el presente documento son adecuados para aplicaciones internas, ya que ni el monómero, su formulación ni el polímero resultante se metabolizan en el cuerpo humano para formar productos tóxicos.

35 Además, el monómero y su formulación polimerizan hasta formar un polímero biocompatible tras el contacto con el agua o los fluidos corporales. A continuación, el polímero biocompatible se degrada *in vivo* hasta formar productos de degradación que son a la vez biocompatibles e hidrosolubles, que a continuación son eliminados del cuerpo humano como productos de desecho.

40 El monómero y su formulación tienen múltiples aplicaciones médicas y pueden utilizarse en muchos tipos de cirugía, incluidas, pero no limitadas a, cirugía cardiovascular, vascular periférica, cardiorácica, ginecológica, neurocirugía y cirugía abdominal general.

45 Por ejemplo, el monómero y su formulación pueden utilizarse como adhesivo quirúrgico interno en procedimientos ortopédicos tales como la reparación del ligamento cruzado anterior, la reparación de desgarró de menisco (o como un hidrogel para la sustitución del menisco), la reconstrucción de la cápsula posterior, la reparación del manguito rotador, y como adhesivo óseo. También podrían utilizarse como adhesivo para la reducción del volumen pulmonar, la fijación de parches, la reparación de tejido subcutáneo y la disección aórtica. En concreto, pueden utilizarse como adhesivo estomacal para reducir el volumen de estómago, y como adhesivo para la fijación de mallas en la reparación de hernia, la fijación de drenajes, la fijación de válvulas, la fijación de películas para prevenir las adherencias, la fijación de tejido a tejido (por ejemplo, de armazón de tejido biológico o sintético a tejido, de tejido de bioingeniería a tejido), de tejido a dispositivo (por ejemplo, malla, clip, película) y de dispositivo a dispositivo.

50 En segundo lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse para la reparación de tejido subcutáneo y la prevención de seromas en procedimientos tales como la mastectomía, mamoplastia reconstructiva y de aumento, liposucción y abdominoplastia estética o reconstructiva, estiramiento facial, cesárea, histerectomía en pacientes obesos, ortopedia en la zona del muslo, reparación de hernia incisional, extirpación de lipoma, lesiones traumáticas, tratamiento de fístula, fijación del injerto y reparación de nervios.

60 En tercer lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse como sellador para fijar y sellar productos de parches de duramadre, conducto biliar, fugas biliares en el lecho hepático, fugas de vesícula, injerto de hueso, vendaje de injertos por quemaduras y vendaje oclusivo de fluidos. Como sellador, pueden utilizarse para recubrir un tejido, un dispositivo y una interfaz tejido-dispositivo y pueden utilizarse como sellador para duramadre-cráneo, sellador para duramadre-columna vertebral, sellador para la vasculatura periférica/cardíaca, sellador gastrointestinal (por ejemplo, esófago, intestino, hígado, páncreas, estómago y úlcera gástrica), sellador pulmonar, sellador de órganos blandos (por ejemplo, hígado, bazo, páncreas), sustituto de cera para hueso, sellador para tumores, combinación de grapa/pegamento, combinación de sellador/hemostáticos, sellador uretral. Pueden utilizarse en

procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, derivación gástrica, resección de órganos parenquimatosos, traqueotomía, diverticulosis por colitis ulcerosa, prostatectomía radical, reconstrucción de los senos paranasales, esternotomía, coledocoduodenostomía y sellado del lecho de la vesícula biliar (hígado) y colecistectomía.

En cuarto lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse como agente de relleno o como agente de volumen periuretral en procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, la eliminación de espacio muerto en cirugías reconstructivas y cosméticas (por ejemplo, plástica/cosmética/reconstructiva, defecto facial/de la cara o relleno de huecos), incontinencia urinaria y otros procedimientos ginecológicos, fisura/fístula anal, inyección por catéter en el miocardio para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, aumento nuclear, obliteración de quiste/fístula pancreática/hepática y fístula esofágica pediátrica.

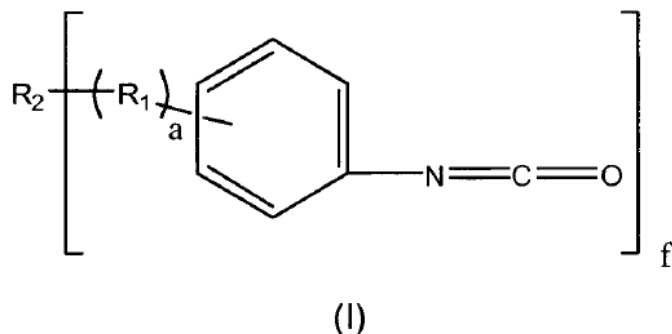
En quinto lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse como matriz para la ingeniería de tejidos (por ejemplo, armazones tisulares, matriz de transporte para células, matriz de transporte para agentes de braquiterapia (terapia de radiación), matriz de transporte para factores de crecimiento, matriz de inyección para formación *in situ* de armazón de celda vacía, matriz de inyección para armazón para el transporte de células madre, lisado celular u otros productos biológicos, bioactivos, farmacéuticos y neutraceuticos, matriz de localización para quimioterapia y matriz de localización para agente de contraste.

En sexto lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse como una barrera de prevención de la adhesión en procedimientos tales como cirugía cardíaca, toracotomía, cirugía general, cirugías ginecológicas y obstétricas, cirugías ortopédicas y de columna vertebral (por ejemplo, disco artificial).

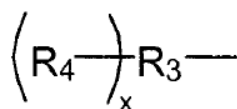
En séptimo lugar, el monómero y su formulación pueden utilizarse como material de oclusión para embolización (por ejemplo, fístula gastrointestinal, aneurisma cerebral oclusivo cerebral/vascular, oclusión tubárica y oclusión de vena varicosa).

Macrómero

La composición descrita en el presente documento es un macrómero de poliisocianato biocompatible, que termina con grupos isocianatofeniléter y que tiene la fórmula estructural I:



en la que R₁ es un residuo orgánico que contiene un enlace uretano que está fijado a R₂, en la que R₂ se representa como



R₂

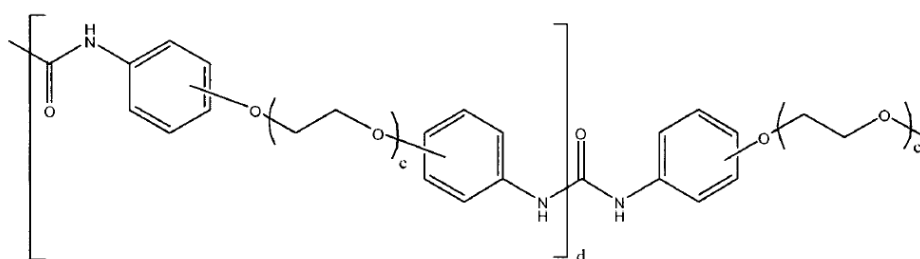
en la que R₃ es un residuo lineal o ramificado de un polímero hidrosoluble que forma enlaces éster a R₄ y enlaces uretano a R₁; y R₄ es un residuo orgánico lineal o ramificado que tiene dos o más grupos terminales carboxilato, mientras que x representa el número de R₄ y oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6.

