(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 744 984**

(51) Int. CI.:

A61L 15/14 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 24/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072235**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085592**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13808373 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2925376**

(54) Título: **Artículos adhesivos que contienen una combinación de micromodelación de superficie y química reactiva y métodos de realización y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

29.11.2012 US 201261731178 P
30.11.2012 US 201261731509 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2020

(73) Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139 , US y
THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

PEREIRA, MARIA, JOSE M.N.;
CHO, WOO, KYUNG;
LANGER, ROBERT, S. y
KARP, JEFFREY, M.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

Artículos adhesivos que contienen una combinación de micromodelación de superficie y química reactiva y métodos de realización y uso de los mismos

Campo de la invención

Esta invención se encuentra en el campo de los artículos adhesivos, en particular artículos adhesivos que contienen una combinación de topografía de superficie, tal como micromodelación y química reactiva.

Antecedentes de la invención

Las suturas y las grapas son las principales técnicas de fijación y cierre de tejidos actualmente en uso. Sin embargo, estas técnicas pueden dañar el tejido debido a la perforación profunda y exponerlo a fuerzas de tensión que fácilmente rasgan los tejidos friables. La aplicación de suturas también requiere mucho tiempo y es un proceso invasivo, que impide el desarrollo de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos de próxima generación. Los adhesivos tisulares biodegradables para uso interno ofrecen una solución potencial. Estos adhesivos se pueden aplicar directamente a una superficie de tejido y promueven el cierre inmediato de un defecto interno. Sin embargo, la introducción de este enfoque en la práctica clínica ha sido un desafío debido a la falta de materiales que puedan promover una fuerte adhesión húmeda sin exacerbar las respuestas inflamatorias y/o tóxicas.

Los cianoacrilatos (CA) de grado médico se adhieren fuertemente al tejido tras la exposición al agua u otros compuestos básicos. Sin embargo, a pesar de varios intentos por mejorar su rendimiento y biocompatibilidad a través de cambios en la composición química de los monómeros de CA, su uso se ha limitado principalmente a aplicaciones externas (por ejemplo, en la piel) debido a las respuestas inflamatorias y tóxicas inducidas. Esto se deriva de su reactividad hacia las funcionalidades en la superficie del tejido, la naturaleza exotérmica de la reacción y, lo que es más importante, la liberación de formaldehído y cianoacetato durante la degradación del material.

La Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.° 2011/0021965 describe adhesivos para tejidos biodegradables y biocompatibles basados en una combinación de nanotopografía y química de superficie suave. Se utiliza una capa de pegamento de dextrano-aldehído para recubrir la superficie con nanotextura que permite la adhesión en ambientes húmedos. El documento WO 2012/030570 describe artículos que contienen protrusiones sustancialmente cilíndricas en combinación con un tratamiento superficial. Las protrusiones contienen una resina rígida que tiene un módulo de Young mayor de 17 MPa. Tanto la solicitud ‘965 como la solicitud ‘579 describen el rendimiento midiendo la adhesión al corte. Sin embargo, las fuerzas logradas fueron demasiado bajas para la mayoría de las aplicaciones clínicas.

Existe la necesidad de sistemas adhesivos mejorados que exhiban fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° que sean adecuadas para aplicaciones clínicas. Además, existe la necesidad de sistemas adhesivos mejorados que permitan el uso de adhesivos tisulares, cuyo uso en la práctica clínica, ausente en este sistema, está asociado con efectos adversos, como por ejemplo respuestas inflamatorias o tóxicas.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar sistemas adhesivos que exhiban fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° que sean adecuadas para aplicaciones clínicas y métodos de fabricación y uso de los mismos.

Otro objetivo de la invención es proporcionar sistemas adhesivos que exhiban fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° que sean adecuadas para aplicaciones clínicas al tiempo que minimizan los problemas de toxicidad/efectos secundarios adversos y/o reactividad adversa asociada con los adhesivos para tejidos y los métodos de fabricación y uso de los mismos.

