

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 841**

51 Int. Cl.:

<b>A61F 2/02</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/42</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/58</b>	(2006.01)
<b>A61L 15/64</b>	(2006.01)
<b>A61F 13/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2008 PCT/US2008/083980**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2009 WO09067482**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2008 E 08852120 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2214590**

54 Título: **Artículos adhesivos**

30 Prioridad:

**19.11.2007 US 989101 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.12.2016**

73 Titular/es:

**MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)  
77 Massachusetts Avenue  
Cambridge, MA 02139, US y  
THE CHARLES STARK DRAPER LABORATORY, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KARP, JEFFREY;  
ALBORZ, MAHDAVI;  
FERREIRA, LINO;  
CARTER, DAVID;  
ZUMBUEHL, ANDREAS;  
BORENSTEIN, JEFFREY;  
CHAN, EDWIN;  
BETTINGER, CHRISTOPHER y  
LANGER, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 593 841 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Artículos adhesivos

## 5 Campo técnico

La invención se refiere a artículos adhesivos.

## 10 Apoyo del gobierno

10 El gobierno de los Estados Unidos ha concedido su apoyo en forma de subvenciones usadas en el desarrollo de una o más de las presentes invenciones. En particular, el Instituto Nacional de la Salud (NIH) número de contrato DE 013023, la Fundación Nacional de Ciencia (NSF) número de contrato NIRT 0609182, y el Programa MRSEC de la Fundación Nacional de Ciencia con el número de adjudicación DMR 02-1328 han apoyado el desarrollo de una o más de las invenciones de la presente solicitud. El gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos sobre estas invenciones.

## Antecedentes

20 Los adhesivos para tejidos han tenido una variedad de aplicaciones médicas, tales como sellantes para la curación de heridas, barreras de adhesión y parches para la liberación de fármacos. Algunos adhesivos para tejidos, tales como los basados en cianoacrilatos, fibrina, colágeno y otras formulaciones que incluyen proteínas o prepolímeros de poliuretano, pueden tener aplicaciones limitadas debido a problemas asociados a histotoxicidad, citotoxicidad, carcinogenicidad, y riesgo de embolización o coagulación intravascular. Adicionalmente, las propiedades mecánicas de determinados adhesivos no coinciden con las del tejido subyacente, lo que puede limitar su eficacia a largo plazo.

30 El documento US 5 348 788 divulga una malla porosa para su uso en la formación de artículos que comprenden una red de poros y protuberancias. La malla porosa tiene una estructura de malla específicamente definida con un tamaño de poro/protuberancia entre 25 y 1000 micrómetros y la estructura de poros se basa en una distribución uniforme de poros y protuberancias en una lámina fundida o moldeada en la que dichos poros y protuberancias tienen diámetros eficaces similares. El material resultante se aplica ventajosamente a diversas aplicaciones biomédicas, que incluyen la cirugía reconstructiva y la sustitución de arterias.

## 35 Sumario

La invención se refiere a artículos adhesivos, y se divulga en las reivindicaciones independientes 1 y 15 y en las reivindicaciones dependientes de las mismas. La invención presenta artículos adhesivos que son resistentes, biocompatibles, biodegradables, flexibles, elásticos y que son capaces de formar uniones fuertes a superficies (por ejemplo, un tejido), incluso en un ambiente húmedo o mojado.

40 En otro aspecto, la invención presenta artículos adhesivos que tienen una morfología y/o química modificada (por ejemplo, una morfología y/o química superficial) que simula la topografía nanométrica del pie de la salamandresa que permite a la salamandresa adherirse a las superficies (por ejemplo, superficies verticales). Por ejemplo, morfológicamente, los artículos adhesivos incluyen protuberancias que imitan las sedas (o fibrilas) y las espátulas (o proyecciones terminales) encontradas en las almohadillas plantares de las salamandresas. La disposición y los parámetros dimensionales (por ejemplo, la relación entre la anchura del extremo y la longitud de paso, o la relación entre la anchura del extremo y la anchura de la base) de las protuberancias se pueden controlar y optimizar para potenciar la adhesión. Químicamente, en algunas realizaciones, los artículos adhesivos incluyen un fino recubrimiento superficial biocompatible que reacciona con los tejidos. Como se describe más adelante, el recubrimiento de los artículos adhesivos con, por ejemplo, una fina capa de dextrano oxidado puede aumentar significativamente la fuerza de adhesión interfacial sobre tejido de intestino porcino *in vitro* y en un medio subfascial abdominal de rata *in vivo*.

55 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato biocompatible y al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; y una pluralidad de protuberancias que se extienden desde la superficie. Las protuberancias incluyen un material biocompatible y biodegradable, y tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

60 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato que tiene una superficie; y una pluralidad de protuberancias que se extienden desde la superficie. Las protuberancias incluyen un material que es adecuado para una aplicación a corto plazo (por ejemplo, inferior a aproximadamente 3 semanas, inferior a aproximadamente 2 semanas, inferior a aproximadamente 1 semana) dentro o fuera del cuerpo, y tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

65 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; y una pluralidad de protuberancias que se extienden desde la superficie. El artículo es capaz de

ejercer una inflamación crónica mínima cuando el artículo se implanta *in vivo*. En algunas realizaciones, las protuberancias tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

5 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; y una pluralidad de protuberancias que se extienden desde la superficie. El artículo incluye porciones (tales como el sustrato y/o las protuberancias) que tiene propiedades de degradación diferentes (tales como velocidades de degradación). En algunas realizaciones, las protuberancias tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

10 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato que tiene una superficie; y una pluralidad de protuberancias que se extienden desde la superficie. El artículo incluye una composición que permite que el artículo sea tolerado por el cuerpo cuando el artículo se aplica dentro o fuera del cuerpo. En algunas realizaciones, las protuberancias tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

15 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato biocompatible y al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; protuberancias que se extienden desde la superficie, incluyendo las protuberancias un material biocompatible y al menos parcialmente biodegradable, y que tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

20 A modo de ejemplo, se muestra un procedimiento que incluye poner en contacto un artículo adhesivo con un tejido biológico, incluyendo el artículo adhesivo un sustrato biocompatible y al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; y protuberancias que se extienden desde la superficie, teniendo las protuberancias un material biocompatible y al menos parcialmente biodegradable, y que tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros.

25 La invención presenta un artículo adhesivo que incluye un sustrato que tiene una superficie; protuberancias que se extienden desde la superficie, teniendo las protuberancias una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros; y un material sobre el sustrato y/o las protuberancias, siendo el material capaz de unirse covalentemente a un sitio al que se aplica el artículo adhesivo.

30 A modo de ejemplo, se muestra un procedimiento que incluye poner en contacto un artículo adhesivo con un tejido biológico, incluyendo el artículo adhesivo un sustrato que tiene una superficie; y protuberancias que se extienden desde la superficie, teniendo las protuberancias una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros; y penetrar en el tejido con las protuberancias.

35 Realizaciones de los aspectos de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El artículo adhesivo incluye adicionalmente una modificación de la superficie que potencia la unión de dicha superficie al tejido biológico. La modificación de la superficie es capaz de formar un enlace químico con el tejido biológico. El enlace químico es un enlace covalente. El enlace covalente incluye una reacción que incluye un grupo amina y/o un grupo hidroxilo. La modificación de la superficie incluye dextrano o dextrano modificado. La modificación de la superficie incluye una funcionalidad capaz de unirse covalentemente al tejido biológico, seleccionándose la funcionalidad entre el grupo que consiste en un carbonilo, un aldehído, un acrilato, un cianoacrilato, un epoxi, N-hidroxisuccinimida, y un oxirano.

40 El sustrato y/o las protuberancias pueden incluir un material seleccionado de entre el grupo que consiste en poli(sebacato de glicerol) (PGS), poli(acrilato sebacato de glicerol) (PGSA), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), poliglicólido (PGA), ácido poliláctico (PLA), y/o poli-3-hidroxitirato (PHB), poliuretano, parileno-C, queratina, nanotubos de carbono, poli(anhídrido), y quitosano.

45 Las protuberancias pueden tener una altura promedio desde aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la altura promedio puede ser igual o superior a aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ ; y/o igual o inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .

50 Las protuberancias pueden tener una anchura del extremo promedio desde aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la anchura del extremo promedio puede ser igual o superior a aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ ; y/o igual o inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .

65

5 Las protuberancias pueden tener una anchura de la base promedio desde aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la anchura de la base promedio puede ser igual o superior a aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ ; y/o igual o inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .

10 Las protuberancias pueden tener una longitud de paso promedio desde aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la longitud de paso promedio puede ser igual o superior a aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ ; y/o igual o inferior a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ .

20 Las protuberancias pueden tener una relación promedio entre la altura y la anchura de la base desde aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 500:1. Por ejemplo, la relación promedio entre la altura y la anchura de la base puede ser igual o superior a aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 300:1, aproximadamente 350:1, o aproximadamente 450:1; y/o igual o inferior a aproximadamente 500:1, aproximadamente 450:1, aproximadamente 400:1, aproximadamente 350:1, aproximadamente 300:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 50:1, o aproximadamente 25:1; 0,1:1.

30 Las protuberancias pueden tener una relación promedio entre la anchura de la base y la anchura del extremo desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 0,1:1. Por ejemplo, la relación promedio entre la anchura de la base y la anchura del extremo puede ser igual o superior a aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 300:1, aproximadamente 350:1, aproximadamente 450:1, aproximadamente 500:1, aproximadamente 550:1, aproximadamente 600:1, aproximadamente 650:1, aproximadamente 700:1, aproximadamente 750:1, aproximadamente 800:1, aproximadamente 850:1, aproximadamente 900:1, aproximadamente 950:1; y/o igual o inferior a aproximadamente 1000:1, aproximadamente 950:1, aproximadamente 900:1, aproximadamente 850:1, aproximadamente 800:1, aproximadamente 750:1, aproximadamente 700:1, aproximadamente 650:1, aproximadamente 600:1, aproximadamente 550:1, aproximadamente 500:1, aproximadamente 450:1, aproximadamente 400:1, aproximadamente 350:1, aproximadamente 300:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 50:1, o aproximadamente 25:1.

40 Al menos una porción del artículo adhesivo tiene una fuerza de adhesión superior a aproximadamente 0,1 Newton por centímetro cuadrado de área proyectada cuando se mide de acuerdo con la norma ASTM D4501.

45 Al menos una porción del artículo adhesivo puede tener una fuerza de adhesión en condiciones húmedas que es superior o esencialmente igual a la fuerza de adhesión en condiciones secas.

50 El sustrato y/o las protuberancias pueden incluir un material que no es biodegradable. Por ejemplo, el material no biodegradable se puede usar para potenciar una o más propiedades del artículo adhesivo, tal como la resistencia. El material no biodegradable puede estar íntimamente mezclado con uno o más materiales biodegradables. De modo alternativo o adicional, el artículo adhesivo puede incluir porciones discretas (por ejemplo, capas) de material no biodegradable y material biodegradable. Estas mezclas íntimas y/o porciones discretas pueden formar independientemente el sustrato y/o las protuberancias.

55 El sustrato y/o las protuberancias pueden incluir una biomolécula o un compuesto farmacéutico. El compuesto farmacéutico se puede seleccionar entre el grupo que consiste en sustancias contra el SIDA, sustancias anticancerosas, antibióticos, inmunosupresores, sustancias antiviricas, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, antihistamínicos, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, sustancias contra el Parkinson, antiespasmódicos y contractores musculares que incluyen bloqueantes de canales, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoarios, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular que incluyen inhibidores del crecimiento celular y moléculas proadhesión o antiadhesión, agentes vasodilatadores, inhibidores de la síntesis del ADN, ARN o proteínas, antihipertensivos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides, factores antiangiogénicos o proangiogénicos, factores antiseoretos o prosecretos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, productos oftálmicos, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, antieméticos, factores de crecimiento, inhibidores de la bomba de protones, hormonas, vitaminas, sistemas de liberación de genes y agentes de formación de imágenes.

El artículo adhesivo puede tener una elongación máxima superior a aproximadamente un 20 %.

Al menos una porción del artículo adhesivo puede tener una porosidad superior a aproximadamente un 10 %.

- 5 Al menos una porción del artículo adhesivo puede tener un tamaño de poro promedio en el intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1 micrómetro.

10 Al menos una porción del artículo adhesivo puede incluir una pluralidad de células. Las células pueden incluir uno o más queratinocitos, fibroblastos, células de ligamento, células endoteliales, células pulmonares, células epiteliales, células de músculo liso, células de músculo cardíaco, células musculoesqueléticas, células de islotes, células nerviosas, hepatocitos, células renales, células de vejiga, células uroteliales, células madre, neuroblastoma, condrocitos, células cutáneas y osteoblastos.

15 El artículo adhesivo puede estar en forma de cinta.

El sustrato puede incluir porciones de composiciones diferentes. Las porciones pueden ser capas discretas.

20 El sustrato puede incluir porciones que tienen diferentes velocidades de degradación. Las porciones pueden ser capas discretas.

Las protuberancias pueden incluir porciones de composiciones diferentes. Las porciones pueden ser capas discretas.

25 Las protuberancias pueden incluir porciones que tienen diferentes velocidades de degradación. Las porciones pueden ser capas discretas.

El artículo adhesivo puede incluir adicionalmente un segundo conjunto de protuberancias que se extienden a partir de las protuberancias.

30 El tejido biológico puede incluir uno o más de los siguientes: un tejido epitelial, tejido conectivo, tejido de miocardio, tejido muscular, tejido de órgano, tejido dañado, tejido cicatricial, y tejido nervioso.

35 Los procedimientos pueden incluir adicionalmente la unión química de al menos una porción del artículo adhesivo al tejido biológico.

Los procedimientos pueden incluir adicionalmente envolver el tejido biológico con el artículo adhesivo.

Las protuberancias pueden penetrar en el tejido biológico.

40 En los procedimientos, el artículo adhesivo puede conectar al menos dos tejidos biológicos diferentes.

En los procedimientos, el artículo adhesivo puede conectar el tejido y un dispositivo (por ejemplo, un dispositivo de liberación de fármacos, un aparato de uso oral, o un sensor).

45 Realizaciones de aspectos de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características o ventajas.

50 Las propiedades de los artículos adhesivos de biocompatibilidad, biodegradación, adhesividad, elasticidad y capacidad de adaptación a las superficies de los tejidos se pueden controlar y ajustar adecuadamente a un sitio de aplicación marcado (por ejemplo, un tejido). Todos y cada uno de los componentes de los artículos adhesivos se pueden diseñar y adaptar para su uso en un sitio de aplicación previsto. Por ejemplo, la composición, la modificación química (por ejemplo, el grado de densidad de reticulación) y los parámetros dimensionales (por ejemplo, el grosor) del sustrato, las protuberancias y/o la modificación de la superficie se pueden diseñar y adaptar independientemente a una aplicación prevista.

55 En algunas realizaciones, la fuerza de adhesión en condiciones húmedas de los artículos adhesivos (por ejemplo, cuando se ponen en contacto con agua y/o en contacto con una superficie húmeda (por ejemplo, tal como un tejido biológico)) es mayor que la fuerza de adhesión en condiciones secas de los artículos (por ejemplo, cuando no se ponen en contacto con agua y/o cuando están en aire, por ejemplo, en contacto con una superficie seca, por ejemplo, tal como una superficie de silicio, por ejemplo, vidrio, borosilicato, nitruro de silicio, etc.).

60 Se pueden usar realizaciones de los artículos adhesivos en una variedad de aplicaciones médicas que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, una o más de las siguientes: cierre y sellado de heridas, fijación de tejidos (por ejemplo, además o como sustitución de suturas y grapas), vehículos de liberación de agentes bioactivos (por ejemplo, liberación de antibióticos, fármacos, etc.), selladores impermeables para anastomosis de órganos huecos, injertos de malla para tratar hernias, úlceras, quemaduras y apósitos hemostáticos para heridas, parches para úlceras diabéticas, implantes abdominales para prevenir adhesiones, adhesivos biodegradables, sensores *in vivo* e

*in vitro*, catéteres, pegamento quirúrgico, endoprótesis cardíacas, biliares, intestinales, recubrimientos para metales, aplicaciones de microfabricación, partículas circulantes a largo plazo para aplicaciones que incluyen la liberación de fármacos dirigida, sustitutos de la sangre, etc., sistemas de liberación de fármacos inyectables para entornos mecánicamente difíciles (por ejemplo, dentro de las articulaciones) en los que, por ejemplo, el material se puede configurar para liberar fármacos de una forma controlada sin estar comprometido por un entorno externo estático o dinámico, juntas tóricas degradables, tabiques, etc. Los artículos adhesivos se pueden adaptar a diversas deformaciones mecánicas, o se pueden recuperar de las mismas, mientras permanecen fuertemente unidos al tejido subyacente.

10 La adhesión en un entorno seco se puede conseguir sin un "pegamento" químico.

Los artículos adhesivos pueden tener una elasticidad de interfaz y una capacidad de adaptación a superficies mejoradas con una variedad de rugosidades.

15 Los artículos adhesivos pueden proporcionar enlaces fuertes irreversibles con sustratos orgánicos, por ejemplo, para evitar alteraciones por el movimiento de los tejidos próximos o subyacentes, tales como para aplicaciones médicas. En algunas realizaciones, los artículos se pueden unir (por ejemplo, mediante enlaces o reticulaciones covalentes) a tejido húmedo.

20 Otros aspectos, características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción de las realizaciones de la misma y a partir de las reivindicaciones.

#### Definiciones

25 Tal y como se usa en el presente documento el artículo "un", "una" se usa en su sentido indefinido para significar "uno o más" o "al menos uno". Esto es, la referencia a cualquier elemento de las presentes enseñanzas por el artículo indefinido "un", "una" no excluye la posibilidad de que haya presente más de un elemento.

30 El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o grupos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alquilaminocarboxi" que incluyen grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo unidos a un grupo amino unido a un grupo carboxi. Incluye grupos arilaminocarboxi que incluyen grupos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi", y "arilaminocarboxi" incluyen grupos en los que los grupos, alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, respectivamente, está unidos a un átomo de nitrógeno que, a su vez, está unido al carbono de un grupo carbonilo.

35 El término "amina" o "amino" incluye compuestos en los que el átomo de nitrógeno está unido covalentemente a al menos un carbono o un heteroátomo. El término "alquil amino" incluye grupos y compuestos en los que el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil amino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término "arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupos alquilo y al menos un grupo arilo. El término "alcaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también está unido a un grupo alquilo.

