(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 563 246**

(51) Int. CI.:

***C08G 73/02*** (2006.01)
***C08L 79/02*** (2006.01)
***A61K 47/48*** (2006.01)
***A61L 27/18*** (2006.01)
***A61L 31/06*** (2006.01)
***A61L 31/14*** (2006.01)
***C08J 3/24*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13712382 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2825582**

(54) Título: **Polímeros reticulados y productos médicos derivados de polioxazolina nucleofílicamente activada**

(30) Prioridad:

**16.03.2012 EP 12159982**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**11.03.2016**

(73) Titular/es:

**BENDER ANALYTICAL HOLDING B.V. (100.0%)**
**Parksesteeg 8**
**6611 KH Overasselt, NL**

(72) Inventor/es:

**BENDER, JOHANNES CASPAR MATHIAS ELIZABETH;**
**HOOGENBOOM, RICHARD;**
**VAN HEST, JAN CORNELIS MARIA y**
**VAN GOOR, HARRY**

(74) Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

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

Polímeros reticulados y productos médicos derivados de polioxazolina nucleofílicamente activada

Campo técnico de la invención

[0001] La invención se refiere a un polímero biocompatible reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) con un agente de reticulación electrolíticamente activado.

[0002] También proporcionado es un equipo para producir un polímero biocompatible reticulado de NU-POX con un agente de reticulación electrolíticamente activado.

[0003] La invención además proporciona un producto médico que comprende al menos 1% en peso de sustancia seca de dicho polímero reticulado.
Ejemplos de tales productos médicos son implantes médicos incluyendo implantes de hueso, implantes de tejido blando, implantes adhesivos, recubrimientos en implantes, suturas, sellantes de tejido adhesivo y cintas de tejido adhesivo.

Antecedentes de la invención

[0004] Adhesivos de tejido tienen muchas aplicaciones médicas potenciales, incluyendo cierre de la herida, complementación o sustitución de suturas o grapas en procedimientos quirúrgicos, adhesión de aposiciones o incrustaciones sintéticas en la córnea, dispositivos de administración de fármacos, y como barreras anti-adhesión para prevenir adhesiones postoperatorias.

[0005] Adhesivos de tejido convencional incluyen sellantes de fibrina, sellantes a base de cianoacrilato y otros sellantes sintéticos y macrómeros polimerizables.
Algunos de estos sellantes convencionales son solo adecuados para una gama específica de aplicaciones de adhesivo.
Por ejemplo, adhesivos a base de cianoacrilato han sido usados para cierre de la herida tópico, pero la liberación de productos de degradación tóxica limita su uso para aplicaciones internas.
Adhesivos basados en fibrina son costosos, frecuentemente necesitan almacenamiento refrigerado, son de polimerización lenta, tienen limitada fuerza mecánica, y plantean un riesgo de infección vírica.

[0006] Para ciertas aplicaciones, por ejemplo, aplicaciones oftálmicas tales como lesiones de sellado resultantes de traumatismo tales como rasgaduras corneales, o de procedimientos quirúrgicos tales como procedimientos de vitrectomía, hernias abdominales, cirugía de catarata, cirugía LASIK, cirugía de glaucoma, y trasplantes corneales; aplicaciones de neurocirugía, tal como sellado la dura; tapado para sellar una fístula o el punctum, se necesitan adhesivos de tejido de degradación lenta.

[0007] La última década han sido desarrollados diferentes tipos de adhesivos de tejido de hidrogel (semi)sintético que tienen propiedades adhesivas mejoradas y son no-tóxicos.
La mayor parte de estos adhesivos de tejido de hidrogel, como DuraSeal®, están químicamente basados en una PEGilación llamada de proceso usada en tratamientos modificados por polímero con precursores de polietilenglicol reactivo (PEG) como, por ejemplo, glutarato de PEG-succinimidilo.
Estos adhesivos de tejido de hidrogel, basados en PEGilación, típicamente se hinchan o disuelven demasiado rápidamente, o carecen de cohesión suficiente (fuerza mecánica de interconexión), así disminuyendo su eficacia como adhesivos quirúrgicos.
Además, para aplicar estos adhesivos de tejido de hidrogel, puede ser necesitada tecnología de pulverización de jeringa doble que precisa preparación de la muestra extensa de materias primas liofilizadas.
Al final, las propiedades de tales materiales basados en PEG no pueden ser fácilmente controladas y el número de grupos de NHS se limita al número de extremidades de cadena; posiblemente comprendiendo múltiples grupos de NHS por extremo de cadena dando como resultado una densidad de grupo de NHS alta en vez de grupos regularmente distribuidos.

[0008] WO 2002/062276 describe un sellante de tejido de hidrogel que comprende un precursor de glutarato de PEG-succinimidilo en forma de estrella, también conocido como star-PEG-NHS o star-PEG-NS o star-SG-PEG o star-PEG-SG, que reacciona con un precursor de trilisina.
El precursor star-SG-PEG se puede reconstituir en el fosfato de pH 4, mientras el precursor de trilisina se puede reconstituir en el búfer de borato de pH 8.
Al mezclar, enlaces de amida covalente entre aminas del precursor de trilisina y grupos de carboxilato terminal activado por NHS del precursor star-SG-PEG se forman.

[0009] WO 2010/059280 describe una hoja fibrosa anhidra que comprende un primer componente de polímero fibroso, donde dicho polímero contiene grupos electrofílicos o grupos nucleofílicos, y un segundo de componentes

capaz de reticulación del primer de componentes cuando dicha hoja se expone a un medio acuoso para formar un hidrogel reticulado que es adhesivo para tejido biológico.
Los ejemplos de la solicitud de patente internacional describen la preparación de hojas fibrosas que comprenden aldehído de dextrano y polietilenglicol amina multi-brazo.

[0010] WO 00/33764 describe un método para preparar un polímero reticulado biocompatible, que comprende:

- proporcionar un reticulador de molécula biocompatible pequeño con n grupos funcionales de reticulador, donde n es dos o más, y donde los grupos funcionales de reticulador son bien electrofílicos o nucleofílicos;
- disolver el reticulador de molécula biocompatible pequeño en un primer solvente para formar una solución de reticulador;
- proporcionar un polímero funcional biocompatible con m grupos funcionales de polímero funcional, donde m es dos o más y la suma de n y m es cinco o más, y donde los grupos funcionales de polímero funcional son nucleofílicos si los grupos funcionales de reticulador son electrofílicos, y los grupos funcionales de polímero funcional son electrofílicos si los grupos funcionales de reticulador son nucleofílicos;
- disolver el polímero funcional biocompatible en un segundo solvente para formar una solución de polímero funcional; y
- combinar las soluciones de reticulador y polímero funcional para reaccionar a los grupos funcionales de reticulador con los grupos funcionales de polímero funcional. Polioxazolina es en ningún lugar mencionada en WO 00/33764.

[0011] WO 2005/109248 describe composiciones poliméricas reticuladas de poli(2-alquil-2-oxazolina) hidrolizada y el uso de estas composiciones poliméricas reticuladas en tinta de inyección de color.

[0012] WO 2009/043027 describe derivados multibrazo monofuncionales de polioxazolinas, al igual que conjugados de tales derivados de polyoxalina con fármacos.

[0013] Preparación de un polímero reticulado al reaccionar polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) con un agente de reticulación electrolíticamente activado ha sido descrito por Luxenhofer (Thesis: Novel Functional Poly(2-oxazoline)s as Potential Carriers for Biomedical Applications, Technische Universitat München (2007)).
Un poli(2-oxazoline) que comprende 20 unidades de 2-metil-2-oxazolina y 5 unidades de 2-aminoetil-2-oxazoline fue reticuladas con diisocianato de hexametileno.
Debido a la reactividad alta de isocianatos el hacia agua, la preparación de hidrogel tenía que ser realizada en ausencia de agua.
Como un solvente bueno y compatible con agua (para inflamación posterior) para poli(2-oxazolina)s fue elegido acetonitrilo.
El reticulador fue directamente añadido al solvente que fue posteriormente añadido al polímero liofilizado.
Después 10 min 1,5mL de agua fue añadido ante lo que el hidrogel inmediatamente se hinchó.

[0014] Chujo et al. (Reversible Gelation of Polyoxazoline by Means of Diels-Alder Reaction, Macromolecules, 1990(23), 2636-2641) describe la preparación de un hidrogel de polioxazolina mediante reacción intermolecular Diels-Alder entre poli(N-acetiletilenimina) modificada por furano (PAEI) y PAEI modificado por maleimida, que fueron sintetizados del PAEI parcialmente-hidrolizado por la reacción con ácido furano o maleimidocarboxílico, respectivamente, en presencia de diciclohexilcarbodiimida.

[0015] Es de interés expandir la gama de polímeros con implante o aplicaciones de sellante de tejido, especialmente proporcionar polímeros con propiedades no poseídas por polímeros basados en PEG mientras siendo de forma similar biocompatibles.

## Resumen de la invención

[0016] Los inventores han descubierto que un polímero con implante y/o características de sellado excelentes se pueden obtener al reaccionar una polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) y al menos dos grupos nucleofílicos con un agente de reticulación que comprende al menos dos grupos electrofílicos, dicho agente de reticulación no siendo una polioxazolina electrolíticamente activada.

[0017] Así, la invención proporciona un producto médico biocompatible que comprende un polímero reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar una NU-POX con un agente de reticulación electrofílica diferente a una polioxazolina electrolíticamente activada, dicha NU-POX que comprende m grupos nucleofílicos; y dicho agente de reticulación electrofílico que comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reacción con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes; donde $m \geq 2$, $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, y donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en caso de que el agente de reticulación electrofílica es un isocianato.

[0018] Ejemplos de productos médicos biocompatibles según la presente invención incluyen implantes, sellantes de tejido, cinta de tejido adhesivo, material de sutura, espirales recubiertas poliméricas y materiales hemostáticos.

[0019] El polímero reticulado de la presente invención proporciona varias propiedades beneficiosas:

- Propiedades mecánicas del polímero reticulado se pueden manipular eficazmente por control del nivel y naturaleza de cadena lateral de alquilo y/o funcionalización de grupo terminal y la longitud de cadena polimérica. Polimerización de 2-oxazolina catiónica puede idóneamente ser usada para incorporar un gran número de grupos activados en las cadenas laterales de alquilo del polímero POX;
- Propiedades adhesivas del polímero reticulado se pueden variar usando agentes de reticulación electrofílicos diferentes y variando la cantidad de agentes de reticulación electrofílicos que se usa en la preparación del polímero reticulado.
- Cohesión del polímero reticulado se determina en gran medida por el número/densidad de reticulaciones en el polímero. El número de reticulaciones en el polímero se puede variar dentro de gamas amplias incorporando cantidades diferentes de grupos activados en las cadenas laterales de POX;
- El índice de inflamación del polímero reticulado se puede controlar por manipulación del número de reticulaciones y el tamaño de las cadenas laterales en POX;
- Implantes hechos del polímero reticulado son un depósito de fármaco ideal para administración de fármacos local. La liberación de fármacos, tales como antibióticos, factores de crecimiento como VEGF y factor osteogénico (BMP-2), se puede prolongar para ralentizar la difusión de la red de interconexión dependiendo de la naturaleza de las cadenas laterales de alquilo y la densidad de reticulaciones en la red y la degradabilidad;
- Biodegradabilidad del polímero reticulado se puede controlar eficazmente por grupos hidrolizables de incorporación, tales como ésteres o carbonatos, en los copolímeros. Está además influido por el número de reticulaciones internas. Así, es posible afinar la biodegradabilidad del polímero al uso destinado;
- Basado en POX-NHS terminalmente protegido en la investigación para administración de fármacos, POX parece tener sigilo y comportamiento antiincrustante similar o aún mejor que PEG. Para depuración renal la POX debería preferiblemente tener un PM de 30,000 o menos.

[0020] Otro aspecto de la invención se refiere a un polímero biocompatible reticulado manera covalente que es obtenido al reaccionar NU-POX con un agente de reticulación electrofílico diferente a una polioxazolina electrolíticamente activada, donde dicha NU-POX comprende m grupos nucleofílicos; y dicho agente de reticulación electrofílico que comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reacción con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes; donde $m \geq 2$, $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$; donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en el caso de que el agente de reticulación electrofílico sea un isocianato; y donde el número total de grupos electrofílicos reaccionados y no-reaccionado s contenidos en el polímero excede el número total de grupos nucleofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero por al menos 3%, preferiblemente al menos 5%.

