

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 787**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/50** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.01.2012 PCT/NL2012/050001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12057628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2012 E 12703598 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2661283**

54 Título: **Polímeros reticulados e implantes derivados de la polioxazolina activada de forma electrófila**

30 Prioridad:

**04.01.2011 EP 11150099**

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

**06.11.2019**

73 Titular/es:

**GATT TECHNOLOGIES B.V. (100.0%)  
Mercator III, Toernooiveld 1  
6525 ED Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 729 787 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**

Polímeros reticulados e implantes derivados de la polioxazolina activada de forma electrófila

**5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La invención se refiere a un polímero biocompatible, reticulado de manera covalente, que se obtiene haciendo reaccionar polioxazolina activada de forma electrófila (EL-POX) con un agente de reticulación.

10 [0002] La invención se refiere además a productos médicos biocompatibles que comprenden dicho polímero POX reticulado. Los ejemplos de dichos productos médicos son implantes médicos que incluyen implantes óseos, implantes de tejidos blandos, implantes adhesivos, recubrimientos sobre implantes, suturas, selladores tisulares adhesivos y cintas adhesivas para tejidos.

15 [0003] También se suministra un kit para producir un polímero POX reticulado biocompatible.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

20 [0004] Los adhesivos tisulares tienen muchas aplicaciones médicas potenciales, que incluyen el cierre de heridas, la suplementación o el reemplazo de suturas o grapas en procedimientos quirúrgicos, la adhesión de incrustaciones sintéticas inlay u onlay en la córnea, como dispositivos de administración de fármacos y como barreras antiadhesivas para evitar las adherencias posquirúrgicas.

25 [0005] Los adhesivos tisulares convencionales incluyen selladores de fibrina, selladores con base de cianoacrilato y otros selladores sintéticos y macrómeros polimerizables. Algunos de estos selladores convencionales solo son adecuados para una gama específica de aplicaciones de adhesivos. Por ejemplo, los adhesivos con base de cianoacrilato se han utilizado para el cierre tópico de heridas, pero la liberación de productos de degradación tóxica limita su uso en aplicaciones internas. Los adhesivos con base de fibrina son caros, a menudo necesitan almacenamiento refrigerado, se curan lentamente, tienen una resistencia mecánica limitada y representan un riesgo de infección vírica.

30 [0006] Para ciertas aplicaciones, por ejemplo, aplicaciones oftálmicas como el sellado de heridas resultantes de traumas como laceraciones de la córnea, o de procedimientos quirúrgicos tales como vitrectomía, hernias abdominales, cirugía de cataratas, cirugía LASIK, cirugía de glaucoma y trasplantes de córnea; aplicaciones de neurocirugía, como el sellado de la duramadre; para obturar una fístula o el punctum, se necesitan adhesivos de tejido que se degraden lentamente.

35 [0007] En la última década, se han desarrollado varios tipos de adhesivos tisulares de hidrogel (semi)sintéticos, que tienen propiedades adhesivas mejoradas y no son tóxicos. La mayoría de estos adhesivos tisulares de hidrogel, como DuraSeal®, se basan químicamente en un proceso llamado PEGilación que se utiliza en agentes terapéuticos modificados por polímeros con precursores de mPEG-NHS de polietilenglicol (PEG) con extremos desactivados, como el glutarato de PEG-succinimidilo. Estos adhesivos tisulares de hidrogel, basados en la PEGilación, generalmente se hinchan o disuelven demasiado rápido, o carecen de suficiente cohesión (fuerza mecánica de interconexión), lo que disminuye su efectividad como adhesivos quirúrgicos. Además, para aplicar estos adhesivos tisulares de hidrogel, puede ser necesaria la tecnología de pulverización de doble jeringa, que requiere una preparación extensa de la muestra a partir de materiales de partida liofilizados. Finalmente, las propiedades de tales materiales basados en PEG no se pueden controlar fácilmente y el número de grupos NHS se limita al número de extremos de la cadena; posiblemente con múltiples grupos NHS por extremo de cadena, lo que da lugar a una alta densidad de grupos NHS en lugar de grupos distribuidos regularmente.

40 [0008] WO 02/062276 describe un sellador tisular de hidrogel que comprende un precursor de glutarato de PEG-succinimidilo en forma de estrella, también conocido como PEG-NHS en estrella o PEG-NS en estrella o SG-PEG en estrella o PEG-SG en estrella, que reacciona con un precursor de trilisina. El precursor de SG-PEG en estrella puede reconstituirse en fosfato de pH 4, mientras que el precursor de trilisina puede reconstituirse en tampón de borato de pH 8. Tras la mezcla, se forman enlaces amida covalentes entre las aminas del precursor de trilisina y los grupos carboxilato terminales activados por NHS del precursor de SG-PEG en estrella.

45 [0009] EE. UU. 2003/0119985 y EE.UU. 2005/0002893 describe un sellador tisular basado en los mismos principios de estrella-PEG-NHS/trilisina en los que los hidrogeles se forman haciendo reaccionar un componente que tiene grupos nucleófilos con un componente que tiene grupos electrófilos para formar una red reticulada a través de un enlace covalente.

50 [0010] WO 2010/043979 describe un implante que comprende: una capa porosa, la cual comprende una primera subcapa que comprende un primer precursor de hidrogel y una segunda subcapa libre de precursor de hidrogel; y una primera capa adicional, que es una capa no porosa que comprende un segundo precursor de hidrogel,

65

donde el primer precursor de hidrogel tiene grupos funcionales nucleófilos y el segundo precursor de hidrogel tiene grupos funcionales electrófilos.

[0011] WO 02/102864 describe una composición reticulable que comprende:

- a) un primer componente A reticulable que tiene  $m$  grupos nucleófilos, donde  $m > 2$ ;
- b) un segundo componente B reticulable que tiene  $n$  grupos electrófilos capaces de reaccionar con los  $m$  grupos nucleófilos para formar enlaces covalentes, donde  $n > 2$  y  $m + n > 4$ ; y
- c) un tercer componente C reticulable que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de (i) grupos nucleófilos capaces de reaccionar con los grupos electrófilos del componente B y (ii) grupos electrófilos capaces de reaccionar con los grupos nucleófilos del componente A, donde el número total de grupos funcionales en el componente C está representado por  $p$ , de manera que  $m + n + p > 5$

en donde al menos uno de los componentes A, B y C está compuesto por un polímero hidrófilo, y la reticulación de la composición da como resultado una matriz biocompatible no inmunogénica reticulada. Las polioxazolininas se mencionan como un ejemplo de polímero hidrófilo.

[0012] WO 2006/078282 describe una composición de polvo seco que comprende: un primer componente que tiene un núcleo sustituido por  $m$  grupos nucleófilos, donde  $m > 2$ ; y un segundo componente que tiene un núcleo sustituido con  $n$  grupos electrófilos, donde  $n > 2$  y  $m + n > 4$ ; en el que los grupos nucleófilos y electrófilos no son reactivos en un ambiente seco, pero se vuelven reactivos tras la exposición a un ambiente acuoso, de manera que los componentes reaccionan en el ambiente acuoso para formar una composición tridimensional. Los núcleos del primer o el segundo componente pueden ser un polímero hidrófilo. WO 2006/078282 menciona una gama de diferentes polímeros hidrófilos, incluidas las polioxazolininas.

[0013] WO 2010/033207 describe un conjugado que comprende un residuo de una fracción de péptido terapéutico unido covalentemente a un polímero soluble en agua no peptídico, ya sea directamente o a través de una fracción espaciadora de uno o más átomos. La polioxazolina se menciona como ejemplo de un polímero soluble en agua.

[0014] WO 2009/043027 describe formas multibrazo monofuncionales de polioxazolininas y conjugados de tales derivados de polioxazolina con fármacos. El ejemplo 18 describe el acoplamiento de bis-amina con una polioxazolina con la unidad de repetición que tiene la estructura  $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{]}_n-$ , en la que el nitrógeno terminal está unido al metilo y en el otro extremo lleva el siguiente residuo electrófilo:  $-\text{OCO}_2\text{-NHS}$ .

[0015] EE. UU. 5.635.571 describe las polioxazolininas que comprenden un grupo  $\text{NH}_2$  o un terminal  $\text{OH}$  y un grupo éster que cuelga. Se produce un polímero hiperramificado por amidación entre el grupo éster colgante y el  $\text{NH}_2$  que termina la cadena o mediante transesterificación entre el grupo éster colgante y el grupo  $\text{OH}$  terminal.

[0016] Chujo et al. (Reversible Gelation of Polyoxazoline by Means of Diels-Alder Reaction, *Macromolecules*, 1990 (23), 2636-2641.) describe la preparación de un hidrogel de polioxazolina por medio de una reacción intermolecular de Diels-Alder entre poli(N-acetiletlenimina) (PAEI) modificada con furano y PAEI modificada con maleimida, que se sintetizaron a partir de las PAEI parcialmente hidrolizadas por la reacción con ácido furano o maleimida carboxílico, respectivamente, en presencia de dicitlohexilcarbodiimida.

[0017] Luxenhofer (Thesis: Novel Functional Poly(2-oxazoline)s as Potential Carriers for Biomedical Applications, Technische Universität München (2007)) describe hidrogeles de poli(2-oxazolina). Estos hidrogeles se preparan mediante la reticulación de una poli(2-metil-2-oxazolina) que comprende cadenas laterales de aldehído con hidracina o con una poli(2-etil-2-oxazolina) que comprende cadenas laterales de amina. La gelificación y la hinchazón se evaluaron en tampones acuosos con un pH en el rango de 4 a 9.

[0018] Es de interés ampliar la gama de polímeros que tienen aplicaciones de implantes o selladores tisulares, especialmente para proporcionar polímeros que tienen propiedades que no poseen los polímeros basados en PEG y que, al mismo tiempo, son biocompatibles.

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0019] Los inventores han descubierto que puede obtenerse un polímero que tiene excelentes características de implante y/o sellado haciendo reaccionar una polioxazolina activada de forma electrófila (EL-POX) que comprende al menos dos grupos electrófilos con un agente de reticulación que comprende dos o más grupos nucleófilos. El EL-POX empleado en el polímero reticulado comprende al menos 1 grupo electrófilo colgante o, si no es así, comprende al menos 3 grupos electrófilos terminales.