Sumario de la invención

En este documento se describen artículos adhesivos que contienen microtopografía, tales como microprotrusiones, y un recubrimiento de un pegamento adhesivo. En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo exhibe efectos secundarios tóxicos y/o adversos y/o grupos funcionales reactivos al tejido que provocan efectos adversos. La microtopografía permite el uso de menos de una cantidad efectiva del pegamento adhesivo cuando se usa solo, al tiempo que proporciona fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° para aplicaciones clínicas. Las fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° son comparables o superiores a las resistencias observadas para el pegamento adhesivo solo sin la microtopografía. La reducción en la cantidad de adhesivo requerida minimiza o previene la toxicidad y/o los efectos secundarios adversos para los pegamentos adhesivos que exhiben dichos efectos.

Los artículos descritos en este documento contienen un sustrato. El sustrato puede contener o estar formado por un material biodegradable, un material no degradable o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el sustrato es biodegradable en su totalidad o en parte. Los artículos descritos en este documento contienen una pluralidad de microcaracterísticas. Las microcaracterísticas son microprotrusiones. Las protrusiones pueden tener

cualquier forma, como conos, pilares, cilindros, tronco de un cono, prisma que tiene una sección transversal poligonal, pirámides regulares o irregulares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las protrusiones no son sustancialmente cilíndricas.

En algunas realizaciones, las microestructuras son conos, estructuras en forma de cono o estructuras donde la base es circular o semicircular y tiene un diámetro mayor que el diámetro de la punta. La altura promedio de las estructuras es mayor que aproximadamente 10 micrómetros, tal como de aproximadamente 11 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 13 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 micrómetros. En algunas realizaciones, la altura promedio es de aproximadamente 13 micrómetros o aproximadamente 19 micrómetros. En algunas realizaciones, las protrusiones tienen la altura descrita anteriormente y un ancho promedio de la base de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 micrómetros, de forma preferible aproximadamente 3, 4, 5, 6 o 7 micrómetros, de forma más preferible aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, las protrusiones tienen la altura media y el diámetro de la base descritos anteriormente y una relación de aspecto (relación entre la altura de la protrusión media y el diámetro de la base de la protrusión media) menor que 7, 6, 5, 4, 3 o 2, tal como aproximadamente 4.

En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo exhibe efectos secundarios tóxicos y/o adversos y/o contiene grupos funcionales reactivos, cuya reacción causa efectos adversos o tóxicos. Por ejemplo, los adhesivos que tienen grupos funcionales altamente reactivos pueden formar enlaces covalentes en una reacción altamente exotérmica. El calor generado puede afectar negativamente al tejido subyacente. No todos los adhesivos que contienen grupos funcionales reactivos que reaccionan con el tejido para formar enlaces son necesariamente tóxicos. La toxicidad puede surgir de los subproductos formados por la degradación del adhesivo. Por ejemplo, la toxicidad del cianoacrilato se debe en gran parte a la formación de formaldehído y cianoacetato durante la degradación in vivo.

Los pegamentos adhesivos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cianoacrilatos, tales como metil-2-cianoacrilato, etil-2-cianoacrilato, isobutil-2-cianoacrilato, octil-2-cianoacrilato y butil-2-cianoacrilato; adhesivos de aldehído, tales como dextrano-aldehído, adhesivos de acrilato, adhesivos de uretano, adhesivos de hidroxisuccinimida, adhesivos que contienen catecol (como los descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.° 2005/0201974), tales como adhesivos DOPA, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo tiene la forma de un recubrimiento delgado que no compromete significativamente la presencia de las protrusiones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el espesor del recubrimiento es inferior al 75 % de la altura promedio de las microprotrusiones.