[0021] Otro aspecto de la invención se refiere a un equipo para producir un polímero reticulado biocompatible, dicho equipo comprendiendo la NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activado porscrito aquí antes.
Este equipo puede adecuadamente usarse para entregar materiales de sustitución de hueso, implantes antiadhesivos (películas), implantes adhesivos (por ejemplo un sellante de tejido para sitios de punción arterial de cierre, o para embolización o para tratar incontinencia miccional).

[0022] El índice en el que la reticulación ocurre cuando la NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activado están unidos se pueden controlar eficazmente mediante la inclusión de fluidos no inertes, tales como agua (varios pH), alcoholes y/o polioles.

[0023] El componente de NU-POX del producto médico biocompatible de la presente invención ofrece las ventajas siguientes:

- debido a su equilibrio hidrofílico/hidrofóbico, NU-POX puede ser soluble en fluidos orgánicos como etanol y diclorometano al igual que en el agua.
- NU-POX tiene propiedades amorfas excelentes con una temperatura de transición vítrea marcadamente más alta en comparación con, por ejemplo, polietilenglicol.
- NU-POX tiene capacidades de formación de película y es fácil de plastificar con cantidades limitadas de plastificantes.
- Una ventaja de NU-POX sobre PEG nucleofílicamente activado es la posibilidad de incorporar grupos diferentes y también funcionales a lo largo de la cadena para afinar las propiedades poliméricas para aplicaciones específicas;
- Otra ventaja de NU-POX sobre PEG nucleofílicamente activado es que NU-POX puede ser co-polimerizada, permitiendo la preparación de un copolímero reticulado con características mecánicas que pueden variar dentro de una gama amplia;
- NU-POX proporciona un ambiente de protección para grupos electrofílicos en el implante cuando no está expuesto a agua o fluidos corporales.

Descripción detallada de la invención

[0024] Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un producto médico biocompatible que comprende al menos 1% en peso de sustancia seca de polímero reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar una polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) con un agente de reticulación electrolíticamente activado además de una polioxazolina electrolíticamente activada, dicha NU-POX que comprende m grupos nucleofílicos, y dicho agente de reticulación electrolíticamente activado que comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reacción con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes, donde m≥2, n≥2 y m+n ≥5, donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en caso de que agente de reticulación electrofílica sea un isocianato.

[0025] El término “polioxazolina” como se utiliza en este caso se refiere a una poli(N-acilalquilenimina) o una poli(aroilalquilenimina) y es posteriormente referida como POX.
El término “polioxazolina” como se utiliza en este caso también abarca copolímeros de POX.

[0026] La terminología “agente de reticulación electrolíticamente activada” como se utiliza en este caso se refiere a una polioxazolina que contiene al menos 2 grupos electrofílicos, sobre todo grupos electrofílicos seleccionados de grupos electrofílicos contenidos en la EL-POX son seleccionadas de ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, tioésteres, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenilo, grupos de haluro ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, isociano, epóxidos, grupos hidroxilo activados, olefinas, éteres de glicidil, carboxilo, éster succinimidílico, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo, maleimido (maleimida), etenesulfonilo, ésteres de imido, acetato de aceto, halo acetálico, disulfuro de ortopiridilo, derivados de dihidroxi-fenil, vinilo, acrilado acrilamida, iodoacetamida y combinaciones de los mismos.

[0027] La terminología “grupo nucleofílico pendiente” se refiere a un grupo nucleofílico que se comprende en una cadena lateral, por ejemplo una cadena de alquilo o de arilo lateral, del polímero de POX, a diferencia de un grupo nucleofílico que se localiza en un terminal de la cadena de polímero de POX.
Se debe entender que una cadena lateral particular del polímero de POX puede adecuadamente contener más de uno grupo nucleofílico, en cuyo caso cada grupo nucleofílico dentro de esa particular cadena lateral cuenta como un grupo nucleofílico pendiente.

[0028] El término “grupos de amina” como se utiliza en este caso se refiere grupos de amina primaria o secundaria.

[0029] Siempre que la NU-POX o el polímero reticulado de la presente invención es caracterizado basándose en la presencia de un número determinado de grupos particulares o enlaces por 100 monómeros se debe entender que esto no implica que el polimérico contenga al menos 100 monómeros.
Por ejemplo, una NU-POX comprendiendo 80 monómeros y 8 grupos pendientes contiene 10 grupos pendientes por 100 monómeros.
Asimismo, si una NU-POX contiene 80 monómeros y es específica que este polimero contiene, por ejemplo, al menos x grupos pendientes por 100 monómeros, este criterio es encontrado si este polímero particular contiene de media al menos 0,8x grupos pendientes.

[0030] La NU-POX de la presente invención es una versión nucleofílicamente activada de un polímero de polioxazolina cuyas unidades de repetición se representan por la siguiente fórmula (I):

$$(CHR^1)_mNCOR^2$$

$R^2$, y cada uno de $R^1$ es independientemente seleccionado de H, opcionalmente $C_{1-22}$ alquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido; y m siendo 2 o 3.
La invención también abarca el uso de copolímeros de polioxazolinas que comprenden dos o más unidades de repetición diferentes que se representan por fórmula (I).

[0031] Preferiblemente, $R^1$ y $R^2$ en la fórmula (I) son seleccionados de H y $C_{1-22}$ alquilo, aún más preferiblemente de H y $C_{1-4}$ alquilo.
$R^1$ de la forma más preferible es H. El número entero m en la fórmula (I) es preferiblemente igual al 2.

[0032] En una forma de realización preferida, la polioxazolina empleada conforme a la presente invención es un polímero, más preferiblemente un homopolímero de 2-alquil-2-oxazolina, dicha 2-alquil-2-oxazolina siendo seleccionado de 2-metil-2-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina, y combinaciones de las mismas.
Aún más preferiblemente, 2-alquil-oxazolina es seleccionada de 2-metil-2-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas.
De la forma más preferible, la 2-alquil-2-oxazolina es 2-metil-oxazolina.

[0033] En el caso de que el agente de reticulación electrofílico es un isocianato, la NU-POX empleada conforme a la presente invención contiene ventajosamente al menos 40, aún más preferiblemente al menos 50 y de la forma más preferible al menos 100unidades de oxazolina (monoméricas).

[0034] Según una forma de realización particularmente preferida al menos uno de los dos reactivos empleados en el polímero reticulado de la presente invención, es decir la NU-POX y/o el agente de reticulación electrofílico, es un polímero con un grado de polimerización de al menos 20, más preferiblemente al menos 30, aún más preferiblemente al menos 50 y de la forma más preferible al menos 100.

[0035] El uso de una NU-POX con un grado de polimerización alto habilita la preparación de polímeros reticulados elásticos que son idealmente adecuados para aplicación en los sellantes de tejido, implantes etc. Por consiguiente, en una forma de realización preferida, la NU-POX contiene al menos 20, aún más preferiblemente al menos 30, aún más preferiblemente al menos 50 y de la forma más preferible al menos 100 unidades de oxazolina (monoméricas).

[0036] La NU-POX empleada conforme a la presente invención contiene grupos nucleofílicos pendientes, grupos nucleofílicos terminales, o una combinación de los mismos.
Preferiblemente, al menos uno de los m grupos nucleofílicos en la NU-POX siendo parte del polímero reticulado biocompatible según cualquier parte de lo anteriormente mencionado es un grupo nucleofílico pendiente.
Típicamente, dicha NU-POX contiene de 3 a 50 grupos nucleofílicos pendientes por 100 monómeros en el polímero reticulado, más preferiblemente de 5 a 20 grupos electrofílicos pendientes por 100 monómeros en el polímero reticulado.

[0037] Según una forma de realización particularmente preferida de la invención, el polímero reticulado tiene propiedades adhesivas a tejido.
Siempre que la terminología “adhesivo de tejido” se utiliza en este caso en relación al polímero reticulado, significa que los grupos no-reaccionados electrofílicos contenidos en el polímero reticulado son capaces de reaccionar con grupos nucleofílicos (por ejemplo amina o tiol) que están naturalmente presentes en tejido para formar enlaces covalentes.
Preferiblemente, el número total de grupos reaccionados y no-reaccionados electrofílicos contenidos en el polímero excede el número total de grupos reaccionados y no-reaccionados nucleofílicos contenidos en el polímero en al menos 3%, preferiblemente en al menos 5%, aún más preferiblemente en al menos 10% y de la forma más preferible en al menos 20%.

[0038] Las propiedades de adhesivo de tejido del polímero reticulado se pueden controlar muy eficazmente por manipulación del número de grupos electrofílicos no reactivos en el polímero reticulado.
En términos generales, cuanto más alto es el número de grupos electrofílicos no reactivos, más fuerte es la adhesión.
Preferiblemente, el reticulado polimérico comprende, por 100 monómeros de NU-POX, al menos 2, más preferiblemente al menos 5 y de la forma más preferible al menos 10 grupos electrofílicos del agente de reticulación electrofílico que no han reaccionado con un grupo nucleofílico de la NU-POX.

[0039] Preferiblemente, los m grupos nucleofílicos en la NU-POX son seleccionados de grupos de amina, grupos de tiol, grupos de fosfina y combinación de los mismos.
Aún más preferiblemente, los grupos nucleofílicos son seleccionados de grupos de amina, grupos de tiol y combinaciones de los mismos.

[0040] Según una forma de realización preferida, los grupos nucleofílicos presentes en la NU-POX son grupos de amina.
Una NU-POX funcional de amina puede idóneamente ser derivada de un homopolímero o copolímero de cisteamina modificada 2-alquenil-2-oxazolina o 2-t-BOC-aminoalquil-2-oxazolina y 2-alquil-2-oxazolina.
La cisteamina modificada 2-alquenil-2-oxazolina comprendida en el copolímero es preferiblemente seleccionada de 2-butenil-2-oxazolina, y combinaciones de las mismas.
La 2-alquil-2-oxazolina es preferiblemente seleccionada de 2-etil-2-oxazolina, 2-metil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas.
Las fracciones de amina también pueden ser introducidas por hidrólisis parcial de POX seguidas de alquilación o amidación de los grupos de amina secundaria resultante en la cadena polimérica.

[0041] Según otra forma de realización preferida, los m grupos nucleofílicos presentes en la NU-POX son grupos tiol (sulfohydryl).
Aún más preferiblemente, la NU-POX es un poli(2-alquil-2-oxazolina) con grupos de terminal de tiol que han sido introducidos mediante endcapping de la polimerización con un iniciador multifuncional con xantogenato de potasio seguida de aminolisis para obtener los grupos de tiol libre.
Alternativamente, las fracciones de tiol se introducen en las cadenas laterales de la NU-POX por copolimerización de un tiol protegido conteniendo monómero o por modificación de cadenas laterales de ácido, amina o alquenilo o por modificación de las aminas secundarias de esqueleto resultante de hidrólisis parcial.
2-alquil-2-oxazolina es preferiblemente seleccionada de 2-etil-2-oxazolina, 2-metil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas.

[0042] Según una forma de realización preferida, la NU-POX contiene unidades de oxazolina con un grupo nucleofílico y unidades de oxazolina que no contienen grupo nucleofílico en una proporción molar que se encuentra en la gama de 1:50 a 1:1, más preferiblemente en una proporción molar que se encuentra en la gama de 3:100 a 1:2.

[0043] La NU-POX empleada conforme a la presente invención típicamente tiene un peso molecular en el rango de 1,000 a 100,000 g/mol, más preferiblemente de 5,000 a 50,000 y de la forma más preferible de 10,000 a 30,000 g/mol.

[0044] La NU-POX empleada conforme a la presente invención puede ser un homopolímero o un copolímero.
De la forma más preferible, NU-POX es un copolímero.