[0020] De acuerdo con una realización de la presente invención, el polímero reticulado tiene propiedades adhesivas tisulares debido al hecho de que contiene grupos electrófilos sin reaccionar que son capaces de reaccionar con componentes que contienen nucleófilos presentes de manera natural en el tejido. Por lo tanto, la invención proporciona un polímero biocompatible, con enlace covalente, adhesivo para tejidos que se obtiene al hacer reaccionar un EL-POX con un agente de reticulación nucleófilo, comprendiendo dicho EL-POX  $m$  grupos

electrófilos; y comprendiendo dicho agente de reticulación nucleófilo  $n$  grupos nucleófilos, donde los  $m$  grupos electrófilos son capaces de reaccionar con los  $n$  grupos nucleófilos para formar enlaces covalentes; donde  $m \geq 2$ ,  $n \geq 2$  y  $m + n \geq 5$ ; donde al menos uno de los  $m$  grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante y/o en donde  $m \geq 3$ ; donde el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo; donde el polímero reticulado contiene grupos electrófilos libres que no han reaccionado con el agente de reticulación nucleófilo; y donde el EL-POX y el agente de reticulación no son idénticos.

[0021] El polímero reticulado de la presente invención proporciona una serie de propiedades beneficiosas:

- La adherencia y las propiedades mecánicas del polímero reticulado se pueden manipular de manera efectiva controlando el nivel y la naturaleza de la funcionalización de la cadena lateral de alquilo y/o del grupo final y la longitud de la cadena del polímero. La polimerización catiónica de la 2-alquil-2-oxazolona se puede usar adecuadamente para incorporar un gran número de grupos activados en las cadenas laterales de alquilo del POX;
- La cohesividad del polímero reticulado se determina en gran medida por el número/densidad de los enlaces reticulados dentro del polímero. El número de enlaces reticulados en el polímero se puede variar dentro de amplios rangos mediante la incorporación de diferentes cantidades de grupos activados en las cadenas laterales de alquilo del POX;
- El índice de hinchamiento del polímero reticulado puede controlarse manipulando el número de enlaces reticulados y la longitud de la cadena de las cadenas laterales de alquilo en el POX;
- Los implantes hechos del polímero reticulado son un depósito ideal de fármacos para la administración local de fármacos. La liberación de fármacos, como los antibióticos, los factores de crecimiento como el VEGF y el factor osteogénico (BMP-2), puede sostenerse mediante una difusión lenta desde la red de interconexión, dependiendo de la naturaleza de las cadenas laterales de alquilo y la densidad de enlaces reticulados dentro de la red ;
- La biodegradabilidad del polímero reticulado puede controlarse eficazmente incorporando grupos hidrolizables, tales como ésteres o carbonatos, en los copolímeros. Está además influida por el número de enlaces reticulados internos. Por lo tanto, es posible ajustar la biodegradabilidad del polímero al uso previsto;
- Basándose en el POX-NHS con extremo desactivado en la investigación para la administración de medicamentos, el POX parece tener un comportamiento sigiloso y antiincrustante similar o incluso mejor que el PEG. Para el aclaramiento renal, el POX debe tener un  $P_m$  de 30 000 o menos.

[0022] Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para producir el polímero reticulado biocompatible mencionado anteriormente, comprendiendo dicho kit el EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo descrito aquí anteriormente; en donde al menos uno de los  $m$  grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante; y en el que el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo. Este kit se puede usar adecuadamente para administrar materiales de sustitución ósea, implantes antiadhesivos (películas), implantes adhesivos (por ejemplo, un sellador tisular para cerrar los sitios de punción arterial, o para la embolización o para tratar la incontinencia urinaria).

[0023] La velocidad a la que se produce la reticulación cuando el EL-POX y el agente de reticulación se juntan puede controlarse de manera efectiva mediante la inclusión de fluidos no inertes, como agua (pH), alcoholes y/o polioles.

[0024] La invención también proporciona un producto médico biocompatible que comprende al menos un 1 % en peso de materia seca del polímero reticulado adhesivo de tejidos de la presente invención. Los ejemplos de dichos productos médicos biocompatibles incluyen implantes, selladores tisulares, cinta adhesiva para tejidos, materiales de sutura, endoprótesis recubiertas con polímeros y materiales hemostáticos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0025] Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un polímero biocompatible, reticulado de manera covalente, adhesivo para tejidos, que se obtiene al hacer reaccionar una polioxazolona activada de forma electrófila (EL-POX) con un agente de reticulación nucleófilo, comprendiendo dicho EL-POX  $m$  grupos electrófilos; y comprendiendo dicho agente de reticulación nucleófilo  $n$  grupos nucleófilos, donde los  $m$  grupos electrófilos son capaces de reaccionar con los  $n$  grupos nucleófilos para formar enlaces covalentes; donde  $m \geq 2$ ,  $n \geq 2$  y  $m + n \geq 5$ ; donde al menos uno de los  $m$  grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante y/o en donde  $m \geq 3$ ; donde el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo; donde el polímero reticulado contiene

grupos electrófilos libres que no han reaccionado con el agente de reticulación nucleófilo; y donde el EL-POX y el agente de reticulación no son idénticos.

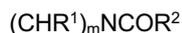
[0026] El término "polioxazolina", como se usa en el presente documento, se refiere a una poli(N-acilalquilenimina) o una poli(aroilalquilenimina) y también se conoce como POX. Un ejemplo de POX es la poli(2-etil-2-oxazolina). El término "polioxazolina" también abarca copolímeros POX.

[0027] La terminología "grupo electrófilo colgante" se refiere a un grupo electrófilo que está comprendido en una cadena lateral, p. ej., una cadena lateral de alquilo o arilo, del polímero POX, en oposición a un grupo electrófilo que se encuentra en el extremo de la cadena del polímero POX. Debe entenderse que una cadena lateral particular del polímero POX puede contener adecuadamente más de un grupo electrófilo, en cuyo caso cada grupo electrófilo dentro de esa cadena lateral particular cuenta como un grupo electrófilo colgante.

[0028] El término "grupos amina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos amina primarios o secundarios.

[0029] Cuando el polímero reticulado de la presente invención se caracterice basándose en la presencia de un cierto número de grupos o enlaces particulares por cada 100 monómeros, debe entenderse que esto no implica que el polímero contenga al menos 100 monómeros. Por ejemplo, un polímero reticulado que comprende 80 monómeros y 8 grupos colgantes contiene 10 grupos colgantes por cada 100 monómeros. Del mismo modo, si un polímero contiene 80 monómeros y se especifica que este polímero contiene, por ejemplo, al menos x grupos colgantes por cada 100 monómeros, se cumple este criterio si este polímero en particular contiene en promedio al menos 0.8x grupos colgantes.

[0030] Preferiblemente, el EL-POX de la presente invención es una versión activada de manera electrófila de un polímero de polioxazolina cuyas unidades repetidas están representadas por la siguiente fórmula (I):



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

[0031] Preferiblemente,  $R^1$  y  $R^2$  en la fórmula (I) se seleccionan entre H y alquilo  $C_{1-22}$ , incluso más preferiblemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ .  $R^1$  más preferiblemente es H. El número entero m en la fórmula (I) es preferiblemente igual a 2.

[0032] De acuerdo con una realización preferida, la polioxazolina empleada según la presente invención es un polímero, incluso más preferiblemente un homopolímero de 2-alquil-2-oxazolina, dicha 2-alquil-2-oxazolina seleccionada entre 2-metil-2-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina, 2-butil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas. Más preferiblemente, la polioxazolina es un homopolímero de 2-etil-oxazolina.

[0033] El POX electrofílicamente activo (EL-POX) y el agente de reticulación empleados en el presente polímero reticulado no son idénticos.

[0034] Los n grupos nucleófilos del agente de reticulación nucleófilo se seleccionan preferiblemente entre grupos amina, grupos tiol y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, estos grupos nucleófilos son grupos amina.

[0035] EL-POX puede activarse en sus cadenas laterales, en sus extremos (siempre que contenga al menos 3 grupos electrófilos terminales) o en ambos. Un ejemplo de un EL-POX terminal con extremo desactivado, es un éster de succinimidil succinato como  $\text{CH}_3\text{O-POX-O}_2\text{C-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-NHS})_3$ . Un ejemplo de un EL-POX activado de cadena lateral es POX que contiene grupos NHS en la cadena lateral de alquilo. Otro ejemplo más de EL-POX son los polímeros en forma de estrella con terminales funcionalizados con ésteres de NHS.

[0036] Los grupos electrófilos contenidos en el EL-POX preferiblemente son altamente reactivos frente a grupos amino o grupos tiol, preferiblemente en condiciones ambientales y/o fisiológicas. Así, a diferencia de EE. UU. 5.635.571, los grupos electrófilos preferiblemente no son grupos éster colgantes con la siguiente fórmula:  $-(\text{CO})\text{R}(\text{CO})\text{OR}^2$ , donde R es fenileno o alquileno que contienen de 2 a 18 átomos de carbono, y  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ .

[0037] Los grupos electrófilos presentes en el EL-POX se seleccionan preferiblemente entre: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenilo, grupos haluro de ácido, anhídridos de ácido, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato (isotiocianato), isociano, epóxidos, grupos hidroxilo activados, olefinas, éteres de glicidilo, carboxilo, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres de sulfosuccinimidilo,

carbonatos de sulfosuccinimidilo, maleimida (maleimidil), etenosulfonilo, ésteres de imida, acetoacetate, haloacetal, disulfuro de ortopiridilo, derivados de dihidroxifenilo, vinilo, acrilato, acrilamida, yodoacetamida y combinaciones de los mismos.

5 [0038] Más preferiblemente, los grupos electrófilos presentes en el EL-POX se seleccionan entre: ésteres de ácido carboxílico, grupos de ácido clorhídrico, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilo activados, olefinas, carboxilo, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo, maleimida, etenosulfonilo y combinaciones de los mismos. Incluso más preferiblemente, los grupos electrófilos presentes en el EL-POX se  
10 seleccionan entre aldehídos, isocianato, tioisocianato, éster de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, maleimida y combinaciones de los mismos.