La sustitución de R₁ con respecto al residuo de NCO puede ser en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, o combinaciones de las mismas. El valor de f representa el número de residuos de isocianato unidos al grupo hidroxilo

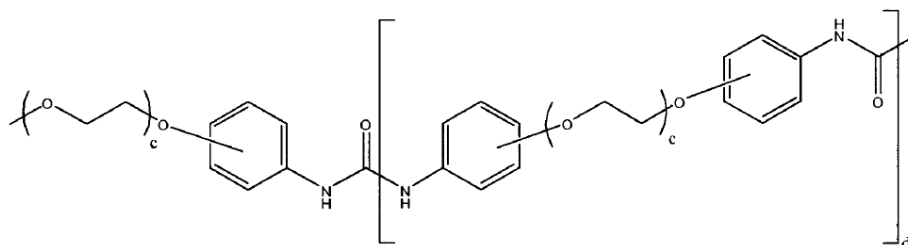
en R_2 en el macrómero. Cuando $f = 2$, la fórmula I representa un macrómero lineal, con dos grupos terminales isocianato. Cuando f es superior a 2, la fórmula I representa un macrómero ramificado, con más de dos grupos terminales isocianato, mientras que a representa las unidades de repetición de R_1 y oscila entre 1 y 5.

La ausencia del grupo aceptor de electrones (por ejemplo, $C=O$) en la fórmula I ($f = 2$) permite que los macrómeros lineales se curen fácilmente hasta formar un pegamento sintético tras la exposición a humedades a diferencia de los macrómeros de diisocianato funcionalizados con benzoilo descritos en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2007/0276121 A1 en la que resulta deseable el macrómero ramificado ($f > 2$) para obtener un polímero de alto peso molecular elástico curado. Por lo tanto, el aumento de la reactividad presentada por tener la presencia del enlace éter presente en el macrómero en la presente invención elimina la necesidad de tener el macrómero ramificado como se contempla en la solicitud '121. Las ventajas de tener el enlace éter incluyen, sin limitarse a, un proceso de fabricación simple y una caracterización de los macrómeros resultantes, y facilidad de uso.

A continuación se muestra un ejemplo de R_1 , en la que $a = 1$



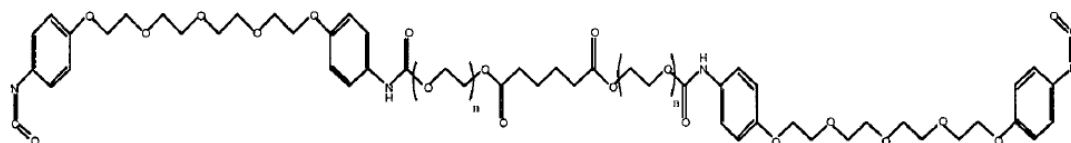
R_1



R_1'

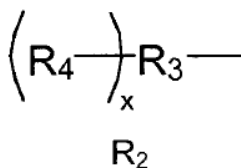
en las que d es el número medio de conectores éter di-aromáticos de repetición en el macrómero de isocianato y $0 \leq d \leq 5$; la porción de óxido de etileno de R_1 puede ser lineal o ramificada, y c , que representa la unidad éter de repetición, puede oscilar entre 1 y 100, y preferentemente entre 1 y 10.

A continuación se muestra un ejemplo no limitativo de ello, en el que $a=1$, $c=4$, $d=0$ y $f=2$, en el que cada uno de los valores de a , c , d y f se determina mediante LC-MS.



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

5



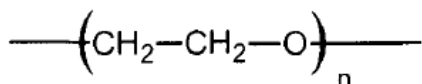
10

en la que R_2 en la fórmula I tiene uno o más enlaces éster hidrolizables que pueden biodegradarse *in vivo*;

15

R_3 puede ser un residuo de un polímero hidrosoluble, incluido, pero no limitado a, un residuo de un polialquilenglicol tal como polietilenglicol, un óxido de polialquileo, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(vinil metil éter), metacrilato de polihidroxietilo, un polímero y copolímero de ácido poliacrílico, polioxazolina, polifosfacina, poliacrilamida, un polipéptido, o los derivados hidrosolubles de cualquiera de los anteriores, que forma enlaces éster junto con R_4 , y enlaces uretano junto con R_1 cuando a es uno o más. Además, R_3 puede ser lineal o ramificado. Cuando R_3 es un residuo de polietilenglicol,

20



25

y a es uno o más, n debe ser suficientemente grande para hacer hidrosoluble el producto de degradación IV (que se muestra a continuación). Por ejemplo, n puede oscilar entre 2 y 250, preferentemente entre 5 y 100, y más preferentemente es de 5 a 25. El peso molecular de R_3 puede oscilar entre 80 y 10.000, preferentemente entre 200 y 6.000, y más preferentemente entre 200 y 4.000. Estos residuos de polímero hidrosoluble deben estar acoplados en el macrómero en la posición R_3 y son críticos para la solubilidad de los productos de degradación, como se analizará con más detalle más adelante.

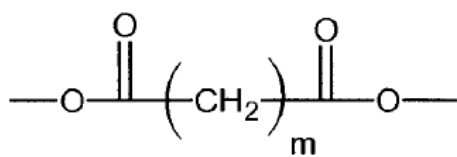
30

35

R_4 puede ser un residuo orgánico que tiene f grupos terminales carboxilato. Por ejemplo, R_4 puede derivarse de diácidos lineales, tales como polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido succínico o ácido adípico tales como dicarboxilatos de polialquilenglicol.

Si R_4 es un dicarboxilato alifático:

40



45

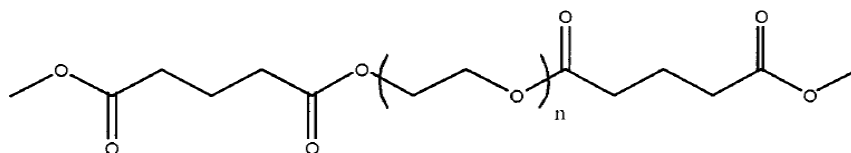
m puede oscilar entre 1 y 10. La selección de m se basa en dos factores: la biocompatibilidad y la solubilidad de los productos de degradación. Si m es 0, el producto de degradación hidrolítica diácido del macrómero es demasiado ácido, y por tanto perjudicial para la biocompatibilidad de la composición. Si m es demasiado grande, el producto de degradación diácido ya no será hidrosoluble.

50

55

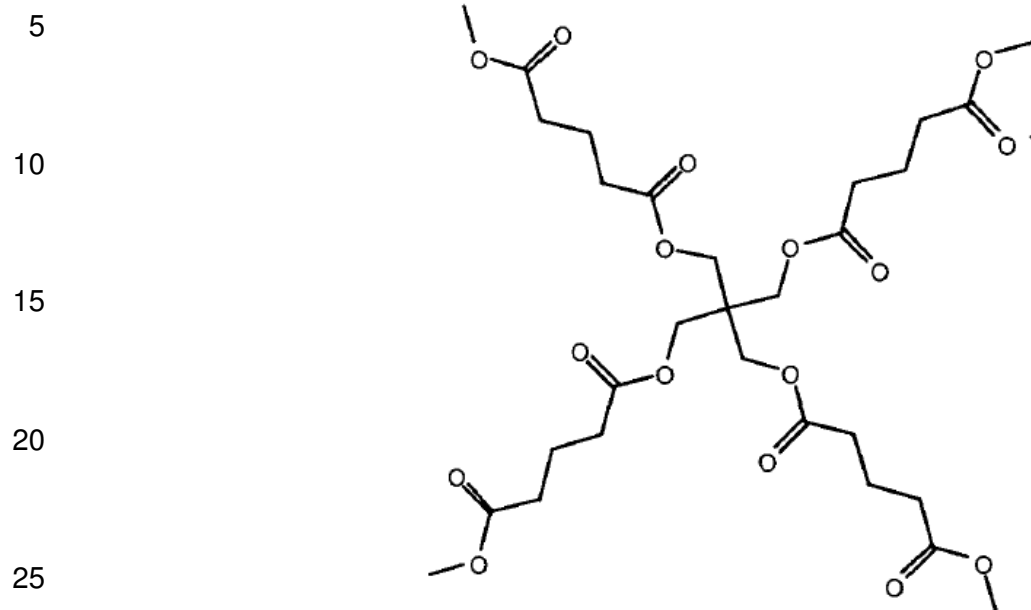
Como alternativa, R_4 puede derivarse de un ácido ramificado tal como ácido tricarbálico, ácido cítrico o ácido tartárico o el derivado anhídrido glutárico de los mismos. Como alternativa, R_4 puede derivarse de cualquiera de los ácidos, polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico o derivado anhídrido glutárico, anteriormente mencionados, lo que da como resultado un compuesto con grupos terminales carboxilato. A continuación se muestran ejemplos adicionales de R_4 :