40 Tal y como se usa en el presente documento, "biocompatible" se refiere a la capacidad de una estructura o un material para realizar una función deseada del mismo con respecto a una terapia médica, sin provocar ningún efecto sistémico o local indeseado en el receptor o beneficiario de esa terapia, sino generando la respuesta tisular o celular benéfica más apropiada en esa situación específica, y optimizando el rendimiento clínicamente relevante de esa terapia. (Véase Williams, *Biomaterials* 29 (2008) 2941-2953). En algunas realizaciones, "biocompatible" significa no tóxico para las células. En algunas realizaciones, una sustancia se considera "biocompatible" si su adición a las células *in vivo* no induce inflamación y/u otros efectos adversos *in vivo*. En algunas realizaciones, una sustancia se considera "biocompatible" si su adición a las células *in vitro* o *in vivo* da como resultado una mortalidad celular igual o inferior a aproximadamente un 50 %, a aproximadamente un 45 %, a aproximadamente un 40 %, a aproximadamente un 35 %, a aproximadamente un 30 %, a aproximadamente un 25 %, a aproximadamente un 20 %, a aproximadamente un 15 %, a aproximadamente un 10 %, a aproximadamente un 5 %, o inferior a aproximadamente un 5 %.

45 Tal y como se usa en el presente documento, el término "biodegradable" se refiere a sustancias que se degradan en condiciones fisiológicas. En algunas realizaciones, una sustancia biodegradable es una sustancia que es descompuesta (por ejemplo, cuando se introduce en las células, *in vivo*) por la maquinaria celular y/o por procesos químicos (por ejemplo, hidrólisis, degradación mediada por enzimas y/o degradación mediada por oxidación) en componentes que se pueden reutilizar y/o bien se pueden desechar sin ningún efecto tóxico significativo (por ejemplo, en células (por ejemplo, menos de aproximadamente un 20 % de las células muere cuando se añaden los componentes a las células *in vitro*)). Los componentes normalmente no inducen inflamación u otros efectos adversos *in vivo*. Los componentes pueden ser especies moleculares y/o fragmentos de la sustancia. En algunas

realizaciones, las reacciones químicas con las que se cuenta para descomponer los compuestos biodegradables son sin catalizador. Como ejemplos, polímeros "biodegradables" son polímeros que se degradan para dar otras especies (por ejemplo, especies monoméricas y/u oligoméricas) en condiciones fisiológicas o endosomales o lisosomales. Los polímeros y los productos de biodegradación de los polímeros pueden ser biocompatibles. Los polímeros biodegradables no son necesariamente degradables hidrolíticamente y pueden requerir la acción de enzimas para degradarse por completo. Los mecanismos de biodegradación pueden incluir, por ejemplo, degradación hidrolítica, degradación enzimática, y mecanismos en los que el medio introduce de forma natural factores de degradación, y/o en los que se introduce un catalizador para provocar la degradación.

5 Tal y como se usa en el presente documento, el término "tejido biológico" se refiere a una colección de células similares combinadas para realizar una función específica, y que puede incluir cualquier matriz extracelular que rodea a las células.

15 El término "biomoléculas", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas (por ejemplo, proteínas, aminoácidos, péptidos, polinucleótidos, nucleótidos, carbohidratos, azúcares, lípidos, nucleoproteínas, glucoproteínas, lipoproteínas, esteroides, etc.) ya sean de origen natural o creadas artificialmente (por ejemplo, mediante procedimientos sintéticos o de recombinación) que se encuentran normalmente en células y tejidos. Clases específicas de biomoléculas incluyen, si bien no se limitan a las mismas, enzimas, receptores, neurotransmisores, hormonas, citocinas, modificadores de la respuesta celular tales como factores de crecimiento y factores quimiotácticos, anticuerpos, vacunas, haptenos, toxinas, interferones, ribozimas, agentes antisentido, plásmidos, ADN, ARN, proteínas, péptidos, polisacáridos y cualquier combinación de estos componentes.

20 El término "carbonilo" o "carboxilo" incluye compuestos y grupos que contienen un carbono conectado mediante un doble enlace a un átomo de oxígeno, y formas tautómeras de los mismos. Ejemplos de grupos que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "grupo carboxi" o "grupo carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo" en los que un grupo alquilo está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en los que un grupo alqueno está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en los que un grupo alquino está unido covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "arilcarbonilo" en los que un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Asimismo, el término se refiere a también a grupos en los que uno o más heteroátomos están unidos covalentemente al grupo carbonilo. Por ejemplo, el término incluye grupos tales como, por ejemplo, grupos aminocarbonilo (en los que un átomo de nitrógeno está unido al carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida), grupos aminocarboniloxi, en los que un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno están unidos ambos al carbono del grupo carbonilo (por ejemplo, los denominados también "carbamatos"). Asimismo, también están incluidos grupos aminocarbonilamino (por ejemplo, ureas) así como otras combinaciones de grupos carbonilo unidos a heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como átomos de carbono). Además, el heteroátomo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, acilo, etc.

35 El término "área interfacial", tal y como se usa en el presente documento, se refiere al área superficial real de la superficie, por ejemplo, e incluye el área superficial de contacto aumentada como resultado de las protuberancias.

40 Tal y como se usa en el presente documento, el término "compuestos farmacéuticos" incluye "agentes bioactivos" y fármacos específicos aprobados. Tal y como se usa en el presente documento, "agentes bioactivos" se usa para referirse a compuestos o entidades que modifican, inhiben, o activan acontecimientos químicos o biológicos, o que influyen de otro modo en los mismos. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden incluir, si bien no se limitan a los mismos, sustancias contra el SIDA, sustancias anticancerosas, antibióticos, inmunosupresores, sustancias antivíricas, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, antihistamínicos, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, sustancias contra el Parkinson, antiespasmódicos y contractores musculares que incluyen bloqueantes de canales, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoarios, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular que incluyen inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadhesión, agentes vasodilatadores, inhibidores de la síntesis del ADN, ARN o proteínas, antihipertensivos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides, factores antiangiogénicos o proangiogénicos, factores antiseoretos o prosecretos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, productos oftálmicos, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, entieméticos, y agentes de formación de imágenes. En determinadas realizaciones, el agente bioactivo es un fármaco.

50 Una lista más completa de ejemplos de compuestos farmacéuticos (por ejemplo, agentes bioactivos y fármacos específicos) adecuados para su uso en varias realizaciones de la presente invención se puede encontrar en "Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications" de Axel Kleemann y Jurgen Engel, *Thieme Medical Publishing*, 1999; el "Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", editado por Susan Budavari et al., CRC Press, 14ª ed. (Noviembre 2006), y la Farmacopea de Estados Unidos 25/ Formulario Nacional 20, publicados por la Convención de Farmacopea de Estados Unidos Inc., Rockville MD, 2001, el contenido completo de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

La expresión "condiciones fisiológicas", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a la gama de condiciones químicas (por ejemplo, la fuerza iónica) y bioquímicas (por ejemplo, las concentraciones de enzima) que se pueden encontrar con probabilidad en los fluidos intracelulares y extracelulares de los tejidos. Para la mayoría de tejidos, el pH fisiológico varía de aproximadamente 7,0 a 7,4.

Los términos "polinucleótido", "ácido nucleico", u "oligonucleótido" se refieren a un polímero de nucleótidos. Los términos "polinucleótido", "ácido nucleico", u "oligonucleótido" se pueden usar indistintamente. Normalmente, un polinucleótido comprende al menos tres nucleótidos. Los ADN y los ARN son polinucleótidos. El polímero puede incluir nucleósidos naturales (es decir, adenosina, timidina, guanosa, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina, y desoxicitidina), análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, C5-propinilcitidina, C5-propiniluridina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-metilcitidina, 7-desazaadenosina, 7-desazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina, y 2-tiocitidina), bases químicamente modificadas, bases biológicamente modificadas (por ejemplo, bases metiladas), bases intercaladas, azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororribosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa, y hexosa), o grupos fosfato modificados (por ejemplo, enlaces 5'-N-fosforamida y fosforotioatos).

Tal y como se usa en el presente documento, un "polipéptido", "péptido", o "proteína" comprende una cadena de al menos tres aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Los términos "polipéptido", "péptido", y "proteína" se pueden usar indistintamente. Péptido puede referirse a un péptido individual o a una colección de péptidos. Los péptidos inventivos contienen preferentemente solamente aminoácidos naturales, aunque se pueden emplear de modo alternativo aminoácidos no naturales (es decir, compuestos que no se encuentran en la naturaleza pero que se pueden incorporar a una cadena polipeptídica; véase, por ejemplo, <http://tirrell-lab.caltech.edu/Research>, que muestra estructuras de aminoácidos no naturales que se han incorporado con éxito a canales de iones funcionales) y/o análogos de aminoácidos como se conocen en la técnica. Igualmente, uno o más de los aminoácidos de un péptido inventivo pueden ser modificados, por ejemplo, mediante la adición de una entidad química tal como un grupo carbohidrato, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo ácido graso, un enlazador para conjugación, funcionalización, u otra modificación, etc. En algunas realizaciones, las modificaciones del péptido llevan a un péptido más estable (por ejemplo, con una mayor semivida *in vivo*). Estas modificaciones pueden incluir la ciclación del péptido, la incorporación de D-aminoácidos, etc.

El término "área proyectada" se usa en el presente documento para referirse al área macroscópica global de una superficie y no representa el área superficial aumentada debida a la rugosidad de la superficie (por ejemplo, debida a las protuberancias).

#### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de una realización de un artículo adhesivo.

Las FIG. 2A, 2B, 2C, 2D, y 2E son ilustraciones de realizaciones de las protuberancias.

La FIG. 3 es un diagrama transversal de las protuberancias.

La FIG. 4 es una ilustración detallada de una realización de un artículo adhesivo.

La FIG. 5 es un diagrama que ilustra una realización de un procedimiento de preparación de un artículo adhesivo.

La FIG. 6A ilustra las interacciones mecánicas entre un artículo adhesivo y un tejido; y la FIG. 6B ilustra la capacidad de adaptación del tejido al artículo adhesivo.

La FIG. 7A muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de protuberancias con diversos parámetros dimensionales. La barra pequeña de la escala en las imágenes SEM representa 1 micrómetro, y la barra grande de la escala representa 10 micrómetros. A la derecha de cada imagen SEM hay cuatro barras que se corresponden con diversos parámetros dimensionales. La barra de más arriba indica la altura (H) de la protuberancia; la siguiente barra hacia abajo indica la longitud de paso (P); la barra debajo de esta indica la anchura del extremo (T); y la barra de más abajo indica la anchura de la base (B). Es evidente una buena fidelidad del patrón a partir de las imágenes tomadas a un aumento menor. Se midieron las dimensiones de las protuberancias usando perfilometría óptica. Las barras de error representan una desviación típica de las mediciones.

La FIG. 7B muestra las tendencias de adhesión de protuberancias de 2,4 micrómetros de alto como una función de la relación entre la anchura del extremo y la anchura de la base (T/B). Las barras de error en la dirección y indican la desviación típica de las mediciones de adhesión; y las barras de error en la dirección x indican la desviación típica de las mediciones a partir de las mediciones de perfilometría óptica del tamaño de las protuberancias. Los valores  $R^2$  del ajuste lineal para los patrones de la longitud de paso pequeña y la longitud de paso grande son 0,96 y 0,99, respectivamente.

La FIG. 7C muestra las tendencias de adhesión de protuberancias con diversos parámetros dimensionales y configuraciones. Los datos de la FIG. 6C son para las cuatro configuraciones de mayor longitud de paso de la FIG. 7A. El valor  $R^2$  del ajuste lineal es 0,95. Las barras de error en la dirección y indican la desviación típica de las mediciones de adhesión; las barras de error en la dirección x indican la desviación típica de las mediciones a partir de las mediciones de perfilometría óptica del tamaño de las protuberancias.

La FIG. 7D muestra las tendencias de adhesión de protuberancias con los parámetros dimensionales y



configuraciones mostrados en la FIG. 7A en la que el patrón "Plana" se refiere a una superficie esencialmente sin protuberancias. El patrón S1 se refiere la configuración 1 de la FIG. 7A, el patrón S2 se refiere la configuración 2 de la FIG. 7A, y así sucesivamente.

La FIG. 8A ilustra esquemáticamente la oxidación del dextrano por el peryodato sódico, que ataca a uno de los grupos hidroxilo del triol vecinal en residuos de dextrano, entre C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, rompe el enlace C-C y da dos grupos aldehído. El producto es dextrano funcionalizado con grupos aldehído, denominado DXTA.

La FIG. 8B presenta los espectros de la espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) de una red de PGSA recubierta con DXTA (1,2) o dextrano (3), antes (1) o después de ser lavada con agua (2,3). Una absorbancia a 3300 cm<sup>-1</sup> (normalizada mediante la absorbancia a 2930 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la tensión de los enlaces C-H) mayor en patrones de PGSA recubiertos con DXTA que con dextrano es una evidencia indirecta de que el DXTA permanece sobre la superficie del PGSA en mayor grado que el dextrano, tras el lavado.

La FIG. 8C presenta los datos sobre la cuantificación de la cantidad de DXTA sobre las superficies del polímero de PGSA con un patrón lavado. Los datos se determinaron usando una técnica de la antrona modificada para la cuantificación de carbohidratos. Se midió la absorbancia de ultravioleta (UV) para la cuantificación colorimétrica de la concentración de DXTA y se obtuvieron las curvas de calibración a diversos intervalos de tiempo. Se usó un punto temporal de 19 minutos para la calibración. La cantidad de DXTA se puede estimar mediante un ajuste lineal de la absorbancia de UV observada tras un tiempo de reacción de 19 minutos.

La FIG 8D presenta los espectros C1 de la espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) de alta resolución de vidrio funcionalizado con amina y vidrio funcionalizado con amina recubierto con DXTA, antes y después del lavado con agua. El desplazamiento en los espectros en las posiciones 286 a 288 eV, correspondientes al enlace carbono-oxígeno, muestra la presencia de DXTA sobre la superficie tras el lavado con agua (DXTA + L). Los datos se normalizaron a los picos de los espectros de C-C y CH<sub>2</sub> a 285 eV.

Las FIG. 9A, 9B, y 9C presentan los datos sobre la adhesión relativa del polímero PGSA con un patrón frente al polímero PGSA sin patrón a un portaobjetos con rodajas de tejido porcino como una función de la concentración de recubrimiento de la superficie con DXTA, en los que la FIG. 9A proporciona los datos para un grado de acrilación del PGSA de 0,8 (PGSA con GA = 0,8); La FIG.9B proporciona los datos para un grado de acrilación del PGSA de 0,3 con un 5 % de PEGDA (PGSA con GA = 0,3 con 5 % PEGDA); y la FIG 9C proporciona los datos para un grado de acrilación del PGSA de 0,3 (PGSA con GA = 0,3). La FIG 9D presenta los resultados de adhesión normalizados de PGSA con GA = 0,3 con 5 % de PEGDA que muestra el efecto del lavado sobre la mejora de la adhesión a diferentes concentraciones de recubrimiento de la superficie con DXTA. Los datos de las FIG. 9A-D se normalizan para un polímero PGSA 0,8 sin patrón y sin recubrimiento de DXTA.

Las FIG. 9E y 9F son imágenes SEM, a diferentes aumentos, del polímero PGSA con un patrón tras el recubrimiento por rotación de la superficie con agua como control.

Las FIG. 9G y 9H son imágenes SEM, a diferentes aumentos, del polímero PGSA con un patrón tras el recubrimiento por rotación de la superficie con una solución del 0,05 % de DXTA que muestra la adhesión de las protuberancias contiguas. La FIG. 9I es una imagen SEM que muestra que, a una mayor concentración de DXTA del 5 %, la superficie con un patrón es obstruida por un recubrimiento de DXTA grueso.

La FIG. 10A presenta los datos de las mediciones de perfilometría óptica a cámara rápida de las dimensiones de las protuberancias durante la degradación *in vitro* en una solución 1 N de hidróxido sódico que muestra la altura de las protuberancias (barra de la izquierda), la anchura de la base de las protuberancias (barra del medio), y la anchura del extremo de las protuberancias (barra de la derecha). Las barras de error representan una desviación típica de al menos diez mediciones de protuberancias diferentes.

La FIG. 10B presenta una imagen SEM de una superficie de PGSA con GA = 0,3 con un patrón tras ocho días de degradación *in vitro* en condiciones fisiológicas en 25 U/ml de enzima colesterol esterasa. La barra de la escala representa 10 micrómetros.

La FIG. 11A presenta las mediciones de pérdida de peso tras una semana de implantación de muestras con diferentes composiciones de polímero PGSA y un control de poliuretano (PU), que es un polímero biocompatible. Las barras de error representan una desviación típica.

La FIG 11B presenta las mediciones de la fuerza de adhesión de muestras de PGSA con GA = 0,8 recubierto con DXTA que fueron implantadas durante 48 horas *in vivo*. Las barras de error representan una desviación típica.

Las FIG. 11C y 11D presentan los datos sobre las respuestas del tejido a discos microestructurados de PGSA con GA = 0,8, implantados subcutáneamente en el dorso de ratas. Las fotomicrografías de bajo aumento de las secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina (FIG. 11C) y tinción tricrómica de Masson (FIG. 10D) están inmediatamente adyacentes a los implantes de PGSA. Los implantes de PGSA ocupaban anteriormente los espacios abiertos señalados con \*. La nanotopografía se situó junto al tejido muscular (abajo), y las muestras se recolectaron tras una implantación de una semana. Se observó una respuesta leve con un infiltrado inflamatorio fino sin deposición de colágeno. Barra de la escala = 400 micrómetros.

Las FIG. 11E, 11F, 11G y 11H presentan los datos sobre las respuestas del tejido a discos de PGS con un patrón, como una función de la acrilación y de los niveles de PEG, implantados subcutáneamente en el dorso de ratas. Las fotomicrografías de alto aumento de las secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina están inmediatamente adyacentes a los implantes de PGSA con GA = 0,3 (FIG. 11E), GA = 0,3 con 5 % de PEG (FIG. 11F), y GA = 0,8 (FIG. 11G), así como implantes de poliuretano sin patrón (FIG. 11H). Los implantes de PGS ocupaban anteriormente los espacios abiertos señalados con \*. La nanotopografía se situó junto al tejido muscular (abajo), y las muestras se recolectaron tras una implantación de una semana. Las respuestas del tejido eran leves en todas las implantaciones de PGS pero más pronunciados en la implantación de poliuretano. Barra

de la escala = 100 micrómetros.

#### Descripción detallada de las realizaciones

##### 5 Artículos adhesivos

La FIG. 1 muestra un artículo adhesivo 20 para su adhesión a una superficie de un tejido biológico que incluye un sustrato 22 biocompatible y biodegradable, y una pluralidad de protuberancias 24 que se extienden desde el sustrato. Tal como se muestra, el artículo adhesivo 20 incluye una modificación de la superficie 26 sobre el sustrato 22 y las protuberancias 24 que potencia la adhesión del artículo a una superficie aplicada. Por ejemplo, la modificación de la superficie puede proporcionar un artículo adhesivo 20 con una fuerza de adhesión en condiciones húmedas (por ejemplo, en agua o para una superficie aplicada húmeda) que es superior a la fuerza de adhesión en condiciones secas (por ejemplo, en aire o para una superficie aplicada carente de agua). En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 carece esencialmente de la modificación de la superficie 26. Tal como se describe más adelante, el artículo adhesivo 20 se puede usar en una variedad de aplicaciones tales como aplicaciones médicas (por ejemplo, para unir tejidos y/o liberar compuestos farmacéuticos).