[0039] Más preferiblemente, los grupos electrófilos presentes en el EL-POX se seleccionan entre isocianato, tioisocianato, éster de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, maleimida y combinaciones de los mismos.  
15

[0040] Los ejemplos de ésteres de sulfonato que pueden usarse como grupos electrófilos incluyen mesilato, tosilato, nosilato, triflato y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de olefinas que pueden emplearse incluyen acrilato, metacrilato, etilacrilato y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos hidroxilo activados incluyen grupos hidroxilo que se han activado con un agente activador seleccionado entre clorocarbonatos de p-nitrofenilo, carbonildiimidazoles (por ejemplo, 1,1-carbonil diimidazol) y cloruro de sulfonilo.  
20

[0041] De acuerdo con una realización preferida, los grupos nucleófilos del agente de reticulación nucleófilo son grupos amina y los grupos electrófilos comprendidos en el EL-POX se seleccionan entre ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenilo, grupos haluro de ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, isociano, epóxidos, grupos hidroxilo activados, ésteres de glicidilo, carboxilo, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres de sulfosuccinimidilo, carbonatos de sulfosuccinimidilo, ésteres de imida, derivados de dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos.  
25

[0042] Ejemplos de derivados de succinimidilo que se pueden emplear incluyen glutarato de succinimidilo, propionato de succinimidilo, succinimidil succinamida, carbonato de succinimidilo, suberato de disuccinimidilo, suberato de bis(sulfosuccinimidilo), ditiobis(propionato de succinimidilo), bis(2-succinimidaoxicarbonilo)etil sulfona y 3,3'-ditiobis (propionato de succinimidilo). Los ejemplos de derivados de sulfosuccinimidilo que pueden usarse incluyen sulfosuccinimidil (4-yodoacetil) aminobenzoato, bis(sulfosuccinimidil) suberato, sulfosuccinimidil-4- (N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato, propionato de ditiobis-sulfosuccinimidilo, tartarato de disulfosuccinimidilo; bis[2- (sulfo-succinimidiloxicarbonilo)etil sulfona], etilenglicol bis(sulfosuccinimidil)succinato), ditiobis(propionato de succinimidilo). Los ejemplos de derivados de dihidroxifenilo incluyen dihidroxifenilalanina, 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), dopamina, ácido 3,4-dihidroxihidrocinámico (DOHA), norepinefrina, epinefrina y catecol.  
30  
35  
40

[0043] Incluso más preferiblemente, los grupos electrófilos contenidos en el EL-POX se seleccionan entre aldehídos, ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, ésteres de imida, derivados de dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, los grupos electrófilos se seleccionan entre el grupo de ésteres de N-hidroxisuccinimida, aldehídos, derivados de dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos.  
45

[0044] De acuerdo con otra realización preferida, los grupos nucleófilos del agente de reticulación nucleófilo son grupos tiol y los grupos electrófilos contenidos en el EL-POX se seleccionan entre haloacetales, disulfuro de ortopiridilo, maleimidas, vinilsulfona, derivados de dihidroxifenilo, vinilo, acrilato, acrilamida, yodoacetamida, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, los grupos electrófilos se seleccionan entre ésteres de succinimidilo, haloacetales, maleimidas o derivados de dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos. Lo más preferiblemente, los grupos electrófilos se seleccionan entre maleimidas o derivados dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos.  
50  
55

[0045] Los beneficios de la presente invención se aprecian particularmente en el caso de que el número de grupos electrófilos que está contenido en el EL-POX sea al menos 13.

[0046] El EL-POX de acuerdo con la presente invención se deriva de manera favorable de un copolímero de 2-NHS-funcional-2-oxazolona y 2-alkil-2-oxazolona. La 2-NHS-funcional-2-oxazolona comprendida en el copolímero se selecciona preferiblemente entre mercaptoalcanoato NHS-éster funcionalizado 2-alkenil-2-oxazolona o 2-NHS alcanoato-2-oxazolona y combinaciones de los mismos. Aún más preferiblemente, la 2-NHS-funcional-2-oxazolona se selecciona entre ácido mercaptoacético NHS-éster funcionalizado 2-butenil-2-oxazolona, 2-NHS propionato-2-oxazolona y combinaciones de los mismos.  
60

- 5 [0047] El éster de NHS puede estar ya presente en los monómeros empleados durante la síntesis de polímeros o puede introducirse posteriormente mediante el acoplamiento a un comonómero funcional o mediante hidrólisis parcial de POX seguida de alquilación o amidación de los grupos de aminas secundarias resultantes en la cadena del polímero. La 2-alkil-2-oxazolina se selecciona preferiblemente entre 2-etil-2-oxazolina, 2-metil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas. Normalmente, el EL-POX contiene 2-NHS-funcional-2-oxazolina y 2-alkil-2-oxazolina en una relación molar que se encuentra dentro del rango de 1:33 a 1:2, más preferiblemente de 1:20 a 1:5.
- 10 [0048] De acuerdo con otra realización favorable, el EL-POX según la presente invención es un copolímero de 2-alkil-2-oxazolina y 2-maleimida-funcionalizada-2-oxazolina. Esta última unidad de maleimida puede introducirse mediante modificación posterior de las funcionalidades de la cadena lateral de amina o ácido o de las aminas secundarias del esqueleto que resultan de la hidrólisis parcial.
- 15 [0049] El EL-POX de la presente invención contiene de manera favorable uno o más grupos electrófilos colgantes. Típicamente, el EL-POX contiene de 3 a 50 grupos electrófilos colgantes por cada 100 monómeros, más preferiblemente de 4 a 35 grupos electrófilos colgantes por cada 100 monómeros, incluso más preferiblemente de al menos 5 a 20 grupos electrófilos colgantes por cada 100 monómeros.
- 20 [0050] Como se explicó anteriormente en este documento, en una cadena lateral de EL-POX puede estar contenido más de un grupo electrófilo. Preferiblemente, sin embargo, los grupos electrófilos colgantes de EL-POX están situados en diferentes cadenas laterales.
- 25 [0051] El EL-POX empleado de acuerdo con la presente invención tiene típicamente un peso molecular en el intervalo de 1000 a 100 000 g/mol, más preferiblemente de 5000 a 50 000 g/mol y lo más preferiblemente de 10 000 a 30 000 g/mol.
- 30 [0052] De acuerdo con una realización particularmente preferida, los n grupos nucleófilos presentes en el agente de reticulación nucleófilo son grupos de amina primaria.
- 35 [0053] En una realización de la invención, el agente de reticulación nucleófilo empleado en el polímero reticulado es una poliamina de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000 g/mol, más preferiblemente de menos de 700 g/mol y lo más preferible de menos de 400 g/mol. Incluso más preferiblemente, el agente de reticulación nucleófilo se selecciona del grupo de dilisina; trilisina; tetralisina; pentalisina; dicisteína; tricisteína; tetracisteína; pentacisteína; oligopéptidos que comprenden dos o más residuos de aminoácidos seleccionados entre lisina, ornitina, cisteína, arginina y combinaciones de los mismos, y otros residuos de aminoácidos; espermina; tris(aminometil)amina; arginina y combinaciones de los mismos.
- 40 [0054] De acuerdo con otra realización de la invención, el agente de reticulación nucleófilo empleado en el polímero reticulado es una poliamina de alto peso molecular seleccionada del grupo de: POX (NU-POX) activado de manera nucleófila que comprende al menos dos grupos amina; quitosano; derivados de quitosano (por ejemplo, polímeros de quitosano derivados de dicarboxi tal como se describe en WO 2009/028965), polietileniminas; polivinilamina; polialilamina; poli(met)acrilatos funcionalizados con amina; polisacáridos que contienen fracciones con función amina tales como poli(galactosamina); estirénicos; polipéptidos que comprenden dos o más residuos de aminoácidos seleccionados entre lisina, ornitina, cisteína, arginina y combinaciones de los mismos, y otros residuos de aminoácidos; y combinaciones de los mismos. La albúmina de origen natural o recombinante es un ejemplo de un polipéptido que puede emplearse adecuadamente como un polipéptido. El polietilenglicol funcionalizado con amina es otro ejemplo de una poliamina de alto peso molecular que puede emplearse adecuadamente como agente de reticulación nucleófilo.
- 50 [0055] El agente de reticulación de alto peso molecular tiene típicamente un peso molecular de al menos 2000 g/mol, incluso más preferiblemente de al menos 10 000 g/mol.
- 55 [0056] Preferiblemente, el agente de reticulación nucleófilo no es un péptido farmacéuticamente activo que comprende más de cinco, más preferiblemente más de dos residuos de aminoácidos (a diferencia de los conjugados descritos en WO 2010/033207). Más preferiblemente, el agente de reticulación no es un péptido farmacéuticamente activo. Aquí el término "péptido farmacéuticamente activo" significa que la actividad farmacéutica del péptido se ha demostrado científicamente.
- 60 [0057] De acuerdo con una realización particularmente preferida, la poliamina de alto peso molecular es NU-POX que comprende al menos dos grupos amina. Incluso más preferiblemente, la poliamina de alto peso molecular se deriva de un homopolímero o copolímero de 2-alkenil-2-oxazolina modificada con cisteamina o 2-t-BOC-amino alkil 1-2-oxazolina y 2-alkil-2-oxazolina. La 2-alkenil-2-oxazolina modificada con cisteamina comprendida en el copolímero se selecciona preferiblemente de 2-butenil-2-oxazolina y sus combinaciones. La 2-alkil-2-oxazolina se selecciona preferiblemente entre 2-etil-2-oxazolina, 2-metil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas. Las fracciones de amina también pueden introducirse por hidrólisis parcial de
- 65

POX seguida de alquilación o amidación de los grupos de aminas secundarias resultantes en la cadena de polímero. Normalmente, el NU-POX contiene 2-alquenil-2-oxazolona modificada con cisteamina y 2-alquil-2-oxazolona en una relación molar que se encuentra dentro del rango de 1:33 a 1:2, más preferiblemente de 1:20 a 1:5.

5

[0058] De acuerdo con otra realización preferida, los n grupos nucleófilos presentes en el agente de reticulación nucleófilo son grupos tiol (sulfhidrilo).

10

[0059] En una realización de la invención, el agente de reticulación nucleófilo empleado en el polímero reticulado es un politiol de bajo peso molecular que comprende 2 o más grupos tiol que tienen un peso molecular de menos de 1000 g/mol, más preferiblemente de menos de 700 g/mol y más preferiblemente de menos de 400 g/mol. Incluso más preferiblemente, el agente de reticulación nucleófilo se selecciona del grupo de trimercaptopropano, etanoditiol, propanoditiol, éter 2-mercaptoetilico, 2,2'-(etilendioxo)dietanotiol, tetra(etilenglicol)ditiol, penta(etilenglicol)ditiol, hexaetilenglicol ditiol; pentaeritritol modificado con tiol, dipentaeritritol, trimetilolpropano o ditrimetilolpropano; oligopéptidos que contienen al menos dos unidades de cisteína.

15

[0060] De acuerdo con otra realización de la invención, el agente de reticulación nucleófilo empleado en el polímero reticulado es un politiol de alto peso molecular seleccionado del grupo de: NU-POX que comprende al menos dos grupos tiol; poli(met)acrilatos funcionalizados con tiol; polisacáridos que contienen fracciones con función tiol; estirénicos; polipéptidos que comprenden dos o más grupos tiol.

20

[0061] De acuerdo con una realización particularmente preferida, el politiol de alto peso molecular es NU-POX que comprende al menos dos grupos tiol. Incluso más preferiblemente, el politiol de alto peso molecular es una poli(2-alquil-2-oxazolona) con grupos terminales tiol que se han introducido limitando la polimerización con un iniciador multifuncional con xantogenato de potasio seguido de aminólisis para obtener el grupo tiol libre. Alternativamente, las fracciones de tiol se introducen en las cadenas laterales de NU-POX por copolimerización de un monómero que contiene tiol protegido o por modificación de cadenas laterales de ácido, amina o alqueno o por modificación de las aminas secundarias de la cadena principal que resultan de la hidrólisis parcial. La 2-alquil-2-oxazolona se selecciona preferiblemente entre 2-etil-2-oxazolona, 2-metil-2-oxazolona, 2-propil-2-oxazolona y combinaciones de las mismas.

