

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 620**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/00** (2006.01)

**A61B 17/12** (2006.01)

**A61L 15/16** (2006.01)

**A61L 15/22** (2006.01)

**A61K 31/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2013 PCT/US2013/072757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013 E 13860688 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2928427**

54 Título: **Sellante tisular curable en húmedo que contiene silano**

30 Prioridad:

**04.12.2012 US 201213693218**

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

**21.05.2018**

73 Titular/es:

**COHERA MEDICAL, INC. (100.0%)  
227 Fayetteville Street, Suite 900  
Raleigh, NC 27601, US**

72 Inventor/es:

**CLOWER, DOTTIE;  
DOBBINS, DESPINA y  
KLADAKIS, STEPHANIE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 668 620 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

Sellante tisular curable en húmedo que contiene silano

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Estados Unidos con número de serie 13/693.218, presentada el 4 de diciembre de 2012.

10 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a sellantes curables en húmedo para sellar tejido biológico.

**Antecedentes**

15 Los sellantes tisulares generalmente se usan para detener el sangrado durante la cirugía vascular o hepática, eliminar las fugas de aire en los pulmones y prevenir las adherencias. Los ejemplos de sellantes utilizados para este fin incluyen productos de fibrina, productos de polietilenglicol y productos basados en albúmina. En cada caso, el sellante tisular consiste en dos componentes distintos que se mezclan justo antes de la aplicación al tejido para  
20 provocar una reacción química rápida e irreversible. Esta reacción transforma la mezcla de un líquido de baja viscosidad en un sólido elástico que recubre el tejido diana. Los sellantes están diseñados para degradarse dentro de un período de tiempo determinado que generalmente varía de días a semanas. Sin embargo, un problema con estos sellantes de dos partes es que los tiempos de curado rápidos pueden provocar que el aplicador del sellante se obstruya.

25 El documento US 2011/301639 describe un sellante tisular curable en húmedo que incluye el producto de reacción de un polioliol que tiene al menos dos grupos capaces de reaccionar con un alcoxi silano y un alcoxi silano.

**Sumario**

30 Se describe un sellante tisular que incluye el producto de reacción de (a) un polioliol; (b) un poliisocianato; y (c) un alcoxi silano. El alcoxi silano tiene la fórmula:  $(R_1R_2R_3)\text{-Si-CH}_2\text{-Z}$  en la que (i) Z es un grupo -OH, -SH, -NCO o -NHR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo; y (ii) cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, con la condición de que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean grupos alcoxi. Las cantidades relativas de polioliol, poliisocianato y alcoxi silano se seleccionan de manera que el producto de reacción incluya grupos isocianato libres. El sellante tisular es curable en húmedo y biodegradable en un entorno fisiológico.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal, ramificada y cíclica.

En algunas realizaciones, el sellante tisular también incluye un organosilano con función isocianato. El organosilano funcionalizado con isocianato tiene al menos un grupo isocianato libre y al menos un grupo silano terminal que tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-}$  en la que cada R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

50 En algunas realizaciones, dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos Z adecuados incluyen un grupo -NHR<sub>4</sub>, por ejemplo, en el que R<sub>4</sub> es un grupo fenilo.

En algunas realizaciones, el organosilano con función isocianato tiene un peso molecular no superior a 500 g/mol, mientras que en otras realizaciones tiene un peso molecular no superior a 300 g/mol.

55 En algunas realizaciones, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> del organosilano con función isocianato es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> del organosilano con función isocianato es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

60 Un ejemplo de un organosilano con función isocianato adecuado es un compuesto que tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-R}_8\text{-NCO}$  en la que R<sub>8</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Otro ejemplo tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-R}_8\text{-NCO}$  en la que cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>8</sub> tiene la fórmula:  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$  en la que n = 1-10.

65 El polioliol se puede seleccionar del grupo que consiste en polioliéteres, polioliésteres, copolímeros de polioliésteres y polioliéteres, derivados de glicerol alcoxilados y combinaciones de los mismos. El poliisocianato se puede seleccionar del grupo que consiste en diisocianato de lisina y sus derivados, triisocianato de lisina y sus derivados, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el sellante tisular incluye el producto de reacción del alcoxi silano, el poliisocianato y al menos dos polioles diferentes. Dos polioles son "diferentes" entre sí si tienen diferentes pesos moleculares y/o estructuras químicas.