El sustrato 20 puede incluir (por ejemplo, estar formado únicamente por) un material biocompatible y biodegradable, tal como los que se descomponen en un producto o productos que son biocompatibles y/o bioabsorbibles. En algunas realizaciones, el sustrato 20 y/o el artículo adhesivo 20 es degradable *in vivo* en un intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 año (por ejemplo, menos de aproximadamente 60 días). En algunas realizaciones, el sustrato 20 incluye un material que es flexible y se puede adaptar. Como resultado, el artículo adhesivo 20 se puede adaptar a una superficie aplicada, por ejemplo, se puede adaptar a una superficie irregular de un tejido y se puede envolver alrededor de la misma. Ejemplos de materiales para el sustrato 20 incluyen polímeros tales como, si bien no se limitan a los mismos, poli(sebacato de glicerol) (PGS), poli(acrilato sebacato de glicerol) (PGSA), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli-3-hidroxibutirato (PHB), estrella-poli(caprolactona-co-D,L-lactida), poli(carbonato de trimetilo-co-caprolactona), polietilenglicol (PEG), poliuretano, parileno-C, poli(dioli citrato), ácido hialurónico, dextrano, quitosano, alginato, queratina, nanotubos de carbono, y/o agarosa. El sustrato 22 puede incluir más de un material (por ejemplo, polímeros) o composiciones. Por ejemplo, se pueden usar múltiples composiciones para proporcionar un sustrato 22 con propiedades anisótropas (por ejemplo, se pueden usar materiales con diferentes velocidades de degradación para proporcionar diferentes velocidades a lo largo de diferentes direcciones del sustrato). Los materiales o composiciones se pueden incluir en forma de una mezcla o como porciones discretas (por ejemplo, capas de composiciones diferentes). A modo de ejemplo, el sustrato 22 puede incluir un material o materiales inorgánicos, tales como fosfatos cálcicos, para modificar las propiedades mecánicas, la degradación y/o la adhesión. En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 incluye un material mucoadhesivo tal como, por ejemplo, quitosano o alginato, para adaptar la adhesión del artículo a membranas mucosas que recubren diversos tejidos, por ejemplo, en la cavidad oral y en el tracto gastrointestinal. El material mucoadhesivo puede estar incluido en el sustrato 22 y/o las protuberancias 24.

La forma y el tamaño del sustrato 22 pueden variar, en función de la aplicación prevista del artículo adhesivo 20. Por ejemplo, para facilitar la envoltura del artículo adhesivo 20 alrededor de determinados tejidos (por ejemplo, un tracto gastrointestinal), el sustrato 22 puede estar en forma de una cinta, que tiene una longitud esencialmente mayor que su anchura. Como otro ejemplo, el sustrato 22 puede estar en forma un parche (por ejemplo, con una anchura superior a cinco centímetros (dos pulgadas)) para facilitar el cierre de heridas. El grosor del sustrato 22 puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 2 cm. Sustratos 22 más gruesos pueden proporcionar un artículo adhesivo 20 con mayor resistencia, y sustratos más finos pueden proporcionar un artículo con mayor capacidad de adaptación. En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 tiene un sustrato de diferentes grosores o materiales. Por ejemplo, en la periferia de un artículo adhesivo, el grosor del sustrato puede ser mayor que el grosor en la porción interna del artículo para proporcionar un equilibrio entre resistencia y capacidad de adaptación. También se pueden usar diferentes grosores para controlar el tiempo que determinadas porciones necesitan para degradarse completamente. En realizaciones en las que el sustrato 22 tiene diferentes grosores, el intervalo de grosores indicado anteriormente se refiere a un grosor promedio.

Análogamente al sustrato 22, las protuberancias 24 pueden tener una variedad de formas y tamaños. Como ejemplos, las FIG. 2A-2E muestran protuberancias que tienen la forma de cono con un extremo puntiagudo (FIG. 2A), la forma de un cilindro redondo (FIG. 2B), la forma de un tronco de un cono (FIG. 2C), la forma de un prisma que tiene una sección transversal poligonal (FIG. 2D), y la forma de una pirámide de cuatro caras truncada (FIG. 2E). La sección transversal del prisma poligonal puede ser regular o irregular, y puede tener tres, cuatro, cinco, seis o más caras. Otras formas para las protuberancias 24 incluyen pirámides regulares o irregulares que tienen tres caras, cinco caras, o seis o más caras. Las pirámides (por ejemplo, FIG. 2E) pueden tener extremos puntiagudos (por ejemplo, como en la FIG. 2A) o truncados, extremos planos truncados (por ejemplo, como en las FIG. 2B y 2C). Con referencia a la FIG. 2A, el ángulo ( $\theta$ ) entre la superficie del sustrato 22 y la cara de una protuberancia 26 puede variar desde aproximadamente  $0^\circ$  a aproximadamente  $180^\circ$ . El artículo adhesivo 20 puede incluir protuberancias 24 de la misma forma o de distintas formas, en cualquier combinación, dependiendo de la aplicación prevista (por ejemplo, el grado deseado de adhesividad).

Con referencia a la FIG. 3, y tal y como se ilustra en los Ejemplos siguientes, las protuberancias 24 pueden tener diversas dimensiones que influyen en la fuerza de adhesión del artículo adhesivo 20. En algunas realizaciones, una protuberancia 24 tienen una altura (H) promedio, tal como se mide desde la superficie del sustrato 22 hasta el extremo de la protuberancia, que varía desde aproximadamente 0,25 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, desde aproximadamente 0,25 micrómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros, desde aproximadamente 0,25 micrómetros hasta aproximadamente 2,5 micrómetros, desde aproximadamente 0,25 micrómetros hasta aproximadamente 1,5 micrómetros). Una protuberancia 24 puede tener una anchura de la base (B) promedio, tal como se mide en la superficie del sustrato 22, que varía desde aproximadamente 0,05 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 micrómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros, desde aproximadamente 0,2 micrómetros hasta aproximadamente 2,5 micrómetros, desde aproximadamente 0,2 micrómetros hasta aproximadamente 1 micrómetro). La anchura del extremo (T) promedio de una protuberancia 24 puede variar desde aproximadamente 0,05 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 micrómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros, desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta aproximadamente 1 micrómetro, desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta aproximadamente 0,5 micrómetros). Para protuberancias con extremos puntiagudos (por ejemplo, FIG. 2A), la anchura del extremo (T) puede ser inferior a aproximadamente 0,2 micrómetros (por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,05 micrómetros). La distancia promedio entre protuberancias yuxtapuestas, expresada como la distancia de un centro a otro o longitud de paso (P), puede variar desde aproximadamente 0,2 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros (por ejemplo, desde aproximadamente 0,2 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros, desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 5 micrómetros, desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 2 micrómetros). El artículo adhesivo 20 puede incluir protuberancias 24 de las mismas dimensiones o de distintas dimensiones, en cualquier combinación, dependiendo de la aplicación prevista (por ejemplo, el grado deseado de adhesividad).

En algunas realizaciones, las dimensiones de las protuberancias 24 están relacionadas. Algunas de estas relaciones, tal y como se ilustra en los Ejemplos de más adelante, pueden potenciar la adhesión del artículo 20. Por ejemplo, las protuberancias 24 pueden tener una relación promedio entre la altura y la anchura de la base (H/B) en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1 (por ejemplo, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1). Como otro ejemplo, las protuberancias 24 pueden tener una relación entre la anchura de la base y la anchura del extremo (B/T) en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1 (por ejemplo, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1; o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1). La relación entre la anchura del extremo y la longitud de paso (T/P) varía desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 0,1 (por ejemplo, desde aproximadamente 0,6 hasta aproximadamente 0,2). Estas relaciones indican que, por ejemplo, un procedimiento para controlar el grado de adhesión basado en la geometría es la modificación de las relaciones entre el diámetro del extremo, el diámetro de la base y/o la longitud de paso.

Las protuberancias 24 se pueden disponer según diversos patrones y tener diversas densidades. En algunas realizaciones, la densidad de las protuberancias 24, o el número de protuberancias por unidad de área varía desde aproximadamente 10 protuberancias/cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente  $1 \times 10^{10}$  protuberancias/cm<sup>2</sup> (por ejemplo, desde aproximadamente 10 protuberancias/cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente  $1 \times 10^8$  protuberancias/cm<sup>2</sup>, desde aproximadamente  $1 \times 10^3$  protuberancias/cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente  $1 \times 10^8$  protuberancias/cm<sup>2</sup>, desde aproximadamente  $1 \times 10^3$  protuberancias/cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente  $1 \times 10^6$  protuberancias/cm<sup>2</sup>). Las protuberancias 24 se pueden disponer de forma regular, por ejemplo, según un patrón hexagonal, un patrón cuadrado o un patrón rectangular. En algunas realizaciones, las protuberancias 24 se disponen de forma irregular o aleatoriamente sobre el sustrato 22. El artículo adhesivo 20 puede incluir protuberancias 24 dispuestas según el mismo patrón o según distintos patrones, en cualquier combinación, dependiendo de la aplicación prevista (por ejemplo, el grado deseado de adhesividad). Análogamente, la densidad de las protuberancias 24 sobre el sustrato 22 puede ser esencialmente constante, o bien un artículo adhesivo 20 puede tener áreas con diferentes densidades de protuberancias.

Las protuberancias 24 pueden incluir (por ejemplo, estar formadas únicamente por) la misma composición, o composiciones, que la incluida en el sustrato 22, aunque en otras realizaciones, las protuberancias pueden incluir una o más composiciones diferentes para crear artículos adhesivos multicomponentes. Como ejemplo, las protuberancias 24 pueden incluir una composición que es más rígida o más dura que una composición incluida en el sustrato 22. La composición más rígida puede permitir que las protuberancias 24 penetren más fácilmente un sitio de aplicación (por ejemplo, un tejido), incrementando así el área de contacto y la adhesión. Al mismo tiempo, la composición menos rígida permite que el sustrato 22 sea flexible y se pueda adaptar fácilmente a la superficie de aplicación. Como otro ejemplo, el artículo 20 puede incluir protuberancias que incluyen una primera composición, una capa fina (por ejemplo, desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 100 micrómetros, o desde aproximadamente 0,5 micrómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros) debajo de las protuberancias que incluyen la primera composición, y un sustrato que incluye una segunda composición diferente de la primera composición (por ejemplo, para proporcionar diferentes grados de rigidez). En algunas realizaciones, las protuberancias 24 y el sustrato 22 pueden incluir composiciones con diferentes velocidades de degradación, lo que puede influir en la liberación del compuesto farmacéutico, dado el caso. Por ejemplo, una porción de un artículo

adhesivo se pueda biodegradar rápidamente para proporcionar una liberación en embolada de un fármaco, y otra porción del artículo adhesivo se puede biodegradar de forma relativamente más lenta para proporcionar una liberación prolongada del fármaco. Tales composiciones y/o la geometría de las protuberancias 24 pueden ser anisótropas. En determinadas realizaciones, las protuberancias 24 tienen velocidades de degradación más bajas que el sustrato 22 de modo que las protuberancias no se degradan rápidamente, por ejemplo, debido a sus composiciones y/o dimensiones menores.

Además, las protuberancias 24 pueden incluir porciones con diferentes composiciones. Análogamente al sustrato 22, se pueden usar múltiples composiciones para proporcionar protuberancias 24 con propiedades anisótropas (por ejemplo, se pueden usar materiales con diferentes velocidades de degradación para proporcionar diferentes velocidades a lo largo de diferentes direcciones de una protuberancia). Los materiales o composiciones se pueden incluir en forma de una mezcla o como porciones discretas (por ejemplo, capas de composiciones diferentes).

En algunas realizaciones, el sustrato 22 y/o las protuberancias 24 son porosos. La porosidad puede potenciar el crecimiento interno del tejido dentro del artículo adhesivo 20 y potenciar la fijación del artículo al tejido (por ejemplo, actuando como un entrelazador mecánico). La porosidad se puede seleccionar también para controlar la biodegradación del artículo adhesivo 20 y/o la liberación de un compuesto farmacéutico, por ejemplo. En algunas realizaciones, el sustrato 22 y/o las protuberancias 24 tienen una porosidad superior a aproximadamente un 20 %, (por ejemplo, superior a aproximadamente un 40 %, superior a aproximadamente un 60 %, o superior a aproximadamente un 80 %). De modo alternativo o adicional, el sustrato 22 y/o las protuberancias 24 tienen un tamaño de poro promedio de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1 micrómetro.

Aunque las protuberancias 24 se muestran anteriormente como extendiéndose desde un plano (por ejemplo, la superficie del sustrato 22), en otras realizaciones, las protuberancias se extienden desde múltiples planos diferentes. La FIG. 4 muestra un artículo adhesivo 20' que tiene un primer conjunto de protuberancias 24 (solo se muestra una protuberancia 24 por razones de claridad) que se extienden desde el sustrato 22. El artículo adhesivo 20' incluye adicionalmente un segundo conjunto de protuberancias 24a que se extienden desde una protuberancia 24, un tercer conjunto de protuberancias 24b que se extienden desde una protuberancia 24a, un cuarto conjunto de protuberancias 24c que se extienden desde una protuberancia 24b, y un quinto conjunto de protuberancias 24d, que se extienden desde una protuberancia 24c. Tal y como se muestra, en algunas realizaciones, cada conjunto de protuberancias 24, 24a, 24b, 24c y 24d es también menor que el conjunto de protuberancias desde el que se extiende. Cada conjunto de protuberancias 24, 24a, 24b, 24c y 24d se extiende también desde planos diferentes al de otros conjuntos. Como resultado, el artículo adhesivo 20' tienen una estructura elástica multiescala, o una estructura que tiene múltiples niveles de elasticidad lo que permite al artículo adhesivo adaptarse a superficies o tejidos que exhiben rugosidad en múltiples escalas de longitud. En otras palabras, el artículo adhesivo 20' tiene estructuras que se pueden mover hacia arriba y hacia abajo (con respecto a la superficie del sustrato 22) en respuesta a variaciones topográficas de una superficie (por ejemplo, un tejido), y estas estructuras pueden estar una dentro de otra para proporcionar elasticidad en múltiples escalas de longitud (por ejemplo, desde submicrómetros hasta cientos de micrómetros). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que este tipo de estructura simula la estructura ramificada encontrada en la pata de una salamandrina y proporciona ventajas similares (por ejemplo, capacidad de adaptación y adhesividad).

Siguiendo con la referencia a la FIG. 4, la estructura elástica multiescala puede variar en otras realizaciones. Por ejemplo, aunque el artículo 20' incluye cinco conjuntos de protuberancias 24, 24a, 24b, 24c y 24d, en otras realizaciones, el artículo incluye dos conjuntos de protuberancias, tres conjuntos de protuberancias, cuatro conjuntos de protuberancias, o seis o más conjuntos de protuberancias. Asimismo, los conjuntos de protuberancias pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, en términos de composiciones, dimensiones, relación entre dimensiones (por ejemplo, B/T), propiedades tales como las velocidades de degradación, etc.). Algunas protuberancias pueden no tener protuberancias que se extienden a partir de ellas, mientras que otras protuberancias en el mismo conjunto (por ejemplo, en el mismo plano) tienen protuberancias que se extienden a partir de ellas. Las geometrías, disposiciones y composiciones de los conjuntos de protuberancias se pueden modificar independientemente tal y como se ha descrito en el presente documento para el sustrato 22 y las protuberancias 24. Por ejemplo, un primer conjunto de protuberancias pueden tener una primera forma (por ejemplo, cilíndrica u otras mostradas en las FIG. 2A-2E) e incluyen una primera composición, y un segundo conjunto de protuberancias pueden tener una segunda forma (por ejemplo, no cilíndrica u otras mostradas en las FIG. 2A-2E) e incluyen una segunda composición.

Haciendo referencia de nuevo a la FIG. 1, la modificación de la superficie 26 se proporciona para potenciar la adhesividad del artículo adhesivo 20, por ejemplo, con respecto a un artículo adhesivo sin la modificación de la superficie. La modificación de la superficie 26 puede mantener también una barrera para la adhesión entre tejidos o para la adhesión tejido-dispositivo. La modificación de la superficie 26 puede estar sobre un sustrato 22 solamente, sobre protuberancias 24 seleccionadas (por ejemplo, sobre todas las protuberancias), o tanto sobre el sustrato como sobre protuberancias seleccionadas. En algunas realizaciones, la modificación de la superficie 26 proporciona uno o más de los siguientes: (a) una funcionalización de la superficie del sustrato 22 (por ejemplo, mediante reacción química para proporcionar grupos funcionales aldehído); y/ o (b) una adición de una capa adherente que incluye un resto capaz de unirse a un tejido biológico. Por ejemplo, la modificación de la superficie 26 puede hacer que la superficie del sustrato 22 y/o las protuberancias 24 sean capaces de unirse covalentemente al tejido biológico, por

ejemplo, mediante un enlace covalente de grupos funcionales aldehído a grupos amina sobre la superficie del tejido biológico. Como otros ejemplos, la modificación de la superficie 26 pueden incluir uno o más de los siguientes grupos funcionales: un carbonilo, un aldehído, un acrilato, un cianoacrilato y/o un oxirano. En algunas realizaciones, la modificación de la superficie 26 incluye una capa de adherente presente en una cantidad inferior a aproximadamente 20 nanomoles por centímetro cuadrado de área proyectada (por ejemplo, de aproximadamente 1 nanomol a aproximadamente 20 nanomoles por centímetro cuadrado de área proyectada).

De modo alternativo o adicional a la modificación de la superficie 26, en algunas realizaciones, un artículo adhesivo claro permeable (por ejemplo, traslúcido) incluye un prepolímero como pegamento adicional. Por ejemplo, se puede aplicar una pequeña cantidad del prepolímero entre un sitio de aplicación previsto (por ejemplo, un tejido) y la superficie del sustrato 22 y/o las protuberancias 24 para potenciar el contacto íntimo entre el sitio y el artículo adhesivo 20. El prepolímero se puede curar después (por ejemplo, fotoquímicamente) tras haberlo aplicado sobre el artículo adhesivo 20, a fin de adherir el artículo al sitio. El prepolímero puede incluir el mismo material o materiales usados en el sustrato 22 o un material o materiales diferentes.