25

30

[0062] El NU-POX típicamente tiene un peso molecular en el rango de 1000 a 100 000 g/mol, más preferiblemente de 10 000 a 30 000 g/mol.

35

[0063] De acuerdo con una realización particularmente preferida, los m grupos electrófilos comprendidos en el componente EL-POX del polímero reticulado son capaces de reaccionar con los n grupos nucleófilos del agente de reticulación bajo condiciones ambientales y/o fisiológicas para formar enlaces covalentes. Más preferiblemente, los grupos electrófilos son capaces de reaccionar con los grupos nucleófilos para formar enlaces covalentes en condiciones ambientales. La capacidad de formar enlaces reticulados a temperatura ambiente es especialmente favorable si se produce el reticulado *in situ* durante, por ejemplo, una cirugía. Normalmente, a 35 ° C y 1 atm, la reacción de reticulación entre el EL-POX y el agente de reticulación se completa en 30 minutos, preferiblemente en 10 minutos, más preferiblemente en 5 minutos, más preferiblemente en 2 minutos.

40

[0064] Como se explicó anteriormente en este documento, el polímero reticulado contiene grupos electrófilos libres que no han reaccionado con los grupos nucleófilos del agente de reticulación nucleófilo. Dicho polímero reticulado se obtiene empleando EL-POX que comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación. Por lo tanto, en una realización preferida, la relación m/n es superior a 1.2, más preferiblemente es superior a 1.5, más preferiblemente es superior a 2.0. Típicamente, esta última relación no es superior a 1000, más preferiblemente no es superior a 200, incluso más preferiblemente no es superior a 50 y lo más preferible no es superior a 10.

50

[0065] Los grupos electrófilos sin reaccionar en el polímero reticulado de la presente invención imparten propiedades adhesivas tisulares al polímero ya que pueden reaccionar con grupos nucleófilos (por ejemplo, grupos amino y grupos tiol) que están presentes de forma natural en el tejido. Por lo tanto, cuando un polímero reticulado que contiene grupos electrófilos sin reaccionar se aplica al tejido, los grupos electrófilos que no han reaccionado pueden reaccionar con grupos nucleófilos del tejido, creando así una fuerte adhesión entre el polímero y el tejido.

55

[0066] Las propiedades adhesivas tisulares del polímero reticulado pueden controlarse muy eficazmente manipulando el número de grupos que no han reaccionado en el polímero reticulado. En términos generales, cuanto mayor sea el número de grupos electrófilos sin reaccionar, más fuerte será la adhesión.

60

[0067] Así, de acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, el polímero reticulado comprende por cada 100 monómeros, al menos 1, más preferiblemente entre 2 y 95, incluso más preferiblemente entre 5 y 70, lo más preferible entre 10 y 50 grupos electrófilos que están contenidos en el

65

componente EL-POX del polímero reticulado y que no han reaccionado con un grupo nucleófilo del agente de reticulación nucleófilo.

5 [0068] Del número total de grupos electrófilos reaccionados y no reaccionados en el polímero reticulado, los grupos electrófilos no reaccionados representan preferiblemente un 10-95 %, más preferiblemente un 20-80 % y lo más preferible un 40-60 %.

10 [0069] El polímero reticulado se obtiene típicamente haciendo reaccionar el EL-POX con el agente de reticulación nucleófilo en una relación molar de 50:1 a 1:1, más preferiblemente en el rango de 10:1 a 3:2

15 [0070] De manera favorable, el 3-50 %, más preferiblemente el 4-35 % y más preferiblemente el 5-20 % de las cadenas laterales de EL-POX contienen un grupo electrófilo. Como se explicó anteriormente en este documento, los polímeros reticulados obtenidos mediante la reticulación de un EL-POX que tiene varios grupos electrófilos colgantes, a diferencia de los polímeros reticulados que se obtienen mediante la reticulación de un EL-POX con solo grupos electrófilos terminales, ofrece una serie de ventajas, que incluyen la posibilidad de ajustar características como la cohesión, la resistencia mecánica, la capacidad de hinchazón, la biodegradabilidad y una adherencia en rangos mucho más amplios de los que es posible conseguir con polímeros que tienen los extremos limitados mediante grupos electrófilos. A este respecto, se observa que el PEG activado de forma electrófila, que se describe en un gran número de publicaciones anteriores sobre la técnica relacionadas con los implantes médicos, no contiene ninguna cadena lateral que permita la incorporación de grupos electrófilos colgantes.

25 [0071] La capacidad del polímero reticulado (seco) para hincharse cuando se pone en contacto con agua depende en gran medida del nivel de reticulación. Cuanto más reticulación, menor es el índice de hinchazón. Preferiblemente, el polímero contiene por cada 100 monómeros, no más de 50, más preferiblemente no más de 20 y más preferiblemente no más de 10 de los enlaces covalentes que se han formado mediante la reacción entre los grupos electrófilos de EL-POX y los grupos nucleófilos del agente de reticulación. Típicamente, este número de enlaces covalentes es de al menos 2 por 100 monómeros.

30 [0072] El EL-POX empleado en el presente polímero reticulado tiene típicamente un peso molecular de al menos 1000 g/mol, más preferiblemente de 5000-100 000 g/mol y lo más preferible de 10 000-30 000 g / mol.

35 [0073] El EL-POX que comprende grupos electrófilos colgantes y el NU-POX que comprende grupos nucleófilos colgantes pueden prepararse adecuadamente mediante polimerización catiónica de los monómeros de 2-oxazolina iniciada por diversas especies electrófilas, por ejemplo haluros de alquilo, ésteres sulfónicos, ácidos fuertes y otros. Los derivados de POX que contienen grupos activados en la cadena lateral pueden prepararse directamente a partir del monómero de 2-oxazolina que contiene el grupo requerido, o mediante una reacción de polímeros análoga de precursores de polímeros. La preparación del POX que contiene grupos hidroxilo, amino, carboxilo, mercapto y aldehído en la cadena lateral se ha descrito en la literatura.

40 [0074] La síntesis de un grupo funcional en el término POX es descrita, por ejemplo, por Anna Mero et. al. (Synthesis and characterization of poly(2-ethyl 2-oxazoline)-conjugates with proteins and drugs: Suitable alternatives to PEGconjugates?, Journal of Controlled Release 125 (2008) 87-95).

45 [0075] El EL-POX empleado de acuerdo con la presente invención puede ser un homopolímero o un copolímero. Más preferiblemente, el EL-POX es un copolímero.

50 [0076] Un copolímero EL-POX, notablemente un copolímero anfífilo, puede prepararse de varias maneras diferentes. Es factible, por ejemplo, polimerizar 2-oxazolinas que contienen un grupo electrófilo o nucleófilo (protegido) con un comonómero hidrófilo o lipófilo. También es posible hidrolizar parcialmente el POX y después modificar los grupos de aminas secundarias resultantes en el polímero. Se puede preparar otro tipo de polímero mediante copolimerizaciones en bloque de 2-alquil-2-oxazolinas activadas con otros polímeros, tales como polilactidas, policaprolactona o polietilenglicol.

55 [0077] Los copolímeros de EL-POX que contienen grupos etilo y NHS en la cadena lateral de alquilo se pueden sintetizar mediante polimerización catiónica de 2-etil-2-oxazolina (ETOX) y 2-(3-butenil) -2-oxazolina (BUTOX) para producir una copolímero de poli[2-(etil / 3-butenil)-2-oxazolina]. Esta poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolina puede ser funcionalizada con éster de 3-mercaptopropiónico-N-hidroxisuccinimida o en un enfoque de dos pasos mediante el primer acoplamiento tiol-eno de ácido mercaptopropiónico seguido de activación con NHS para sintetizar el copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral de NHS.

60 [0078] El NU-POX que contiene grupos etilo y amino (-NH<sub>2</sub>) en la cadena lateral de alquilo se puede sintetizar de manera similar mediante reacción del copolímero poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina con cisteamina o mediante hidrólisis parcial de POX seguida de modificación posterior.

65 [0079] NU-POX que contiene grupos etilo y tiol (-SH) en la cadena lateral de alquilo se puede preparar de

manera similar mediante reacción del copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina con un exceso de etanodisulfuro o mediante copolimerización de 2-etil-2-oxazolina con un monómero que lleva un grupo tiol protegido.

5 [0080] En caso de que el presente polímero reticulado se obtenga mediante la reticulación de un EL-POX activado por NHS, la biodegradabilidad puede variar desde esencialmente no degradable hasta fácilmente degradable. La biodegradabilidad se puede mejorar mediante la incorporación de un enlace éster que se hidroliza más fácilmente que las amidas secundarias que resultan de las reacciones entre el éster de NHS y las aminas. Los ésteres se hidrolizan lentamente en un ambiente acuoso, mientras que las amidas secundarias se hidrolizan principalmente por degradación enzimática que será muy lenta en la red reticulada.

15 [0081] La polimerización catiónica permite la síntesis de copolímeros con un número predefinido de grupos activados. Además, la polimerización catiónica de 2-alquil-2-oxazolina se puede usar para incorporar un gran número de grupos activos, ya que estos grupos activos se acoplan a las numerosas cadenas laterales de alquilo del POX. De nuevo, esto hace posible producir polímeros altamente reticulados con excelentes propiedades cohesivas, así como excelentes propiedades adhesivas en caso de que el polímero reticulado tenga una alta densidad de grupos electrófilos sin reaccionar.

20 [0082] Además, la polimerización catiónica permite la incorporación de varios grupos funcionales en la cadena lateral y/o terminal, mejorando así la versatilidad del sistema de polímero POX.

25 [0083] La síntesis de un copolímero que contiene un número predefinido de grupos activados por copolímero se puede llevar a cabo de la siguiente manera: un copolímero se sintetiza por polimerización catiónica de ETOX y BUTOX, como se ha descrito anteriormente, para producir un copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina. Tras la funcionalización con el éster de 3-mercaptopropiónico-N-hidroxisuccinimida (ya sea directamente o en dos etapas introduciendo primero el ácido mercaptopropiónico seguido de la activación con NHS) a través del acoplamiento radical de tiol-eno, se introducen las cadenas laterales activadas con NHS. En caso de que la relación molar inicial ETOX/BUTOX sea 90/10, el porcentaje de grupos reactivos por copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina será del 10 %. Incrementar el BUTOX en la mezcla inicial ETOX/BUTOX 90/10 al final resultará en un mayor porcentaje de grupos -NHS, es decir, más del 10%. El número exacto de grupos NHS incorporados se puede controlar mediante la relación de monómero respecto a iniciador que determina la longitud del polímero. Por ejemplo, al utilizar una relación ETOX/BUTOX de 90/10 y una relación de monómero respecto a iniciador de 100:1 se obtienen polímeros con 100 unidades de repetición que comprenden 10 grupos NHS. Cuando la relación de monómero respecto a iniciador se cambia a 200:1, el copolímero resultante tendrá 20 grupos NHS con la misma relación ETOX/BUTOX. Se seguirá un procedimiento similar para la síntesis de POX-maleimida, por el cual se agrega maleimida modificada con tiol (protegido con furano) al copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)]-2-oxazolina mediante acoplamiento radical tiol-eno. La desprotección de la furano-maleimida produce la POX-maleimida como EL-POX.