[0045] El agente de reticulación electrolíticamente activado empleado conforme a la presente invención contiene un esqueleto que lleva o se sustituye con n≥2 grupos electrofílicos.
El esqueleto es preferiblemente elegido del grupo consistente en polímeros, diácidos, triácidos o ácidos más altos.
El esqueleto del agente de reticulación electrolíticamente activado no es una polioxazolina.

[0046] En una forma de realización preferida el esqueleto del agente de reticulación electrolíticamente activado es seleccionado del grupo de polímeros consistente en poliésteres, poliolefinas, poliestirenos, policarbonatos, poliamidas, poliacetatos, poli(alquileno oxalatos), polianhídridos, poli iminocarbonatos, polioxaésteres, poliortoésteres, polifosfacenos, polifosfoésteres, poliéteres, polieterésteres, poliacrilamidas, poliimidas, polifenilenos, polisilanos, polisiloxanos, polibenzimidazoles, polibenzotiazoles, polisulfuros, poliesteramidas, poliéteramidas, poliaminas, polieteraminas, vinilenos de poliarileno, cetonas de poliéter, poliuretanos, polisulfonas, poliacrilatos, polimetacrilatos, polisacáridos, glicosaminoglicanos, polipéptidos, y combinaciones de los mismos.
Típicamente, estos polímeros tienen un peso molecular en el rango de 1,000-100,000.

[0047] Aún más preferiblemente, el esqueleto del agente de reticulación electrolíticamente activado es seleccionado del grupo de polímeros consistente en agar, almidón, pululano, inulina, levano, seda, fibronectina, pectina, celulosa (por ejemplo carboximetilcelulosa, celulosa de hidroxietilo, celulosa oxidada o metilcelulosa), colágeno, elastina, gelatina, albúmina, fibrina, fibrinógeno, dextrano, metilcelulosa, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de queratano, sulfato de heparano, sulfato de dermatán, ácido algínico, quitosano, quitina, heparina, alcohol polivinílico, polietilenglicol y combinaciones de los mismos.
El esqueleto del agente de reticulación electrolíticamente activado puede adecuadamente ser seleccionado del grupo de polisacáridos consistente en dextrano (por ejemplo carboximetildextrano), almidón, agar, pululano de celulosa, inulina, levano, y ácido hialurónico.
Conforme a una forma de realización particularmente ventajosa, los últimos polisacáridos se emplean en una forma (parcialmente) oxidada.

[0048] De la forma más preferible, el agente de reticulación electrofílica es seleccionado del grupo de polímeros consistente en dextrano, colágeno, gelatina (gelfoam), ácido algínico y polietilenglicol.

[0049] En otra forma de realización preferida el agente de reticulación electrofílica empleado en el polímero reticulado biocompatible es un reticulador electrofílico de bajo peso molecular con un peso molecular de 80-1000 g/mol, preferiblemente de 100-500 g/mol.
Ejemplos de agentes de reticulación molecular baja que pueden adecuadamente ser empleados invluyen multialdehídos, multimaleimidas, ésteres multi-activados y combinaciones de los mismos (aquí el término 'multi' significa al menos dos).
Según una forma de realización preferida, el reticulador a bajo peso molecular tiene un esqueleto consistente en un ácido seleccionado del grupo consistente en diácidos, triácidos y ácidos más altos modificados con N-hidroxisuccinimida (NHS) o sulfo-NHS.
Aún más preferiblemente, el agente de reticulación basado en ácido es seleccionado de diácidos, triácidos y combinaciones de los mismos.
Ejemplos no limitativos de diácidos y triácidos que se pueden emplear son ácidos diglicólico, ácidos oxálicos, ácidos malónicos, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido tetrahidroftálico, ácido hexahidroftálico, ácido trimésico, ácido melítico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido aconítico, ácido tricarbalílico y ácido trimésico.
De la forma más preferible, el ácido que formas el esqueleto del agente de reticulación electrofílica es seleccionado de triácidos, de la forma más preferible ácido cítrico.

[0050] Preferiblemente, el agente de reticulación basado en ácido es seleccionado del grupo de aminoácidos carboxílicos.
Ejemplos de aminoácidos carboxílicos no limitativos que se pueden emplear son: Fura-2, ácido iminodiacetico, ácido nitrilotriacético, ácido etilenodiaminatetraacético, ácido pentaacético de dietilentriamina, ácido tetraacético de etilenglicol, (ácido 1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetico y oligopéptidos basados en ácido glutámico y/o ácido aspártico.

[0051] Según una forma de realización particularmente preferida, el agente de reticulación electrofílico es un polímero con un peso molecular de más de 1000 g/mol, más preferiblemente de 2000-10000 g/mol y de la forma más preferible de 5000-50000 g/mol.
El uso de agentes de reticulación electrofílica polimérica ofrece la ventaja de que los grupos electrofílicos de exceso están más lejos de los puntos de reticulación aumentando así su movilidad y capacidad para acoplar tejido.

[0052] Los grupos electrofílicos contenidos en el agente de reticulación preferiblemente son altamente reactivos hacia los grupos nucleofílicos contenidos en la NU-POX, preferiblemente a condiciones ambientales y/o fisiológicas.

[0053] Los grupos electrofílicos presentes en el agente de reticulación son preferiblemente seleccionados de ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, tioésteres, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrothiophenyl, grupos haluro de ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato (isotiocianato), epóxidos, grupos hidroxilo activados, éteres de glicidilo, carboxilo, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres sulfosuccinimidil, carbonatos sulfosuccinimidil, maleimidas, ésteres imido, orto disulfuro de piridilo, derivados de dihidroxi-fenilo, vinilo, acrilato, acrilamida, yodoacetamida, haloacetales, ortopiridilo disulfuro, sulfona de vinilo, de dihidroxifenil derivados, yodoacetamida, y combinaciones de los mismos.

[0054] Ejemplos de ésteres de sulfonato que se pueden usar como grupos electrofílicos incluyen mesilato, tosilato, nosilato, triflato y combinaciones de los mismos.
Ejemplos de grupos hidroxilo activados incluyen grupos hidroxilos que han sido activados con un agente de activación seleccionado de clorocarbonatos de p-nitrofenilo, carbonildiimidazoles (por ejemplo diimidazola de 1,1carbonilo) y sulfonil cloruro.

[0055] Ejemplos de succinimidilo derivados que se pueden emplear incluyen glutarato de succinimidilo, propionato de succinimidilo, succinimida de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, suberato de disuccinimidilo, bis(sulfosuccinimidil)suberato, ditiobis(succinimidilpropionato), bis(2-succinimidooxycarbonyloxy)sulfona de etilo y 3,3'-ditiobis(sulfosuccinimidil-propionato).
Ejemplos de derivados de sulfosuccinimidilo que se pueden usar incluyen ulfosuccinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato, bis(sulfosuccinimidil)suberato, sulfosuccinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato, propionato de ditiobis-sulfosuccinimidilo, tartarato de disulfo-succinimidilo; bis[2-(sulfo-succinimidiloxicarboniloxietilsulfone)], etilenglicol bis(sulfosuccinimiclilsuccinate), dithiobis (succinimidil propionato).
Ejemplos de derivados de dihidroxifenilo incluyen dihidroxifenilalanina, dihidroxifenilalanina de 3,4 (DOPA), dopamina, 3,4-ácido dihidroxihidrocinámico (DOHA), norepinefrina, epinefrina y catecol.

[0056] Según una forma de realización preferida, los m≥2 grupos nucleofílicos de la NU-POX son grupos de amina, grupos de amina preferiblemente primaria, y los n≥2 grupos electrofílicos comprendidos en el agente de reticulación electrolíticamente activada son seleccionados de ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, tioésteres, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenilo, grupos de haluro ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilo activados, éteres de glicidil, carboxilo, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, succinimidil carbamatos, ésteres de sulfosuccinimidilo, carbonatos de sulfosuccinimidilo, ésteres de imido, derivados de dihidroxi-fenil, y combinaciones de los mismos.
Aún más preferiblemente, los grupos electrofílicos contenidos en el agente de reticulación son seleccionados de aldehídos, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres de imido, derivados de dihidroxifenil y combinaciones de los mismos.
De la forma más preferible, los grupos electrofílicos son seleccionados del grupo de ésteres de n-hidroxisuccinimida, aldehídos, derivados de dihidroxifenil y combinaciones de los mismos.

[0057] Según otra forma de realización preferida, los m≥2 grupos nucleofílicos de la NU-POX son grupos de tiol y los n≥2 grupos electrofílicos contenidos en el agente de reticulación electrolíticamente activado son seleccionados de acetales de halo, disulfuro de ortopiridilo, maleimidas, sulfona de vinilo, derivados de dihidroxifenil, vinilo, acrilado acrilamida, iodoacetamida, ésteres succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres de sulfosuccinimidilo, carbonatos de sulfosuccinimidilo y combinaciones de los mismos.
Más preferiblemente, los grupos electrofílicos son seleccionados de ésteres de succinimidilo, acetales de halo, maleimidas, o derivados de dihidroxifenil y combinaciones de los mismos.
De la forma más preferible, los n≥2 grupos electrofílicos son seleccionados de derivados de maleimidas o dihidroxifenil y combinaciones de los mismos.

[0058] Según una forma de realización particularmente preferida los m≥2 grupos nucleofílicos comprendidos en el componente de NU-POX del polímero reticulado son capaces de reaccionar con los n≥2 grupos electrofílicos del agente de reticulación bajo condiciones ambientales y/o fisiológicas para formar enlaces covalentes.

[0059] Grupos electrofílicos no reactivos en el polímero reticulado de la presente invención imparten propiedades adhesivas de tejido al polímero ya que pueden reaccionar con grupos nucleofílicos (p. ej grupos amino y grupos de tiol) que están naturalmente presentes en tejido.
Así, cuando un polímero reticulado que contiene grupos electrofílicos no reactivos es aplicado a tejido, los grupos electrofílicos no reactivos pueden reaccionar con grupos nucleofílicos del tejido, creando así adhesión fuerte entre el polímero y el tejido.
La capacidad para formar reticulaciones a temperatura ambiente es especialmente ventajoso si la reticulación debe ocurrir *in situ* durante por ejemplo cirugía.
Típicamente, a 35°C y 1 atm., la reacción de reticulación entre la NU-POX y el agente de reticulación se completa en 30 minutos, preferiblemente en 10 minutos, más preferiblemente en 5 minutos, de la forma más preferible en 2 minutos.

[0060] La capacidad del polímero reticulado (seco) para hincharse cuando entra en contacto con agua, junto a su hidrofobicidad total, depende fuertemente del nivel de reticulación.
A más reticulación, mas bajo es el índice de inflamación.
Preferiblemente, el polimérico contiene, por 100 monómeros, no más de 50, más preferiblemente no más de 20 y de la forma más preferible no más de 10 enlaces covalentes que han sido formados por la reacción entre los grupos nucleofílicos de la NU-POX y los grupos electrofílicos del agente de reticulación.
Típicamente, este número de enlaces covalentes es al menos 2 por 100 monómeros.

[0061] NU-POX que comprenden grupos nucleofílicos pendientes pueden idóneamente ser preparadas por polimerización catiónica de monómeros de 2-oxazolina iniciadas por varias especies electrofílicas, por ejemplo haluros de alquilo, ésteres sulfónicos, ácidos fuertes y otros.
Derivados de POX que contienen grupos activados en la cadena lateral se pueden preparar directamente del monómero de 2-oxazolina con el grupo requerido (protegido), o por una reacción análoga polimérica de precursores de polímero.
Síntesis de un grupo funcional en el terminal de POX es, por ejemplo, descrito por Anna Mero et. al. (Synthesis and characterization of poly(2-ethyl 2-oxazoline)-conjugates with proteins and drugs: Suitable alternatives to PEG-conjugates?, Journal of Controlled Release 125 (2008) 87-95).

[0062] NU-POX que contienen grupos etilo y amino (-$NH_2$) en la cadena lateral de alquilo se pueden sintetizar por reacción de copolímero de poli[2-(metilo/3-butenilo)]-2-oxazolina con cisteamina, por copolimerización de un monómero de amina protegido con 2-etil-2-oxazolina o por hidrólisis parcial de POX seguida de post-modificación.