De modo alternativo o adicional a la modificación de la superficie 26, en algunas realizaciones, las biomoléculas y/o agentes bioactivos se incorporan en el sustrato 22, las protuberancias 24, y/o las capas adherentes sobre el artículo adhesivo 20, por ejemplo, usando interacciones covalentes y/o no covalentes. Ejemplos de interacciones no covalentes incluyen enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones hidrófobas, e interacciones de Van der Waals. Las biomoléculas se pueden usar, por ejemplo, para reclutar células a un sitio de una herida y/o para promover un comportamiento proliferativo y/o metabólico seleccionado en las células que están en el sitio y/o están sembradas en el sustrato 22 y/o en la capa adherente sobre el artículo adhesivo 20 (descrito más adelante). Ejemplos de biomoléculas incluyen factores de crecimiento o ligandos tales como, sin limitación, factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos ácido, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de insulina tipos I y II (IGF-I y II), factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, proteínas morfogenéticas óseas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de unión a la heparina, factor de crecimiento hematopoyético, y factor de crecimiento peptídico. En determinadas realizaciones, las integrinas y las secuencias de adhesión celular (por ejemplo, la secuencia RGD) están unidas al sustrato 22 y/o a la capa adherente sobre el artículo adhesivo 20 para facilitar la adhesión celular. Los componentes de la matriz extracelular, por ejemplo, colágeno, fibronectina, laminina, elastina, etc., se pueden combinar también con el sustrato 22 y/o con la capa adherente sobre el artículo adhesivo 20 para manipular el reclutamiento celular, la migración, y el metabolismo, y las propiedades mecánicas y de degradación del material. En algunas realizaciones, los proteoglicanos y los glicosaminoglicanos están unidos covalentemente o no covalentemente al sustrato 22 y/o una capa adherente del artículo adhesivo 20.

Tal y como se ha indicado anteriormente, el sustrato 22 y/o una capa adherente sobre el artículo adhesivo 20 se puede sembrar con una diversidad de células. Por ejemplo, las células pueden ser liberadas por el artículo adhesivo 20 para la regeneración tisular. Las células pueden facilitar también la remodelación del artículo adhesivo 20 en un nuevo tejido. En algunas realizaciones, las células pueden liberar (por ejemplo, secretar) un fármaco o un factor que tiene un efecto terapéutico. Ejemplos de células incluyen queratinocitos, fibroblastos, células de ligamento, células endoteliales, células epiteliales, células musculares, células nerviosas, células renales, células de vejiga, células intestinales, condrocitos, osteoblastos y/o células madre, tales como células madre de adulto o embrionarias humanas o células madre mesenquimales.

De modo alternativo o adicional a la modificación de la superficie 26, en algunas realizaciones, se usan una o más capas de sacrificio para proporcionar artículos adhesivos 20 que se pueden ajustar o reposicionar antes de que el artículo adhesivo se adhiera completamente a su superficie prevista (por ejemplo, un tejido). Las capas de sacrificio se retiran de la superficie del sustrato 22 y/o de las protuberancias 24 antes de que el artículo adhesivo 20 esté completamente adherido al sitio de aplicación. Las interacciones químicas y/o físicas con el tejido pueden ser un mecanismo a través del cual se retira una capa de sacrificio de la superficie del artículo adhesivo 20. Por ejemplo, la capa de sacrificio puede incluir una barrera o un recubrimiento de sal que se disuelve lentamente cuando se aplica al tejido. La disolución lenta proporciona al usuario tiempo para reajustar o reposicionar el artículo adhesivo 20 antes de que el artículo se adhiera con demasiada fuerza al tejido. Otros procedimientos mediante los cuales se puede retirar la capa de sacrificio incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la luz, el pH, la temperatura, el sonido y/o mecanismos físicos. Como otro ejemplo, el artículo adhesivo 20 puede incluir partículas sensibles a la presión que contienen un agente de liberación (por ejemplo, biomoléculas). Una vez que el artículo adhesivo 20 está posicionado correctamente (por ejemplo, sobre el tejido), se puede aplicar suficiente presión (u otro mecanismo para activar la adhesión tal como un cambio de temperatura) para liberar el agente de liberación y/o conseguir la adhesión. De modo alternativo o adicional a estar sobre el artículo adhesivo 20, la capa de sacrificio puede estar aplicada sobre el sitio de aplicación (por ejemplo un tejido) antes de poner en contacto el artículo adhesivo con el sitio.

En otras realizaciones, la capa de sacrificio se diseña para estar en un sitio de adhesión aplicada y para degradarse a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado tras retirar el artículo adhesivo 20 del sitio de adhesión. Por ejemplo, los patrones que resultan del contacto del artículo adhesivo 20 que contiene la capa de sacrificio pueden permanecer sobre la superficie de contacto con el tejido tras retirar el artículo adhesivo 20. Estos patrones, por ejemplo, proporcionan sitios para la unión celular o puntos localizados de adhesión y/o marcas visibles para

aplicaciones quirúrgicas.

5 En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 se puede retirar mediante un agente de liberación que incluye una solución moderadamente básica con un pH superior o inferior a 7 o mediante luz. De modo alternativo o adicional, el artículo adhesivo 20 se puede retirar mediante un agente de liberación que incluye una enzima esterasa, tal como la colesterol esterasa (Nijst et al., *Biomacromolecules* 2007, 8, 3067). Tales agentes de liberación pueden ser útiles cuando el artículo adhesivo 20 se retira del tejido, y se puede aplicar un nuevo adhesivo, y/o para retirar el artículo adhesivo 20 una vez realizado su uso previsto.

10 En algunas realizaciones, al menos una porción del artículo adhesivo 20 capaz de unirse covalentemente a un tejido biológico tiene un área superficial interfacial que es aproximadamente 1,2 veces mayor que el área superficial proyectada de la porción. Por ejemplo, puesto que las protuberancias 24 son empujadas hacia dentro del tejido, las caras de las protuberancias y las áreas entre las protuberancias pueden aumentar el área superficial que se pone en contacto con el tejido (por ejemplo, en comparación con solamente los extremos de las protuberancias). Este  
15 aumento del área de contacto puede aumentar la adhesión del artículo adhesivo 20 al tejido. En algunas realizaciones, las protuberancias 24 pueden penetrar en el tejido, aumentando adicionalmente de este modo el área de contacto y la adhesión.

20 La unión covalente del artículo adhesivo 20 a un tejido biológico se puede invertir mediante la aplicación de un agente de liberación biodegradable y biocompatible (por ejemplo, un fármaco, una proteína, un péptido, una partícula suspendida, ADN y ARN). Por ejemplo, el agente de liberación puede estar activo cuando el tejido ha desarrollado la geometría o la conectividad correcta en la interfaz con el artículo adhesivo 20, momento en el que se activa el agente de liberación.

25 Fabricación de artículos adhesivos

El artículo adhesivo 20 se puede fabricar con una variedad de técnicas. Ejemplos de técnicas incluyen litografía de contacto, nanodibujo, fotolitografía seguida de grabado o nanomoldeo, nanofundición usando nanotubos de carbono de paredes múltiples alineados verticalmente. Véanse, por ejemplo, Geim AK, Dubonos SV, Grigorieva IV,  
30 Novoselov KS, Zhukov AA, Shapoval SY. "Microfabricated adhesive mimicking gecko foot-hair". *Nat Mater* 2003; 2(7):461-3; eong HE, Lee SH, Kim P, Suh KY. "Stretched Polymer Nanohairs by Nanodrawing". *Nano Letters* 2006;6(7):1508-1513; y Yurdumakan B, Ravivikar NR, Ajayan PM, Dhinojwala A. "Synthetic gecko foot-hairs from multiwalled carbon nanotubes". *Chem. Commun. (Camb)* 2005(30):3799-801. En varias realizaciones, los procedimientos de fabricación evitan las altas temperaturas y/o modificaciones químicas rigurosas.

35 Las FIG. 5 muestra una realización de un procedimiento 40 para la fabricación de un artículo adhesivo 20. Tal y como se muestra, se prepara una matriz 42 (por ejemplo, una matriz de silicio) usando, por ejemplo, una combinación de fotolitografía seguida de grabado iónico reactivo (RIE). La matriz 42 incluye una pluralidad de cavidades de moldeo 44 que tienen la forma o formas, el patrón o patrones y las dimensiones de las protuberancias  
40 24, o formas que dan lugar a las protuberancias 24. A continuación, con el material o materiales (por ejemplo, el polímero PGSA) para las protuberancias 24 y el sustrato 22 se rellenan las cavidades 44 y se coloca sobre la matriz 42. En algunas realizaciones, no se usan condiciones de alto vacío para rellenar las cavidades 44, pero en otras realizaciones, se usan variaciones de la temperatura y/o las condiciones de vacío para rellenar las cavidades. Después, el material o materiales para las protuberancias 24 y el sustrato se curan, por ejemplo, usando radiación ultravioleta durante unos minutos a temperatura ambiente. El material o materiales curados se separan después de la matriz 42 para proporcionar un artículo adhesivo 20 sin recubrir.

45 Para fabricar estructuras complejas (por ejemplo, tales como las mostradas en la FIG. 4), la matriz 42 puede tener en la parte superior una resina fotosensible con un patrón para formar cavidades de moldeo mayores. Capas múltiples de resinas fotosensibles pueden formar patrones usando resinas descartables y laminadas para estructuras mayores. Para liberar las estructuras, las resinas fotosensibles se pueden disolver en un disolvente.

50 En realizaciones en las que el artículo adhesivo 20 incluye una modificación de la superficie 26, la modificación de la superficie se puede crear sobre la superficie del sustrato 22 y/o las protuberancias 24 durante el procedimiento de formación de patrones descrito anteriormente, tras el procedimiento de formación de patrones, o ambos. Por ejemplo, como parte del procedimiento de formación de patrones, el material o materiales para la modificación de la superficie 26 se puede depositar en las cavidades 44 y/o en la superficie de la matriz 42 antes de rellenar las cavidades y cubrir la matriz, y curarlos. Como ejemplo específico, una solución de dextrano aldehído (DXTA) en agua se puede depositar mediante recubrimiento por rotación sobre la superficie de la matriz 42 para cubrir la matriz  
55 y/o las cavidades 44. Tras el secado, el material o materiales para el sustrato 22 y las protuberancias 24 se pueden disponer en las cavidades 44 y sobre la matriz 42 y curarlos. Como resultado, las moléculas de DXTA se pueden incorporar a la superficie del patrón resultante tanto físicamente (por ejemplo, en forma de una red de interpenetración), como químicamente (por ejemplo, mediante la formación de enlaces hemiacetales).

60 De modo alternativo o adicional, la modificación de la superficie 26 se puede disponer (por ejemplo, depositar) sobre la superficie del sustrato 22 y/o las protuberancias 24, después de separar el material (por ejemplo, el polímero

curado) de la matriz 42. Procedimientos de recubrimiento incluyen, si bien no se limitan a los mismos, recubrimiento por rotación, deposición de Langmuir-Blodgett, deposición química en fase de vapor (CVD), y autoensamblado de monocapas adaptadas para unirse o bien al material incluido en el artículo 20 (por ejemplo, para química de superficie) o bien a la matriz 42 (por ejemplo, para liberación).

En realizaciones en las que el artículo adhesivo 20 incluye biomoléculas, células, una capa adherente, y/o una capa de sacrificio, estos materiales se pueden incorporar análogamente al modo de incorporación de la modificación de la superficie 26. Determinados materiales, por ejemplo, biomoléculas y células, se pueden unir íntimamente con el material (por ejemplo, el polímero o polímeros) usado para formar el sustrato 22 y/o las protuberancias 24.

Realizaciones del artículo adhesivo 20 fabricado tienen una alta fuerza de adhesión la cual, tal y como se usa en el presente documento, se refiere a una medición macroscópica. Son conocidas una variedad de técnicas para medir la fuerza de adhesión que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, aquellas medidas de acuerdo con las normas ASTM D4501, D4541 y D6862-04. La fuerza de adhesión puede variar de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 N/cm<sup>2</sup> de área proyectada. Por ejemplo, del área proyectada, la fuerza de adhesión puede ser superior o igual a aproximadamente 0,05 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 0,5 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 1 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 5 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 10 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 15 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 20 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 25 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 30 N/cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 40 N/cm<sup>2</sup>; y/o inferior o igual a aproximadamente 50 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 40 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 30 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 25 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 20 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 15 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 10 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 5 N/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 1 N/cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 0,5 N/cm<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 tiene una fuerza de adhesión superior a aproximadamente 0,5 N/cm<sup>2</sup> del área proyectada y una cantidad de capa adherente inferior a aproximadamente 20 nanomoles por centímetro cuadrado de área proyectada.

En determinadas realizaciones, el artículo adhesivo 20 tiene una fuerza de adhesión en condiciones húmedas que es mayor que la fuerza de adhesión en condiciones secas. Por ejemplo, la fuerza de adhesión en condiciones húmedas (por ejemplo, cuando se pone en contacto con agua (por ejemplo, *in vivo*) puede ser superior a aproximadamente 0,1 Newton por centímetro cuadrado de área proyectada, y la fuerza de adhesión en condiciones secas (por ejemplo, cuando no está en contacto con agua (por ejemplo, frente a una superficie seca tal como, por ejemplo, un vidrio, un material que contiene silicona) puede ser inferior a aproximadamente 0,01 Newton por centímetro cuadrado de área proyectada.

Realizaciones del artículo adhesivo 20 pueden exhibir también unos altos módulo de elasticidad de Young, máxima elongación, hinchamiento en agua, y/o densidad de reticulación. Tal como se usa en el presente documento, el módulo de elasticidad de Young y la máxima elongación se determinan usando la norma ASTM D412-98a. En algunas realizaciones, el módulo de elasticidad de Young varía de aproximadamente 0,05 MPa a aproximadamente 17 MPa. El módulo de elasticidad de Young puede ser superior o igual a aproximadamente 0,05 MPa, aproximadamente 1 MPa, aproximadamente 3 MPa, aproximadamente 5 MPa, aproximadamente 10 MPa, o aproximadamente 15 MPa; y/o inferior o igual a aproximadamente 17 MPa, aproximadamente 15 MPa, aproximadamente 10 MPa, aproximadamente 5 MPa, aproximadamente 3 MPa, o aproximadamente 1 MPa. La máxima elongación puede ser igual o superior a aproximadamente un 20 % (por ejemplo, superior a aproximadamente un 40 %, superior a aproximadamente un 60 %, superior a aproximadamente un 80 %, superior a aproximadamente un 100 %, o superior a aproximadamente un 160 %). El grado de hinchamiento en agua puede variar desde aproximadamente un 0 % hasta aproximadamente un 100 %. Por ejemplo, el grado de hinchamiento en agua puede ser igual o superior a aproximadamente un 0 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 60 %, o aproximadamente un 80 %; y/o inferior o superior a aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, o aproximadamente un 5 %.

Como ejemplos específicos, el artículo adhesivo 20 puede tener una o más de las siguientes propiedades: (a) un módulo de elasticidad de Young inferior a aproximadamente 17 MPa; (b) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,5 MPa; (c) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,6 MPa y una elongación superior a aproximadamente un 20 %; (d) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,25 MPa y un hinchamiento en agua superior a aproximadamente un 1 %; (e) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,25 MPa y un hinchamiento en agua superior a aproximadamente un 20 %; (f) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,25 MPa y un hinchamiento en agua superior a aproximadamente un 40 %; (g) un módulo de elasticidad de Young superior a aproximadamente 0,25 MPa y un hinchamiento en agua superior a aproximadamente un 80 %; (h) un módulo de Young en el intervalo entre aproximadamente 0,4 MPa y aproximadamente 0,55 MPa; (i) una máxima elongación superior a aproximadamente un 60 %; (j) una máxima elongación superior a aproximadamente un 100 %; (k) una máxima elongación superior a aproximadamente un 160 %; (l) un GA de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,35, y un módulo de Young en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0 MPa; (m) un GA de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5, y una elongación superior a aproximadamente un 40 %; y (n) un GA

de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,35, y un módulo de Young en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0 MPa; y una densidad de reticulación de aproximadamente 90 a aproximadamente 120.

Aplicaciones

5 El artículo adhesivo 20 descrito en el presente documento se puede usar en cualquier aplicación en la que se requiera o se desee adhesividad. La superficie o superficies a las que se aplica el artículo adhesivo 20 pueden ser secas o húmedas (por ejemplo, en un entorno acuoso, tal como un tejido biológico).

10 En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 se usa en aplicaciones médicas (por ejemplo, como dispositivos médicos). Más específicamente, los artículos adhesivos 20 se pueden usar para unir tejidos (por ejemplo, uno o más tejidos *in vivo*). El sellado adaptado de un tejido dañado puede ser un reto debido al requerimiento de una buena adhesión a la superficie así como una resistencia a la cizalla durante la carga de tensión. Por ejemplo, perforaciones pulmonares, vasos sanguíneos perforados y anastomosis del intestino pueden ser heridas cuyo sellado constituye un reto. El artículo adhesivo 20 se puede diseñar para que coincida con las propiedades mecánicas del tejido a fin de proporcionar un cierre y sellado de heridas adaptados. Tales artículos adhesivos pueden ser particularmente útiles en aplicaciones en las que hay un movimiento considerable del tejido. Como otro ejemplo, los artículos adhesivos 20 se pueden usar como cinta quirúrgica. Se puede usar una cinta quirúrgica biocompatible y biodegradable, por ejemplo, para detener hemorragias durante la cirugía aunque no es necesario retirarla antes de que el cirujano suture y cierre la herida. La cinta se puede degradar después con el tiempo.

25 Como ejemplo, las FIG. 6A y 6B ilustran la capacidad del artículo adhesivo 20 para acoplarse mecánicamente y adaptarse al tejido 50. Más específicamente, puesto que el artículo adhesivo 20 se aplica al tejido 50, el tejido se puede adaptar a las superficies de las protuberancias 24 y el sustrato 22, incrementando así el área de contacto y la adhesión entre el artículo adhesivo y el tejido. La FIG. 6B muestra además que la disminución de la relación entre la anchura del extremo y la longitud de paso (T/P) puede aumentar adicionalmente el área de contacto y la capacidad de adaptación. En algunas realizaciones, las protuberancias 24 (por ejemplo, protuberancias con extremos puntiagudos) penetran en el tejido 50 para anclar el artículo adhesivo 20 al tejido. Aunque independientemente de si las protuberancias 24 penetran o no realmente en el tejido 50, tal como se muestra en las FIG. 6A y 6B, las protuberancias, el sustrato 20 y el tejido se interconectan y se acoplan mecánicamente para proporcionar un entrelazador mecánico que resiste la cizalla entre el artículo adhesivo 20 y el tejido.

35 En algunas realizaciones, el artículo adhesivo 20 se puede fabricar en forma de una endoprótesis biodegradable. La endoprótesis puede aumentar el diámetro de un vaso sanguíneo a fin de aumentar el flujo a través del vaso, pero puesto que esta endoprótesis es biodegradable, el vaso sanguíneo puede aumentar en diámetro con un riesgo reducido de trombosis o de recubrimiento de la endoprótesis con tejido cicatricial, el cual puede estrechar de nuevo el vaso sanguíneo. El tiempo en que una endoprótesis permanece en su sitio y mantiene su forma antes de su degradación puede variar de un paciente a otro y depende parcialmente de la cantidad de obstrucción y la edad del paciente (por ejemplo, los pacientes de más edad pueden necesitar mayor tiempo de curación). En determinadas realizaciones, los artículos adhesivos 20 pueden recubrir una superficie externa de una endoprótesis (con protuberancias 24 que se extienden hacia afuera) para ayudar a adherir la endoprótesis a la pared del vaso de modo que sea menos perjudicial para el tejido que una endoprótesis sin recubrir. Análogamente, el artículo adhesivo 20 puede cubrir la superficie de dispositivos que están en contacto con un tejido para proporcionar una interfaz adecuada que pueda ser adhesiva para el tejido.