40 [0084] El polímero reticulado de la presente invención puede ser biodegradable o no biodegradable. Preferiblemente, el polímero es biodegradable.

45 [0085] Un aspecto adicional de la invención se refiere a un producto médico biocompatible que comprende al menos un 1 %, preferiblemente al menos un 25 % y más preferiblemente un 50-100 % en peso de materia seca de un polímero reticulado adhesivo para tejidos como se ha definido en este documento anteriormente. Los ejemplos de dichos productos médicos incluyen implantes, selladores tisulares, cinta adhesiva para tejidos, película adhesiva para tejidos, material de sutura, endoprótesis recubiertas de polímero y materiales hemostáticos (porosos).

50 [0086] El EL-POX, el agente de reticulado y las combinaciones de EL-POX y agente de reticulado pueden moldearse por fundición con disolvente o por extrusión de fundición en caliente, lo que conduce, por ejemplo, a una película o cinta amorfa. La reacción entre los grupos electrófilos de EL-POX y los grupos nucleófilos del agente de reticulación da como resultado una reticulación y el exceso de grupos electrófilos permite que el polímero reticulado forme enlaces con el tejido. Por lo tanto, la presente invención permite la preparación de productos médicos que combinan la cohesión con la adhesividad.

60 [0087] Una propiedad muy importante de las películas de POX es que al secarlas a fondo protegen el interior contra la hidrólisis. Por lo tanto, los grupos electrófilos (sin reaccionar) excedentes en el EL-POX o en el polímero reticulado mantendrán su actividad tras el almacenamiento. Cuando se aplica un producto médico que contiene grupos electrófilos sin reaccionar al tejido, se producirá una reacción electrófilo-nucleófilo entre estos grupos electrófilos y los reactivos nucleófilos, especialmente grupos amino o tiol presentes en el tejido, formando así una red externa reticulada (adhesión) a través de enlaces covalentes. Por consiguiente, el producto médico contiene de manera favorable menos del 10 %, incluso más preferiblemente menos del 5 % y más preferiblemente menos del 1 % en peso de polímero reticulado.

65 [0088] El producto médico preferiblemente también contiene no más de una cantidad limitada de disolvente

orgánico. Preferiblemente, el producto contiene menos del 5 %, más preferiblemente menos del 0.5 % de disolvente orgánico en peso del polímero reticulado.

[0089] Por ejemplo una cinta de sellado tisular, EL-POX y un agente de reticulación se pueden mezclar en cualquier proporción necesaria mediante fundición con disolvente o por extrusión de fundición en caliente. Este enfoque permite un ajuste muy preciso de las propiedades necesarias para una cinta adhesiva para tejidos. En caso de que la cantidad de grupos electrófilos en el EL-POX sea alta y el número de grupos nucleófilos proporcionados por el agente de reticulación sea relativamente bajo, la cohesión del polímero reticulado resultante será baja y la adhesión al tejido será alta. Naturalmente, también es factible producir una cinta adhesiva de tejido con alta cohesión y adhesión combinando una cantidad relativamente alta de agente de reticulación con una cantidad en exceso de grupos electrófilos en el EL-POX.

[0090] Una realización particularmente favorable del presente producto médico es una cinta adhesiva de tejido o una película adhesiva de tejido. La presente invención permite la preparación de una cinta o película con excelentes propiedades adhesivas para tejidos debido a la presencia de grupos electrófilos que no han reaccionado y que son capaces de reaccionar con grupos nucleófilos presentes de manera natural en el tejido. Además, el polímero reticulado de la presente invención, debido a sus propiedades amorfas y su temperatura de transición vítrea ajustable, permite la preparación de cintas y películas cohesivas, flexibles y resilientes, así como materiales más duros hechos a medida para aplicaciones específicas.

[0091] Como se explicó anteriormente en este documento, es altamente beneficioso si el polímero reticulado contenido en el producto médico está en un estado amorfo. El término "amorfo" se refiere a un material que es sólido y en el que no existe un orden de largo alcance de las posiciones de las moléculas. Esta falta de orden distingue los sólidos amorfos de los sólidos cristalinos.

[0092] Además, se prefiere que el polímero reticulado tenga una temperatura de transición vítrea de al menos -50 °C, más preferiblemente de al menos 0 °C y lo más preferible de al menos 20 °C. Típicamente, la temperatura de transición vítrea del polímero no supera los 120 °C.

[0093] La cinta adhesiva de tejido de la película adhesiva de tejido de la presente invención ofrece la ventaja de que puede absorber cantidades sustanciales de agua para formar un hidrogel cohesivo. La absorción de agua puede provocar una hinchazón significativa del producto. Sin embargo, también es posible diseñar el producto de tal manera que no se hinche significativamente cuando entre en contacto con la humedad.

[0094] De acuerdo con una realización favorable, el producto médico no presenta una hinchazón significativa cuando entra en contacto con la humedad. Típicamente, un producto médico de este tipo tiene un índice de hinchazón de no más del 100 %, preferiblemente de no más del 30 % y más preferiblemente de no más del 10 %. Los productos médicos que tienen un bajo índice de hinchazón pueden aplicarse adecuadamente en la reparación de defectos duros y reparación de la médula espinal

[0095] De acuerdo con otra realización preferida, el producto médico muestra una hinchazón significativa cuando se le permite absorber agua. Típicamente, tal producto hinchable tiene un índice de hinchazón del 100-1000 %. Un producto médico que tenga un alto índice de hinchazón puede usarse adecuadamente para contener la sangre, p. ej., durante o después de la cirugía.

[0096] El índice de hinchazón se determina registrando el peso exacto de una muestra de aproximadamente 2 g de material completamente hinchado. A continuación, los materiales hinchados se sumergen en 20 ml de tampón PBS y se incuban durante 24 horas a 37 °C en un horno de ventilación forzada. A continuación, el material se seca con una toalla de papel y se pesa. La hinchazón se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Índice de hinchazón} = (W_t - W_o) / W_o \times 100$$

donde:

$W_o$  es el peso de preincubación del material hinchado; y  
 $W_t$  es el peso posterior a la incubación del material hinchado.

[0097] Una mayor reticulación crea una red más estrecha, lo que disminuirá la hinchazón. Esto puede ser beneficioso en ciertas aplicaciones, por ejemplo, si el producto médico es un implante, un material de sutura o un sellador tisular que se aplica en lugares estrechos donde la hinchazón del gel puede causar efectos adversos. En ese caso, el índice de hinchazón preferiblemente no supera el 50 %, más preferiblemente no supera el 10 %.

[0098] La presente invención permite la preparación de una cinta de tejido o película de tejido adhesivas que tengan excelentes propiedades sin necesidad, por ejemplo, capas de apoyo. Por consiguiente, la cinta de tejido adhesiva es preferiblemente una cinta de una sola capa. Asimismo, la película de tejido adhesiva es preferiblemente una película de una sola capa.

- 5 [0099] De acuerdo con otra realización favorable, el presente producto médico es un implante. Según una realización particularmente preferida, el polímero reticulado contenido en el implante proporciona una matriz para ayudar a la regeneración tisular. Preferiblemente, esta es una construcción porosa bioreabsorbible tridimensional y biodegradable con propiedades de unión al material óseo y propiedades mecánicas apropiadas para guiar la unión celular y la posterior formación de tejido. Para la reconstrucción ósea, la construcción preferiblemente también soporta carga, lo que significa que cualquier componente fluido en el implante, o el implante formado *in situ*, debe mantenerse lo más bajo posible. A este respecto, es beneficioso que solo se necesiten cantidades muy limitadas de plastificantes como triacetina o agua para hacer que el EL-POX y el NU-POX sean extruibles.
- 10 [0100] De acuerdo con una realización particularmente preferida, la red de polímeros comprendida en el presente implante contiene rellenos osteoconductores tales como materiales de injerto óseo, que incluyen hueso autólogo, hueso autólogo particulado, material de injerto de hueso alogénico, hueso de cadáver humano, material de xenoinjerto de hueso, hueso animal, factores de crecimiento. o materiales sintéticos tales como hidroxiapatita, fosfato tricálcico y vidrio bioactivo.
- 15 [0101] Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para producir un polímero biocompatible reticulado de la presente invención. Dicho kit comprende el EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo tal como se ha definido anteriormente en este documento; donde al menos uno de los m grupos electrófilos del EL-POX es un grupo electrófilo colgante; y donde el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo.
- 20 [0102] Independientemente, el EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo pueden proporcionarse en forma de un fluido o un polvo. Si se proporciona en forma de polvo, el polvo debe ser fácilmente dispersable en un fluido que puede estar contenido dentro del mismo kit.
- 25 [0103] El polímero reticulado que se puede producir con el presente kit tiene propiedades adhesivas para los tejidos. Por lo tanto, el EL-POX contenido en el presente kit comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo. Por lo tanto, el EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo pueden reaccionar para formar un polímero reticulado adhesivo para tejidos tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.
- 30 [0104] En una realización preferida, el kit comprende volúmenes empaquetados por separado de EL-POX y del agente nucleófilo. Con el fin de permitir que el EL-POX y el agente de reticulación experimenten una reacción de reticulación rápida, se prefiere proporcionar tanto el EL-POX como el agente de reticulación en forma de un fluido. Más específicamente, se prefiere que el EL-POX esté contenido en un primer disolvente con una concentración de un 1-95 % en peso y que el agente de reticulación nucleófilo esté contenido en un segundo disolvente con una concentración de un 1-95 % en peso. %.
- 35 [0105] De acuerdo con una realización particularmente preferida, el primer disolvente y el segundo disolvente se seleccionan entre agua, polioles, alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol) y combinaciones de los mismos. El volumen que contiene el EL-POX y/o el volumen que contiene el agente de reticulación contienen poliol, agua o una mezcla de ambos de manera favorable. Además, estos últimos volúmenes pueden ser adecuadamente tamponados. El(los) disolvente(s) y el sistema tampón empleados en el presente kit se seleccionan de manera adecuada para lograr una tasa de reticulación óptima.
- 40 [0106] Los polioles que pueden emplearse adecuadamente en el presente kit incluyen glicerol, diacetina, triacetina, sorbitol y combinaciones de los mismos.
- 45 [0107] Según una realización particularmente preferida, el primer disolvente y el segundo disolvente contienen un 5-50 % en peso de agua, más preferiblemente un 10-30 % en peso de agua y lo más preferible un 15-20 % en peso de agua.
- 50 [0108] Las características de reticulación pueden mejorarse *in situ* plastificando el EL-POX, y opcionalmente el NU-POX, con un plastificante seleccionado del grupo de triacetina, glicerol, trietilamina y combinaciones de los mismos. Típicamente, el plastificante se emplea en una concentración del 1-50 %, más preferiblemente del 3-15 % en peso de EL-POX y/o NU-POX.
- 55 [0109] Los volúmenes empaquetados por separado de EL-POX y el agente nucleófilo pueden contener adecuadamente un modificador de pH. Se emplea de manera favorable un acidulante de acuerdo con la presente invención para cambiar el pH microambiental del volumen que contiene el EL-POX o las formulaciones de EL-POX reticuladas a condiciones más ácidas en presencia de agua o fluidos corporales. El término "pH microambiental" se refiere al pH dentro y en la vecindad de EL-POX de las formulaciones de EL-POX reticuladas.
- 60 [0110] Los ejemplos de acidulantes que pueden emplearse adecuadamente incluyen componentes orgánicos e inorgánicos que son capaces de liberar protones, por ejemplo un ácido orgánico o inorgánico, un polímero ácido,
- 65

p. ej., un carbómero o un ácido latente (por ejemplo, glucono- $\delta$ -lactona). Preferiblemente, el acidulante tiene un  $pK_a$  a 25 °C de 1 a 7, en particular de 2 a 6.5, más particularmente de 3 a 6.5.