60



65

o

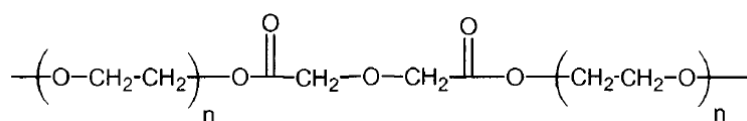


Como alternativa, R_2 puede formarse a partir de cualquier resto que contenga carbonilo a través de vías de síntesis (incluidas pero no limitadas a trans-esterificación, condensación haluro ácido-alcohol, condensación ácido-alcohol), que da como resultado enlaces éster a R_3 .

Ejemplos de R_2 incluyen, pero no se limitan a, un residuo de un PEG-éster generado a partir de la reacción de policondensación de polietilenglicol y un compuesto que porta múltiples grupos carboxílicos, en el que los compuestos que contienen grupos carboxílicos incluyen pero no se limitan a, polialquilenglicoles terminados en ácido carboxílico, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido tartárico.

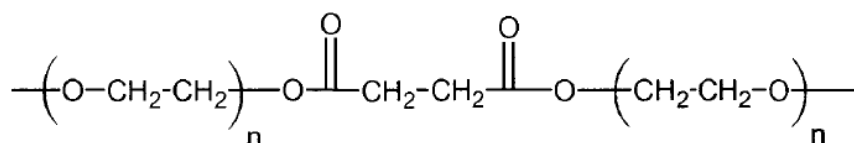
Los ejemplos de una versión PEG-éster del residuo R_2 incluyen pero no se limitan a:

(a)



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

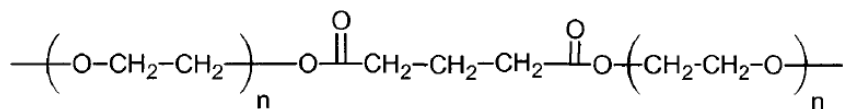
(b)



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

(c)

5

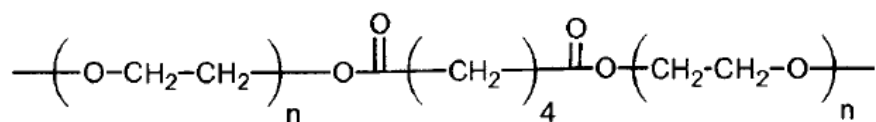


en la que n es 20 para PEG de pm 900 y el diácido es ácido glutárico

10

(d)

15

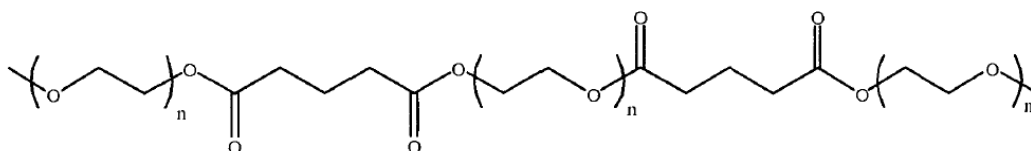


20

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

(e)

25



30

Otros ejemplos incluyen residuos ramificados R₂. Se muestran a continuación:

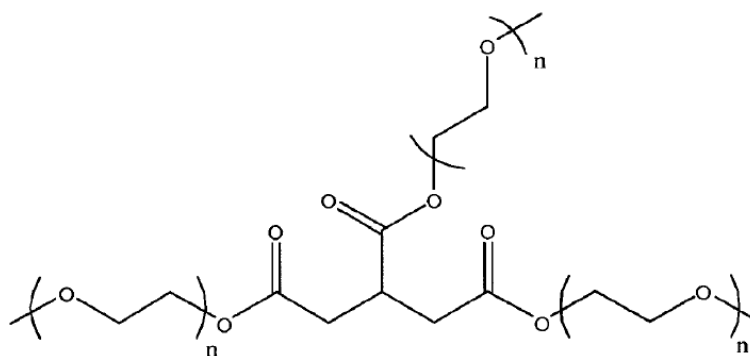
35

(f)

40

45

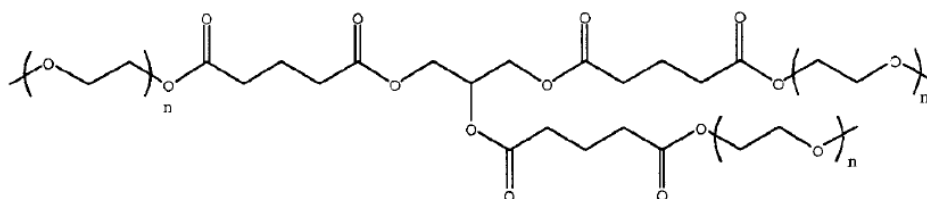
50



(g)