- 5 El sellante tisular también puede incluir al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en disolventes, diluyentes, coagulantes, catalizadores y combinaciones de los mismos. El sellante tisular también puede incluir un colorante tal como beta-caroteno.

10 En uso, el sellante se aplica a una superficie del tejido y se cura en presencia de humedad asociada con el tejido para sellar la superficie del tejido. Debido a que el sellante es una composición monocomponente (es decir, incluye una molécula activa que la humedad cura tras la aplicación al tejido), no es necesario mezclar dos componentes antes de la aplicación del tejido, simplificando la aplicación desde la perspectiva del usuario y evitando los problemas de obstrucción del aplicador asociados a los sellantes tisulares de dos componentes.

15 El sellante es estable en ausencia de humedad, lo que facilita el almacenamiento. El sellante también se adhiere bien al tejido biológico, particularmente cuando se incluye el organosilano con función isocianato, y tiene buenas propiedades mecánicas.

20 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

### Descripción detallada

25 El sellante tisular incluye el producto de reacción de un poliol, un poliisocianato y un alcoxi silano. La estequiometría de los reactivos se selecciona de manera que el producto de reacción resultante tenga grupos isocianato libres (es decir, sin reaccionar).

30 El alcoxi silano tiene la fórmula:  $(R_1R_2R_3)\text{-Si-CH}_2\text{-Z}$  en la que (i) Z es un grupo -OH, -SH, -NCO o -NHR<sub>4</sub>. R<sub>4</sub> es un hidrógeno, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo arilo (por ejemplo, que tiene al menos un anillo tal como un grupo fenilo). Cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi (por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi (por ejemplo, un grupo alquil amido o amido), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo fenilo), o un grupo heteroarilo (por ejemplo, un grupo pirrolilo, furilo o piridinilo), con la condición de que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> sean grupos alcoxi. Los grupos alquilo pueden ser grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos.

40 El poliol incluye al menos dos grupos hidroxilo disponibles para la reacción. Los ejemplos de polioles adecuados incluyen poliéteres, poliésteres, copolímeros de poliéteres y poliésteres y derivados de glicerol alcoxilados (por ejemplo, glicerol etoxilato). Los ejemplos específicos de poliéteres incluyen polietileno- y polipropilenglicoles. Los ejemplos específicos de poliésteres incluyen policaprolactona y dioles de polilactida. Los polioles típicos tienen pesos moleculares inferiores a 10.000. En algunas realizaciones, el poliol puede tener un peso molecular inferior a 5000 o inferior a 2000. También se pueden usar mezclas de dos o más polioles diferentes. Por ejemplo, los dioles y trioles se pueden usar en combinación entre sí.

45 El poliisocianato incluye al menos dos grupos isocianato disponibles para la reacción. El poliisocianato se puede seleccionar del grupo que consiste en diisocianato de lisina y sus derivados, triisocianato de lisina y sus derivados, y combinaciones de los mismos.

50 El sellante también puede incluir un organosilano con función isocianato. El organosilano con función isocianato tiene al menos un grupo isocianato libre y al menos un grupo silano terminal que tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-}$  en la que cada R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi (por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi (por ejemplo, un grupo alquilamido o amido), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo fenilo), o un grupo heteroarilo (por ejemplo, un grupo pirrolilo, furilo o piridinilo).

55 En general, el organosilano con función isocianato se incluye en una cantidad de hasta el 15 % en peso, basado en el peso de la composición. En algunas realizaciones, se incluye en una cantidad de hasta el 8 % en peso, mientras que en otras realizaciones la cantidad es de hasta el 3 % en peso.

60 Los sellantes además pueden contener uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en disolventes, diluyentes, coagulantes, catalizadores y combinaciones de los mismos. Los reactivos preferiblemente son inertes frente al poliol, poliisocianato, alcoxi silano y organosilano con función isocianato, y por lo tanto no interfieren con la reacción entre estos compuestos.