[0063] NU-POX que contiene grupos etilo y tiol (-SH) en la cadena lateral de alquilo se pueden preparar de una forma similar por reacción de copolímero de poli[2-(metil/3-butenil)]-2-oxazolina con un exceso de etanodisulfido, por copolimerización de 2-etil-2-oxazolina con un monómero que soporta un grupo tiol protegido o por hidrólisis parcial de POX seguida de post-modificación.

[0064] En caso de que el presente polímero reticulado se obtenga por reticulación de un agente de reticulación activada por NHS, biodegradabilidad puede variar de esencialmente no degradable a fácilmente degradable.
Biodegradabilidad se puede mejorar por incorporación de una conexión de éster que es más fácilmente hidrolizada que las amidas secundarias resultantes de reacciones entre el éster NHS y aminas.
Los grupos de éster son directamente hidrolizados en el ambiente acuoso por reacción con agua mientras las amidas secundarias son principalmente hidrolizadas por degradación enzimática que será muy lenta en la red reticulada, a pH neutro.

[0065] Polimerización catiónica habilita la síntesis de copolímeros con un número predefinido de grupos activados.
Además, polimerización catiónica 2-alquil-2-oxazolina puede utilizarse para incorporar un gran número de grupos activos conforme estos grupos activos se acoplan a las numerosas cadenas laterales de alquilo de la POX.
Esto nuevamente hace posible producir polímeros altamente reticulados con propiedades cohesivas excelentes al igual que propiedades adhesivas sobresalientes en el caso de que el polímero reticulado tiene una densidad alta de grupos electrofílicos no-reaccionados.

[0066] Además, polimerización catiónica permite la incorporación de varios grupos funcionales en la cadena lateral y/o terminal, así aumentando la versatilidad del sistema de polímero de POX.

[0067] La síntesis de un copolímero que contiene un número predefinido de grupos activados por copolímero puede llevarse a cabo de la siguiente manera: un copolímero se sintetiza por polimerización catiónica de ETOX y BUTOX, como se describe previamente, para producir un copolímero de poli[2-(metil/3-butenil)-2-oxazolina.
Ante la funcionalización de las cadenas laterales activadas con por ejemplo cisteamina, grupos de amina primaria son introducidos.
En el caso de que la proporción molar de ETOX/BUTOX inicial sea 90/10, el porcentaje de grupos reactivos por copolímero de poli[2-(metil/3-butenil)]-2-oxazolina, será 10%.
Aumentar el BUTOX en la mezcla de ETOX/BUTOX inicial 90/10 finalmente supondrá un porcentaje más alto de grupos amino, es decir más del 10%.

El número exacto de grupos amino incorporados se puede controlar por la proporción de monómero a iniciador que determina la longitud del polímero.
Por ejemplo, usar una proporción de ETOX/BUTOX de 90/10 y una proporción monómero a iniciador 100:1 produce polímeros con 100 unidades de repetición comprendiendo 10 grupos amino.
Cuando la proporción monómero a iniciador se cambia a 200:1 el copolímero resultante tendrá 20 grupos amino con la misma proporción de ETOX/BUTOX.

[0068] El polímero reticulado de la presente invención puede ser biodegradable o no biodegradable.
Preferiblemente, el polímero es biodegradable.

[0069] El producto médico de la presente invención preferiblemente comprende al menos 25% y de la forma más preferible 50-100% en peso de sustancia seca de un polímero reticulado tal y como se define aquí antes.
Ejemplos preferidos de tales productos médicos incluyen implantes, sellantes de tejido, cinta de tejido adhesivo, película de tejido adhesivo (hoja), material de sutura, espirales recubiertas poliméricas y materiales hemostáticos (porosos).

[0070] El producto médico puede adecuadamente contener otros componentes farmacéuticamente aceptables además el polímero reticulado.
Por ejemplo, puede ser ventajoso incorporar un polímero que es no parte del polímero reticulado.
Ejemplos de tales polímeros incluyen polímeros anfipáticos (tales como colágeno, gelatina y fibrina), biopolímeros neutrales (tal como dextrano y agarosa) o polímeros iónicos.
Los polímeros iónicos pueden ser catiónicos (tales como quitina o quitosano) o aniónicos.
Un polímero aniónico adecuado es, por ejemplo, un polímero sintético, biopolimero o biopolimero modificado comprendiendo grupos carboxi, sulfo, sulfato, fosfono o fosfato o una mezcla de los mismos, o un derivado de sal, por ejemplo una sal biomédica aceptable.
Ejemplos de polímeros aniónicos sintéticos son: un ácido poliacrílico lineal (PAA), un ácido poliacrílico ramificado, por ejemplo un Carbophil® o tipo Carbopol® de Goodrich Corp., un ácido poli-metacrílico (PMA), un ácido poliacrílico o copolímero de ácido polimetacrílico, por ejemplo un copolímero de ácido acrílico o metacrílico y otro vinil monómero, por ejemplo acrilamida, acrilamida de N.N-dimetilo o N-vinilpirrolidona, un ácido copolimérico maléico o fumárico, un ácido poli(estirenosulfónico) (PSS), un ácido de poliamido, por ejemplo un polímero carboxi-terminal de una diamina y un ácido di o policarboxílico, por ejemplo dendrímeros carboxi-terminales Starburst™ PAMAM (Aldrich), un ácido poli(2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico) (poli-(AMPS)), o un polifosfato de alquileno, polifosfonato de alquileno, polifosfato de carbohidrato o polifosfonato de carbohidrato, por ejemplo un ácido teicoico.
Ejemplos de biopolímeros aniónicos o biopolímeros modificados son: ácido hialurónico (HA), HA modificado (HA esterificado o HA modificado de amina), glicosaminoglicanos tales como heparina o sulfato de condroitina, fucoidano, ácido poliaspártico, ácido poliglutámico, carboximetilcelulosa, dextranos de carboximetilo, alginatos, pectinas, gellan, quitinas de carboxialquilo, quitosanos de carboximetilo, polisacáridos sulfatados.
Biopolímeros aniónicos preferidos son ácido algínico, ácido hialurónico.

[0071] Al polímero reticulado se le puede dar forma por fundición de solvente, extrusión termofundible o electrospinning.
Es también realizable formar el polímero reticulado mediante compresión entre dos placas calentadas como se describe, por ejemplo, en WO 2007/099370.
Las reticulaciones entre los grupos nucleofílicos de la NU-POX y los grupos electrofílicos del agente reticulante proporcionan cohesión y el exceso de grupos electrofílicos habilita el polímero reticulado para formar enlaces para tejido.
Así, la presente invención habilita la preparación de productos médicos que combinan cohesión con adhesividad.

[0072] Una propiedad muy importante de las películas POX es que en el secado profundo para eliminar agua protegen el interior de la hidrólisis.
Así, grupos electrofílicos (no reactivos) de exceso en el polímero reticulado retendrán su actividad durante almacenamiento.
Cuando un producto médico que contiene grupos electrofílicos no reactivos es aplicado a tejido, una reacción electrófilo-nucleófila ocurrirá entre estos grupos electrofílicos y reactivos nucleofílicos, sobre todo grupos amino o tiol presentes en tejido, formando así una red (adhesión) externa reticulada vía unión covalente.
Por consiguiente, el producto médico es ventajosamente un producto deshidratado que contiene menos del 10%, aún más preferiblemente menos del 5% y de la forma más preferible menos del 1% de agua en peso del polímero reticulado.

[0073] El producto médico contiene preferiblemente no más de una cantidad limitada de solvente orgánico.
Preferiblemente, el producto contiene menos del 5%, más preferiblemente menos del 0,5% de solvente orgánico en peso del polímero reticulado.

[0074] Para por ejemplo una cinta o película de tejido de sellación, NU-POX y agente de reticulación pueden mezclarse en cualquier proporción necesaria por fundición de solvente o extrusión termofundible.
Este método habilita afinación precisa de las propiedades necesarias para una cinta o película de tejido adhesivo.

En el caso de que la cantidad de grupos nucleofílicos en la NU-POX es bajo y el número de grupos electrofílicos proporcionado por el agente de reticulación es relativamente alto, la cohesión del polímero reticulado resultante será baja y la adhesión al tejido será alta.
Naturalmente, es también realizable producir una cinta o película de tejido adhesivo con alta cohesión y alta adhesión por combinación de una NU-POX con una densidad alta de grupos nucleofílicos con una cantidad excesiva de agente de reticulación electrofílico.

[0075] Una forma de realización particularmente ventajosa del presente producto médico es una cinta de tejido adhesivo o una película de tejido adhesivo.
La presente invención habilita la preparación de una cinta o película con propiedades adhesivas a tejido excelentes debido a la presencia de grupos electrofílicos no reactivos que son capaces de reaccionar con grupos nucleofílicos naturalmente presentes en tejido.
Además, el polímero reticulado de la presente invención, debido a sus propiedades amorfas y temperatura de transición vítrea sintonizable, habilita la preparación de cintas y películas compactas flexibles y elásticas al igual que materiales resistentes y más duros hechos a medida para aplicaciones específicas.

[0076] La cinta o película según la presente invención puede ser no permeable o permeable.
Cintas o películas no permeables pueden adecuadamente usarse para sella tejido, por ejemplo para prevenir infección o deshidratación.
Cintas o películas permeables pueden ventajosamente ser empleadas para contener sangrado de lesiones quirúrgicas o traumáticas.
Como explicado aquí antes es altamente ventajoso si el polímero reticulado contenido en el producto médico está en un estado amorfo.
El término “amorfo” se refiere a un material que es un sólido y en el cual no hay orden de largo alcance de las posiciones de las moléculas.
Esta falta de orden distingue sólidos amorfos de sólidos cristalinos.

[0077] La presente invención habilita la preparación de una cinta amorfa o una película amorfa ya que el componente de NU-POX del polímero reticulado tiene propiedades amorfas excelentes.
Estas características amorfas se pueden retener en el polímero reticulado especialmente si el agente de reticulación electrofílica es un reticulador de bajo peso molecular tal y como se define aquí antes.

[0078] Es además preferido que el polímero reticulado en el producto médico tenga una temperatura de transición vítrea de al menos 0 °C y de la forma más preferible al menos 20 °C.
Típicamente, la temperatura de transición vítrea del polimérico no excede 120 °C.

[0079] La cinta de tejido adhesivo o película de tejido adhesivo de la presente invención ofrece la ventaja de que puede absorber cantidades sustanciales de agua para formar un hidrogel compacto.
La absorción de agua puede suponer inflamación significativa del producto.
Sin embargo, también es posible diseñar el producto de manera que éste no se hinche significativamente cuando es puesto en contacto con humedad.

[0080] Conforme a una forma de realización ventajosa, la cinta de tejido adhesivo o película de tejido adhesivo como se ha descrito anteriormente no presentan inflamación significativa cuando entra en contacto con humedad.
Típicamente, estos productos médicos tienen un índice de inflamación de entre 0% y no más de 100%, preferiblemente de entre 0% y no más de 30%, y de la forma más preferible de entre 0% y no más de 10%.
Productos médicos con un índice de inflamación bajo pueden idóneamente ser aplicados en reparación de defectos durales y reparación de médula espinal.

[0081] Reticulación superior crea una red más estrecha, que reducirá inflamación.
Este puede ser ventajoso en aplicaciones determinadas, por ejemplo, si el producto médico es un implante, un material de sutura o un sellante de tejido que se aplica en ubicaciones apretadas donde inflamación de gel puede causar potencialmente efectos adversos.
En este caso, el índice de inflamación preferiblemente no excede el 50%, de la forma más preferible no excede el 10%.

[0082] La presente invención habilita la preparación de una cinta de tejido adhesivo o película de tejido con propiedades excelentes sin requerir, por ejemplo, capas de soporte.
Por consiguiente, la cinta de tejido adhesivo es preferiblemente una cinta de una única capa.
Asimismo, la película de tejido adhesivo es preferiblemente una película una única capa.

[0083] Según otra forma de realización de la invención, el producto médico es un producto hemostático poroso.
Tal producto hemostático poroso puede ser preparado, por ejemplo, convirtiendo una solución viscosa de NU-POX en una espuma y posteriormente fijando la estructura de espuma reticulando la NU-POX con el agente de reticulación electrofílica.
Siguiente, el solvente se puede quitar y un producto hemostático poroso se obtiene.