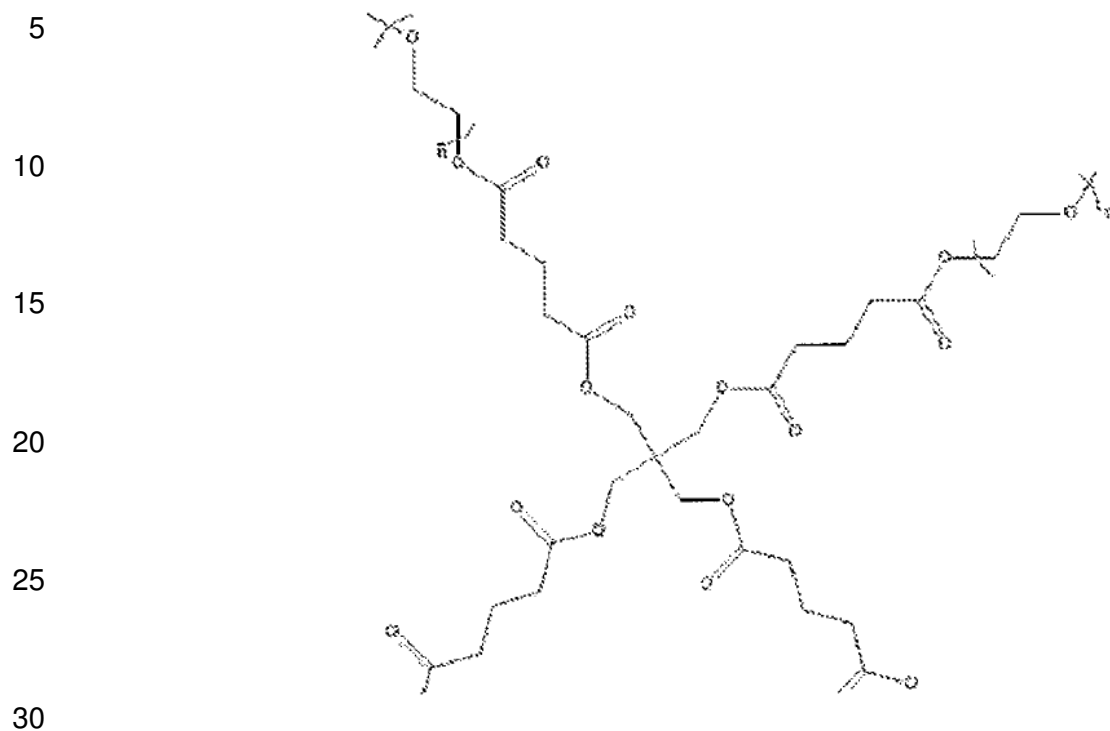
55

60

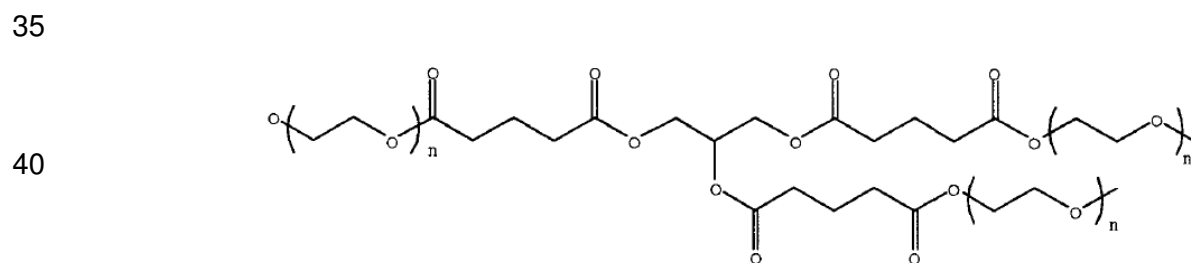


65

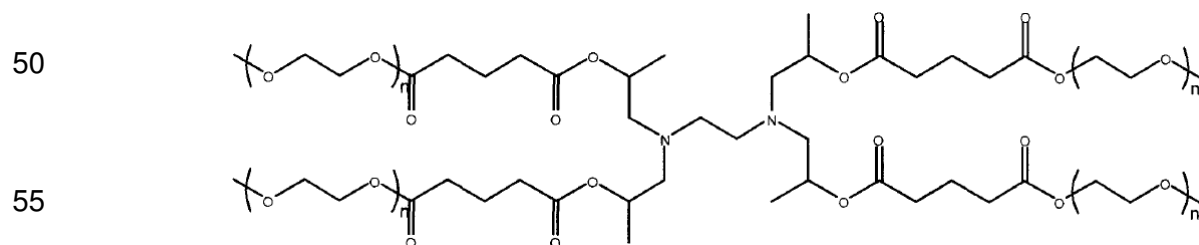
(h)



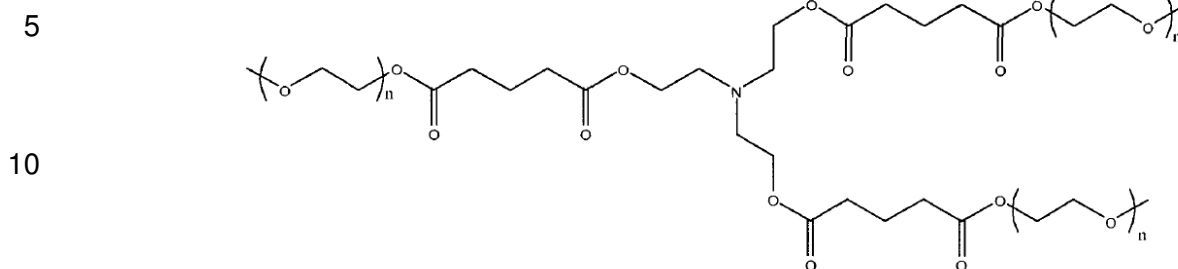
(i)



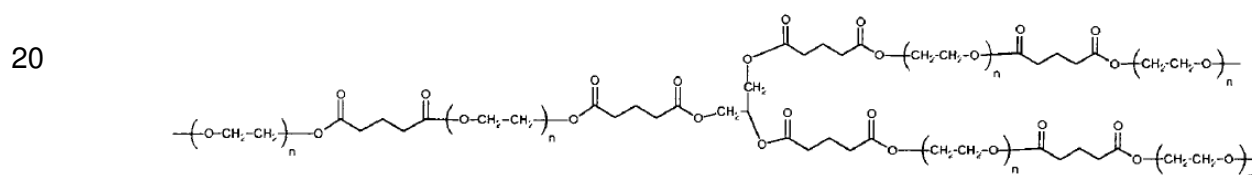
(j)



(k)



(l)



El peso molecular de la porción de residuo R_2 del macrómero puede oscilar entre aproximadamente 80 g/mol y 20.000 g/mol.

El intervalo del peso molecular de los macrómeros descritos en el presente documento puede estar entre aproximadamente 500 g/mol y 20.000 g/mol, y preferentemente entre aproximadamente 500 g/mol y aproximadamente 4.000 g/mol.

Formulación que contiene el macrómero:

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

Por lo general, el disolvente es un disolvente hidrófilo, incluido, pero no limitado a, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, dimetoxi PEGs, glicerina, Tween 80, dimetilisosorbida, carbonato de propileno, y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). También pueden considerarse disolventes menos hidrófilos, tales como: lactato de etilo, triacetina, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, diversos disolventes de éster, tales como: citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetiltri-n-butilo, acetato de etilo y similares. Por ejemplo, puede utilizarse el disolvente en una cantidad de hasta aproximadamente un 50% en peso, en base al peso total de disolvente y macrómero.

El disolvente juega varios papeles en la formulación del macrómero, incluidos: (1) control de la viscosidad, (2) el control de la formación de burbujas/espuma y del escape de burbujas, (3) para potenciar la penetración en el tejido, y (4) para proporcionar una mejor humectación del tejido. La viscosidad de la formulación oscila entre 10 cp y 100.000 cp, preferentemente entre 500 cp y 50.000 cp.

También pueden añadirse a la formulación tensioactivos para controlar la formación de espuma: tensioactivos no iónicos tales como Tween, Brij y siloxanos, así como tensioactivos iónicos, tales como lecitina (fosfatidilcolina), dodecil sulfato de sodio, entre otros conocidos en la técnica.

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

Los aditivos coloreados que pueden utilizarse en la formulación del macrómero incluyen, pero no se limitan a, azul de metileno, azul FD&C #1 o #2, y aditivos coloreados convencionales que se utilizan en dispositivos médicos absorbibles tales como suturas.

En la formulación del macrómero pueden estar presentes antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado (BHT) para mejorar la estabilidad en almacenamiento del producto.

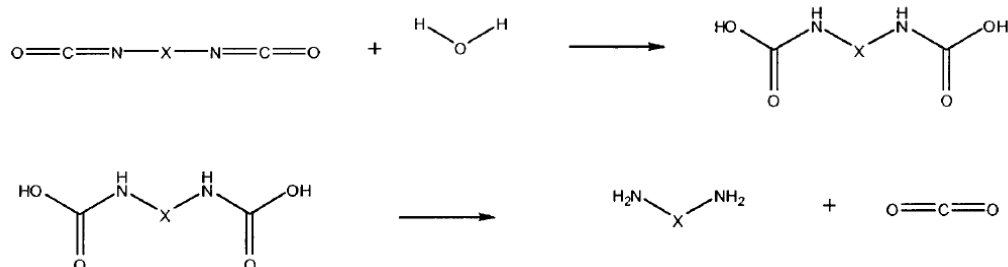
Sistema adhesivo

Un ejemplo de un sistema adhesivo incluye, pero no se limita a, un sistema en el que el macrómero y un disolvente se almacenan por separado hasta que esté listo para su uso. Por ejemplo, puede almacenarse el macrómero en un cilindro de una jeringa de dos cilindros, mientras que el disolvente se almacena en el otro cilindro. Como alternativa, el macrómero y el disolvente pueden mezclarse por medios convencionales antes de su uso.