45 Son posibles otras numerosas aplicaciones. Por ejemplo, el artículo adhesivo 20 se puede usar para prevenir fugas aéreas tras una resección pulmonar; para reducir el tiempo de los procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, las suturas pueden requerir alinear el tejido con cada punto, pero una cinta adhesiva puede ser capaz de alinear el tejido una vez); para sellar la duramadre; para facilitar los procedimientos laparoscópicos (por ejemplo, puede ser difícil atar nudos en espacios pequeños, pero una cinta se puede enrollar y colocar a través de una aguja de calibre grande o trocar, y desplegar en el sitio quirúrgico); como adhesivo cutáneo degradable (por ejemplo, que puede liberar agentes a medida que se degrada); como matriz de hernias para evitar o reducir la necesidad de grapas o tachuelas quirúrgicas; para evitar pérdidas de sangre; para manipular órganos o tejidos durante procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, para mover a un lado el hígado y mantenerlo en su lugar); para fijar trasplantes de córnea en su lugar; para poner un parche en un corazón a fin de liberar fármacos y/o reducir el crecimiento del corazón tras un infarto de miocardio; para unir otro material a un tejido (por ejemplo, para potenciar la implantación de un tejido injertado, o para unir un dispositivo de liberación de fármacos o un armazón u otra construcción a un tejido o un órgano); para aumentar las suturas o grapas; para distribuir fuerzas a través del tejido; para prevenir fugas; como membrana barrera sobre la piel para prevenir la evaporación de agua de la piel quemada; como parche para la liberación de medicación anticicatrizal; para fijar dispositivos (por ejemplo, dispositivos de liberación de fármacos, sensores) a un tejido; para fijar dispositivos (por ejemplo, un dispositivo de liberación de fármacos) a la membrana mucosa (por ejemplo, boca, intestino, ano, orificios nasales, vagina, etc.); para prevenir la adhesión de tejido cerebral al cráneo tras una cirugía de cerebro o implantación de dispositivos; como barreras adhesivas (como en el caso de aplicaciones quirúrgicas) para adhesión entre tejidos o para la adhesión tejido-dispositivo; para evitar pérdidas de sangre de los vasos sanguíneos; como cinta para fijar dispositivos dentro de una cavidad oral, tal como para fijar dentaduras y aparatos orales; como cinta para anclar tejido blando al hueso; y para prevenir la adhesión



peritoneal (por ejemplo, donde una cara es adhesiva y la otra no). El artículo adhesivo 20 se puede usar también para recubrir herramientas, tales como instrumentos quirúrgicos (por ejemplo, fórceps, retractores), para potenciar la capacidad de las herramientas para manipular (por ejemplo, agarrar) objetos (por ejemplo, un tejido). El artículo adhesivo 20 se puede usar también en aplicaciones industriales en las que es útil para tener un adhesivo degradable que es biocompatible (por ejemplo, para reducir la toxicidad potencial de productos de degradación, tal como aplicaciones marinas (por ejemplo, uso submarino, unión a superficies de barcos, etc.).

En realizaciones en las que el artículo adhesivo 20 incluye una biomolécula o un agente bioactivo, la biomolécula o el agente bioactivo pueden ser liberados localmente cuando el artículo adhesivo está colocado. Debido a que el artículo adhesivo 20 puede ser elástico, se puede adaptar al sitio de aplicación y moverse con el paciente cuando este camina, corre, se sienta, etc.

### Ejemplos

Otros aspectos y realizaciones pueden comprenderse adicionalmente a la luz de los siguientes ejemplos, que no son exhaustivos y no deben interpretarse como limitantes.

Los artículos adhesivos de los siguientes ejemplos se fabricaron y se caracterizaron tal como sigue.

#### 20 Nanomoldeo de un polímero PGSA

Se fabricaron matrices (por ejemplo, nanomoldes) usando fotolitografía seguida de un grabado iónico reactivo de una capa de óxido sobre una oblea de silicio. Se oxidaron obleas de silicio con un diámetro de 10,2 centímetros (cuatro pulgadas) durante 10 horas a 1100 °C en atmósfera de oxígeno a presión atmosférica con una velocidad de flujo de 50 centímetros cúbicos estándar por minuto (sccm), e hidrógeno (30 sccm) para formar una capa de óxido de aproximadamente dos micrómetros de grosor. Se adquirieron obleas de silicio, cada una de ellas con una capa de óxido de 10 micrómetros de grosor, en Silicon Quest International. El grosor de la capa de óxido se midió con los reflectómetros espectrales Filmetrics F20 y F50. Cada oblea de silicio con una capa de óxido se secó en horno a 110 °C para deshidratar su superficie y se recubrió por rotación con hexametildisilazano (HMDS) a 5000 r.p.m. durante 10 segundos para promover la adhesión de la resina. Después se recubrieron las obleas con una resina fotosensible (Shipley 1805) mediante un dispositivo de recubrimiento por rotación (EVG101) a 3500 r.p.m. durante 20 segundos. La oblea se secó suavemente en horno sobre una placa caliente a 115 °C durante un minuto para dar una película resistente de aproximadamente 500 nm de grosor. La fotomáscara fue fabricada por Photronics Inc. La exposición de la resina se efectuó con un alineador de contacto Karl Suss MA-6 con una dosis de exposición de 96 mJ/cm<sup>2</sup>, y la resina se reveló durante 45 segundos en un revelador Shipley MF-319 seguido de un aclarado de tres minutos en agua desionizada (DI) y secado por rotación. La oblea se calcinó seguidamente en un calcinador de tambor March durante 30 segundos a 55 W en un plasma de oxígeno de 33,33 Pa (250 mTorr). Se usó después el grabado iónico reactivo (RIE) para transferir un patrón de series de agujeros en la capa de óxido a fin de formar el molde. Se usó un RIE Multiplex de Surface Technology Systems (STS) con flujos de gas de 14,4 sccm de CHF<sub>3</sub> y 1,6 sccm de CF<sub>4</sub> a una presión de 2,67 Pa (20 mTorr). Se consiguió una velocidad de grabado del óxido de aproximadamente 2,8 nm/s usando una potencia RF de 200 vatios. Se marcaron tres profundidades del molde controlando el tiempo de grabado, con profundidades aproximadas de 1 µm, 2 µm, y 3,5 µm. Tras el grabado, la capa de resina se retiró mediante aclarado secuencial en acetona y SVC-12 (Microchem) durante 30 minutos cada uno y decapante EKC-270 (DuPont) durante 2,5 horas, seguido de un aclarado de 10 minutos con agua DI y secado por rotación. La profundidad de óxido grabada se midió mediante perfilometría en un dispositivo Tencor Alpha-Step-IQ. Para desarrollar superficies con un patrón, se vertió prepolímero de PGSA en moldes de silicio sin aplicar vacío al polímero, y se curó mediante radiación UV tal como se ha descrito previamente. Véase Nijst CL, Bruggeman JP, Karp JM, Ferreira L, Zumbuehl A, Bettinger CJ, Langer R. "Synthesis and Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(glycerol-co-sebacate)". *Biomacromolecules* 2007;8(10):3067-3073. El grosor macroscópico de la película para todos los adhesivos poliméricos se mantuvo constante a 0,94 µm ± 0,03 mm.

#### Ensayos de adhesión por cizalla

Se efectuaron ensayos de adhesión por cizalla sobre las superficies poliméricas usando un probador mecánico Electroforce ELF 3200 (Bose-Enduratec, Framingham, MA) controlado por un software WinTest (Ver. 2.51) usando abrazaderas de tejido de acero inoxidable fabricadas a medida y una célula de carga de 250 g (modelo 31-1435-03; Sensotech, Inc., Columbus, OH).

Este ensayo de resistencia a la cizalla proporciona una medición de la capacidad de los patrones, una vez inmovilizados, para resistir movimientos laterales sobre el tejido. Para ensayar la adhesión, se cortaron discos de los patrones de 4 mm de diámetro del polímero con patrón usando un punzón para biopsia dérmica (Milte Instrument, 33-35) y se pegaron a un portaobjetos de vidrio para proporcionar una superficie de adhesión plana con un área bien definida. Se cortó tejido de intestino porcino en secciones cuadradas de 2 cm x 2 cm y se pegaron a un portaobjetos de vidrio usando pegamento de cianoacrilato. La superficie exterior del tejido de intestino se usó para los ensayos de adhesión. Una muestra con patrón y un portaobjetos con tejido se colocaron en paralelo para proporcionar contacto entre el tejido y la muestra polimérica con patrón. La posición de las muestras de ensayo dentro de las abrazaderas

era esencialmente idéntica para todas las muestras a fin de minimizar la varianza entre muestras en el contacto inicial o fuerza de precarga. Una vez iniciado el ensayo de adhesión, el portaobjetos con tejido se desplazó a 8 mm/min mientras se registraba la fuerza. Se midió la máxima fuerza de adhesión. Para cada muestra, se efectuaron cuatro ensayos a fin de obtener un resultado estadístico. Los ensayos realizados son esencialmente similares a los proporcionados por la norma ASTM D4501.

#### Síntesis y caracterización de dextrano-aldehído (DXTA)

Se oxidó una solución acuosa de dextrano (derivada de *Leuconostoc mesenteroides*; Peso molecular entre 64000 y 76000 Da; Sigma) (10 g en 100 ml de agua destilada) con 3,3 g de peryodato sódico (Sigma) a temperatura ambiente y en ausencia de luz. La solución resultante se dializó durante 3 días (peso molecular de corte de 3500 Da) y se liofilizó después. El rendimiento del aislado fue del 90 %. El grado de oxidación (DO) del DXTA, definido como el número de residuos oxidados por 100 residuos de glucosa, se cuantificó usando carbazato de terc-butilo (tBC), tal como se ha comunicado previamente, y RMN <sup>1</sup>H. La solución de DXTA se aplicó mediante recubrimiento por rotación sobre las superficies de muestras de PGSA con un patrón usando una velocidad de 4000 r.p.m. lo que proporcionó recubrimientos de superficie uniforme. Los hidrogeles de dextrano aldehído tienen un módulo elástico de entre 20 kPa y 60 kPa, dependiendo del grado de reticulación tal como se describe en Maia et al. (2005) "Synthesis and characterization of new injectable and degradable dextran-based hydrogels". *Polymer* 46, 9604-9614.

#### Análisis de superficie de dextrano aldehído en la interfaz del tejido y el polímero usando análisis de espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) y de espectroscopía de infrarrojos

Las mediciones de XPS se efectuaron en un espectrómetro Axis Ultra (Kratos Analytical de Manchester, Inglaterra) usando una fuente de radiación (150 W) de Al K<sub>α</sub> (1486,6 eV). La presión de operación durante el análisis estaba en el intervalo de 1,33.10<sup>-7</sup> Pa (10<sup>-9</sup> Torr). Se recogieron espectros de amplio rango a lo largo de un intervalo de 0-1100 eV con una energía de paso del analizador de 100 eV. Los espectros C(1s) y O(1s) de alta resolución se recogieron con una energía de paso del analizador de 20 eV. En ambos casos, se examinó un área de la muestra de 0,3 mm<sup>2</sup>, y se cuantificaron las composiciones atómicas usando factores de sensibilidad tabulados. El análisis resuelto en ángulo se realizó a un ángulo de despegue de 70°. Se usaron microseries de portaobjetos de vidrio recubiertos con amina (Superamine2 de ArrayIt Inc.) con una concentración de amina de 2 x 10<sup>13</sup> unidades por mm<sup>2</sup> (según la caracterización del proveedor) para la caracterización de la superficie a fin de simular los restos amina sobre la superficie del tejido.

Se efectuó una espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) usando un instrumento Nicolet Magna 860 FTIR. Se realizaron cien barridos con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. Los espectros resultantes de tres muestras diferentes se normalizaron basándose en la absorbancia a 2930 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la tensión de los grupos C-H de las muestras.

#### Estudios *in vivo*

##### Procedimientos quirúrgicos

Los protocolos de cuidado, anestesia y sacrificio de los animales fueron similares para los dos estudios de implantación dorsal, subcutánea y subfascial, descritos a continuación. Se aclimataron ratas Wistar macho que pesaban aproximadamente 350 gramos (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) antes de la cirugía. Los animales se anestesiaron con ketamina (75 mg/kg) y Dormitor (0,5 mg/kg) y se recuperaron con Antisedan. Tras la cirugía, los animales se estabularon en un entorno de temperatura/humedad controlada con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y con acceso ilimitado a agua y a alimento para ratas convencional. Antes de recoger la muestra, se sacrificaron las ratas con una sobredosis de pentobarbital. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron aprobados por el Comité Institucional de Uso y Cuidado del Hospital General de Massachusetts y se realizaron de acuerdo con las Directrices del NIH para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio.

##### Estudios de biocompatibilidad

Se determinó la respuesta de los tejidos para materiales de PGS con un patrón (grado de acrilación (GA) de 0,3 o GA = 0,3); GA = 0,3 con 5 % de diacrilato de polietilenglicol (PEGDA); y GA = 0,8) así como para un poliuretano sin patrón no reabsorbible (el material de control). Para cada formulación de PGS, se perforaron discos de 5 mm de diámetro a partir de láminas de polímero de 1,1 mm de grosor usando punzones para biopsia dérmica (Acuderm, Acu-Punch, Ft. Lauderdale, FL), se secaron a 60 °C a 6,66 kPa (50 Torr) durante 48 h, se pesaron, y se desinfectaron mediante radiación de luz UV.

Los discos se implantaron subcutáneamente en bolsillos en la espalda de cinco ratas Wistar (n = 8 para cada formulación de PGS; n = 6 para poliuretano). Tras afeitado y desinfección, se efectuó una pequeña incisión en la línea media dorsal de cada animal. Se desarrollaron seis pequeños bolsillos subcutáneos profundamente dentro del tejido areolar laxo usando disección roma: bilateralmente sobre las regiones escapulares y de los dorsales anchos y caudal al borde pélvico. Se insertó un disco de PGS estéril en cada bolsillo, con el patrón de cara al músculo, y se

cerró cada incisión con suturas de seda 2-0. Una semana después de la implantación, las ratas se sacrificaron, y las muestras se localizaron mediante palpación. Cada disco de PGS se extirpó con todos los tejidos musculares y dérmicos circundantes asociados.

## 5 Estudios de adhesión funcional

Se evaluó la adhesión a un tejido de muestras de PGS con un grado de acrilación de 0,8, con un patrón, y recubiertas con dextrano, en un medio subfascial. Se efectuó una pequeña incisión en la línea media ventral de cada animal (n = 7). La disección se llevó a cabo hacia abajo a lo largo de la línea alba, y se retiró con cuidado el tejido areolar laxo de la pared abdominal usando una gasa húmeda. Tras identificar la fascia, se efectuó una pequeña incisión paralela a la línea alba bilateralmente en el aspecto ventral de la vaina del recto. Se desarrolló un pequeño colgajo fascial usando una técnica de disección roma a cada lado de la incisión. Se colocó una muestra (1 cm x 1 cm, 1,1 mm de grosor) en cada colgajo sobre el músculo recto subyacente expuesto con el patrón orientado hacia afuera en dirección a la fascia. Se insertaron en cada animal una muestra con patrón/recubierta con dextrano y una muestra con patrón/no recubierta. Los tejidos superpuestos se reapproximaron y la piel se cerró con suturas de seda 2-0. Las ratas se sacrificaron al cabo de 48 h para el ensayo de adhesión. Tras el afeitado, se retiró toda la pared abdominal y las muestras se identificaron mediante palpación. Cada explante se extirpó de la pared abdominal con los tejidos circundantes asociados desde la dermis hasta la capa muscular subyacente. Las muestras para el ensayo de adhesión se sumergieron en solución salina estéril y se ensayaron inmediatamente después de su extirpación. Las muestras explantadas el día 7 (n = 3) se prepararon para análisis histológicos.

### Preparación de la muestra del explante de PGS

Para determinar la pérdida de peso, los explantes de PGSA se diseccionaron cuidadosamente del tejido circundante y se aclararon con agua destilada, se secaron a 60 °C durante 48 h a un vacío de 6,66 kPa (50 Torr), y se pesaron. Para la evaluación histológica, el tejido que circundaba el implante se recortó con cuidado (2 x 2 x 0,5 cm), y tanto el tejido como la muestra se fijaron en formalina tamponada al 10 %. Al cabo de tres días las muestras se cortaron por la mitad, se hicieron incisiones en las cápsulas, y se retiraron los discos de polímero. El tejido se cortó en secciones de 3 mm de anchura y se embebieron en parafina. Las secciones (6 µm de grosor) se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y tinción tricrómica de Masson. Las secciones de tejido teñidas con H&E y tinción tricrómica de Masson se analizaron para determinar el grado de inflamación y la fibrosis. La respuesta del tejido se caracterizó basándose en el nivel de neutrófilos, linfocitos, macrófagos, y células gigantes. La fibrosis se identificó fundamentalmente mediante la deposición de colágeno.

### 35 Ejemplo 1: Ejemplos de los efectos de las dimensiones del patrón sobre las propiedades adhesivas

Los Ejemplos de los efectos de las dimensiones del patrón sobre las propiedades adhesivas del elastómero PSGA se ilustran en las FIG. 7A-7D. Se ilustran protuberancias con diámetros del extremo que varían de ~100 nm a 1 µm, y alturas de protuberancia de ~0,8 µm a ~3 µm (véase, por ejemplo, la FIG. 7A). En estos Ejemplos, se usó un paquete de protuberancias superficial de red cuadrada en lugar de una red hexagonal para facilitar la reducción de la probabilidad de un colapso de las protuberancias. El colapso de las protuberancias no se produjo tras la retirada del patrón del molde tal como se verificó mediante SEM.

Estos Ejemplos presentan datos de la adhesión *in vitro* de los artículos adhesivos frente a un tejido húmedo que simula las condiciones fisiológicas. Inicialmente, se usaron los ensayos de cizalla *in vitro* o de adhesión en portaobjetos para determinar la fuerza de adhesión de los artículos microestructurados (sin modificación de la superficie química) a un tejido de intestino porcino. Este ensayo simula las fuerzas de cizalla potenciales que se pueden aplicar al adhesivo tisular tras su colocación quirúrgica. Se usó la fuerza de separación máxima como un descriptor de la adhesión para todos los materiales. La adhesión tisular de los patrones se normalizó con respecto a la fuerza de adhesión de un polímero plano para permitir la comparación entre diferentes patrones. En comparación con el polímero plano, la mayoría de las superficies con un patrón proporcionaron un aumento de casi el doble de la adhesión tisular.