65 Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen aminas terciarias (por ejemplo, aminas terciarias alifáticas), compuestos organometálicos (por ejemplo, sales de bismuto y quelatos de zirconio), ácidos de Bronsted y ácidos

protónicos (por ejemplo, ácido sulfúrico o clorhídrico). Los ejemplos de coagulantes útiles incluyen sales de calcio. Se pueden usar disolventes y diluyentes para modificar la reología del sellante. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), glima y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de diluyentes no volátiles adecuados incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), carbonato de propileno, diglima, diacetatos de polietilenglicol, dicarbonatos de polietilenglicol, dimetilisorbida, etil piruvato, triacetina, trietilenglicol y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de diluyentes volátiles adecuados incluyen hidrocarburos, perfluoroalcanos, hidrofluoroalcanos, dióxido de carbono y combinaciones de los mismos. Un único reactivo puede realizar múltiples roles. Así, por ejemplo, el DMSO puede funcionar como disolvente y diluyente no volátil. Los sellantes también pueden incluir uno o más estabilizadores. Los ejemplos incluyen antioxidantes (por ejemplo, BHT y BHA), captadores de agua (por ejemplo, haluros de acilo y arilo, y anhídridos), ácidos de Bronsted, y similares. Los ácidos de Bronsted también se pueden usar como catalizadores.

El sellante también puede incluir un colorante para ayudar al cirujano a visualizar el sellante durante la aplicación al tejido biológico. Un ejemplo de un colorante adecuado es el beta-caroteno.

Los sellantes normalmente se preparan haciendo reaccionar el polioliol, el poliisocianato y el alcoxi silano juntos, en una reacción de un solo paso, en la que los reactivos se combinan en una reacción de "un solo recipiente", o una reacción de varios pasos, en la cual los reactivos se hacen reaccionar secuencialmente. El producto de reacción resultante a continuación se combina con el organosilano con función isocianato y con cualquiera de los ingredientes anteriormente mencionados.

### Ejemplos

#### Prueba de unión

Se adquirió intestino delgado porcino de Tissue Source (Indiana) y se almacenó a -10 °C antes de su uso.

El intestino se lava a fondo con agua fría antes de la prueba. Secciones de aproximadamente 24 cm están preparadas para usar en pruebas de unión; las secciones se almacenan a 37 °C y 100 % de humedad relativa antes de la aplicación del sellante. Luego, en condiciones ambientales, la muestra del intestino se marca en 3 secciones (tercios) marcadas como "seca", "mojada" y "húmeda"; luego toda se seca la muestra. Una esponja se empapa en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación se exprime sobre las secciones "mojada" y "húmeda" de la muestra; posteriormente la sección "mojada" se seca suavemente con una toalla. En este punto, se aplica sellante a cada de las secciones de muestra mediante una jeringa: se utiliza aproximadamente 0,1 cc por aplicación. El sellante se puede curar durante 20 minutos a temperatura ambiente y humedad relativa ambiente antes de la prueba. Cada una de las tiras de sellante se manipula con un dedo enguantado: en la tabla a continuación se muestra la puntuación, los datos se presentan como promedios de 3 experimentos.

**Tabla 1: Puntuación de los resultados de la prueba de unión**

Puntuación de unión	Descripción
0	El sellante se elimina fácilmente con poca o ninguna manipulación o no se cura por completo
1	El sellante está ligeramente adherido, se despega de la superficie con manipulación en una sola pieza
2	El sellante está ligeramente adherido, requiere un poco de eliminación en piezas, pero luego se despega en otros lugares
3	El sellante está bien adherido, requiere remoción en pedazos
4	El sellante está fuertemente adherido, requiere un pelado manual riguroso para eliminarlo en pedazos
5	El sellante no es extraíble, incluso con manipulación agresiva

#### Prueba de rotura

La prueba se realiza siguiendo la norma ASTM F 2392-04, Método de prueba estándar para la resistencia a la rotura de los sellantes quirúrgicos.

#### Tiempo libre de adherencia

Se adquiere piel porcina de Stellen Medical (Minnesota) y se almacena a -10 °C antes de su uso. La piel se corta en cuadrados de 3,5 cm x 3,5 cm y se almacena a 37 °C y una humedad relativa del 100 % antes de la aplicación del sellante.

Luego se realiza la prueba en una cámara de humedad controlada a un punto de rocío diana de 0 °C. Se utiliza una pipeta electrónica para aplicar 180 µl de sellante a la piel dentro de un área de aplicación de 1,6 cm de diámetro. Se inicia inmediatamente un temporizador y se comprueba la adherencia de la muestra con una espátula de acero

inoxidable cada 30 segundos. Dos minutos después de la aplicación del sellante, se lava 1,0 cc de PBS sobre el sellante. El estado de adherencia se evalúa continuamente en intervalos de 30 segundos hasta que hayan transcurrido un total de 5 minutos desde la aplicación inicial.