Gel elástico biocompatible

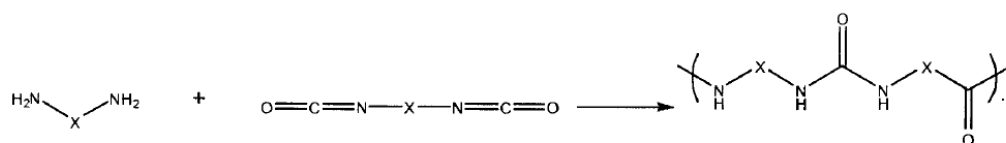
El polímero resultante después de la polimerización *in vivo* del macrómero es un gel elástico que es biodegradable, y los productos de degradación del mismo deben ser a la vez biocompatibles e hidrosolubles, de manera que los productos de degradación se eliminen por completo del cuerpo humano como productos de desecho.

Concretamente, el macrómero o una formulación del mismo se polimerizan hasta formar un gel elástico biocompatible al entrar en contacto con el agua o los fluidos corporales, a través del siguiente esquema de reacción:



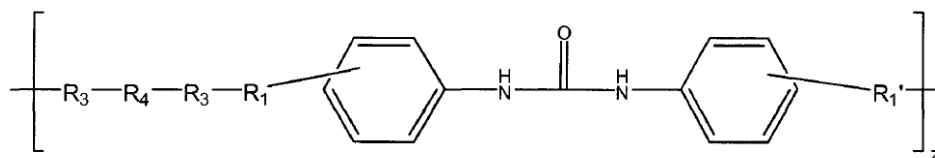
en el que X representa el componente estructural entre los dos grupos funcionales terminales y X depende del tipo de macrómero (como se describe en la figura I) utilizado. La reacción anterior se produce fácilmente en condiciones corporales, dando como resultado la degradación espontánea del dicarbamato a la diamina y dióxido de carbono. La reactividad del isocianato y la amina posteriormente formada puede ajustarse controlando la densidad de electrones del resto de nitrógeno de reacción sustituyendo los grupos funcionales en el anillo aromático con el fin de ajustarse a la necesidad de la aplicación clínica.

En una reacción posterior, la diamina recién formada reacciona con un grupo isocianato hasta formar un gel elástico, a través del siguiente esquema de reacción:

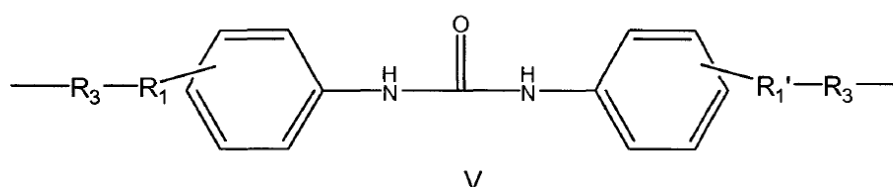


Productos de degradación

El gel elástico formado a partir del macrómero descrito en el presente documento es biodegradable y se degrada por hidrólisis *in vivo* hasta formar productos de degradación, incluidos productos de degradación aromáticos, que son a la vez biocompatibles e hidrosolubles. Con el fin de asegurar la solubilidad en agua de cualquier producto de degradación aromático, el gel elástico está diseñado para escindirse de manera que los grupos terminales en el producto de degradación aromático sean residuos de polímeros hidrosolubles. Por ejemplo, después de que la formulación de adhesivo o sellador de macrómero polimeriza en el cuerpo, el gel elástico resultante tiene la siguiente unidad de repetición mostrada en la fórmula IV.



El gel elástico biocompatible (IV) que se forma comprende diversos enlaces hidrolizables, incluidos pero no limitados a, enlaces éster alifáticos, enlaces uretano y enlaces urea. Los enlaces éster alifáticos en el gel elástico tienen una mayor tendencia a degradarse *in vivo* que los demás tipos de enlaces, dejando de ese modo un producto de degradación aromático inicial V,



Esta composición tiene múltiples aplicaciones médicas. Por ejemplo, como adhesivo quirúrgico interno, el adhesivo puede unir tejido a tejido, tejido a dispositivo médico y dispositivo médico a dispositivo médico. Como sellador, la composición puede utilizarse para recubrir un tejido, o un dispositivo médico, o la interfaz de un dispositivo médico con el tejido para evitar fugas. La composición puede utilizarse para formar películas *in situ* que pueden tener aplicaciones tales como la prevención de adherencias quirúrgicas. La composición puede utilizarse para formar espumas *in situ* que pueden tener aplicaciones tales como agente de relleno (por ejemplo, eliminación del espacio muerto, cirugías reconstructiva y cosmética), agentes de volumen, materiales de ingeniería de tejidos (por ejemplo, armazones) y otros en los que resultan útiles espumas y esponjas. La composición puede formularse para que pueda inyectarse y utilizarse para formar geles *in situ* que estén localizados, y se adhieran al tejido, permaneciendo en el sitio en el que se inyectan. Estos pueden tener aplicaciones tales como una matriz de transporte para células y otros productos biológicos, agentes bioactivos y agentes farmacéuticos o nutracéuticos, y como agentes de embolización, y como medio para localizar agentes de contraste. La composición también puede utilizarse para fijar dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, clips y películas) a los tejidos. Esta composición puede utilizarse internamente en muchos tipos de cirugía, incluidas, pero no limitadas a, cirugía cardiovascular, periférica-vascular, cardiotorácica, ginecológica, neurológica y cirugía abdominal general.

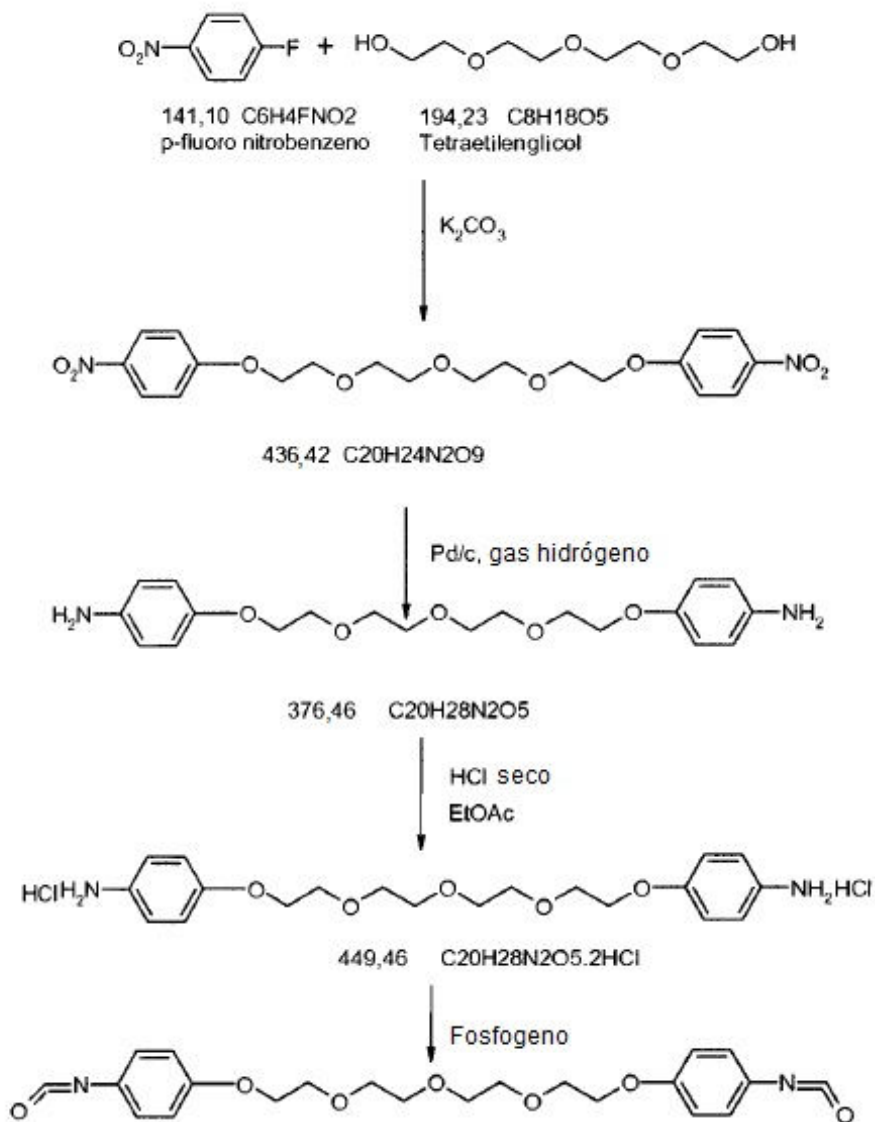
Como sellador/adhesivo quirúrgico, puede utilizarse como un complemento de los dispositivos principales de cierre de heridas, tales como grapas, suturas, para sellar potenciales fugas de gases, líquidos o sólidos. Más concretamente, el adhesivo/sellador quirúrgico puede aplicarse a un tejido como parte de un procedimiento quirúrgico, en formas diversas, por ejemplo: líquido, polvo, película, esponja o espuma, tela impregnada, esponja o espuma impregnadas, o aerosol.