Naturalmente, agentes espumantes y/o productos de relleno se pueden emplear en este proceso.
Ventajosamente, el producto hemostático así obtenido tiene propiedades adhesivas a tejido debido a la presencia de grupos electrofílicos no reactivos como se ha descrito anteriormente.

[0084] El producto hemostático puede adecuadamente contener un portador, preferiblemente un portador soluble en agua.
Ejemplos de portadores que puede adecuadamente ser empleados incluyen monosacáridos; di y oligosacáridos, tales como lactosa, manitol, trehalosa, eritritol, xilitol, sorbitol, maltitol, isomaltosa, maltodextrina, celobiosa, glucosa, fructosa, maltulosa, lactulosa, maltosa, gentobiosa, isomaltosa, lactitolo, palatinitol, dulcitol, ribitol, sacarosa, rafinosa, gentianosa, planteosa, verbascosa, estaquiosa, melecitosa, inositol; y polisacáridos, tales como dextrano, almidón (amilosa; amilopectina), glicógeno, celulosa, quitina, alginatos, callosa, crisolaminarina, xilano, arabinoxilano, manano, fucoidano y galactomanano; y combinaciones de estos carbohidratos.
Preferiblemente, el portador empleado tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 0°C, más preferiblemente de al menos 25°C.

[0085] Típicamente, el producto hemostático contiene 25-75 % en peso de la NU-POX, 25- 75 % en peso del agente de reticulación electrolíticamente activada y 0-50 % en peso de portador.

[0086] Conforme a otra forma de realización ventajosa, el presente producto médico es un implante.
Según una forma de realización particularmente preferida, el polímero reticulado contenido en el implante proporciona una matriz para apoyar regeneración de tejido.
Preferiblemente, esto es una construcción porosa bioreabsorbible tridimensional biodegradable con propiedades de unión para material de hueso y propiedades mecánicas apropiadas para guiar fijación celular y formación de tejido posterior.
Para la reconstrucción de hueso, la construcción es preferiblemente también de soporte de carga, lo que significa que cualquier componente fluido en el implante, o el implante formado *in situ*, debería ser mantenido tan bajo como sea posible.
En este aspecto resulta ventajoso que solo cantidades muy limitadas de plastificantes como triacetina o agua se necesitan por hacer el agente de reticulación y NU-POX extruible.

[0087] Según una forma de realización ventajosa, la red polimérica comprendida en el presente implante contiene productos de relleno osteoconductivos como materiales de injerto de hueso, incluyendo hueso autólogo, hueso autólogo granuloso, material de injerto de hueso alogénico, hueso de cadáver humano, material de injerto de hueso de xenoinjerto, hueso animal, factores de crecimiento o materiales sintéticos tales como hidroxiapatita, fosfato de tricalcio y vidrio bioactivo.

[0088] El producto médico de la presente invención puede adecuadamente ser producido en forma de fibras o un vellón fibroso.
Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante electrospinning o por inyección de una NU-POX que contiene fluido en una solución con una concentración alta del agente de reticulación electrofílico.
Un vellón fibroso se puede producir utilzando un agente de reticulación electrofílico polimérico, tal como aldehído de dextrano, para producir el polímero reticulado en la solución y posteriormente eliminando el solvente (por ejemplo agua) mediante evaporación.
Vellones fibrosos también pueden ser producidos con la ayuda de un agente de reticulación polimérico aniónico tal como un alginato.
Esto puede realizarse, por ejemplo, preparando una solución de NU-POX y alginato de propilenglicol de bajo pH y posteriormente aumentando el pH, así iniciando la reacción de reticulación.

[0089] Otro aspecto de la invención se refiere a un polímero biocompatible reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar NU-POX con un agente de reticulación electrofílico además de una polioxazolina electrolíticamente activada, dicha NU-POX que comprende m grupos nucleofílicos; y dicho agente de reticulación electrofílico que comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reacción con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes; donde m≥2, n≥2 y m+n ≥5; donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en el caso de que el agente de reticulación electrofílico es un isocianato; y donde el número total de grupos electrofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero excede el número total de grupos nucleofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero por al menos 3%, preferiblemente al menos 5%.

[0090] El polímero reticulado de manera covalente es preferiblemente un polímero reticulado tal y como se define aquí antes.

[0091] Otro aspecto de la invención se refiere a un equipo para producir el polímero biocompatible reticulado, dicho equipo que comprende NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activada tal y como se define aquí antes, donde el equipo comprende volúmenes separadamente empaquetados de la NU-POX y el agente de reticulación electrofílica, y donde cada uno de la NU-POX y el agente de reticulación electrofílico está presente en forma de un fluido o polvo reconstituible.

[0092] Independientemente, la NU-POX y el agente de reticulación electrofílica se puede proporcionar en forma de fluido o un polvo.
Proporcionar NU-POX y el agente de reticulación en forma de un fluido o polvo reconstituible permite a la NU-POX y al agente de reticulación sufrir una reacción de reticulación rápida.

[0093] Preferiblemente, la NU-POX se proporciona en forma de un fluido.
Más específicamente, se prefiere que la NU-POX esté contenida en un primer solvente en una concentración de 1-95 % en peso, preferiblemente de 1,5-20%, de la forma más preferible de 2-10%.
El agente de reticulación electrofílico es preferiblemente también proporcionado en forma de un fluido.
Aún más preferiblemente, el agente de reticulación electrolíticamente activado se contiene en un segundo solvente en una concentración de 1-95 % en peso, preferiblemente de 1,5-30%, preferiblemente de 2-10%.

[0094] En una forma de realización donde la NU-POX y el agente de reticulación se proporciona en forma de un fluido, dicho fluido puede ser un líquido o un fluido viscoso.
Resulta ventajoso emplear la NU-POX y el agente de reticulación en forma de un líquido de baja viscosidad en el caso de que estos dos componentes deban ser aplicados, por ejemplo, pulverizando.
Para proporcionar la NU-POX en forma de un líquido de viscosidad baja, el NU-POX pueda precisar ser diluido sustancialmente.
En el caso de que una solución de NU-POX de líquido diluida sea empleada es aconsejable proporcionar el agente de reticulación en una solución concentrada para conseguir reticulación suficiente.
Esto se puede conseguir utilizando un agente de reticulación molecular baja ya que tales agentes de reticulación pueden ser disueltos en concentraciones altas sin causar altas viscosidades.

[0095] En el caso de que la NU-POX y el agente de reticulación se deban aplicar de manera que no requieran que estos componentes sean líquidos bajos en viscosidad, por ejemplo si se aplican mediante una jeringa doble con, opcionalmente, un mezclador estático, la NU-POX y los agentes de reticulación se pueden proporcionar en forma de fluidos viscosos (gelificados).

[0096] Según otra forma de realización particularmente preferida, el primer solvente y el segundo solvente son seleccionados de agua, polioles, alcoholes (por ejemplo etanol o isopropanol) y combinaciones de los mismos.
El volumen que contiene NU-POX y/o el volumen con el agente de reticulación ventajosamente contienen poliol, agua o una mezcla de ambos.
Además, los últimos volúmenes puede adecuadamente ser tamponados.
El solvente(s) y sistema amortiguador empleado en el presente equipo son adecuados elegidos para conseguir un índice de reticulación óptima.

[0097] Polioles que puede idóneamente ser empleados en el presente equipo incluyen glicerol, diacetina, triacetina, sorbitol y combinaciones de los mismos.

[0098] Según una forma de realización particularmente preferida el primer solvente y el segundo solvente contienen 5-50 % en peso de agua, más preferiblemente 10-30 % en peso de agua y de la forma más preferible 15-20 % en peso de agua.

[0099] Los volúmenes separadamente empaquetados de la NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activado puede adecuadamente contener un modificador de pH.

[0100] El volumen separadamente empaquetado que contiene la NU-POX contiene preferiblemente un agente de alcalinización que cambia el pH micro-ambiental de la NU-POX que contiene volumen para condiciones más alcalinas en presencia de agua o fluidos corporales.

[0101] Ejemplos de agentes de alcalinización adecuados incluyen solución de amoníaco, carbonato amónico, sales de metal alcalino incluyendo carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato potásico y carbonato de sodio), hidróxido potásico, hidróxido sódico y borato sódico (bórax), aminas terciarias tales como trietilamina, trietanolamina, otras aminas como dietanolamina y monoetanolamina, y fosfatos.

[0102] Preferiblemente, el agente de alcalinización tiene un $pK_a$ a 25°C de 8-14, en particular de 8,5-11, más particularmente de 9 a 11.

[0103] El pH del volumen separadamente empaquetado que contienen NU-POX preferiblemente se extiende en el rango de 7-12, más preferiblemente de 8-11, de la forma más preferible de 9-10.

[0104] Los volúmenes separadamente empaquetados de la NU-POX y del agente de reticulación son ventajosamente contenidos dentro de unos medios de dispensación donde ambos volúmenes se pueden dispensar simultáneamente.
Así, los dos agentes se pueden entregar simultáneamente y un polímero reticulado se formará *in situ*.

Al dispersar simultáneamente los dos reactivos y entregarlos en el sitio donde su reticulación debería ocurrir, la premezcla se puede evitar y la reticulación prematura es eficazmente evitada.
Ejemplos de medios de dispensación adecuados incluyen distribuidores de pulverización, jeringas, y jeringas dobles.
Las jeringas comprenden adecuadamente un mezclador estático y/o una boquilla pulverizadora para asegurar que los dos reactivos son mezclados cuando son simultáneamente expulsados de dicha jeringa.

[0105] Conforme a una forma de realización preferida al menos uno de los volúmenes separadamente empaquetados contiene un agente de visualización para mejorar el visibilidad.
El agente de visualización (por ejemplo un colorante) refleja o emite luz a una longitud de onda detectable para un ojo humano.
Debido a la inclusión del agente de visualización es fácil para usuarios aplicar con precisión la mezcla reactiva.
Ejemplos de colorantes adecuados incluyen colorantes FD&C y D&C, tales como FD&C violeta nº 2, FD&C azul nº 1, D&C verde nº 6, D&C verde nº 5, D&C violeta nº 2; y colorantes naturales tales como rojo remolacha, cantaxantina, clorofila, eosina, azafrán, carmín, indocianina verde, o tientes de color normalmente encontrados en suturas quirúrgicas sintéticas.
De forma similar, colorantes tales como fluoresceína y cloruro de metiltioninio pueden ser usados.
El agente de visualización puede o no hacerse químicamente ligado al hidrogel.

[0106] En una forma de realización alternativa, el equipo comprende una primera película delgada biocompatible con la NU-POX y una segunda película delgada biocompatible con el agente de reticulación electrolíticamente activado.
Los dos películas puede adecuadamente ser aplicadas después de la combinación de las dos películas la una encima de la otra.
Películas pueden haber sido adecuadamente perforadas para aumentar su área de superficie específica.

[0107] La película delgada biocompatible con la NU-POX preferiblemente comprende un agente de alcalinización tal y como se define aquí antes.

[0108] Otro aspecto de la invención concierne a un equipo para producir un polímero biocompatible reticulado, dicho equipo que comprende NU-POX y el agente de reticulación electrofílico tal y como se define aquí antes, donde el equipo comprende un polvo consistente en partículas con un diámetro medio calculado según el promedio de peso de 0,01-1000 µm, dichas partículas incluyendo partículas que contienen NU-POX y partículas con el agente de reticulación electrofílico.

[0109] Si la NU-POX o el agente de reticulación electrofílico se proporciona en polvo, el polvo debería ser fácilmente dispersable en un fluido que puede ser contenido en el mismo equipo.

[0110] Las partículas comprendidas en el equipo preferiblemente tienen un diámetro medio calculado según el promedio de peso de 0,5-500 µm y de la forma más preferible de 2-300 µm, dichas partículas incluyendo partículas que contienen NU-POX y partículas con el agente de reticulación electrolíticamente activado.
La NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activado puede ser contenido en las mismas partículas o éstas se pueden contener en diferentes partículas en el mismo polvo.

[0111] El polvo anteriormente mencionado puede adecuadamente usarse como un polvo hemostático que se puede almacenar a condiciones ambientales.