Para proporcionar Ejemplos de adhesión tisular sobre el área de contacto, varios de los Ejemplos ensayaron la fuerza de adhesión tisular como una función del diámetro del extremo con respecto a la longitud de paso para los patrones con las protuberancias de mayor longitud (2,4 µm). Una disminución de la relación entre el diámetro del extremo y la longitud de paso se observó que llevaba a una disminución de la adhesión tisular. Los adhesivos con un patrón pueden exhibir una potenciación del área superficial de contacto con el tejido cuando la distancia entre pilares es suficientemente ancha y el diámetro del extremo suficientemente pequeño. El efecto de la geometría de las protuberancias sobre la adhesión independiente de la altura de la protuberancia, se midió mediante la medición de la adhesión como una función de la relación entre el diámetro del extremo y el diámetro de la base. Con referencia a la FIG. 7B, un aumento de la relación diámetro del extremo/diámetro de la base se observó que llevaba a una disminución de la adhesión, y esta tendencia se observó que se mantenía a diferentes longitudes de paso. Una disminución de la longitud de paso se observó que llevaba a una disminución de la adhesión global, así como una fuerte disminución de la fuerza de adhesión al aumentar las relaciones entre el diámetro del extremo y el diámetro de la base, tal como se ilustra en la FIG. 7B. De los patrones ensayados, el Patrón 9 de la FIG. 7A proporcionaba la

mayor adhesión tisular y se usó posteriormente como sustrato microestructurado en los Ejemplos que siguen (por ejemplo, la FIG. 7D).

#### Ejemplo 2: Modificación de la superficie de un sustrato microestructurado (Patrón 9)

En este Ejemplo, un sustrato microestructurado hecho de PSGA y con el Patrón 9 (FIG. 7A) se recubrió con una delgada capa de dextrano oxidado (DXTA), que tiene funcionalidades aldehído (FIG. 8A) para proporcionar una unión covalente (por ejemplo, reticulación) con el tejido biológico. Los grupos aldehído terminales en el DXTA pueden reaccionar con grupos amina existentes en las proteínas para formar enlaces imina. Algunos de los grupos aldehído del DXTA pueden formar un enlace hemiacetal con grupos hidroxilo libres de la subunidad de glicerol en la superficie del polímero PGSA.

El DXTA con un grado de oxidación del 14 % (número de grupos aldehído por 100 unidades de glucosa en el dextrano), tal y como se confirmó mediante RMN  $^1\text{H}$  y valoración, se depositó sobre la superficie del sustrato microestructurado mediante recubrimiento por rotación. Los patrones recubiertos con DXTA se aclararon después profusamente con agua desionizada y se caracterizaron mediante espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) (FIG. 8B). El pico a aproximadamente  $3300\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la tensión del O-H en las unidades de glucosa del dextrano, se usó para verificar la inmovilización del DXTA en los patrones de PGSA. La mayor absorbancia a  $3300\text{ cm}^{-1}$  en los nanopatrones de PGSA recubiertos con DXTA con respecto a los recubiertos con dextrano no oxidado muestra que el DXTA permanece en la superficie del patrón de PGSA. Se usó un procedimiento de la antrona modificado para la cuantificación de carbohidratos (Somani et al. (1987) "A modified anthrone-sulfuric acid method for the determination of fructose in the presence of certain proteins". *Anal Biochem* 167, 327-330) para determinar que aproximadamente  $40\text{ }\mu\text{g}$  de DXTA fueron inmovilizados por  $\text{cm}^2$  de área proyectada del sustrato (véase la FIG. 8C), tras el recubrimiento de los sustratos con un 55 (p/p) de solución acuosa de DXTA y posterior aclarado con agua.

Se usó espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) resuelta en ángulo para verificar la formación de enlaces imina entre los grupos amina unidos a la superficie y los grupos aldehído sobre la superficie de los artículos adhesivos recubiertos con DXTA. Se usó vidrio recubierto con amina con una densidad superficial uniforme de al menos  $2 \times 10^{13}$  grupos amina por  $\text{mm}^2$  para representar los grupos amina sobre la superficie de un tejido biológico. La presencia de enlaces imina se puede inferir a partir del DXTA que permanece inmovilizado tras aclarar la superficie del vidrio con amina recubierto con DXTA. El ligero desplazamiento que ocurre en el pico C(1s) del C-O y C=O se usó como indicación de la presencia del DXTA. Con referencia a la FIG. 8D, se observó que una cantidad del DXTA aplicado sobre la superficie del vidrio con amina permanecía tras el aclarado de la superficie con agua. En comparación, el recubrimiento de la superficie de vidrio con polímero de dextrano no oxidado, que carece de la funcionalidad aldehído, no lleva a la inmovilización del dextrano sobre la superficie del vidrio con amina. Esos resultados, por tanto, son indicativos de la eficacia de introducir grupos/funcionalidades aldehído en la formación potencial de enlaces con la superficie del tejido.

#### Ejemplo 3: Caracterización adhesiva de las superficies modificadas con DXTA y adhesión en condiciones húmedas

Para determinar la contribución relativa de la morfología y la química (por ejemplo, la modificación con DXTA) a la adhesión tisular, se efectuaron ensayos de adhesión por cizalla sobre tejido de intestino porcino con diferentes composiciones de polímero PGSA con varias propiedades elásticas. Se ensayaron tres composiciones diferentes de PGSA definidas por el grado de acrilación (GA) del prepolímero que incluyen GA = 0,3 y GA = 0,8, que tienen un bajo y un alto módulo elástico de 0,148 MPa y 1,375 MPa, respectivamente. Nijst CL, Bruggeman JP, Karp JM, Ferreira L, Zumbuehl A, Bettinger CJ, Langer R. "Synthesis and Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(glycerol-co-sebacate)". *Biomacromolecules* 2007;8(10):3067-3073. El PGSA con GA = 0,8 es más hidrófobo y tiene una cinética de degradación más lenta *in vivo*. También se ensayó una composición de PGSA con GA = 0,3 con un 5 % de diacrilato de polietilenglicol (PEGDA), que tiene una cinética de degradación más lenta *in vivo* y es más hidrófilo, con un mayor módulo elástico. Con referencia a la FIG. 9A, para un GA = 0,8, los ensayos de adhesión tisular demostraron un discreto aumento de la adhesión a diferentes concentraciones de DXTA en comparación con el sustrato sin patrón (fuerza de separación =  $1/3 \times 10^4\text{ N/m}^2$ ). El efecto de la formación de patrones sobre el aumento de la fuerza de adhesión se puede observar a valores de concentración de un 0 % de DXTA (máximo de ~ el doble). A la máxima concentración de recubrimiento de DXTA del 5 % (p/v), se observó una disminución de la adhesión. El PGSA con GA = 0,8 tiene menos grupos hidroxilo disponibles (debido a la alta incorporación de ácido sebácico) y, por tanto, menos puntos de anclaje para la inmovilización del DXTA, lo que podría explicar el bajo efecto del DXTA en el PGSA con GA = 0,8. En contraste con el PGSA con GA = 0,8, se observó un aumento consistente de la adhesión para el sustrato de PGSA con GA = 0,3 microestructurado en comparación con el sustrato sin patrón (no microestructurado) tal como se muestra en la FIG. 9B. El perfil de adhesión del PGSA con GA = 0,3 + PEG era similar al del polímero con GA = 0,8, tal como se muestra en la FIG. 8C. En cada uno de estos tres ejemplos, la mayor fuerza de adhesión se observó con el uso de la solución del 0,05 % de DXTA.

Tal y como se muestra en la FIG. 9C, solo se observó una potenciación acumulativa significativa de la morfología y la química a la concentración de 0,05 % del DXTA para el PGSA con GA = 0,3 con un 5 % de PEGDA. El aumento

de la adhesión puede haber sido también el resultado del entrelazamiento mecánico debido al hinchamiento polimérico del componente PEG. Se ha demostrado un 50 % de aumento de la proporción de hinchamiento con la adición del 5 % de PEG al PGSA con GA = 0,3 (es decir, del 10 % al 15 %). Autumn K, Liang YA, Hsieh ST, Zesch W, Chan WP, Kenny TW, Fearing R, Full RJ. "Adhesive force of a single gecko foot-hair". *Nature* 2000;405(6787): 681-5. En las composiciones de PGSA con GA = 0,3 (FIG. 8B) y PGSA con GA = 0,3 con 5 % de PEGDA, la mayor fuerza de adhesión se observó con el uso de la solución del 0,05 % de DXTA. Cuantitativamente, se observó una potenciación máxima de ~2 con respecto a las superficies sin patrón y sin el recubrimiento de DXTA tanto para el PGSA con GA = 0,3 ( $4,8 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  para la superficie con un patrón frente a  $2,5 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  para la superficie sin patrón y sin el recubrimiento de DXTA) como para el PGSA con GA = 0,3 + 5 % de PEG ( $3,5 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  para la superficie con un patrón frente a  $1,8 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  para la superficie sin patrón y sin el recubrimiento de DXTA).

Para determinar si el lavado influye (por ejemplo, mejora) la adhesión mediante la eliminación del exceso de DXTA, la superficie recubierta de un sustrato microestructurado de PGSA con GA = 0,3 + PEG se aclaró con agua desionizada y se realizaron ensayos de adhesión tisular. Basándose en la FIG. 9D, el aclarado mejoró consistentemente la adhesión, y se determinó que el mejor recubrimiento observado era la solución del 0,025 % de DXTA seguido de la eliminación del exceso de DXTA mediante aclarado con agua desionizada, lo que llevó a una potenciación de la adhesión de cuatro veces respecto a las superficies originales con GA = 0,8. Las imágenes SEM de los nanopatrones de PGSA recubiertos con DXTA revelaron que a las bajas concentraciones de DXTA del 0,05 %, las interacciones entre los extremos de las protuberancias se producían en aproximadamente un 50 % de las protuberancias. No obstante, a una concentración elevada del DXTA del 5 %, las protuberancias estaban cubiertas por una espesa capa de recubrimiento de DXTA, lo que evitaba que los patrones subyacentes estuvieran en contacto con el tejido. Esta observación es una posible explicación para la reducción de la adhesión observada para los patrones recubiertos con un 5 % de DXTA. La Tabla 1 muestra los valores de fuerza de adhesión iniciales y máximos conseguidos para cada material ensayado.

Tabla 1

Polímero	Fuerza de separación original sin patrón o DXTA	Fuerza de separación máxima con patrón y DXTA
PGSA con GA = 0,8	$1,3 \times 10^4 \text{ N/m}^2$	$2,9 \times 10^4 \text{ N/m}^2$
PGSA con GA = 0,3	$2,5 \times 10^4 \text{ N/m}^2$	$4,8 \times 10^4 \text{ N/m}^2$
PGSA con GA = 0,3 + 5 % de PEGDA	$1,8 \times 10^4 \text{ N/m}^2$	$3,5 \times 10^4 \text{ N/m}^2$

#### Ejemplo 4: Efectos de colapso de las protuberancias en la adhesión en condiciones húmedas

Para investigar el colapso de las protuberancias húmedas, se obtuvieron imágenes de perfilometría óptica de los patrones durante el proceso de secado. El colapso de las protuberancias se produce sobre la superficie del patrón tras el secado. A diferencia del contacto de las protuberancias mediado por el DXTA entre las protuberancias contiguas (mediante los extremos adyacentes), la evaporación del agua da como resultado el colapso completo de las protuberancias sobre la superficie del polímero PGSA de modo que las protuberancias se pueden doblar hasta contactar el artículo 20 a lo largo de su longitud. La evaporación superficial de líquidos puede proporcionar un procedimiento para conseguir tales geometrías. La formación de imágenes de perfilometría óptica a cámara rápida mostraba que el agua superficial sobre el patrón se separaba en pequeñas gotitas (que se forman entre varias protuberancias contiguas). El secado posterior de estas pequeñas gotitas dio como resultado el colapso de las protuberancias en pequeños grupos que se distribuyeron uniformemente sobre la superficie. Este proceso se observó que era reversible ya que la reintroducción de agua en la superficie dio lugar a la separación de las protuberancias colapsadas y la restauración del patrón original. No obstante, es posible usar este efecto para conseguir determinadas geometrías deseadas. Por tanto, esta reversibilidad obviaba la necesidad de modificar adicionalmente el sustrato microestructurado de PGSA para reducir el colapso de las protuberancias para la adhesión en condiciones húmedas.

En varias realizaciones, los artículos adhesivos aprovechan este comportamiento para proporcionar un artículo adhesivo con una fuerza de adhesión en agua que es superior a la fuerza de adhesión en aire. Los usos de tal artículo incluyen, por ejemplo, un artículo adhesivo que es esencialmente no adhesivo en estado seco (por ejemplo, en un envase) que es muy fácil de manipular por el usuario, pero que cuando el artículo se pone en contacto con un tejido biológico (un tejido *in vivo* que, tal como se usa en el presente documento, se considera que "está en agua"), el artículo adhesivo se convierte en adhesivo.

#### Ejemplo 5: Características de degradación de los artículos adhesivos

Para entender el modo en que cambian los artículos adhesivos como una función de la biodegradación, se investigaron los cambios de la geometría de las protuberancias. Se degradaron sustratos microestructurados de PGSA en una solución de hidróxido sódico 1 N, y se usó perfilometría óptica a cámara rápida para medir las dimensiones de las protuberancias simultáneamente. Con referencia a la FIG. 10A, la altura de las protuberancias disminuyó durante la degradación mientras que solo hubo una ligera reducción del diámetro de la base. Una disminución de la altura de las protuberancias dio como resultado un aumento del diámetro del extremo de las

protuberancias ya que estas protuberancias tenían forma de cono. Para investigar la degradación de los patrones en condiciones fisiológicamente más relevantes, los presentes autores sometieron los sustratos microestructurados de PGSA con GA = 0,3 a degradación en 1 U/ml de enzima colesterol esterasa. La enzima colesterol esterasa ha demostrado ser idéntica a las esterases asociadas a macrófagos que son conocidos por degradar políesteres. Tras ocho días de degradación, las imágenes SEM de los patrones, tal como se muestra en la FIG. 10B, revelaron que las protuberancias están presentes después de que el material de PGSA de la masa subyacente haya comenzado a degradarse. En las formulaciones del PGSA con GA = 0,8 y PGSA con GA = 0,3 + 5 % de PGDA (datos no mostrados), no se observó que se produjera una degradación observable de las protuberancias en ocho días.

#### 10 Ejemplo 6: Biocompatibilidad de los artículos adhesivos

Se evaluó la biocompatibilidad de varias realizaciones de los artículos adhesivos, denominados en este Ejemplo "cinta tisular", mediante la implantación de parches de 1 cm<sup>2</sup> de cinta tisular en el medio subfascial superpuesto al músculo recto de ratas, seleccionado por su relevancia clínica. Las cintas tisulares se cortaron en parches cuadrados y se insertaron en colgajos fasciales sobre el músculo recto subyacente con los sustratos microestructurados orientados hacia afuera en dirección a la fascia.

El fin era determinar el efecto de las superficies del sustrato microestructurado y el recubrimiento de DXTA sobre la adhesividad y la biocompatibilidad tisular. Se determinó la fuerza de adhesión tal como se ha descrito anteriormente, fijando el tejido explantado que contenía el parche adherente sobre un portaobjetos de vidrio y aplicando una fuerza mecánica definida. Las mediciones de la pérdida de peso de las cintas tisulares tras una semana de implantación mostraban una diferencia insignificante entre los sustratos microestructurados de PGSA con GA = 0,3 y PGSA con GA = 0,3 + PEG. El PGSA con el mayor grado de acrilación (0,8) tenía la menor pérdida de peso lo que es indicativo de una degradación más lenta (FIG. 11A). Para determinar si la adhesión mejorada del recubrimiento de DXTA se mantenía a lo largo del tiempo, se efectuaron ensayos de adhesión sobre la cinta tisular tras 48 horas de implantación. Con referencia a la FIG. 11B, la fuerza de adhesión de los sustratos microestructurados recubiertos con DXTA era de más del doble que en las muestras sin el recubrimiento de DXTA.

Como sugerían los resultados de la FIG. 7B, una disminución de la relación entre el diámetro del extremo y la longitud de paso (T/P) lleva a una potenciación de la adhesión. En otras palabras, la potenciación máxima se produce para el patrón con la menor densidad de pilares. Esta observación va en contra de lo que se pudiera intuir puesto que trabajos previos sobre la adhesión con un patrón demostraron que la potenciación está basada en el mecanismo de separación de la línea de contacto que favorece la maximización de la densidad de los pilares. Sin embargo, para estos materiales, los pilares se interconectan con otra superficie, suave y elástica, principalmente, el tejido deformable, de modo que un posible medio de potenciación está asociado al contacto adaptado potenciado entre el tejido y el adhesivo de PGSA con patrón. El tejido se puede adaptar mejor a la superficie del adhesivo con un patrón cuando la distancia entre pilares es suficientemente ancha y el diámetro del extremo suficientemente pequeño. De otro modo, el tejido puede no adaptarse al área entre los pilares, y el área de contacto interfacial se reduce. Por tanto, para una altura de pilar constante, la relación T/P es un descriptor empírico que describe la capacidad de la interfaz del tejido para adaptarse a la superficie con un patrón y el aumento del área de contacto interfacial. Si bien este mecanismo difiere del mecanismo de adhesión observado en la separación de la línea de contacto (como en la salamanquesa, por ejemplo), los principios de adhesión de los mismos son similares: el diseño de una interfaz con un patrón para aumentar el contacto interfacial.

Para determinar si la adhesión mejorada del recubrimiento de DXTA se mantenía a lo largo del tiempo, se midió la adhesión de los patrones tras 48 h de implantación. Tal como se muestra en la FIG. 11B, la fuerza de adhesión de los patrones recubiertos con DXTA era de más del doble que en las muestras sin el recubrimiento de DXTA.

Para evaluar el efecto de la composición de polímero y la nanotopografía sobre la respuesta del tejido, se implantaron subcutáneamente discos de polímero PGSA con un patrón en el dorso de ratas durante 7 días. La respuesta del tejido fue moderada (FIG. 11C y 11D) y no dependía de la formulación o la nanotopografía del PGS (FIG. 11E-11H). Una fina capa de infiltrado inflamatorio con muy poca vascularización rodeaba la cavidad del implante. No se observó reacción de las células gigantes. La inflamación crónica al poliuretano no reabsorbible (FIG. 11H), que se usó como control, era más pronunciada, ya que el infiltrado celular que rodeaba al implante tenía una arquitectura papilar distintiva con aumento de la vascularidad y edema. La respuesta del tejido no se evaluó en los ensayos funcionales para los materiales que se implantaron en el espacio preperitoneal. Este modelo funcional proporcionaba la ventaja de evaluar la adhesividad del material en contacto con dos superficies de tejido diferentes. Se usó una gran manipulación quirúrgica del tejido, lo que indujo cierta degradación muscular esperada con notable proliferación fibroblástica que enmascaraba cualquier respuesta inflamatoria a los materiales implantados. Teniendo en cuenta todo ello, estos resultados sugieren que la introducción de sustratos con un patrón o el recubrimiento de DXTA sobre la superficie del polímero PGSA no dieron lugar a un aumento de la respuesta del tejido al implante. Por tanto, una estrategia general de uso de una selección sensata de la formación de patrones superficiales con una química superficial compatible con el tejido puede proporcionar un medio eficaz para conseguir la adhesión tisular.