Como agente de relleno, el macrómero o su formulación pueden utilizarse como agente de relleno facial, de defectos o de huecos. Por ejemplo, la formulación puede aplicarse en los intersticios de un hueco interno y dejarse polimerizar en el mismo, de manera que el polímero llene los huecos y las cavidades internas, penetre y se adapte a los intersticios y poros del tejido. La formulación puede utilizarse después de un amplio número de procedimientos que tienen el riesgo potencial de formación de espacios muertos, incluidos, pero no limitados a, la mastectomía radical (es decir, la eliminación de la mama y los ganglios linfáticos regionales para el tratamiento del cáncer), la mamoplastia reconstructiva y el procedimiento de aumento, la liposucción y abdominoplastia reconstructiva o cosmética, el estiramiento facial, la cesárea y la histerectomía en pacientes obesos, los procedimientos ortopédicos en la zona del muslo, la reparación de hernia incisional, la escisión de lipoma y las lesiones traumáticas, es decir, traumatismos cerrados.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran determinadas formas de realización de la invención, no deben interpretarse como limitativas del alcance de la invención, sino más bien como contribuyentes a una descripción completa de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. La de unidad estructural diisocianato (PEG4-éter-Ar-NCO) utilizado en la preparación de los uretanos descritos en el presente documento se prepara en el siguiente esquema.



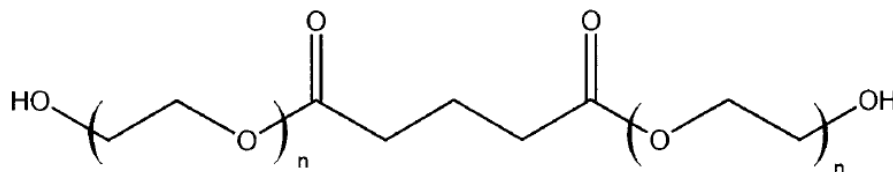
50 El producto final PEG4-éter-Ar-NCO es un sólido ceroso de color marrón a temperatura ambiente con un punto de fusión inferior a 120°C. La estructura se confirma por RMN. La pureza por RMN es del 99,5%, la pureza por HPLC es del 96%.

55 Después del procedimiento descrito anteriormente, pueden sintetizarse derivados *orto* y *meta* partiendo de fluoro-nitrobenzeno *orto* y *meta*, respectivamente.

Ejemplo 2. Para hacer los uretanos de PEG-éster absorbibles, se preparan los siguientes PEG-ésteres:

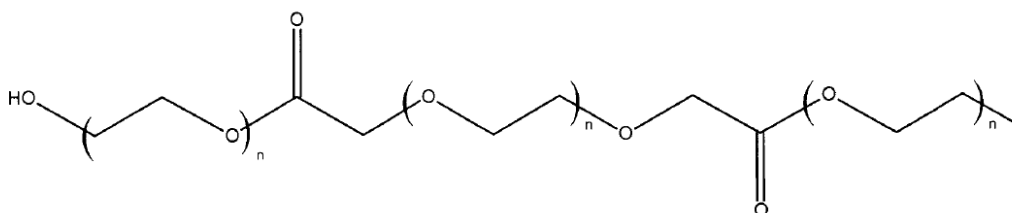
60 (2.1) di-PEG400-adipato (L4Ad), Preparado de Aldrich cat#494852, lote 13009HS, purificado por calentamiento con tolueno y mezcla con sílice-ácido cítrico, tierra de diatomeas y carbón activado, a continuación filtrado con papel de celulosa de 2 micras.

(2.2) di-PEG900-glutarato (L9G) -



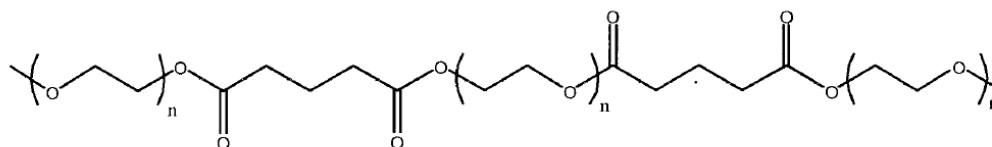
se prepara de la siguiente manera. En un matraz tarado, seco y limpio, con barra de agitación, se pesa lo siguiente: 90,00 g (0,1 moles) de PEG900 y 6,61 g (0,05 moles) de ácido glutárico. Se sumerge en la mezcla líquida una pipeta de vidrio fijada a una corriente de nitrógeno y se dispone un burbujeo de nitrógeno controlado. Mientras se detiene temporalmente el burbujeo de nitrógeno, de la segunda boca, se añaden 0,5 g de oxalato de estaño (II) en polvo. Cuando se transfiere el polvo, y se ha dejado que el oxalato de estaño (II) en polvo se mezcle bien en las soluciones de PEG durante varios minutos a temperatura ambiente, se reanuda el burbujeo de nitrógeno, garantizando al mismo tiempo un burbujeo de nitrógeno continuo pero controlado (poco borboteo) en la mezcla de reacción. A continuación se sumerge el matraz en un baño de aceite a 180°C. Se monitoriza la reacción durante 2 horas. Después de 2 horas a 180°C, el material de vidrio se reconfigura y prepara rápidamente para aplicar alto vacío con una trampa de vacío de hielo seco/acetona. Se deja continuar la reacción a 180°C durante 16 horas a alto vacío. Después de 16 horas, se libera el vacío con nitrógeno. El tratamiento del producto se describe más adelante. El baño de aceite se enfría a 80°C. A continuación, se añaden los siguientes ingredientes: ~ 100 ml tolueno, 5 g de sílice-ácido cítrico, 5 g de tierra de diatomeas y 5 g de carbón activado. Se agita la mezcla durante al menos 2 horas, a continuación se filtra y se concentra con un evaporador rotatorio. El producto es un sólido ceroso a temperatura ambiente. El rendimiento del producto es del 70%. El porcentaje de conversión de grupos COOH es del 99,5% (por titulación).

(2,3) di-PEG600-PEG600-diácido (L6P6) –



se prepara de la misma manera que el 2.2 anterior, con la siguiente excepción, los reactivos son: 120,0 g (0,2 moles) de PEG600 y 60,0 g (0,1 moles) de PEG600 diácido.

(2.4) PEG400-diglutarato-diPEG600 (L6G4 - lineal, PEG600-glutarato-PEG400-glutarato-PEG600).