5 [0111] El pH del volumen empaquetado por separado que contiene el EL-POX preferiblemente se encuentra en el rango de 2-7, más preferiblemente de 3-6 y más preferiblemente de 4-5.

[0112] El volumen empaquetado por separado que contiene el agente nucleófilo contiene preferiblemente un agente alcalinizante que cambia el pH microambiental del agente que contiene el volumen nucleófilo a condiciones más alcalinas en presencia de agua o fluidos corporales.

10 [0113] Los ejemplos de agentes alcalinizantes adecuados incluyen solución de amoníaco, carbonato de amonio, sales de metales alcalinos que incluyen carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de potasio y carbonato de sodio), hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y borato de sodio (bórax), o aminas terciarias como trietilamina, trietanolamina u otras aminas como la dietanolamina y la monoetanolamina.

15 [0114] Preferiblemente, el agente alcalinizante tiene un  $pK_a$  a 25 °C de 8-14, en particular de 8.5-11, más particularmente, de 9 a 11.

20 [0115] El pH del volumen empaquetado por separado que contiene el agente nucleófilo se encuentra preferiblemente en el rango de 7-12, más preferiblemente de 8-11, más preferiblemente de 9-10.

[0116] Los volúmenes empaquetados por separado de EL-POX y de agente de reticulación están contenidos de manera favorable dentro de un medio dispensador desde el cual ambos volúmenes se pueden dispensar simultáneamente. De este modo, los dos agentes de reticulación se pueden suministrar simultáneamente y formarán un polímero reticulado *in situ*. Al dispensar simultáneamente los dos reactivos y administrarlos en el lugar donde deben ocurrir las reticulaciones, se puede evitar la premezcla y se previene eficazmente la reticulación prematura. Ejemplos de medios dispensadores adecuados incluyen dispensadores de pulverización, jeringas y jeringas duales. Las jeringas comprenden adecuadamente un mezclador estático que garantiza que los dos reactivos se mezclan cuando se expulsan simultáneamente de dicha jeringa.

30 [0117] De acuerdo con una realización preferida, al menos uno de los volúmenes empaquetados por separado contiene un agente de visualización para mejorar la visibilidad. El agente de visualización (por ejemplo, un colorante) refleja o emite luz en una longitud de onda detectable para un ojo humano. Debido a la inclusión del agente de visualización es fácil para los usuarios aplicar con precisión la mezcla reactiva. Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen los colorantes FD&C y D&C, tales como FD&C Violeta n.º 2, FD&C Azul n.º 1, D&C Verde n.º 6, D&C Verde n.º 5, D&C Violeta n.º 2; y colorantes naturales como el rojo de remolacha, la cantaxantina, la clorofila, la eosina, el azafrán, el carmín, el verde de indocianina o los tintes coloreados que se encuentran normalmente en las suturas quirúrgicas sintéticas. De manera similar, se pueden usar tintes tales como fluorosceína y azul de metileno. El agente de visualización puede unirse químicamente o no al hidrogel.

40 [0118] En una realización alternativa, el kit comprende una primera película delgada biocompatible que contiene el EL-POX y una segunda película delgada biocompatible que contiene el agente de reticulación nucleófilo. Las dos películas pueden aplicarse adecuadamente después de combinar las dos películas una encima de la otra. Las películas pueden haber sido perforadas adecuadamente para aumentar su superficie específica.

45 [0119] La película delgada biocompatible que contiene el agente de reticulación nucleófilo comprende preferiblemente un agente alcalinizante como se ha definido anteriormente en este documento.

50 [0120] De acuerdo con otra realización alternativa, el kit comprende partículas que tienen un diámetro medio ponderado de 0.01 a 1000  $\mu\text{m}$ , que incluyen partículas que contienen EL-POX y partículas que contienen el agente de reticulación nucleófilo. El EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo pueden estar contenidos en las mismas partículas o pueden estar contenidos en diferentes partículas dentro del mismo polvo.

55 [0121] El polvo anteriormente mencionado puede ser utilizado de manera adecuada como un polvo hemostático que se puede almacenar en condiciones ambientales.

[0122] Además del EL-POX y/o el agente de reticulación nucleófilo, las partículas comprendidas en el polvo hemostático pueden contener adecuadamente un vehículo, preferiblemente un vehículo soluble en agua. Los ejemplos de vehículos que pueden emplearse adecuadamente incluyen monosacáridos; di y oligosacáridos, tales como lactosa, manitol, trehalosa, eritritol, xilitol, sorbitol, maltitol, isomalt, maltodextrina, celobiosa, glucosa, fructosa, maltulosa, lactulosa, maltosa, gentobiosa, isomaltosa, lactitol, palatinitol, dulcitol, ribitol, sacarosa, rafinosa, gentianosa, planteosa, verbascosa, estaquiosa, melezitosa, inositol; y polisacáridos, tales como dextrano, almidón (amilosa, amilopectina), glucógeno, celulosa, quitina, alginatos, calosa, criosolaminarina, xilano, arabinoxilano, manano, fucoidan y galactomanano; y combinaciones de estos carbohidratos. Preferiblemente, el vehículo empleado tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 0 °C, más preferiblemente de al menos 25 °C.

[0123] Típicamente, el polvo hemostático contiene un 25-75 % en peso de EL-POX, un 25-75 % en peso del agente de reticulación nucleófilo y un 0-50 % en peso de vehículo.

5 [0124] Los productos médicos en forma de una cinta o película pueden comprender adecuadamente una matriz polimérica que comprende el EL-POX y una membrana de apoyo insoluble en agua. El uso de una membrana o película de soporte garantiza que el EL-POX no induzca adherencias no deseadas, ya que se evitará la unión covalente al tejido circundante. La membrana de soporte puede estar hecha de cualquier polímero biocompatible adecuado. Preferiblemente, la membrana de soporte está hecha de un polímero biocompatible que contiene aminas primarias, ya que estas se unirán de manera covalente al EL-POX.  
10

[0125] El polímero reticulado según la presente invención, el EL-POX así como el NU-POX pueden contener de manera favorable un agente antimicrobiano unido covalentemente a una de las unidades de oxazolona comprendida en el mismo. Más preferiblemente, el polímero reticulado o EL-POX contienen un agente antimicrobiano que se une de manera covalente a unidades de oxazolona a través de un grupo amida o imida. Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen aminofenoles, aminocresol, amino resorcinol y aminonaftol. El agente antimicrobiano se puede unir adecuadamente al polímero POX a través de un grupo espaciador, tal como un alquileo, oxialquileo o silicona. Mediante la unión covalente de un agente antimicrobiano al polímero POX se puede asegurar que el agente antimicrobiano se libere lentamente durante la biodegradación del polímero.  
15  
20

[0126] Una realización adicional de la presente invención proporciona una composición que comprende una película adhesiva que contiene:

- un material polimérico seleccionado de EL-POX, el polímero biocompatible reticulado de manera covalente y derivado de EL-POX de acuerdo con la presente invención y combinaciones de los mismos;  
25 y
- uno o más derivados de dihidroxifenilalanina (DHP).

[0127] Los derivados de DHP se seleccionan preferiblemente entre 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), dopamina, ácido 3,4-dihidroxihipocinámico (DOHA), catecol y combinaciones de los mismos.  
30

[0128] Típicamente, la película adhesiva contiene al menos un 1 %, más preferiblemente al menos un 25 %, lo más preferible un 50-100 % del material polimérico en peso de materia seca.

[0129] El contenido de DHP de la película adhesiva se encuentra típicamente en el intervalo de un 10-95 %, más preferiblemente un 20-80 % y lo más preferible un 40-60 % en peso de materia seca.  
35

[0130] El contenido de agua de la película adhesiva preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 1 % en peso.  
40

[0131] La composición puede comprender adecuadamente además uno o más componentes aditivos seleccionados de rellenos, oxidantes, reticulantes, microgeles, polímeros adicionales, fármacos y otros agentes terapéuticos.

[0132] La película adhesiva puede consistir en una sola capa o puede estar compuesta de una multitud de capas.  
45

[0133] La reacción entre los grupos electrófilos reactivos al tejido y los grupos funcionales en la superficie del tejido puede variar con el pH. Por lo tanto, puede ser preferible tamponar la superficie del tejido inmediatamente antes de la aplicación o, más preferiblemente, incluir un tampón en el producto que contiene polímero reticulado de manera covalente con grupos electrófilos reactivos y/o EL-POX. En el caso de que tal producto sea, por ejemplo, una película o cinta adhesiva, puede ser beneficioso incluir un tampón en la capa de la película o cinta en contacto con el tejido. La adhesión de tales productos puede mejorarse al tamponar la superficie del tejido del producto con un tampón que tenga un pH en el rango de 9.0-12.0, especialmente de 9.5-11.5.  
50  
55

[0134] Los productos médicos según la presente invención pueden usarse de manera favorable en una variedad de aplicaciones quirúrgicas. Los ejemplos de estas aplicaciones quirúrgicas se resumen a continuación.