Toda la literatura y materiales similares citados en esta solicitud que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, tratados y páginas web, independientemente del formato de tal

literatura y materiales similares, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad. En el caso de que uno o más de la literatura y materiales similares incorporados difiera de esta solicitud, o la contradiga, lo que incluye, si bien no se limita a los mismos, términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, esta solicitud es la que prevalece.

5 Los encabezados de las secciones que se utilizan en el presente documento son únicamente con fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes en ningún modo de la materia objeto descrita.

10 Otras realizaciones se encuentran dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un artículo adhesivo (20) que comprende:
- 5 un sustrato (22) biocompatible y al menos parcialmente biodegradable que tiene una superficie; protuberancias (24) que se extienden desde la superficie, comprendiendo las protuberancias un material biocompatible y al menos parcialmente biodegradable, y que tienen una altura promedio inferior a aproximadamente 1000 micrómetros, y
- 10 en el que las protuberancias tienen una relación entre la anchura del extremo y la longitud de paso (T/P) que varía desde aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,1 y en el que al menos una porción del adhesivo tiene una fuerza de adhesión superior a aproximadamente 0,1 Newton por centímetro cuadrado de área proyectada cuando se mide de acuerdo con la norma ASTM D4501.
- 15 2. El artículo adhesivo de la reivindicación 1, en el que la relación entre la anchura del extremo y la longitud de paso (T/P) es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,2.
3. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que las protuberancias (24) tienen una relación entre la anchura de la base y la anchura del extremo (B/T) en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.
- 20 4. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las protuberancias (24) tienen una altura promedio de aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .
5. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las protuberancias (24) tienen una anchura del extremo promedio de aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .
- 25 6. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las protuberancias (24) tienen una anchura de la base promedio de aproximadamente 0,05  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .
- 30 7. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las protuberancias (24) tienen una longitud de paso promedio de aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .
8. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las protuberancias (24) tienen una relación entre la altura y la anchura de la base de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 500:1.
- 35 9. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el sustrato (22) y/o las protuberancias (24) comprenden una biomolécula o un compuesto farmacéutico, opcionalmente en el que el compuesto farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en sustancias contra el SIDA, sustancias anticancerosas, antibióticos, inmunosupresores, sustancias antivíricas, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, antihistamínicos, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsionantes, relajantes musculares, sustancias contra el Parkinson, antiespasmódicos y contractores musculares que incluyen bloqueantes de canales, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoarios, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular que incluyen inhibidores del crecimiento celular y moléculas proadhesión o antiadhesión, agentes vasodilatadores, inhibidores de la síntesis del ADN, ARN o proteínas, antihipertensivos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides, factores antiangiogénicos o proangiogénicos, factores antiseoretos o prosecretos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, productos oftálmicos, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, antieméticos, factores de crecimiento, inhibidores de la bomba de protones, hormonas, vitaminas, sistemas de liberación de genes y agentes de formación de imágenes.
- 50 10. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el artículo adhesivo tiene una máxima elongación superior a aproximadamente un 20 %, o en el que al menos una porción del artículo adhesivo tiene una porosidad superior a aproximadamente un 10 %, o en el que al menos una porción del artículo adhesivo tiene un tamaño de poro promedio en el intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1 micrómetro.
- 55 11. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que al menos una porción del artículo adhesivo comprende una pluralidad de células, opcionalmente en el que las células comprenden uno o más queratinocitos, fibroblastos, células de ligamento, células endoteliales, células pulmonares, células epiteliales, células de músculo liso, células de músculo cardíaco, células musculoesqueléticas, células de islotes, células nerviosas, hepatocitos, células renales, células de vejiga, células uroteliales, células madre, neuroblastoma, condrocitos, células cutáneas y osteoblastos.
- 60 12. El artículo adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que está en forma de cinta.
- 65 13. El artículo adhesivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en medicina.



14. El artículo adhesivo de acuerdo con la reivindicación 13, para ponerlo en contacto con un tejido biológico.

15. Un procedimiento (40) de preparación de un artículo adhesivo (20) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 5
- (a) preparar una matriz (42) que incluye cavidades (44) y que tiene formas que dan lugar a las protuberancias (24),
  - (b) rellenar la matriz con el material biocompatible y al menos parcialmente biodegradable,
  - (c) curar el material de la etapa (b),
  - 10 (d) retirar el material de la matriz dando como resultado el artículo adhesivo,

y opcionalmente formar una modificación de la superficie (26) sobre la superficie del sustrato y/o las protuberancias del artículo adhesivo durante una cualquiera de las etapas (a) a (d) de dicho procedimiento y/o tras la etapa (d) de dicho procedimiento.