PEG600

PEG400

PEG600

L6G4

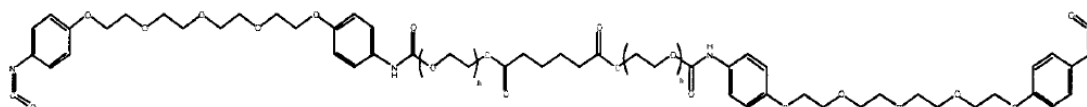
El procedimiento para preparar L6G4 es el siguiente. A un matraz de 4 bocas, de 1 l, seco y limpio, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, sonda de temperatura y trampa de Dean-Stark, se cargan 149,79 g (0,3744 moles) de PEG 400. Se calienta el contenido a 120°C con agitación en atmósfera de nitrógeno. Al alcanzar la temperatura, se aplica vacío durante 1,5 horas. Se libera el vacío y se añaden 85,56 g (0,7499 moles) de anhídrido glutárico. Se agita la solución en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2,5 horas hasta que la IR muestra que no hay anhídrido. Se enfría la solución y se añaden 436,06 g (0,7268 moles) de PEG 600 NF y 0,67 g (0,0032 moles) de oxalato de estaño (II). Se calienta el matraz a 180°C y se mantiene durante 2 horas bajo burbujeo

de nitrógeno. Se aplica vacío durante 16 horas más después de lo cual la conversión del ácido a grupos éster es del 99,96% en base al contenido de ácido. Se enfría el poliol a 80°C y se añade lo siguiente: 6,97 g de sílice-ácido cítrico, 7,11 g de tierra de diatomeas y 3,39 g de carbono activado. Se agita la suspensión a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se diluye la suspensión al 50% p/v en tolueno y se agita durante otros 15 minutos y se filtra a través de papel de celulosa de 2 micras. Se evapora el disolvente, lo que deja un líquido viscoso de color amarillo pálido. Rendimiento = 95%, conversión de éster = 99,88%, el contenido de estaño resulta ser inferior a 5 ppm por espectroscopia de absorción atómica.

Ejemplo 3.

Se conjugan varios polioles de PEG-éster con el PEG4-éter-Ar-NCO para producir uretanos de PEG-éster terminados en isocianato a una estequiometría de la reacción de 2 moles de di-NCO:1 mol de poliol:

(3.1) L4Ad con protección terminal de PEG4-éter-Ar-NCO-uretano



se añaden 10,0 g de L4Ad a un matraz de fondo redondo, se calienta el matraz a 120°C con alto vacío (<100 micras de Hg) durante 2 horas para eliminar las trazas de humedad. A continuación, se enfría el matraz a 70°C. A continuación, se añaden 9,55 g de PEG4-éter-Ar-NCO en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 24 horas. El producto es un líquido viscoso de color ámbar. La estructura se confirma por espectrometría de infrarrojos. Cuando se formula al 75% en acetona, la viscosidad Brookfield es de aproximadamente 5.000 centipoises a 25°C.

Los PEG-éster-uretanos restantes se preparan de idéntica manera, sus composiciones y descripción se proporcionan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. PEG-éster-uretanos preparados a partir de 2 moles de PEG4-éter-Ar-NCO respecto a 1 mol de diol

Ejemplo #	Descripción del poliol	Peso de poliol	Peso de diNCO
3.1	L4Ad	10,0	9,55
3.2	L9G	20,0	9,55
3.3	L6G4	20,0	9,55
3.4	L6P6	20,0	9,55

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pueden sintetizarse derivados *orto* (PEG2-éter-Ar-NCO) y *meta* (PEG3-éter-Ar-NCO) de PEG-éster-uretanos de una manera similar.

El PEG4-Ar-éter-NCO y los uretanos a partir del mismo pueden esterilizarse por irradiación de cobalto-60 hasta 40kGy. Tras la irradiación no hay ningún cambio significativo en los espectros de RMN de protones.

Se evaluó el rendimiento *ex vivo* agudo para estos NCO-uretanos, formulados al 75% en acetona. Estos datos se proporcionan en la Tabla 2. Sus valores de rendimiento *ex vivo* crónico se muestran en la Tabla 3. Estos datos de rendimiento *ex vivo* ilustran que la fuerza de los macrómeros cuando se curan en tejidos biológicos es más que adecuada para su uso en el sellado de fugas tales como: líquido cefalorraquídeo, sangre, contenido intestinal y aire.

Tabla 2. Resumen del rendimiento *ex vivo* agudo en uretanos de PEG-éster

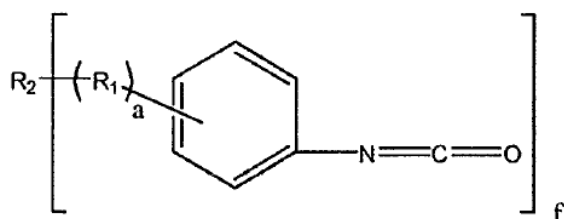
<promedios, n=5>	3.1 L4Ad uretano	3.2 L9G uretano	3.3 L6G4 uretano	3.4 L6P6 uretano
T-peel en pericardio (N/cm)	0,54	na	1,41	na
T-peel en intestino (N/cm)	0,52	na	1,65	na
Estallido en duramadre (mmHg)	24	na	485	324
Estallido intestinal (mmHg)	15	84	80	41
Estallido arterial (anastomosis circunferencial de extremo a extremo) (mmHg)	na	161	147	na
Estallido arterial (defecto de ojo de aguja de calibre 13)	na	na	300	200
Estallido pulmonar (mmHg)	na	na	83	80

Tabla 3. Resumen del rendimiento *ex vivo* crónico en uretanos de PEG-éster

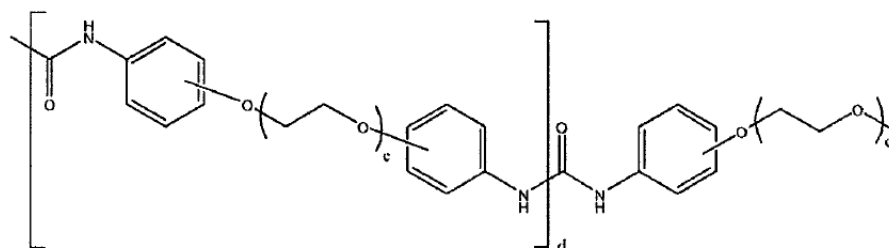
<promedios, n=5>		3.3 L6G4 uretano	3.4 L6P6 uretano	3.2 L9G uretano
Estallido en duramadre (mmHg)	3hr	218	na	365
	6hr	291	na	230
Estallido pulmonar (mmHg)	3hr	120	19	na
	6hr	80	8	na
carga de presión crónica CV/PV (ciclos a presión)		>6 horas a 240/200mmHg	5,8 hrs a 120/80mmHg	na

REIVINDICACIONES

1. Macrómero de poliisocianato o mezcla de macrómeros de fórmula:

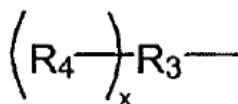


en la que f es dos o más; a es 1 a 5 y R₁ es



R₁

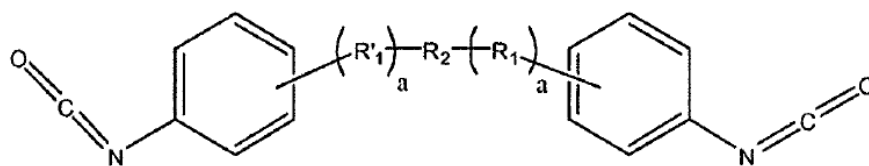
en la que d es un número entre 0 a 5 y c puede oscilar entre 1 y 100; R₂ es



R₂

en la que R₃ es un residuo lineal o ramificado de un polímero hidrosoluble que forma enlaces éster a R₄, y enlaces uretano a R₁ cuando a es uno o más; y R₄ es un residuo orgánico lineal o ramificado que tiene x grupos terminales carboxilato en el que 2 ≤ x ≤ 6.