Neurocirugía	Reparación de defectos duros; reparación del tejido del sistema nervioso central; reparación de la médula espinal; injerto de nervio; cirugía de disco intervertebral y fugas de líquido cefalorraquídeo (fugas de LCR).
Cirugía oftalmológica	Cirugía de catarata corneal clara; cirugía láser de queratomileusis in situ (LASIK); tratamiento de la úlcera corneal; trasplante de córnea; reparación conjuntival; reinserción retinal; tapones lagrimales para el tratamiento de ojos secos; oculoplastia y blefaroplastia

	(elevaciones de párpados); cierre de vitrectomía e colocación de músculos extraoculares.
Cirugía de oído, nariz y garganta.	Control de epistaxis (hemorragias nasales); reparación de defectos de las cuerdas vocales; timpanoplastia para la reparación de tímpanos perforados; miringotomía (incisión en el tímpano para el drenaje) con inserción de tubo; cirugía sinusal; cirugía reconstructiva nasal; cirugía de amigdalectomía y cirugía de adenoidectomía.
Cirugía de cabeza y cuello.	Extracción de glándulas salivales; disección de ganglios linfáticos y tratamiento de la fuga quillosa después de la disección del cuello.
Radiología intervencional	Embolización terapéutica y cierre de la arteria femoral durante los procedimientos de intervención.
Cirugía vascular	Reparación de fístulas arteriovenosas, reparación de aneurismas aórticos y anastomosis vascular.
Cirugía cardiovascular	Reparación de la válvula cardíaca; reparación de la rotura de la pared ventricular; anastomosis de la arteria coronaria durante la cirugía de bypass; colocación de marcapasos y cables; anastomosis aórtica y tratamiento de la disección aórtica.
Cirugía torácica	Lobectomía pulmonar; biopsia pulmonar y tratamiento de neumotórax.
Cirugía gastrointestinal	anastomosis gastrointestinal; tratamiento de la úlcera péptica; tratamiento de la ruptura esofágica; anastomosis de la vesícula biliar o del conducto biliar; cirugía de banda gástrica; apendicectomía; colecistectomía (extirpación de la vesícula biliar); cirugía pancreática; reparación de la fístula gastrointestinal; sellado de la fuga del catéter de diálisis peritoneal, tratamiento de hernias abdominales y prevención de adherencias intraabdominales
Cirugía colorrectal	Anastomosis colónica; reparación de la fístula rectal; tratamiento del sangrado diverticular; colocación de parche herniario y hemorroidectomía.
Cirugía de hígado	Resección y trasplante hepáticos.
Cirugía ginecológica	Histerectomía; miomectomía para la extracción de fibromas uterinos; anastomosis de la trompa de Falopio; reparación de la fístula vaginal; cirugía cervical; extirpación de quistes ováricos; biopsia de mama; mastectomía y lumpectomía y manejo de la rotura prematura de membranas pretérmino.
Cirugía urológica	Nefrectomía, trasplante renal; reparación de la fístula uretral; anastomosis uretral; reparación por incontinencia urinaria de esfuerzo; cierre de la vejiga; prostatectomía radical y cirugía de reversión de vasectomía.
Cirugía pediátrica	Reparación congénita de labio leporino
Cirugía ortopédica	Cirugía de reemplazo de cadera; cirugía de reemplazo de rodilla; reinscripción del tendón; reparación del cartílago; reparación de discos intervertebrales, reparación de fracturas e injertos óseos.
Cirugía plástica y reconstructiva.	Cirugía de estiramiento facial; cierre de incisiones cutáneas; aumento de tejidos blandos
Cirugía de trauma	Cierre de laceraciones esplénicas y otros órganos sólidos; cierre de laceraciones cutáneas; control del sangrado durante el desbridamiento de quemaduras e injertos de piel para las víctimas de quemaduras.

5 [0135] Las burbujas de gas recubiertas con polímeros que actúan como agentes de contraste de ultrasonido pueden integrarse adecuadamente en los kits o los productos médicos descritos anteriormente en este documento. Las burbujas de gas con recubrimiento polimérico derivan sus propiedades de contraste del gran desajuste de impedancia acústica entre la sangre y el gas que contiene. Ejemplos de polímeros que se pueden utilizar para recubrir estas burbujas de gas incluyen polilactida, poliglicólido, policaprolactona, copolímeros de polilactida y poliglicólido, copolímeros de lactida y lactona, polisacárido, polianhídrido, poliestireno, polialquilcianoacrilato, poliamida, polifosfaceno, poli(metacrilato de metilo), poliuretano, copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, copolímeros de metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo, poliésteres, tales como policarbonatos y proteínas. Los polímeros preferidos son aquellos que son biocompatibles y/o biodegradables. En una realización preferida, el polímero es ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).

15 [0136] Alternativamente, el EL-POX, el NU-POX o el polímero reticulado se pueden producir de tal manera que las burbujas de gas queden atrapadas en ellos. Preferiblemente, se forma un gas *in situ* mediante reacción de un modificador de pH (formulado en la fase de EL-POX) con una base liberadora de dióxido de carbono (formulada en la fase de NU-POX). Aún más preferiblemente, el modificador de pH y la base liberadora de dióxido de

carbono se formulan en la fase combinada NU-POX/EL-POX en la cual el modificador de pH se activa para disminuir el pH al contacto con agua o fluidos corporales

[0137] La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

5

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1**

[0138] Los copolímeros anfífilicos de EL-POX que contenían grupos etilo y NHS en la cadena lateral de alquilo se sintetizaron mediante polimerización catiónica de 2-etil-2-oxazolona (ETOX) y 2-(3-butenil)-2-oxazolona (BUTOX) para obtener un copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona].

[0139] Este copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] se funcionalizó con un enfoque de dos pasos mediante el primer acoplamiento tiol-eno de ácido mercaptopropiónico seguido de activación con NHS para sintetizar poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] copolímero. La relación molar inicial ETOX/BUTOX fue de 90/10 y el porcentaje de grupos reactivos por copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] fue, por lo tanto, del 10 %, como se explicó anteriormente.

[0140] Se disolvió una cantidad de 843 mg de este copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] de cadena lateral del NHS en 150 µl de etanol (absoluto) y se mezcló con 150 µl de una mezcla de agua, etanol y trietilamina (1:1:1 v/v/v) que contiene 9.5 mg de triacetato de trilisina. La mezcla fluida combinada (aproximadamente 300 µL que contiene un 28 % en peso de polímero y una relación NHS-amina de 1:1.25) se convirtió en una red reticulada (gel) antes del transcurso de un tiempo de 30 a 45 segundos.

25

### **Ejemplo 2**

[0141] El copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] activado en la cadena lateral del NHS se sintetizó como se describe en el ejemplo 1.

30

[0142] Se disolvió una cantidad de 300 mg de este copolímero de poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona] de cadena lateral del NHS en 750 µl de etanol (absoluto) y se añadieron 150 µl de triacetato de trilisina (10 mg) en etanol/agua 50/50 v/v, que contenía aproximadamente 10 µl de trietilamina.

[0143] La presión de rotura de esta formulación se comprobó de la siguiente manera. En resumen, la duramadre bovina fresca se diseccionó en secciones de tejido de tamaño adecuado. Se cortó una incisión circular de 3 mm en la duramadre, que luego se fijó a una bureta de tal manera que el fluido corporal simulado podría expulsarse bajo presión medible a través de la incisión circular.

[0144] La formulación que contenía el copolímero POX activo se secó hasta llegar a una cinta amorfa por medio de vacío a temperatura ambiente y se puso sobre la duramadre fijada para formar un sello. Después de unos minutos, la presión del fluido corporal simulado se incrementó hasta el punto en que el sello se rompió (presión de rotura). Se encontró que la presión de rotura era de 75 mmHg. La relación NHS:amina en esta película es de 2.7:1.

45

### **Ejemplo comparativo A**

[0145] El experimento descrito en el ejemplo 2 se repitió (utilizando la misma duramadre), excepto que esta vez la película consistió en una película de polietil-oxazolona activada sin cadena lateral. Esta vez se encontró que la presión de rotura era de aproximadamente 15 mmHg.

50

[0146] Estos resultados muestran que la incorporación de grupos de reticulación reactivos en el copolímero poli[2-(etil/3-butenil)-2-oxazolona], tales como el NHS, aumenta significativamente la resistencia de adhesión de la cinta al colágeno de la duramadre bovina. .

55

### **Ejemplo 3**

[0147] Los copolímeros anfífilicos de EL-POX que contenían grupos etilo y NHS en la cadena lateral de alquilo se sintetizaron mediante hidrólisis ácida controlada de aquazol 50 (poli(2-etil-2-oxazolona) (PEtOx), Pm 50 000) para producir un copolímero de poli[2-etil-2-oxazolona/etilenimina] (PEtOx-PEI) en el que se hidrolizó el 6 % de las unidades iniciales de 2-etil-oxazolona.

60

[0148] Esta poli[2-etil-2-oxazolona/etilenimina] se funcionalizó en un enfoque de tres pasos mediante el acoplamiento de cloruro de metil succinilo en presencia de trietilamina, seguido de la hidrólisis del metil éster con hidróxido de litio seguida de la activación de las fracciones de ácido carboxílico obtenidas con NHS en presencia de EDC para sintetizar el copolímero de poli(2-etil/NHS-éster-etil)-2-oxazolona activado por la cadena lateral del

65

NHS. Se determinó mediante espectroscopia UV-vis que la funcionalización final con NHS del copolímero era del 4.4%.

[0149] Se disolvió una cantidad de 15 mg de este copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral de NHS en 217  $\mu$ l de etanol (absoluto) y se mezcló con 16  $\mu$ l de una mezcla de agua, etanol y trietilamina (1:1:1 v/v/v) que contiene 1.0 mg de trilisina. La mezcla fluida combinada (aproximadamente 230  $\mu$  que contiene  $\sim$  6.5 % en peso de polímero con una relación NHS-amina de 1.01:1.00) se convirtió en una red reticulada (gel) antes de 60 segundos a temperatura ambiente.

#### **Ejemplo 4**

[0150] El copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral se sintetizó como se describe en el ejemplo 3.

[0151] Se disolvió una cantidad de 410 mg de este copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral de NHS en 8.25 ml de etanol (absoluto) y se añadió una solución que contenía trilisina (5 mg) en 23  $\mu$ l de etanol, 10  $\mu$ l de agua y 10  $\mu$ l de trietilamina. La relación NHS:amina en esta película es de 5.5:1.

[0152] La presión de rotura de esta formulación se comprobó como se describe en el ejemplo 2. En lugar de duramadre bovina fresca, se usó peritoneo bovino.

[0153] La formulación que contenía el copolímero POX activo se secó hasta llegar a una cinta amorfa a 40 grados Celsius y se colocó en el peritoneo asegurado para formar un sello. Después de unos minutos, la presión del fluido corporal simulado se incrementó hasta el punto en que el sello se rompió (presión de rotura). La presión de rotura fue de 11 mmHg.