[0112] Además de la NU-POX y/o el agente de reticulación electrofílico, las partículas comprendidas en el polvo hemostático puede adecuadamente contener un portador, preferiblemente un portador soluble en agua.
Ejemplos de portadores que puede adecuadamente ser empleados incluyen monosacáridos; di y oligosacáridos, tales como lactosa, manitol, trehalosa, eritritol, xilitol, sorbitol, maltitol, isomaltosa, maltodextrina, celobiosa, glucosa, fructosa, maltulosa, lactulosa, maltosa, gentobiosa, isomaltosa, lactitolo, palatinitol, dulcitol, ribitol, sacarosa, rafinosa, gentianosa, planteosa, verbascosa, estaquiosa, melecitosa, inositol; y polisacáridos, tales como dextrano, almidón (amilosa; amilopectina), glicógeno, celulosa, quitina, alginatos, callosa, crisolaminarina, xilano, arabinoxilano, manano, fucoidano y galactomanano; y combinaciones de estos carbohidratos.
Preferiblemente, el portador empleado tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 0°C, más preferiblemente de al menos 25°C.

[0113] Típicamente, el polvo hemostático contiene 25-75 % en peso de la NU-POX, 25- 75 % en peso del agente de reticulación electrolíticamente activado y 0-50 % en peso de portador.

[0114] El polímero reticulado que se puede producir con los presentes equipos pueden o no tener propiedades adhesivas a tejido.
Para algunas aplicaciones es beneficioso si el equipo puede utilizarse para producir un polímero reticulado con propiedades adhesivas a tejido.
Así, ventajosamente, el agente de reticulación contenido en el presente equipo comprende una cantidad excesiva de grupos electrofílicos relativa a la cantidad de grupos nucleofílicos contenida en la NU-POX.

Así, la NU-POX y el agente de reticulación electrolíticamente activado pueden reaccionar para formar un polímero reticulado tal y como se define aquí antes.

[0115] Características de reticulación *in situ* de los presentes equipos se pueden mejorar plastificando NU-POX con un plastificante seleccionado del grupo de triacetina, glicerol, trietilamina y combinaciones de los mismos.
Típicamente, el plastificante se emplea en una concentración de 1-50%, más preferiblemente 3-15% en peso de la NU-POX.

[0116] Como explicado aquí antes, una forma de realización particularmente preferida del presente equipo produce un polímero reticulado con propiedades adhesivas a tejido.
Esta forma de realización ventajosa puede ser realizada, por ejemplo, plastificando NU-POX el agente de reticulación electrofílico en una única película o cinta.
Antes de aplicación como una cinta de tejido, la última cinta se puede combinar con otra película soluble en agua con un activador, o un fluido o una composición extensible con un activador.

[0117] El polímero reticulado biocompatible según la presente invención al igual que la NU-POX puede ventajosamente contener un agente antimicrobiano de manera covalente ligado a una de la unidad de oxazolina comprendida en el mismo.
Más preferiblemente, el polímero reticulado o NU-POX contiene un agente antimicrobiano que es de manera covalente ligado a unidades de oxazolina a través de un grupo amida o imida.
Ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen aminofenoles, aminocresol, aminoresorcinol y aminonaftol.
El agente antimicrobiano puede adecuadamente estar ligado al polímero de POX vía un grupo separador, tal como un alquileno, oxialquileno o silicona.
Al unir de manera covalente un agente antimicrobiano al polímero de POX se puede asegurar que el agente antimicrobiano es lentamente liberado durante biodegradación del polímero.

[0118] El polímero reticulado biocompatible puede adecuadamente comprender además uno o varios componentes aditivos seleccionados de productos de relleno, oxidantes, agentes reticulantes, microgeles, polímeros adicionales, fármacos y otros agentes terapéuticos.

[0119] Los productos médicos según la presente invención pueden ventajosamente ser usados en una variedad de aplicaciones quirúrgicas.
Ejemplos de estas aplicaciones quirúrgicas se resumen por debajo.

| | |
|---|---|
| Neurocirugía | Reparación de defectos durales; reparación de tejido de sistema nervioso central; reparación de médula espinal; injerto de nervio; cirugía de disco intervertebral y fístulas de líquido cefalorraquídeo (fístulas LCR). |
| Cirugía oftálmica | Cirugía de catarata corneal clara; cirugía láser *in situ* queratomileusis (LASIK); tratamiento de úlcera corneal; transplante corneal; reparación conjunctival; fijación retinal; tapado del punto lagrimal para el tratamiento de ojos secos; oculoplástica y blefaroplastia (estiramiento de párpado); cierre de vitrectomía y fijación de músculos extraoculares. |
| Cirugía de oreja, nariz y garganta | Control de epístasis (hemorragias nasales); reparación de defectos de hilo vocal; timpanoplastia para reparación de tímpano perforado; miringotomía (incisión de tímpano para drenaje) con inserción de tubo; cirugía de seno; cirugía reconstructiva nasal; cirugía de amigdalectomía y cirugía de adenoidectomía. |
| Cirugía de cabeza y cuello | Eliminación de glándula salival; disección de nodo linfático y tratamiento de fuga quilosa después disección de cuello. |
| Radiología intervencional | Embolización terapéutica de y cierre de arteria femoral durante procedimientos intervencionales. |
| Cirugía Vascular | Reparación de fístula arteriovenosa, reparación de aneurisma aórtica y anastomosis vascular. |
| Cirugía cardiovascular | Reparación de válvula cardíaca; reparación de rotura de pared ventricular; anastomosis de arteria coronaria durante cirugía de baipás; y colocación de plomo y marcapasos; anastomosis aórtico y tratamiento de disección aórtica. |
| Cirugía torácica | Lobectomía de pulmón; biopsia de pulmón y tratamiento de neumotórax. |
| Cirugía gastrointestinal | Anastomosis gastrointestinal; tratamiento de úlcera péptica; tratamiento de rotura esofágica; vesícula biliar o anastomosis de conducto biliar; cirugía de baipás gástrico; apendectomía; colecistectomía (eliminación de vesícula biliar); cirugía pancreática; reparación de fístula gastrointestinal; sellado de fuga de catéter de diálisis peritoneal, tratamiento de hernias abdominales y prevención de adhesiones intraabdominales |
| Cirugía colorectal | Anastomosis colónico; reparación de fístula rectal; tratamiento de sangrado diverticular colocación de parche de hernia y hemorroidectomía. |
| Cirugía de hígado | Resección de hígado y transplante de hígado. |
| Cirugía ginecológica | Histerectomía; miomectomía para eliminación de fibroide uterina; anastomosis de trompa de Falopio; reparación de fístula vaginal; cirugía cervical; eliminación de lobanillo ovárico; biopsia de pecho; mastectomía y lumpectomía y gestión de rotura prematura prematura de |

| | |
|---|---|
| | membranas. |
| Cirugía urológica | Nefrectomía, transplante de riñón; reparación de fístula uretral; anastomosis uretral; reparación para incontinencia urinaria por tension; cierre de la vejiga; prostatectomía radical y cirugía de inversión de vasectomía. |
| Cirugía pediátrica | Reparación de labio leporino congénito |
| Cirugía ortopédica | Cirugía de sustitución de cadera; cirugía de sustitución de rodilla; reacoplamiento de tendón; reparación de cartílago; reparación de disco intervertebral, reparación de fractura e injerto de hueso |
| Cirugía plástica y reconstructiva | Cirugía de lifting de cara; cierre de incisiones de piel; aumento de tejido blando |
| Cirugía de traumatismo | Cierre de rasgaduras esplénicas y otros órganos sólidos; cierre de rasgaduras de piel; control de sangrado durante desbridamiento de quemadura e injerto de piel para víctimas de quemaduras. |

[0120] Burbujas de gas recubiertas poliméricas que actúan como agentes de contraste de ultrasonido pueden idóneamente ser introducidas en los equipos o los productos médicos descritos aquí antes.
Burbujas de gas recubiertas poliméricas derivan sus propiedades de contraste de la gran diferencia de impedancia acústica entre la sangre y el gas contenido en ellas.
Ejemplos de polímeros que pueden utilizarse para revestir estas burbujas de gas incluyen poliláctido, poliglicólido, policaprolactona, copolímeros de poliláctido y poliglicólido, copolímeros de lactida y lactona, polisacárido, polianhidrido, poliestireno, polialquilcianoacrilato, poliamida, polifosfaceno, poli(metilmetacrilate), poliuretano, copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, copolímeros de hidroxietilmetacrilato y metilmetacrilato, poliésteres, tales como policarbonatos, y proteína.
Polímeros preferidos son los que son biocompatibles y/o biodegradables.
En una forma de realización preferida el polímero es poliláctico ácido co-glicólico (PLGA).

[0121] La invención es posteriormente ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

[0122] Copolímeros amfifílicos de NU-POX que contienen etilo y grupos de amina en la cadena lateral de alquilo fueron sintetizadas por hidrólisis ácida controlada de aquazol 50 (poli(2-etil-2-oxazolina (PEtOx), PM 50,000) para producir un copolímero de imina de poli[2-etil-2-oxazolina/etileno] (PEtOx-PEI). 12% de las unidades iniciales 2-etil-oxazoline fue hidrolizado.

[0123] Esta imina de poli[2-etil-2-oxazolina/etileno] fue funcionalizado en un método en dos etapas primero acoplando cloruro de succinilo de metilo, seguido de la reacción del éster metílico con etilenodiamina (30 equivalentes en ausencia de solvente) para producir un copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina.

[0124] Una cantidad de 1,31 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 50 µL etanol (absoluto), 10 µL agua y 4 µL trietilamina.
Una solución con 20,000 Da polvo de PEG terminalmente protegido de succinimida de N-hidroxil (DuraSeal Dural Sealant System) 8,76 mg en 50 µL agua fue añadida.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 115 µL con un $NH_2$:NH proporción de 1:1,22) se convirtió en una red reticulada (gel) en 30 segundos a temperatura ambiente.

Ejemplo 2

[0125] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0126] Una cantidad de 1,26 mg de este copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 28 µL etanol (absoluto), 1,4 µL agua y 0,2 µL trietilamina.
Una solución que contiene 20,000 Da polvo de PEG terminalmente protegido de succinimida de N-hidroxil (DuraSeal Dural Sealant System) 8,79 mg en 50 µL fue añadida.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 80 µL con una proporción $NH_2$:NH de 1:1,27) fue vertido sobre un peritoneo de bovino disecado fresco.
Se encontró que el hidrogel resultante se adhiere al tejido.

Ejemplo 3

[0127] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0128] Una cantidad de 14,38 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activada por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 300 µL etanol (absoluto), 30 µL agua y 5 µL trietilamina y 3,69 mg de diisocianato de l-lisina de ester etílico (CAS 45172-15-4) fueron añadidos.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 340 µL con una proporción $NH_2$:NCO de 1:2) se convirtió en una red reticulada (gel) en 2 minutos.

Ejemplo 4

[0129] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0130] Una cantidad de 14,12 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activadao de cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 200 µL etanol (absoluto), 10 µL agua y 1,4 µL trietilamina y 3,69 mg de diisocianato de l-lisina de éster etílico (CAS 45172-15-4) fueron añadidos.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 220 µL con una proporción $NH_2$:NCO de 1:2.11) se convirtió en una red reticulada (gel) en 20 segundos.
El gel fue colocado sobre un peritoneo de bovino disecado fresco y se encontró que se adhería al tejido.

Ejemplo 5

[0131] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0132] Una cantidad de 14,92 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 350 µL etanol (absoluto), 10 µL agua y 5 µL trietilamina y esta solución se añadió a una solución que contenía 5,17 mg alginato de propilenglicol (PGA) en 205 µL agua.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 570 µL con una proporción $NH_2$:propilenglicol de 1:1.35) se convirtió en una red reticulada (gel) en 10 minutos.

Ejemplo 6

[0133] Copolímero de poli[(2-etil / amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0134] Una cantidad de 14,72 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 200 µL etanol (absoluto), 10 µL agua y 1,4 µL trietilamina y esta solución se añadió a una solución que contiene 5,59 mg de alginato de propilenglicol (PGA) en 205 µL agua.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 420 µL con una proporción $NH_2$:propilenglicol de 1:1,46) fue vertida sobre un peritoneo bovino fresco disecado.
Se encontró que el hidrogel resultante se adhería al tejido.