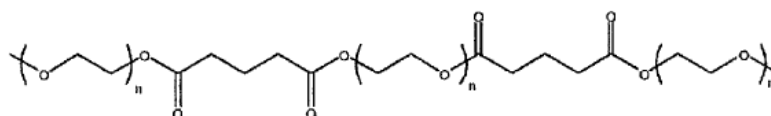
2. Macrómero o mezcla de macrómeros según la reivindicación 1, en el que f es dos, y el macrómero está representado por la fórmula:



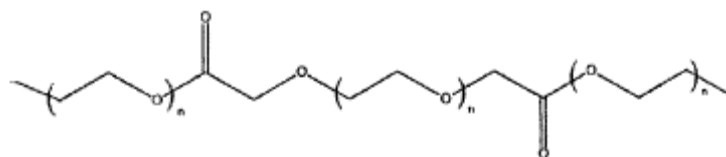
3. Macrómero o mezcla de macrómeros según la reivindicación 2, en el que R_1' está representado por la fórmula:



4. Macrómero según la reivindicación 1, en el que R_2 está seleccionado del grupo que consiste en

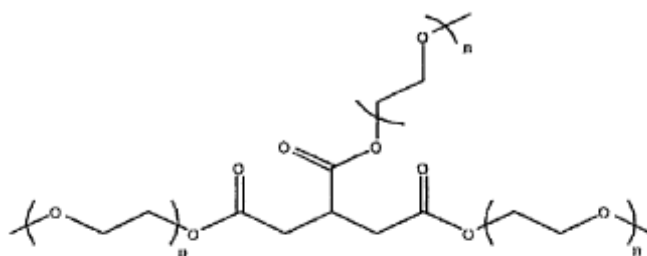


5



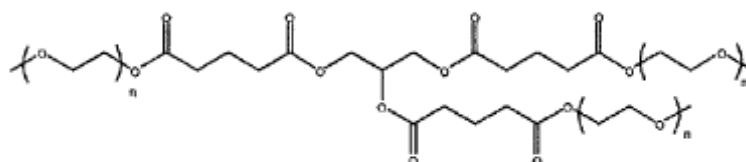
10

15



20

25

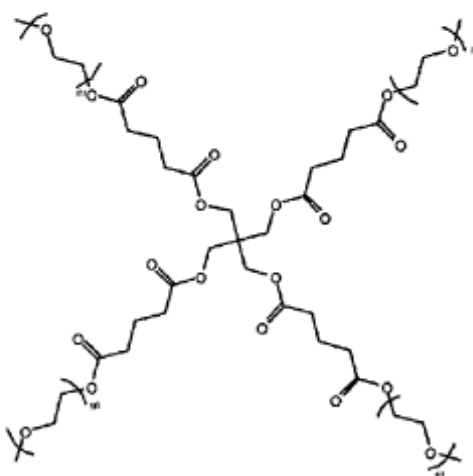


30

35

40

45

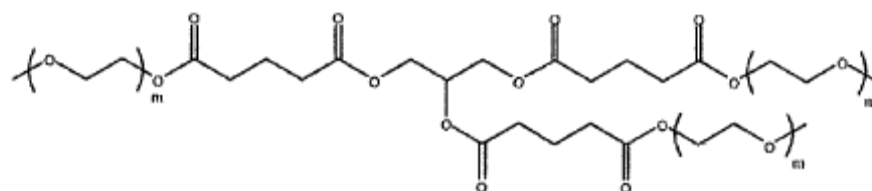


50

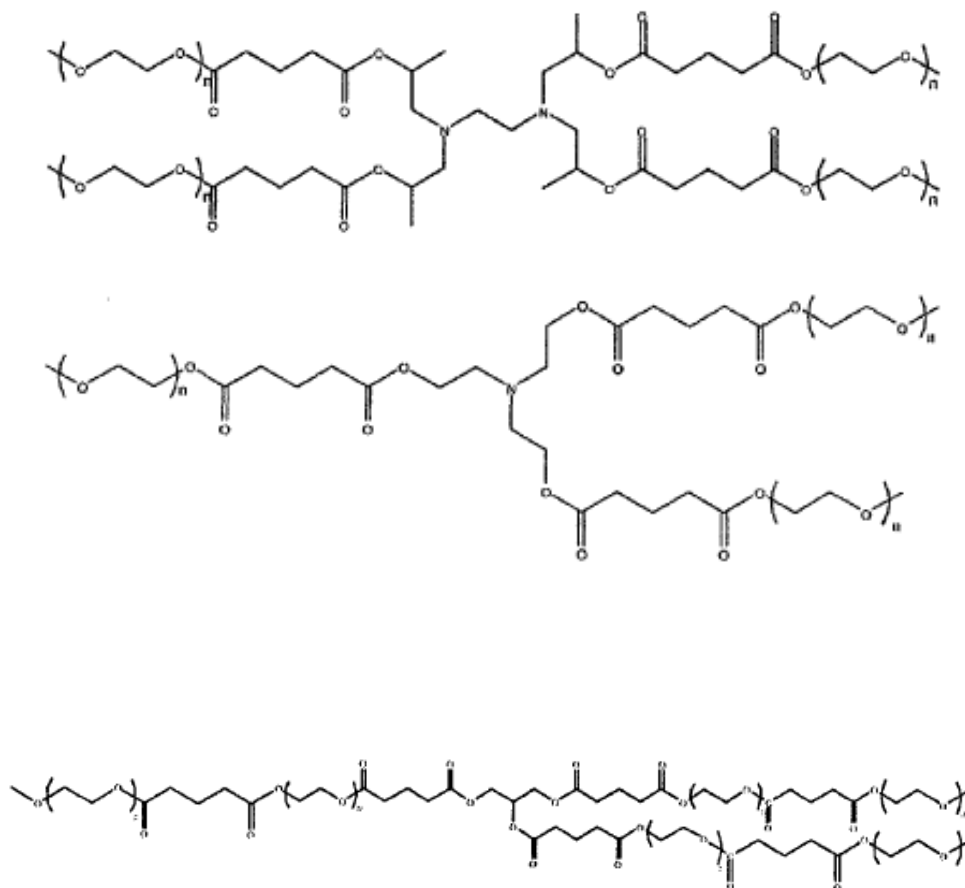
55

60

65



y



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

5. Macrómero o mezcla de macrómeros según la reivindicación 1, en la que R_3 es el residuo lineal o ramificado de un polímero hidrosoluble seleccionado del grupo que consiste en un polialquilenglicol, un óxido de polialquileo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, éter de polivinilmetilo, metacrilato de polihidroximetilo, un polímero y copolímero de ácido poliacrílico, polioxazolona, polifosfacina, poliácridamida, un polipéptido, y derivado hidrosoluble de los mismos; y R_4 es el residuo orgánico lineal o ramificado seleccionado del grupo que consiste en polialquilenglicol terminado en ácido carboxílico, ácido diglicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido tricarbálico, triglutarato de glicerol, tetraglutarato de pentaeritritol y eritritol.

6. Formulación médicamente aceptable que comprende el macrómero o mezcla del mismo según la reivindicación 1 y al menos un disolvente.

7. Macrómero o mezcla de macrómeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método para sellar una herida interna que comprende las etapas de mezclar el macrómero o mezcla de macrómeros, o una composición que comprenda dicho macrómero o mezcla, con un disolvente para obtener una composición adhesiva; aplicar la composición adhesiva a una herida; y dejar que la composición adhesiva forme un gel elástico.

8. Macrómero o mezcla de macrómeros según la reivindicación 7, en el que la composición adhesiva puede inyectarse a través de una jeringa.