5 **Tabla 2. Descripciones de la adherencia**

Estado de la adherencia	Descripción
Líquido	Estado no curado
Fibroso	Estado líquido, cuando se toca se desprenden hebras de gelatina del producto
Cura parcial	Estado que ha formado una capa superior curada y pegajosa sobre una capa inferior no curada
Adherido/Adherente	Una cura blanda o sólida que se adhiere a un dedo enguantado pero conserva su forma
Blando	Un producto curado blando sin pegajosidad
Sólido	Un producto curado firme/duro sin pegajosidad

**Materiales:**

10 Se recibieron polietilenglicol (peso molecular medio = 1500) y glicerol polietoxilado (peso molecular medio = 1000) de Aldrich Chemical Co. Se recibieron piruvato de etilo (97,5 %), fenilaminometil trietoxisilano (97 %), dimetilsulfóxido (99,9 %) y diisocianato de lisina (éster etílico) (LDI, 99,2 %) y N-fenilaminometil trietoxisilano (99 %) de Sigma-Aldrich Fine Chemicals y se usaron tal como se recibieron. Se adquirieron ácido sulfúrico (99,999 %), isocianatopropil trietoxisilano (95 %) y acetato de metilo (99,5 %) de Aldrich Chemical Co y se usaron tal como se recibieron.

15 **Ejemplo 1: Síntesis de sellantes, primer paso**

Se añadieron 40,5 g de polietilenglicol (M = 1500, 54 mmol de grupos OH) y 22,9 g de glicerol polietoxilado (M = 1000, 68,4 mmol de grupos OH) a un matraz de 3 bocas de 250 cc equipado con un agitador mecánico. La temperatura se elevó a 120-140 °C y se aplicó vacío durante al menos 15 horas para eliminar el agua. La temperatura se elevó a 80 °C y se añadieron LDI (30,9 g, 273,8 mmol de NCO) y ácido sulfúrico (0,0243 g) en nitrógeno con agitación. La reacción se continuó durante 5-5,5 horas hasta que la titulación mostró que se había consumido el 50 % de los grupos isocianato.

25 **Ejemplo 2: Síntesis de sellante sin grupos isocianato residuales y sin silano con función isocianato con fines comparativos**

Después de la reacción del polímero LDI en el Ejemplo 1, se añadió fenilaminometil trietoxisilano (40,7 g, 151,4 mmol de amina) en nitrógeno mientras se mantenía la temperatura a 80 °C. La reacción se dejó continuar hasta que la espectroscopía infrarroja (a una longitud de onda de 2265 cm<sup>-1</sup>) mostró que todos los grupos de isocianato se habían consumido. En este punto, se añadieron 43,6 g de piruvato de etilo con agitación, seguido de 0,01 g de ácido sulfúrico. El sellante resultante se almacenó inicialmente a 4 °C.

Lote	Tiempo libre de adherencia	Unión (húmedo/mojado/seco)	Resistencia a la rotura (mmHg)
095-112	Libre de adherencia a los 30 segundos	3,3, 2,7, 2,7	28,9

35 **Ejemplo 3. Síntesis de sellante con grupos isocianato libres**

Después de la reacción del polímero LDI en el Ejemplo 1, se añadió fenilaminometil trietoxisilano en una cantidad menor que la estequiométrica con respecto a los grupos isocianato presentes; por ejemplo 17,5 g (65,1 mmol). Esta adición se realizó bajo nitrógeno mientras se mantenía la temperatura a 80 °C. La reacción se dejó continuar hasta que la espectroscopía infrarroja mostró que la concentración de isocianato (2265 cm<sup>-1</sup>) no cambiaba sustancialmente con el tiempo. Se añadieron piruvato de etilo y ácido sulfúrico como en el Ejemplo 2. La valoración frente a dibutilamina y ácido demostró la presencia de grupos isocianato residuales en el material.

**Tabla 3. Sellante con diversas cantidades de isocianato libre**

Ejemplo n.º	% de sililo	% NCO	Tiempo libre de adherencia	Unión (húmedo/mojado/seco)	Resistencia a la rotura (mmHg)
3a	25	75	No reticulado a un estado sólido/no comprobable		
3b	40	60	Adherente a los 5 min	1, 1, 1	7,7
3c	50	50	3,0 min	4, 3, 3,7	115,6
3d	60	40	0,5 min	3, 3,3, 3	121,1
3e	75	25	NA	3,3, 3,3, 3,3	48,3

45

Los datos en la Tabla 3 muestran que la presencia de grupos isocianato libres mejora el rendimiento del sellante frente a los del Ejemplo 2, siempre que se elija el nivel apropiado de grupos isocianato.