Ejemplo 7

[0135] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil -2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1.

[0136] A una solución de 1 g dextrano, PM 9,000-11,000 en 9 mL agua, enfriado a 0°C, una solución de 1 g peryodato de sodio en 9 mL agua fue añadido gota a gota.
Después de que la adición hubiera sido completada, la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente.
Después, 328 mg de CaCl2 fue añadido y agitado durante 30 minutos y filtrados.
El filtrado resultante fue combinado con 350 mg yoduro potásico y agitado durante 30 minutos.
La solución roja resultante fue añadida gota a gota a 200 mL acetona fría y el producto aglomerado fue separado.
El sólido blanco fue disuelto en el agua y liofilizado, dando como resultado un aldehído de dextrano blanco (PM 9,000-11,000) del cual aproximadamente 50% de los anillos de glucopiranosa oxidativamente se escindieron a dialdehidos.

[0137] Una cantidad de 7,87 mg del copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue disuelta en una mezcla de 150 µL etanol (absoluto), 15 µL agua y 2,5 µL trietilamina y esta solución se añadió a una solución que contiene 12,07 mg aldehído de dextrano en 150 µL agua.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 320 µL con una proporción $NH_2$:aldehído de 1:8,68) se convirtió una red reticulada (gel) en 30 segundos.

Ejemplo 8

[0138] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ fue sintetizada como se describe en el ejemplo 1.

[0139] Aldehído de dextrano fue sintetizado como se describe en el ejemplo 7.

[0140] Una cantidad de 7,28 mg de este copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral NH2 fue disuelta en una mezcla de 100 µL etanol (absoluto), 5 µL agua y 0,7 µL trietilamina y esta solución se añadió a una solución que contiene 12,72 mg aldehído de dextrano en 150 µL agua.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 260 µL con una proporción $NH_2$:aldehído de 1:9,89) fue vertida sobre un peritoneo bovino fresco disecado.
Se encontró que el hidrogel resultante se adhería al tejido.

Ejemplo 9

[0141] 2-(2-Metoxicarboniletil)-2-oxazolina se preparó siguiendo un procedimiento de bibliografía (M.T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, Chem. Eur. J. 2003, 9,3228-3234, un procedimiento modificado de A.
Levy, M. Litt, J. Polym. Sci. A 1968, 6,1883) seguido de polimerización por abertura de anillo catiónica que produce el homopolímero funcionalizado metilester correspondiente, poli(2-(2-metoxicarboniletil)-2-oxazolina).

[0142] Homopolimerización del monómero de 2-(2-metoxicarboniletil)-2-oxazolina liberó homopolímero de poli(2-(2-metoxicarboniletil)-2-oxazolina).

[0143] Copolimerización del monómero de 2-(2-metoxicarboniletil)-2-oxazolina con 2-etil-2-oxazolina (25, 50 y 75%) o copolímeros estadísticos liberados 2-metil-2-oxazolina (25, 50 y 75%).

[0144] El homopolímero de poli[2-(2-metoxicarbonil etil)-2-oxazolina] fue reaccionado con N-Boc amino etano amina disolviendo 0,8 g polímero en 2,5 mL N-Boc amino etano amina seguido de 23 horas de agitación a 80 °C. $^1$H RMN espectroscopia en $CDCl_3$ reveló que ~ 90% de las unidades de éster metílico fueron convertidas en cadenas laterales de Boc-aminoethil amido.
Este polímero fue además reaccionado con ácido clorhídrico (HCl) disolviendo 850 mg de polímero en el diclorometano (30 mL), que fue añadido gota a gota a una solución HCl en el acetato de etilo (0,175 mL, 2,98 mmol). Después de la adición completa, la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. $^1$H RMN espectroscopia demostró la formación exitosa de la sal de ácido clorhídrico de polímero funcionalizado de cadena lateral de amido de amino-etil por desaparición de la señal Boc a 1,4 ppm para producir >90% copolímero de poli[2-(aminoetil-amida-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina (NU-POX).

[0145] El copolímero de 2-etil-2-oxazolina que contiene 25% 2-metoxicarbonil etil-2-oxazolina fue funcionalizado por la reacción de las cadenas laterales de éster metílico con etilenodiamina (30 equivalentes en ausencia de solvente) para producir exactamente 25% copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina (NU-POX).

[0146] El copolímero de 2-metil-2-oxazolina que contiene 25% 2-metoxicarbonil etil-2-oxazolina fue funcional por la reacción de las cadenas laterales de éster metílico con etilenodiamina (30 equivalentes en ausencia de solvente) para producir exactamente 25% copolímero de poli[2-(metil/amino-etil-amida-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina (NU-POX).

[0147] El homopolímero de poli[2-(2-metoxicarbonil etil)-2-oxazolina] fue funcionalizado en el método en dos etapas por hidrólisis parcial (25, 50 y 75%) con LiOH del metilester al ácido carboxílico, seguido de activación de las fracciones de ácido carboxílico obtenido con NHS en presencia de carbodiimida de diisopropilo y trietilamina para sintetizar copolímero poli(NHS-éster-etil-oxazolina/metoxicarboniletil oxazolina) activado por cadena lateral NHS (EL-POX).
El grado de funcionalización final con NHS fue confirmado por espectroscopia UV-Vis y espectroscopia $^1$H RMN como muy cercano a 25, 50 y 75%.

[0148] Copolímeros de 2-etil-2-oxazolina que contienen 25, 50 o 75% unidades metilester y copolímeros de 2-metil-2-oxazolina que contienen 25, 50 o 75% unidades metilester fueron funcionalizados en el método en dos etapas por hidrólisis cuantitativa con LiOH del metilester al ácido carboxílico, seguidos de activación de las fracciones de ácido carboxílico obtenido con NHS en presencia de carbodiimida de diisopropilo y trietilamina para sintetizar polímero de poli[2-(NHS-éster-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral NHS (EL-POX).
La funcionalización final con NHS fue confirmada por espectroscopia UV-Vis y espectroscopia $^1$H RMN como exactamente 25, 50 y 75%.

Ejemplo A (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0149] Polímeros de EL-POX que contienen grupos NHS en la cadena lateral de alquilo fueron sintetizadas por >95% hidrólisis ácida de Aquazol-50 (poli(2-etil-2-oxazolina, PEtOx, Mn 50,000) para producir lineal poli(etilenimina) (LPEI).
LPEI fue funcionalizado en un método en dos etapas por acoplamiento de anhídrido succínico en DMSO, seguido de activación de las fracciones de ácido carboxílico obtenido con NHS en presencia de carbodiimida de diisopropilo y trietilamina para sintetizar polímero activado por cadena lateral NHS poli(NHS-ester-etil-oxazoline).
La funcionalización final con NHS fue confirmada por espectroscopia UV-Vis y $^{1}$H RMN como >95% (EL-POX).
Este compuesto fue insoluble en agua.

[0150] LPEI fue funcionalizado en un método en dos etapas idéntico con 25, 50 y 75% cantidades estequiométricas de NHS, con referencia a las fracciones de ácido carboxílico, en presencia de carbodiimida de diisopropilo y trietilamina para sintetizar resp. 25, 50 y 75% copolímeros poli(NHS-ester-etil-oxazolina/oxazolina carboxietilo) activados por cadena lateral NHS.
El grado de funcionalización final con NHS fue confirmado por espectroscopia UV-Vis y espectroscopia $^{1}$H RMN como aproximadamente 25, 50 y 75%.
Estos compuestos de EL-POX fueron solubles en agua y soluble en 10/90 v/v% agua/metanol, resp. mezclas de agua/etanol.

[0151] Una cantidad de 1,16 mg del 25% copolímero poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral amina descrito en ejemplo 9 fue disuelta en una mezcla de 10 µL etanol: trietilamina (99:1) y esta solución se añadió a una solución que contenía 8,84 mg del 25% el copolímero poli[2-(2-metoxicarbonil etil)/(ésteres 2-etil-NHS)-2-oxazolina] activado por cadena lateral NHS en 70 µL etanol.
La mezcla de fluido combinado (aproximadamente 90 µL con una proporción NHS:$NH_2$ de 5:1) se convirtió en una red reticulada (gel) en 60 segundos.

[0152] Este ejemplo ilustra que NU-POX puede idóneamente ser reticulado con un polímero NHS-funcional.

Ejemplo B (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0153] Copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado por cadena lateral amina (NU-POX) fue sintetizado por hidrólisis ácida controlada de aquazol 50 (poli(2-etil-2-oxazolina (PEtOx), PM 50,000) para producir un copolímero de poli[2-etil-2-oxazolina/etileno imina] (PEtOx-PEI) donde 12% de las unidades iniciales 2-etil-oxazoline fue hidrolizado.

[0154] Esta imina de poli[2-etil-2-oxazolina/etileno imina] fue funcionalizada en un método en dos etapas primero acoplando de cloruro de succinilo de metilo en presencia de trietilamina, seguido de la reacción de la cadena lateral de éster metílico formado con etilenodiamina para producir un copolímero de poli (2-metil/amino-etil-amida-etil -2-oxazolina activado por cadena lateral amina.

[0155] Esta NU-POX se convirtió en una EL-POX al reaccionar la amina con anhídrido maléico para producir copolímero de poli (2-etil/maleimida-etilamina-etil)-2-oxazolina activado por cadena lateral maleimida.

[0156] POX que contiene >95% fracciones NHS en la cadena lateral de alquilo fue sintetizada como se describe en el ejemplo A.
Esta EL-POX fue reaccionada con hidrocloruro de cisteamina para sintetizar el tiol que contiene polímero que fue reticulado por enlaces de disulfuro.
La identidad fue confirmada por $^{1}$H RMN (NU-POX).

[0157] Los enlaces de disulfuro fueron reducidos con tris(2-carboxietil) fosfina (TCEP).
Reticulación del polímero activado por cadena lateral de tiol (10 mg en 500 µL) fue evaluada con copolímero de poli(2-etil/maleimida-etilamina-etil)-2-oxazolina activado por cadena lateral de maleimida (6 mg en 100 µL) en presencia de 100 µL trietilamina (TEA).

[0158] Reticulación en 600 µL DMSO/MeOH (2:5 v/v) en presencia de TEA (100 µL) fue confirmada utilizando 6 mg EL-POX y 5 mg NU-POX de este ejemplo.
Un gel fue formado en 20 segundos a temperatura ambiente.

Ejemplo C (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0159] Polímeros que contiene 2-tiazoline-2-tioésteres en la cadena lateral de alquilo fueron sintetizados por los siguientes procedimientos.

[0160] POX que contiene >95% fracciones de ácido carboxílico en la cadena lateral de alquilo fue sintetizada como se describe en el ejemplo A.
Esta POX fue activada con 2-tiazoline-2-tiol en presencia de carbodiimida de diisopropilo y trietilamina para sintetizar polímeros de poli[2-(tiazolina-tioéster-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral 2-tiazoline-2-tioester (EL-POX).

La identidad de esta EL-POX fue confirmada por $^{1}H$ RMN

[0161] Copolímeros amfifílicos de NU-POX que contienen grupos etilo y $NH_2$ en la cadena lateral de alquilo fueron sintetizados como se describe en el ejemplo 1: 12% de unidades iniciales 2-etil-oxazoline fueron hidrolizados.

[0162] Reticulación en 400 µL DMSO/MeOH (1:1 v/v) sin adición de base fue confirmada utilizando 7,0 mg EL-POX y 15,8 mg NU-POX de este ejemplo.
Un gel fue formado en 30 segundos a temperatura ambiente.

[0163] Este ejemplo ilustra que NU-POX puede idóneamente ser reticulado con un polímero funcional de tiazolina.

Ejemplo D (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0164] Polímeros que contienen funcionalidades de aldehído en la cadena lateral de alquilo fueron sintetizadas por el siguiente procedimiento.