#### **Ejemplo comparativo B**

[0154] Una cinta amorfa, hecha de la misma manera que se describe en el ejemplo 4, con una relación NHS:amina igual a 1:1, se colocó sobre el peritoneo asegurado para formar un sello. Después de unos minutos, la presión del fluido corporal simulado se incrementó hasta el punto de que el sello se rompió (presión de rotura). Se encontró que la presión de rotura era de 3.7 mm Hg, lo que indica la importancia de tener un exceso de grupos electrófilos para asegurar las propiedades adhesivas del tejido.

#### **Ejemplo comparativo C**

[0155] El experimento de "rotura" descrito en el ejemplo 4 se repitió con una película (cinta) que consiste en una película de aquazol 50 (poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx), Pm 50 000) activada sin cadena lateral. Para este experimento, se encontró que la presión de rotura era aproximadamente 2.6 mmHg. Al contacto con el agua esta película comienza a disolverse.

[0156] Este resultado muestra que la incorporación de grupos de reticulación reactivos en el copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina, como el NHS, aumenta significativamente la fuerza de adhesión de la cinta al colágeno de peritoneo bovino.

#### **Ejemplo 5**

[0157] Una cinta amorfa, hecha de la misma manera que se describe en el ejemplo 4, pero que solo utiliza el copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina, se colocó sobre el peritoneo asegurado para formar un sello. Después de unos minutos, la presión del fluido corporal simulado se incrementó hasta el punto de que el sello se rompió (presión de rotura). La presión de rotura fue de 3.7 mmHg. Al contacto con el agua esta película también comienza a disolverse.

[0158] La adherencia de esta cinta fue excelente. Debido a la falta de una cohesión nucleófila, el factor limitante fue la cohesión, lo que condujo a una presión de rotura moderadamente baja (la película se rompió). La cohesión de esta cinta adhesiva puede mejorarse, por ejemplo, combinando el copolímero con un soporte hidrófobo.

#### **Ejemplo 6**

[0159] El copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral se sintetizó como se describe en el ejemplo 3.

[0160] El copolímero poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activada en la cadena lateral de amina (NU-POX) se sintetizó mediante hidrólisis ácida controlada de aquazol 50 (poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx), Pm 50 000) para

producir un copolímero de poli[2-etil-2-oxazolina/etilenimina] (PEtOx-PEI) en el que se hidrolizó el 12 % de las unidades iniciales de 2-etil-oxazolina.

5 [0161] Esta poli[2-etil-2-oxazolina/etilenimina] se funcionalizó en un enfoque de dos pasos, primero mediante el acoplamiento de cloruro de metil succinilo en presencia de trietilamina, seguido de la reacción de la cadena lateral de éster metílico formada con etilendiamina para obtener un copolímero de poli(2-etil/amino-etil-amida-etil)-2-oxazolina activado en la cadena lateral de amina.

10 [0162] Se añadió una solución que contenía este NU-POX (3.4 mg) en 250 µl de tampón borato (0.1 M, pH 8.5) a una solución de copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activada en la cadena lateral del NHS (10.0 mg) disuelto en 100 µl de H<sub>2</sub>O. La mezcla fluida combinada (aproximadamente 350 µ que contiene ~ 4% en peso de polímero con una relación NHS-amina de 1.01:1.00) se convirtió en una red reticulada (gel) en 20 segundos a temperatura ambiente.

### 15 **Ejemplo 7**

[0163] El copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina activado en la cadena lateral se sintetizó como se describe en el ejemplo 3.

20 [0164] El copolímero de poli(2-etil/amino-etil-amida-etil)-2-oxazolina funcionalizado en la cadena lateral de amina (NU-POX) se sintetizó como se describe en el ejemplo 6.

25 [0165] Se disolvió una cantidad de 266 mg de este copolímero de poli(2-etil/NHS-éster-etil)-2-oxazolina activado en la cadena lateral de NHS en 1.33 ml de etanol (absoluto) y una solución que contenía NU-POX (18.4 mg) en 822 µl de etanol (absoluto) y 27 µl de trietilamina. La solución que contenía los copolímeros de POX activos se secó hasta llegar a una cinta amorfa a 40 grados centígrados y se puso en el peritoneo asegurado para formar un sello. La presión de rotura de esta formulación se determinó como se describe en el ejemplo 4. La relación NHS:amina en esta película es de 5.5:1.

30 [0166] Después de unos minutos, la presión del fluido corporal simulado se incrementó hasta el punto en que el sello se rompió (presión de rotura). Se encontró que la presión de rotura era de 23 mmHg, que es significativamente más alta que la presión de rotura de 2.6 mmHg del experimento de referencia descrito en el ejemplo 5.

35 [0167] Estos resultados muestran nuevamente que la incorporación de grupos de reticulación reactivos en el copolímero de poli[2-(etil/NHS-éster-etil)]-2-oxazolina, como el NHS, aumenta significativamente la fuerza adhesiva de la cinta al colágeno del peritoneo bovino. La adherencia de esta cinta fue excelente. Debido al agente de reticulado nucleófilo (NU-POX), la cohesión fue buena, lo que dio como resultado una presión de rotura relativamente alta. Cuando se produjo el estallido, la película no se rompió, lo que significa que en este caso la pérdida de adherencia en lugar de la pérdida de cohesión fue el factor limitante.

### 40 **Ejemplo 8**

45 [0168] El copolímero de poli(2-etil/amino-etil-amida-etil)-2-oxazolina funcionalizado en la cadena lateral de amina se sintetizó como se describe en el ejemplo 6. Este NU-POX se convirtió en un EL-POX haciendo reaccionar la amina con anhídrido maleico para producir copolímero de poli(2-etil/maleimida-etil-amida-etil)-2-oxazolina activado en la cadena lateral de maleimida.

50 [0169] Se sintetizó un polímero de polietilenglicol derivatizado con tiol (PEG de cuatro brazos sustituido) a partir de un componente de polímero de polietilenglicol (PEG) derivatizado con amina que consiste en pentaeritritol polietilenglicol éter tetramina. Los grupos amina se acoplaron al éster de N-hidroxisuccinimida del ácido S-acetilgliocólico. Después de la eliminación del grupo protector acetilo del tiol, se obtuvo el PEG de cuatro brazos sustituido por tiol.

55 [0170] Una cantidad de 17.5 mg del copolímero de poli[2-(etil/maleimida-etil-amida-etil)]-2-oxazolina activada en la cadena lateral de maleimida se disolvió en 100 µl de etanol (absoluto) y se mezcló con 102 µl de una mezcla de agua y trietilamina (100:2 v/v) que contiene 32 mg de PEG de cuatro brazos sustituido por tiol. La mezcla fluida combinada (aproximadamente 200 µ que contiene un 25 % en peso de polímero con una relación de maleimida-amina de 3:2) se convirtió en una red reticulada (gel) antes de 20 segundos a temperatura ambiente.

60

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Polímero biocompatible adhesivo para tejidos reticulado de manera covalente, que se obtiene al hacer reaccionar una polioxazolina activada de forma electrófila (EL-POX) con un agente de reticulación nucleófilo, comprendiendo dicho EL-POX m grupos electrófilos; y comprendiendo dicho agente de reticulación nucleófilo n grupos nucleófilos, donde los m grupos electrófilos son capaces de reaccionar con los n grupos nucleófilos para formar enlaces covalentes; donde  $m \geq 2$ ,  $n \geq 2$  y  $m + n \geq 5$ ; donde al menos uno de los m grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante y/o en donde  $m \geq 3$ ; donde el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo; donde el polímero reticulado contiene grupos electrófilos libres que no han reaccionado con los grupos nucleófilos del agente de reticulación nucleófilo; y donde el EL-POX y el agente de reticulación no son idénticos.
- 10 2. Polímero reticulado biocompatible según la reivindicación 1, donde el polímero reticulado comprende por cada 100 monómeros al menos 1 grupo electrófilo que está contenido en el componente EL-POX y que no ha reaccionado con un grupo nucleófilo del agente de reticulación nucleófilo.
- 15 3. Polímero reticulado biocompatible según las reivindicaciones 1 o 2, donde al menos uno de los m grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante.
- 20 4. Polímero reticulado biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los n grupos nucleófilos se seleccionan entre grupos amino, grupos tiol y combinaciones de los mismos.
- 25 5. Polímero reticulado biocompatible según la reivindicación 4, en el que los grupos nucleófilos son grupos amina y los grupos electrófilos contenidos en el EL-POX se seleccionan entre ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfonato, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de p-nitrotiofenilo, grupos haluro de ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, tioisocianato, isociano, epóxidos, grupos hidroxilo activados, éteres de glicidilo, carboxilo, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo, ésteres de imida, derivados de dihidroxifenilo y combinaciones de los mismos.
- 30 6. Polímero reticulado biocompatible según la reivindicación 4, donde los grupos nucleófilos son grupos tiol y los grupos electrófilos contenidos en el EL-POX se seleccionan entre haloacetales, disulfuro de ortopiridilo, maleimidias, vinilsulfona, derivados de dihidroxifenilo, vinilo, acrilato, acrilamida, yodoacetamida, éster de succinimidilo, carbonato de succinimidilo, carbamatos de succinimidilo, éster de sulfosuccinimidilo, carbonato de sulfosuccinimidilo y combinaciones de los mismos.
- 35 7. Polímero reticulado biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el EL-POX contiene de 3 a 50 grupos electrófilos colgantes por cada 100 monómeros.
- 40 8. Producto médico biocompatible que comprende al menos un 1 %, preferiblemente al menos un 25 % en peso de materia seca de un polímero reticulado según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 45 9. Producto médico según la reivindicación 8, en el que el polímero reticulado está en un estado amorfo.
- 50 10. Kit para producir un polímero reticulado biocompatible según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho kit un EL-POX tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un agente de reticulación nucleófilo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; donde al menos uno de los m grupos electrófilos es un grupo electrófilo colgante; y en el que el EL-POX comprende una cantidad en exceso de grupos electrófilos con respecto a la cantidad de grupos nucleófilos contenidos en el agente de reticulación nucleófilo.
- 55 11. Kit según la reivindicación 10, donde el kit comprende volúmenes empaquetados por separado del EL-POX y el agente de reticulación nucleófilo, y donde el EL-POX está contenido en un primer disolvente con una concentración del 1-95 % en peso y el agente de reticulación nucleófilo está contenido en un segundo disolvente con una concentración del 1-95 % en peso; y donde el primer y el segundo disolvente contienen un 5-50 % en peso de agua.
- 60 12. Kit según la reivindicación 11, donde el kit comprende una película biocompatible que contiene el EL-POX y una película biocompatible que contiene el agente de reticulación nucleófilo.
13. Kit según la reivindicación 11, donde el kit comprende partículas que tienen un diámetro medio ponderado de 0.01-1000  $\mu\text{m}$ , que incluyen partículas que contienen EL-POX y partículas que contienen el agente de reticulación nucleófilo.