**Ejemplo 4. Síntesis de sellantes con grupos isocianato libres más silano con función isocianato**

5 Se sintetizó un sellante como en el Ejemplo 3. Tras la adición del piruvato de etilo, se añadió isocianatopropil trietoxisilano en cantidades que varían de 4,8 g (19,4 mmol de NCO) a 11,4 g (46,2 mmol de NCO).

**Tabla 4. Sellante con isocianato libre y varias cantidades de silano con función isocianato**

Ejemplo n.º	% de sililo	% NCO	% de silano con función isocianato	Tiempo libre de adherencia	Unión (húmedo/mojado/seco)	Resistencia a la rotura (mmHg)
4a	55	45	3,0 %	2,0 min	4, 4, 4	195,5
4b	55	45	5,6 %	0,5 min	4, 4, 3	172,2
4c	55	45	7,1 %	1,0 min	4, 4, 4	172,5
4a	55	45	3,0 %	2,0 min	4, 4, 4	195,5
4b	55	45	5,6 %	0,5 min	4, 4, 3	172,2

10 Al comparar los resultados en las Tablas 3 y 4, se puede observar que la adición del isocianatopropil trietoxisilano mejora tanto la unión como la resistencia a la rotura frente a los sellantes con grupos isocianato residuales solo en los extremos de la cadena del prepolímero.

## REIVINDICACIONES

1. Un sellante tisular que comprende el producto de reacción de:

- 5 (a) un poliol;  
 (b) un poliisocianato; y  
 (c) un alcoxi silano que tiene la fórmula:  $(R_1R_2R_3)\text{-Si-CH}_2\text{-Z}$  en la que:

- 10 (i) Z es un grupo -OH, -SH, -NCO o -NHR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo; y  
 (ii) cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, con la condición de que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean grupos alcoxi,

15 en el que el poliol incluye al menos dos grupos hidroxilo disponibles para la reacción y el poliisocianato incluye al menos dos grupos isocianato disponibles para la reacción,  
 en el que las cantidades relativas de poliol, poliisocianato y alcoxi silano se seleccionan de manera que el producto de reacción comprenda grupos isocianato libres, y  
 en el que el sellante tisular es curable en húmedo y biodegradable en un entorno fisiológico.

20 2. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un organosilano con función isocianato que tiene al menos un grupo isocianato libre y al menos un grupo silano terminal que tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-}$  en la que cada R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, independientemente, es H, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo distinto de un grupo alcoxi, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

25 3. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el organosilano con función isocianato tiene un peso molecular no superior a a) 500 g/mol o b) 300 g/mol.

30 4. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el organosilano con función isocianato tiene la fórmula:  $(R_5R_6R_7)\text{-Si-R}_8\text{-NCO}$  en la que R<sub>8</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

5. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que a) dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o b) cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 6. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es un grupo -NHR<sub>4</sub>, opcionalmente en el que R<sub>4</sub> es un grupo fenilo.

7. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 8. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

9. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 2, en el que cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>8</sub> tiene la fórmula:  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$  en la que n = 1-10.

45 10. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el poliol se selecciona del grupo que consiste en polioléteres, poliolésteres, copolímeros de polioléteres y poliolésteres, derivados de glicerol alcoxilados y combinaciones de los mismos.

50 11. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el poliisocianato se selecciona del grupo que consiste en diisocianato de lisina y sus derivados, triisocianato de lisina y sus derivados, y combinaciones de los mismos.

12. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sellante tisular comprende el producto de reacción del alcoxi silano, el poliisocianato y al menos dos polioles diferentes.

55 13. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sellante tisular comprende además al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en disolventes, diluyentes, catalizadores, coagulantes y combinaciones de los mismos.

60 14. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sellante tisular comprende además un colorante, opcionalmente en el que el colorante comprende beta-caroteno.

65 15. Un sellante tisular de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el sellado de un tejido *in vivo*, en donde el sellante debe (a) aplicarse sobre una superficie de tejido y (b) curarse para sellar el área de tejido a la que se aplica el sellante.