Los artículos descritos en este documento exhiben una adhesión de desprendimiento a 90° de al menos aproximadamente 1,0, 1,25 o 1,5 N/cm^2. Los artículos descritos en el presente documento pueden contener menos adhesivo que cuando el adhesivo se usa solo sin microtopografía y, sin embargo, exhibe una fuerza adhesiva equivalente o mejorada con poca o ninguna toxicidad y/o inflamación u otros efectos secundarios adversos en comparación con una cantidad clínicamente eficaz del adhesivo solo. En algunas realizaciones, los sistemas adhesivos no exhiben toxicidad aguda y/o inflamación (por ejemplo, en el mesenterio de la aplicación o poco después) o toxicidad y/o inflamación crónica (por ejemplo, después de un período prolongado de tiempo después de la aplicación).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A son imágenes representativas de SEM de cuatro (4) superficies modeladas de PDMS diferentes modeladas a partir del molde de silicio obtenido mediante grabado químico. Todas las muestras se inclinaron en un ángulo de 30°. La barra de escala representa 5 µm. B = diámetro de la base, H = altura y P = inclinación. La figura 1B es un gráfico que muestra el aumento relativo en el área de superficie para las diferentes topografías en comparación con un sustrato plano. La Figura 1C es un esquema de la metodología de recubrimiento por rotación para lograr recubrimientos de CA delgados. La Figura 1D son imágenes de SEM representativas de superficies modeladas PDMS después del recubrimiento por rotación con cianoacrilato (CA). Todas las muestras se inclinaron en un ángulo de 30°. La barra de escala representa 5 µm. La Figura 1E es un gráfico que muestra las fuerzas de adhesión de desprendimiento para diferentes topografías de superficie y procedimientos de recubrimiento utilizando PDMS como material del parche. Se seleccionaron 5 µl de CA para la condición de recubrimiento por rotación para evitar un exceso de pegamento que se desprendería del parche tras la aplicación al tejido. La Figuras 1F son imágenes representativas de SEM de superficie modelada de PCL (topografía 4) antes y después del recubrimiento por rotación con CA. Las barras de escala representan 10 µm. La Figura 1G es un gráfico que muestra las fuerzas de adhesión de desprendimiento para diferentes topografías de superficie y procedimientos de recubrimiento utilizando PCL como material del parche. La fuerza de adhesión para un sustrato de PCL plano sin recubrimiento de pegamento fue de aproximadamente 0,3 N/cm^2.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la fuerza de adhesión de las superficies de PCL recubiertas con CA contra tejido intestinal, medida después de 1 hora de inmersión en PBS. Las muestras recubiertas por rotación modeladas demostraron una adhesión más fuerte que las muestras recubiertas por rotación planas y

comparables a las muestras de PCL planas recubiertas con 5 µl de CA. El recubrimiento por rotación reduce la cantidad de pegamento de CA a valores significativamente inferiores a 5 µl de pegamento.

La Figura 3A es una tabla que muestra los ángulos de contacto de agua y CA en muestras de PCL planas y modeladas. El mapeo químico de 10 nanopartículas encapsuladas dentro de CA demostró que CA cubría el área modelada. Barra de escala 10 µm. La Figura 3B es un gráfico que muestra la cuantificación de CA en parches de PCL planos y modelados recubiertos por rotación a través de ICP-AES (n = 5 por condición). Las cantidades de CA en los sustratos planos recubiertos por rotación fueron 13 ± 2 veces menores que los sustratos recubiertos con CA de 5 µl (sin recubrimiento por rotación). La Figura 3C es una imagen de SEM de PDMS modeladas después de las pruebas de adhesión contra tejido intestinal ex vivo. El residuo de tejido (T) era visible en la superficie del parche y se entrelazó con la topografía de la superficie (P). Barra de escala 20 µm.

La Figura 4A son gráficos que muestran el espesor de la cápsula fibrótica que rodea el implante modelado, el infiltrado inflamatorio y la densidad de las células CD68 + (0- insignificante a 4-grave) 1 y 3 semanas después de la implantación; la inflamación crónica se caracterizó (n = 3 por formulación y punto de tiempo) en función del espesor de la cápsula fibrótica que rodea el implante modelado, el infiltrado inflamatorio y la densidad de las células CD68 + (0- insignificante a 4- grave). La Figura 4B es un gráfico que muestra la adherencia de parches de PCL modelados y planos recubiertos por rotación con CA al colon, evaluados tras la colocación de parches por un solo cirujano cegado a la topografía del parche (n = 8 para muestras planas, n = 11 para muestras modeladas). La Figura 4C es un gráfico que muestra las adherencias abdominales (0-10 para adherencias no graves que cubren el espacio abdominal) 2 semanas después de la reparación con un parche modelado mediante recubrimiento por rotación (n = 3), parche Graham (n = 2) o sin reparación quirúrgica (simulado, n = 2).