[0165] EL-POX que contiene >95% grupos N-hidroxisuccinimida (NHS) en la cadena lateral de alquilo fue sintetizada como se describe en el ejemplo A.
Esta EL-POX fue reaccionada con 2-(1,3-Dioxolan-2-il)etanamina para sintetizar un polímero que contiene >95% funcionalidad protegida de aldehído.
El polímero fue desprotegido utilizando un procedimiento previamente descrito (Taubmann, C., Luxenhofer, R., Cesana, S. y Jordán, R. (2005), First Aldehyde-Functionalized Poly(2-oxazoline)s for Chemoselective Ligation. Macromol. Biosci., 5: 603-612.) que liberó el >95% polimero funcionalizado aldehído (EL-POX).
La identidad fue confirmada por $^{1}H$-NMR y $^{13}C$-NMR

[0166] Reticulación en 400 µL DCM/MeOH (1:1; v/v) sin adición de base fue confirmada utilizando 7,0 mg EL-POX de este ejemplo y 15,8 mg NU-POX del ejemplo 1.
Un gel fue formado en 60 segundos a temperatura ambiente.

[0167] Este ejemplo ilustra que NU-POX puede idóneamente ser reticulada con un polímero funcional aldehído.

Ejemplo E (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0168] Copolímero de poli[2-(NHS-éster-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de NHS, que contiene 50% unidades NHS y 25% copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina fueron preparados como se describe en el ejemplo A.

[0169] El copolímero de poli[2-(NHS-éster-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de NHS, que contiene 50% unidades NHS fue disuelto en el etanol (absoluto).
Separadamente, el 25% copolímero de poli[2-(etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral de amina fue disuelto en el etanol (absoluto).
Para ambos soluciones una pequeña cantidad de glicerol (plastificante) ha sido adicionada.
Las soluciones fueron mezcladas para fundición de solvente y la mezcla fue secada a una cinta amorfa mediante vacío a temperatura ambiente.

[0170] La presión de estallido de esta formulación fue evaluada de la siguiente manera.
Carcasa de colágeno de propiedades y espesor consistentes (sausage casing, Nippi Casing Co. (#320),4) fue usada (sustrato).
Secciones del sustrato fueron lavadas en agua desionizada para eliminar glicerina y empapadas en agua desionizada fresca durante cinco minutos.
Una incisión de 3 mm circular fue cortada en el sustrato, que fue luego fijado a una bureta de manera que líquido biológico simulado podría ser sacado a la fuerza bajo presión medible vía la incisión circular.

[0171] La cinta amorfa fue puesta sobre el sustrato fijado para formar un sello.
Después de unos pocos minutos, la presión del líquido biológico simulado fue aumentada al punto que el sello estalló (presión de estallido).
La presión de estallido resultó ser adecuada para una cinta de sellado.
La proporción NHS:amina en esta película fue 5:1.

Ejemplo F (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0172] Una jeringa que comprende dos depósitos separados y una unidad de mezcla estática para mezclar el contenido de los depósitos cuando los dos depósitos se vacian simultáneamente fue llenado de dos fluidos viscosos.

[0173] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ (NU-POX) fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1 y 75% de polímero de poli(NHS-ester-etil-oxazolina) activado por cadena lateral NHS (EL-POX) fue preparado como se describe en el ejemplo A.

[0174] La NU-POX fue pesada con precisión en un vaso que contenía agua y el contenido (50/50 p/p) fue mezclado bien.
El primer depósito de la jeringa fue llenado del gel de NU-POX teniendo cuidado de excluir burbujas de aire grandes.
El segundo depósito de la jeringa fue lleno de una solución acuosa de EL-POX que había sido preparada en una manera idéntica.
La proporción de amina-NHS fue 1:5.

[0175] Tanto mezclador estático como el émbolo fueron unidos y los dos geles fueron extruidos a través de la mezcla estática para formar unafase polimérica homogénea clara reticulada con un ajuste de tiempo inicial inferior a 1 minuto.

Ejemplo G (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0176] El experimento de jeringa doble como se describe en el ejemplo F fue repetido.
En este experimento sin embargo, la EL-POX fue disuelta en el glicerol 85% y la proporción de amina-NHS final fue 1:1.

[0177] El mezclador estático y émbolo fueron unidos y los dos geles fueron extruidos a través de la mezcla estática para formar una fase polimérica homogénea clara reticulada con un ajuste de tiempo inicial inferior a 1 minuto.

Ejemplo H (no de acuerdo a la invención reivindicada)

[0178] Copolímero de poli[(2-etil/amina-etilamina-etil)-2-oxazolina] activado por cadena lateral $NH_2$ (NU-POX) fue sintetizado como se describe en el ejemplo 1 y 75% de polímero de poli(NHS-ester-etil-oxazolina) activado por cadena lateral NHS fue preparado como se describe en el ejemplo A (EL-POX) .
Polvo de PEG terminalmente protegido de succinimida de N-hidroxil 20,000 Da [PEG-NHS] se obtuvo de un DuraSeal, Dural Sealant Systemy trilisina fue comprada de Sigma.
El número de grupos/molécula electrofílicos de EL-POX fue aproximadamente 375 y el número de grupos/molécula electrofílicos de PEG-NHS fue aproximadamente 4.
El número de grupos/molécula nucleofílicos de NU-POX fue aproximadamente 29 y el número de grupos/molécula electrofílicos de trilisina fue 4.

[0179] Separadamente, la NU-POX y el PEG-NHS fueron disueltos en el agua con la misma cantidad (p/p) de trehalosa, congelados de golpe con la ayuda de nitrógeno líquido y liofilizado durante toda la noche produciendo respectivamente, NU-POXt y NHSt.

[0180] La EL-POX fue disuelta en el agua con la misma cantidad (p/p) de trehalosa incluyendo búfer de citrato (pH 5,5 tras reconstitución en el agua), congelada de golpe con la ayuda de nitrógeno líquido en y liofilizado durante toda la noche produciendo EL-POXt.
Trilisina fue disuelta en el agua con un 100 cantidad de pliegue (p/p) de trehalosa, congelada de golpe con la ayuda de nitrógeno líquido en y liofilizada durante toda la noche produciendo trylisina-t.

[0181] 1,0 mL de sangre fresca heparinizada se añadió a las formulaciones liofilizadas y combinaciones de los mismos a temperatura ambiente y mezclada para valorar propiedades hemostáticas (utilizando la prueba de inversión de tubo).
Los resultados de estos experimentos se representan en la tabla 1.
Un búfer de carbonato-bicarbonato (1 mg $Na_2CO_3$ + 13 mg $NaHCO_3$) fue añadido en forma de sal seca a las formulaciones liofilizadas antes de añadir la sangre.
Adición de la sangre a las formulaciones con el búfer carbonato/bicarbonato resultó en un pH final de 9.

Tabla 1

| Exp. | EL-POXt (mg) | PEG-NHSt (mg) | NU-POXt (mg) | Trilysine-t (mg) | Tiempo para hemostasis (min) |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 49 | | | | 1,5 |
| B | 52 | | 9 | | 1,0 |
| C | | 49 | | 30 | > 3 |

[0182] De estos resultados es claro que formulaciones A y B mostraron propiedades hemostáticas adecuadas.
Mejores resultados fueron obtenidos para la formulación con una combinación de NU-POX y EL-POX, indicando que la reticulación impartió propiedades hemostáticas mejoradas.
Además, se ha observado que la reticulación liberó un gel más fuerte.

Sin búfer, experimento B llevó a un gel en aproximadamente 15 minutos.

[0183] Experimento C no llevó a ninguna gelificación y/o hemostasis.

**REIVINDICACIONES**

1. Producto médico biocompatible que comprende al menos 1%, preferiblemente al menos 25%, en peso de sustancia seca de un polímero reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar una polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) con un agente de reticulación electrofílico diferente de una polioxazolina electrolíticamente activada, donde dicha NU-POX comprende m grupos nucleofílicos; y dicho agente de reticulación electrofílico comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reaccionar con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes; donde m≥2, n≥2 y m+n ≥5; y donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en el caso de que el agente de reticulación electrofílico sea un isocianato.

2. Producto médico según la reivindicación 1, donde el producto es una cinta de tejido adhesivo, una película de tejido adhesivo, un sellante de tejido, un material hemostático, un material de sutura, un stent recubierto polimérico o un implante.

3. Producto médico según la reivindicación 1 o 2, donde el número total de grupos electrofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero excede el número total de grupos nucleofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero por al menos 3%, preferiblemente al menos 5%.

4. Producto médico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos uno de los m grupos nucleofílicos es un grupo nucleofílico pendiente.

5. Producto médico según la reivindicación 4, donde la NU-POX contiene de 3 a 50 grupos nucleofílicos pendientes por 100 monómeros.

6. Producto médico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los m grupos nucleofílicos son seleccionados de grupos de amina, grupos de tiol, grupos de fosfina y combinaciones de los mismos.

7. Producto médico según la reivindicación 6, donde los grupos nucleofílicos son grupos de amina y los grupos electrofílicos contenidos en el agente de reticulación electrofílico son seleccionados de ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, tioésteres, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenol, ácido grupos haluro, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilo activados, éteres de glicidilo, carboxilo, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo, imidoésteres, derivados de dihidroxi-fenilo, y combinaciones de los mismos.

8. Producto médico según la reivindicación 6, donde los grupos nucleofílicos son grupos de tiol y los grupos electrofílicos contenidos en el agente de reticulación electrofílico son seleccionados de acetales de halo, disulfuro de ortopiridilo, maleimidas, sulfona de vinilo, derivados de dihidroxifenil, vinilo, acrilado acrilamida, iodoacetamida, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo y combinaciones de los mismos.

9. Producto médico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agente de reticulación electrofílico contiene un esqueleto que lleva o se sustituye con n≥2 grupos electrofílicos, dicho esqueleto siendo seleccionado del grupo de polímeros consistente en agar, almidón, pululano, inulina, levano, seda, fibronectina, pectina, colágeno de celulosa, elastina, gelatina, albúmina, fibrina, fibrinógeno, dextrano, metilcelulosa, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de queratano, sulfato de heparano, sulfato de dermatán, ácido algínico, quitosano, quitina, heparina, alcohol polivinílico, polietilenglicol y combinaciones de los mismos.

10. Polímero biocompatible reticulado de manera covalente que es obtenido al reaccionar una polioxazolina nucleofílicamente activada (NU-POX) con un agente de reticulación electrofílico diferente de una polioxazolina electrolíticamente activada, donde dicha NU-POX comprende m grupos nucleofílicos; y dicho agente de reticulación electrofílico comprende n grupos electrofílicos, donde los m grupos nucleofílicos son capaces de reaccionar con los n grupos electrofílicos para formar enlaces covalentes; donde m≥2, n≥2 y m+n ≥5; donde la NU-POX comprende al menos 30 unidades de oxazolina en el caso de que el agente de reticulación electrofílico sea un isocianato; y donde el número total de grupos electrofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero excede el número total de grupos nucleofílicos reaccionados y no-reaccionados contenidos en el polímero por al menos 3%, preferiblemente al menos 5%.

11. Polímero biocompatible reticulado según la reivindicación 10, donde al menos uno de los m grupos nucleofílicos es un grupo nucleofílico pendiente.

12. Polímero biocompatible reticulado según la reivindicación 11, donde la NU-POX contiene de 3 a 50 grupos nucleofílicos pendientes por 100 monómeros.

13. Polímero biocompatible reticulado según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde los m grupos nucleofílicos son seleccionados de grupos de amina, grupos de tiol, grupos de fosfina y combinaciones de los mismos.

14. Equipo para producir un polímero biocompatible reticulado, donde dicho equipo comprende una NU-POX tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10-13 y un agente de reticulación electrofílico tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; donde el equipo comprende volúmenes separadamente empaquetados de la NU-POX y el agente de reticulación electrofílico, donde cada uno de la NU-POX y el agente de reticulación está presente en forma de un fluido o polvo reconstituible.

15. Equipo para producir un polímero biocompatible reticulado, donde dicho equipo comprende una NU-POX tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10-13 y un agente de reticulación electrofílico tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el equipo comprende un polvo consistente en partículas con un diámetro medio calculado según el promedio de peso de 0,01-1000 µm, donde dichas partículas incluyen partículas que contienen NU-POX y partículas con el agente electrofílico de reticulación.