15

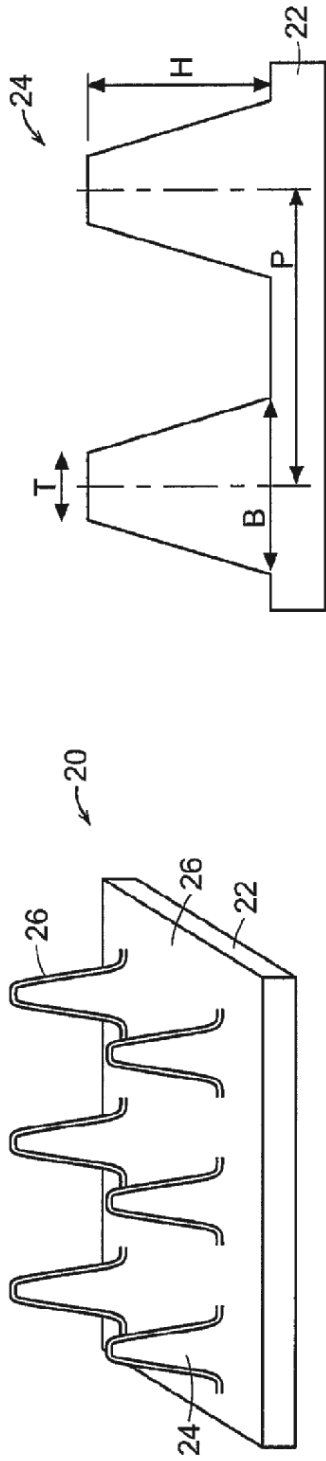


FIG. 1

FIG. 3

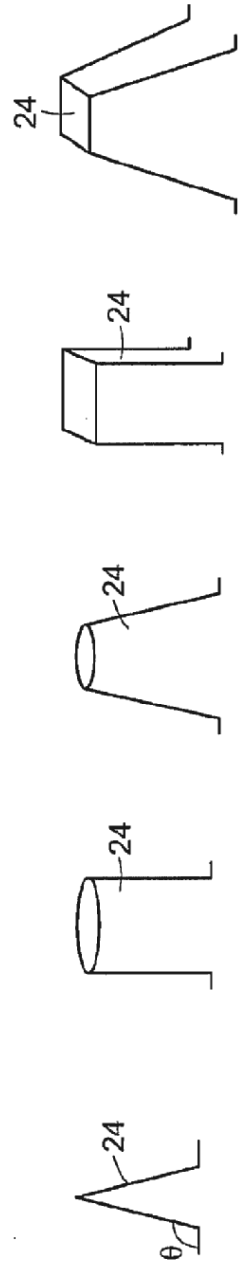


FIG. 2A

FIG. 2B

FIG. 2C

FIG. 2D

FIG. 2E

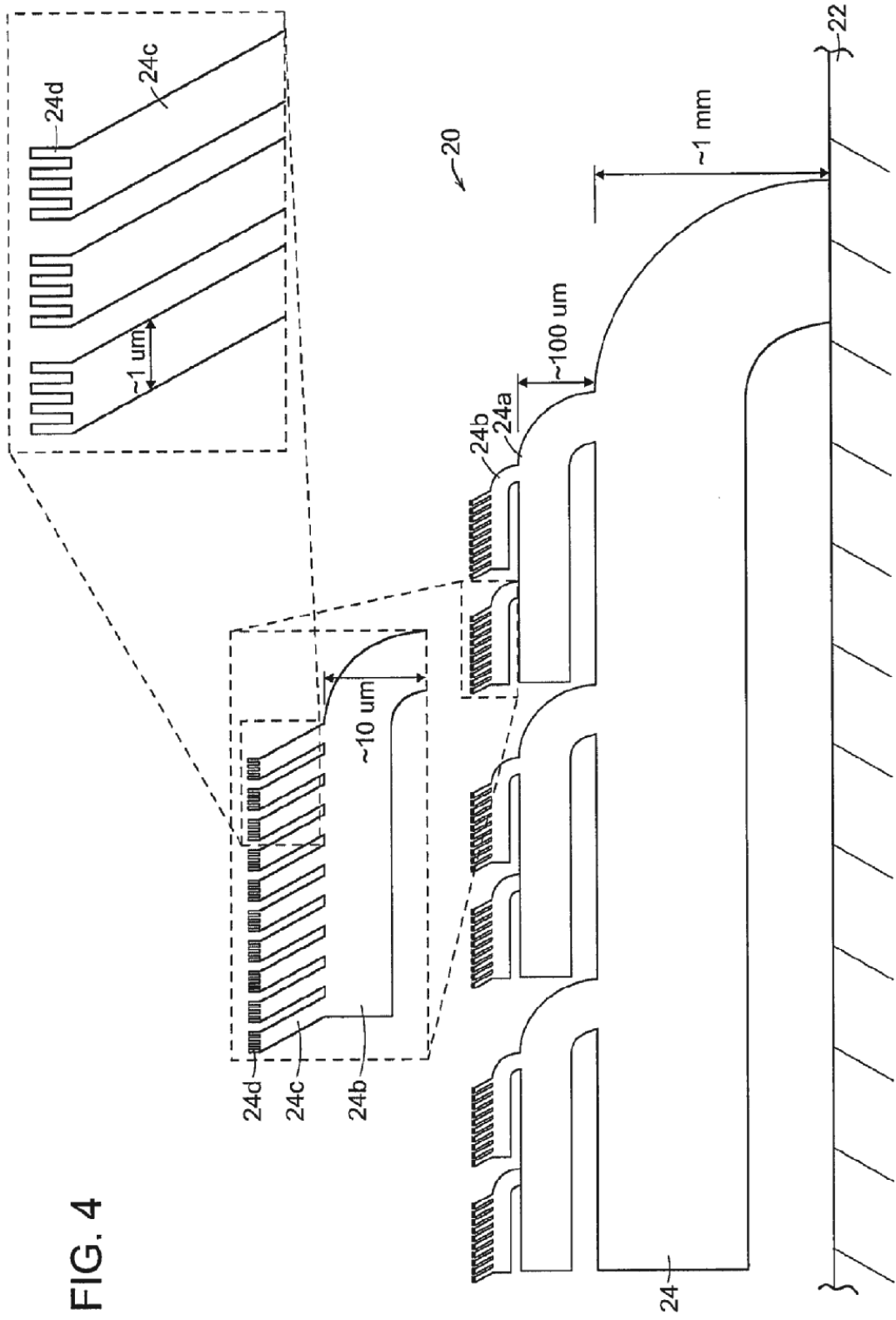


FIG. 4

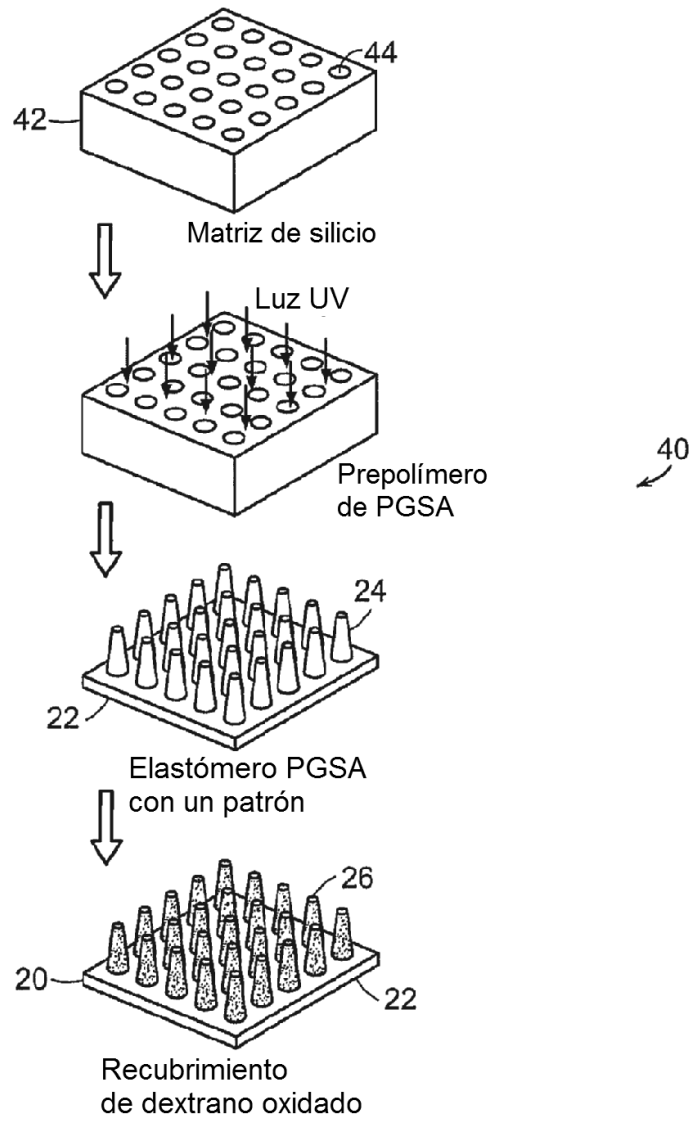


FIG. 5

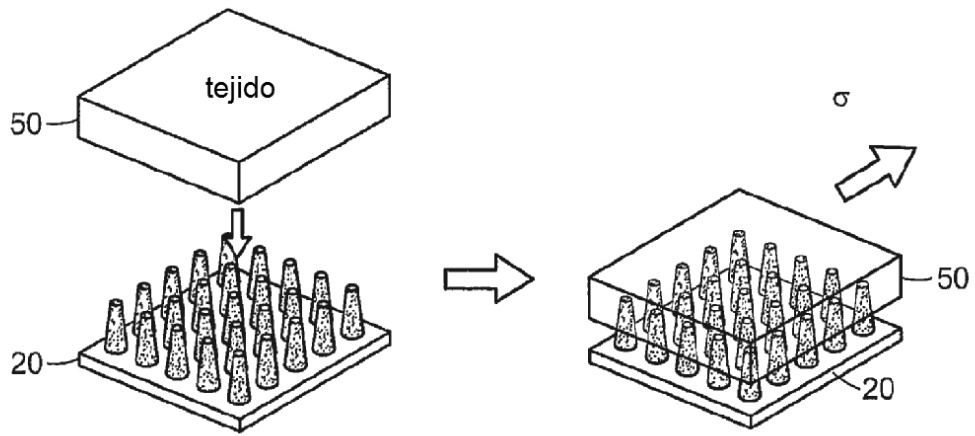


FIG. 6A

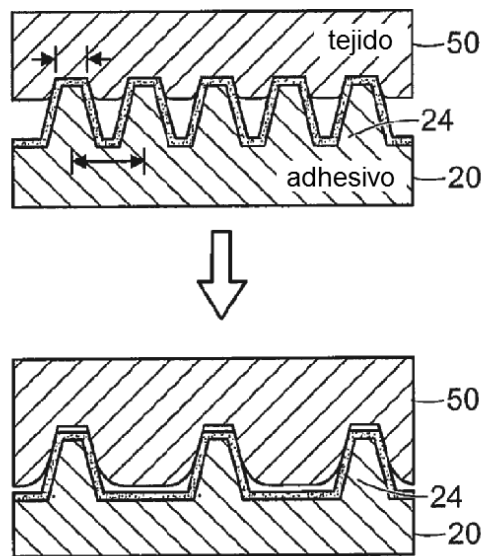


FIG. 6B

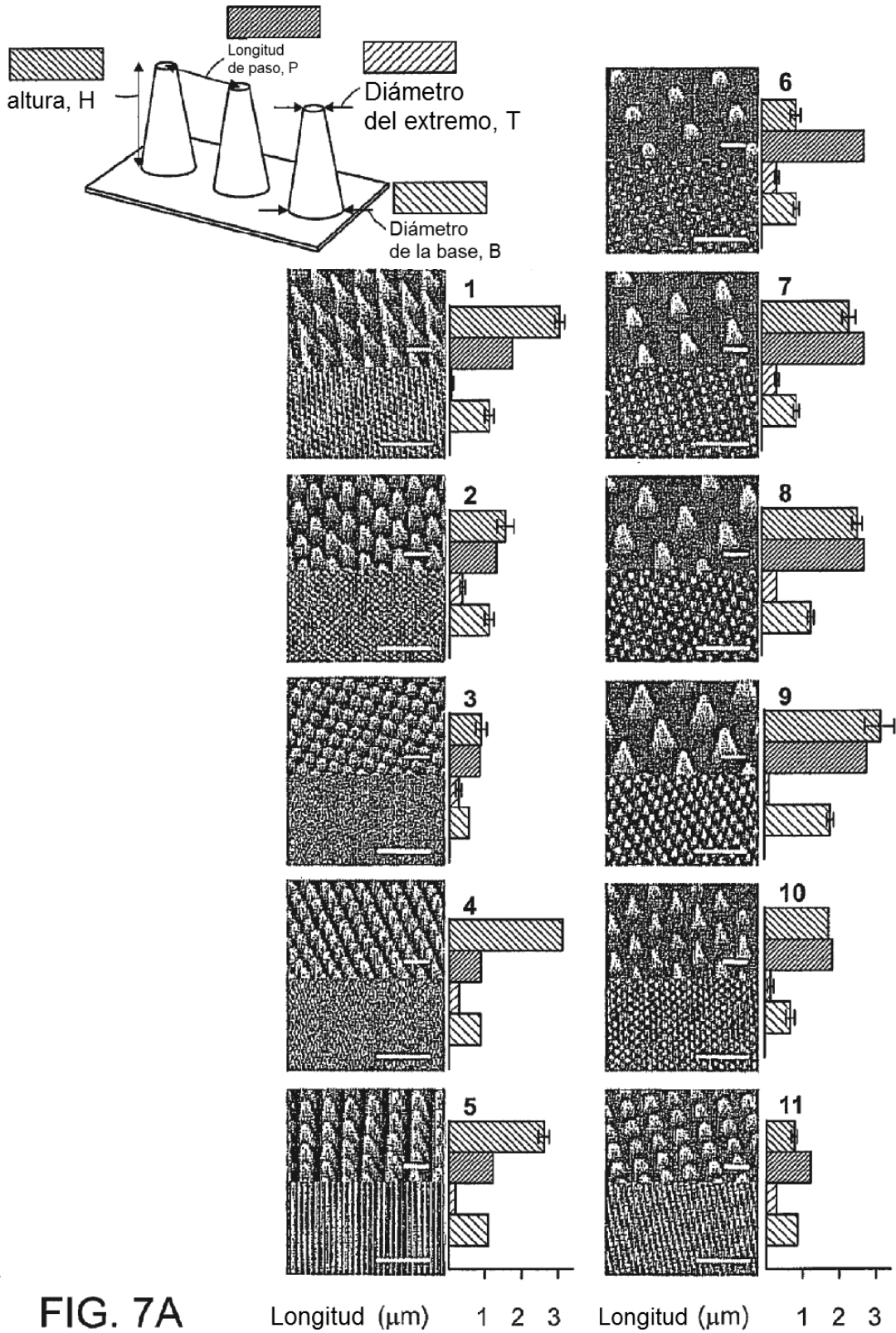


FIG. 7A

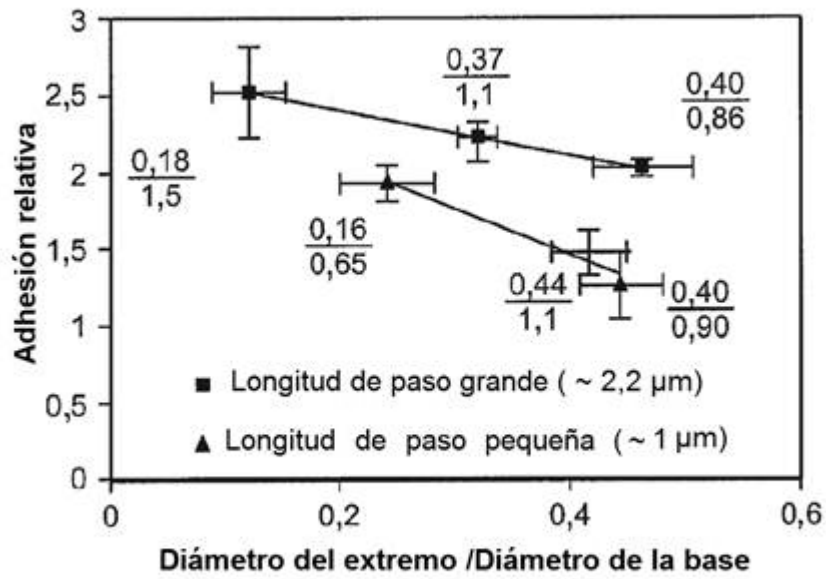


FIG. 7B

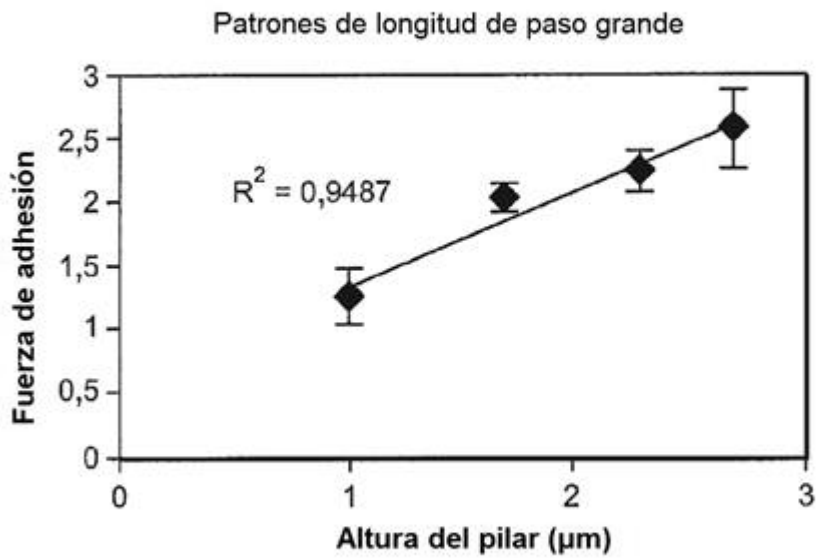


FIG. 7C

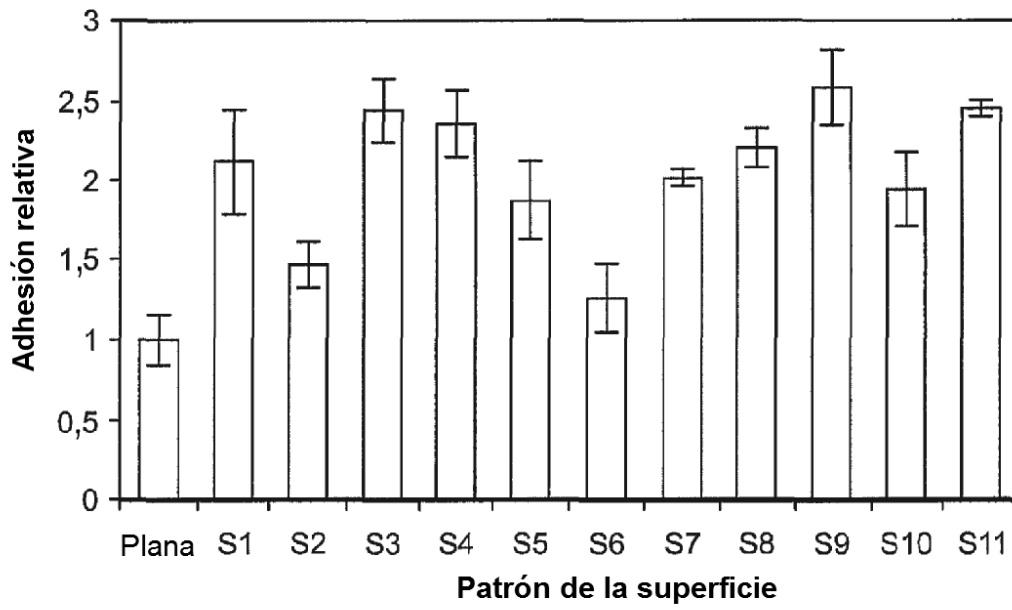


FIG. 7D

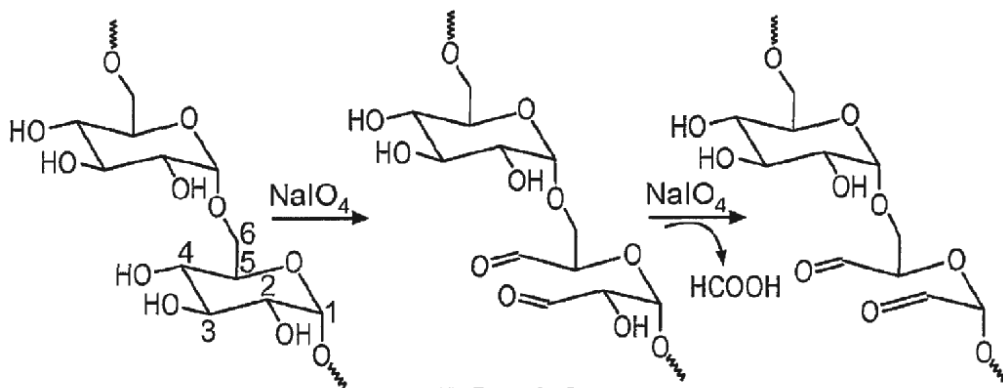


FIG. 8A



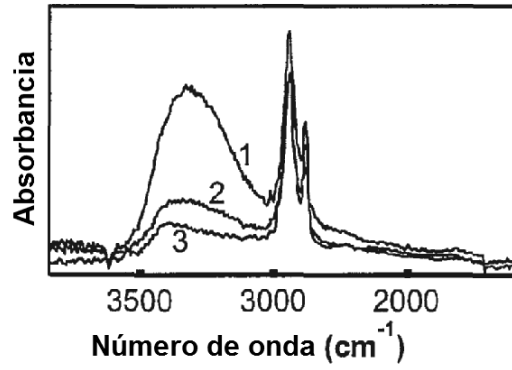


FIG. 8B

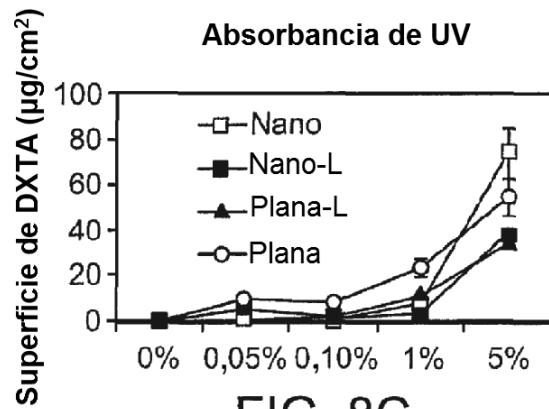


FIG. 8C

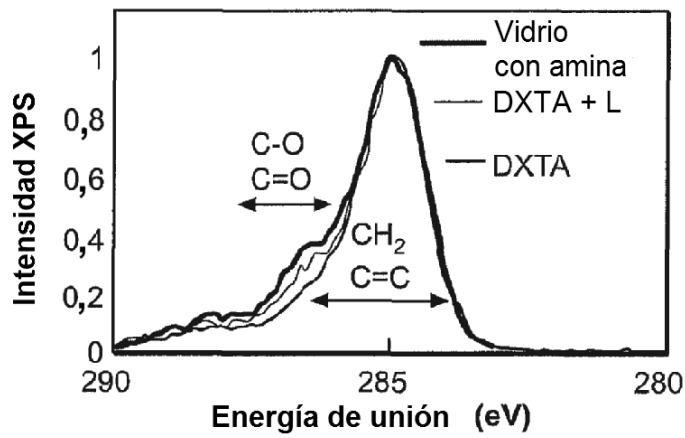


FIG. 8D

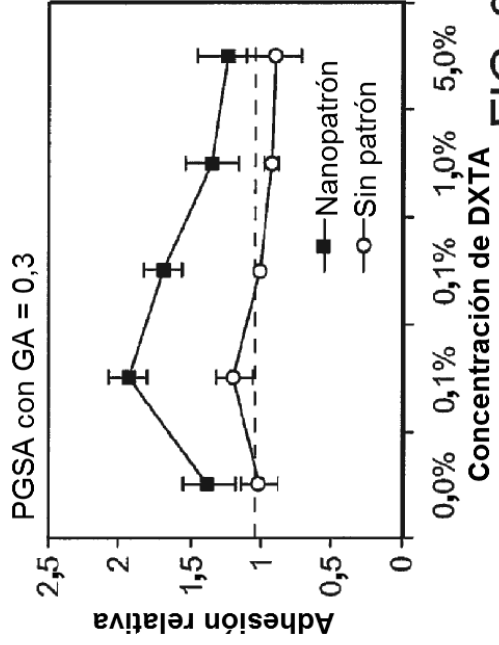


FIG. 9B

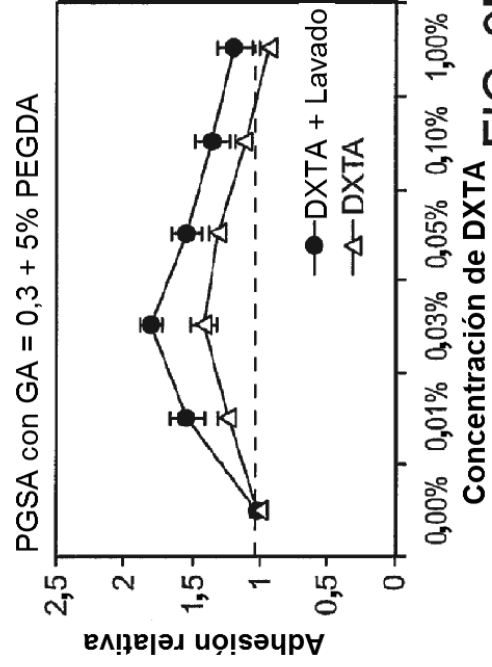


FIG. 9D

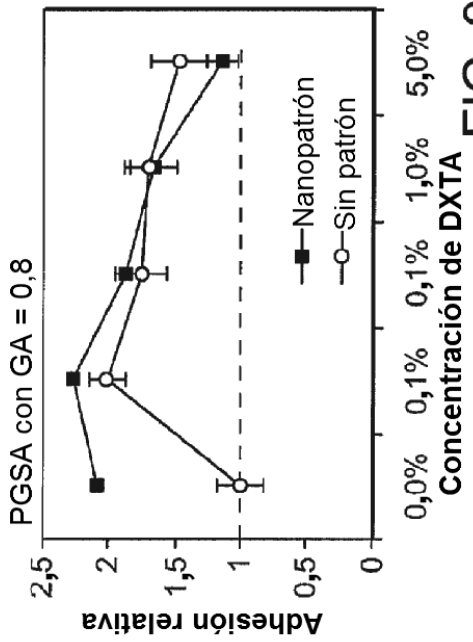


FIG. 9A

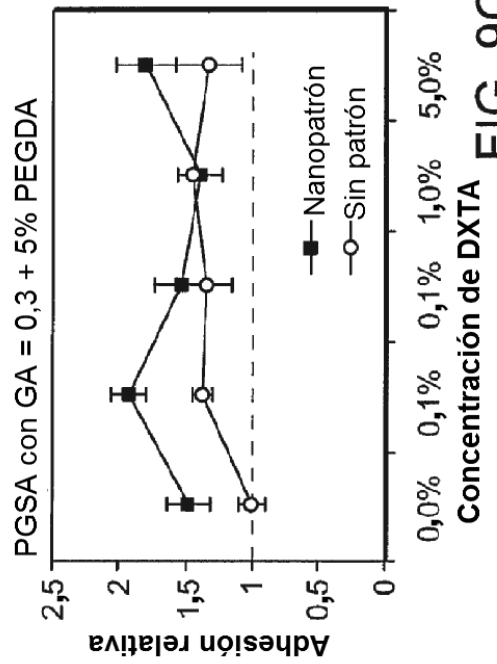


FIG. 9C



FIG. 9E

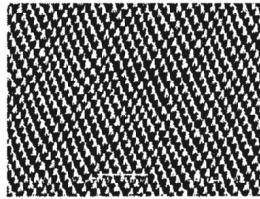


FIG. 9F



FIG. 9G

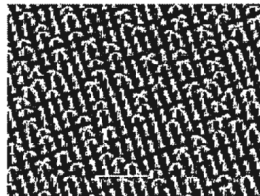


FIG. 9H



FIG. 9I

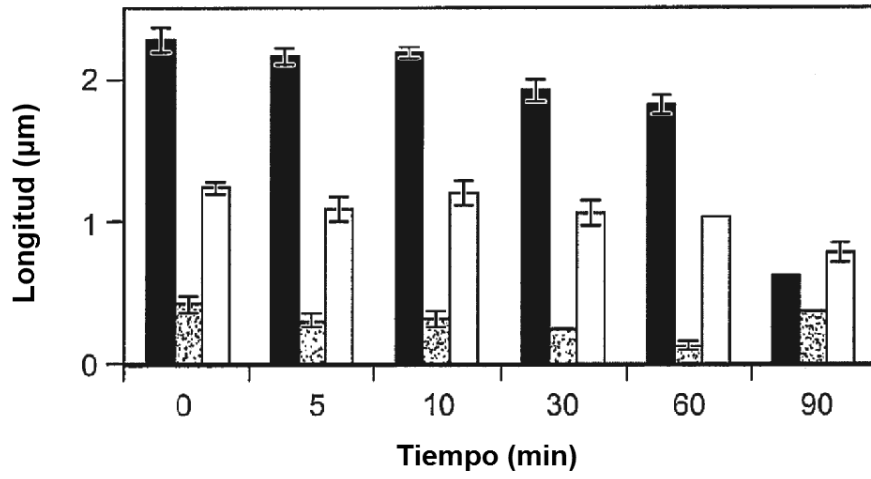


FIG. 10A

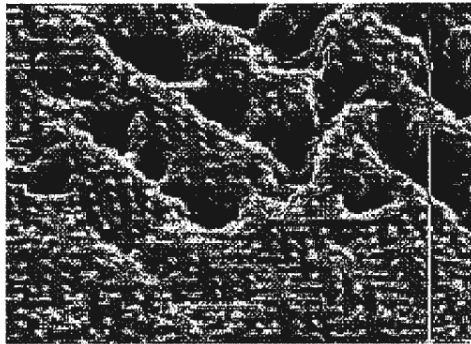


FIG. 10B

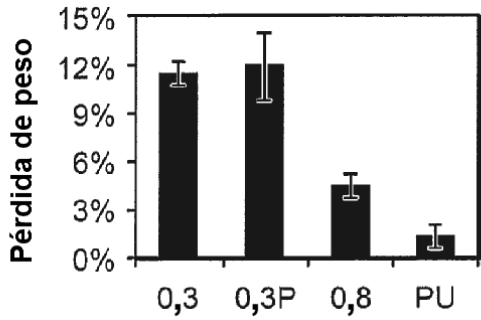


FIG. 11A

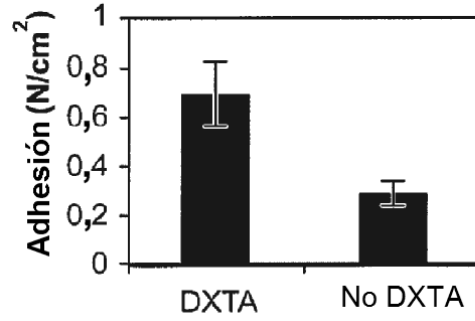


FIG. 11B

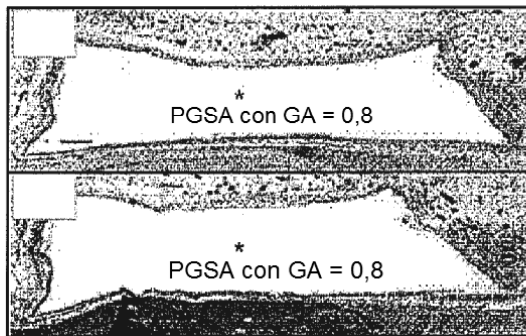


FIG. 11C

FIG. 11D

FIG. 11E

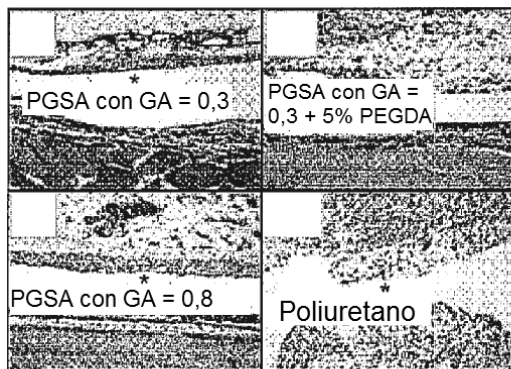


FIG. 11F

FIG. 11G

FIG. 11H