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

La "adhesión al corte" o la "fuerza adhesiva al corte" como se usa en este documento se refieren a la fuerza requerida, bajo condiciones de prueba especificadas (área de superficie, carga de peso), para deslizar un área estándar de un artículo adhesivo desde una superficie plana estándar en una dirección paralela a la superficie. La adhesión al corte no suele ser un predictor preciso de idoneidad para aplicaciones clínicas, ya que la exposición del adhesivo a las fuerzas de tracción es limitada, y los valores registrados dependen en gran medida de la precarga aplicada a la muestra durante la prueba. Además, las diferencias en la rugosidad de la superficie del sustrato también afectan la fuerza adhesiva al corte medida.

La "adhesión de desprendimiento a 90°", como se usa en el presente documento, se refiere al valor de adhesión obtenido uniendo un artículo o muestra adhesiva al tejido húmedo, tal como el lado del serosol del tejido del intestino porcino, inmovilizado en un sustrato plano, tal como un trozo metálico. La prueba de adhesión de desprendimiento a 90° determina la mayor fuerza perpendicular (en tensión) que puede soportar una superficie antes del desprendimiento del adhesivo.

"Toxicidad", como se usa en el presente documento, significa la capacidad de un material o dispositivo para provocar un efecto local indeseable (por ejemplo, inflamación del tejido) o sistémico tras la implantación en un receptor. Este efecto indeseable puede resultar de la interacción del material o dispositivo, o sus respectivos subproductos, con el tejido biológico y/o el entorno circundante durante o después de la implantación o aplicación.

"Grupo funcional reactivo con el tejido", como se usa en este documento, significa grupos funcionales que generan una respuesta tisular después de la interacción de los enlaces covalentes o no covalentes con el tejido subyacente. En algunas realizaciones, los grupos funcionales son altamente reactivos y producen efectos adversos, por ejemplo, en el tejido durante y/o después de la reacción. Dichos efectos adversos incluyen, entre otros, la generación de calor (por ejemplo, reacción exotérmica) y/o la formación de subproductos que generan una respuesta inflamatoria o tóxica.

"Microprotrusion", como se usa en el presente documento, se refiere a características de microescala que se extienden desde una superficie. Las características pueden tener varias formas que incluyen, entre otras, conos, pilares y cilindros.

Como se usa en el presente documento, "biocompatible" se refiere a la capacidad de una estructura o un material para realizar su función deseada en el entorno clínico, al tiempo que provoca pocos o ningún efecto local o sistémico indeseable para el receptor, pero genera la respuesta celular o tisular beneficiosa más apropiada en esa situación específica, y optimizando el desempeño clínicamente relevante de esa terapia. (Ver Williams, Biomaterials 29 (2008) 2941-2953).

Como se usa en el presente documento, el término "biodegradable" se refiere a sustancias que se degradan en condiciones fisiológicas. En algunas realizaciones, una sustancia biodegradable es una sustancia que se descompone (por ejemplo, cuando se introduce en las células, in vivo) por la maquinaria celular y/o por procesos químicos (por ejemplo, hidrólisis, degradación mediada por enzimas y/o degradación mediada por oxidación) en componentes que pueden reutilizarse y/o eliminarse sin un efecto tóxico significativo (por ejemplo, en las células (por

ejemplo, menos del 20 % de las células mueren cuando los componentes se añaden a las células in vitro)). Los componentes habitualmente no inducen inflamación u otros efectos adversos in vivo. Los componentes pueden ser especies moleculares y/o fragmentos de la sustancia. En algunas realizaciones, las reacciones químicas en las que se basa para descomponer los compuestos biodegradables no están catalizadas. Como ejemplos, los polímeros "biodegradables" son polímeros que se degradan a otras especies (por ejemplo, especies monoméricas y/u oligoméricas) en condiciones fisiológicas o endosómicas o lisosómicas. Los polímeros y los productos de biodegradación de polímeros pueden ser biocompatibles. Los polímeros biodegradables no son necesariamente degradables hidrolíticamente y pueden requerir una acción enzimática para degradarse completamente. Los mecanismos de biodegradación pueden incluir, por ejemplo, degradación hidrolítica, degradación enzimática y mecanismos en los que el medio ambiente introduce naturalmente factores de degradación y/o cuando se introduce un catalizador para desencadenar la degradación.

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

El término "biomoléculas", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas (por ejemplo, proteínas, aminoácidos, péptidos, polinucleótidos, nucleótidos, carbohidratos, azúcares, lípidos, nucleoproteínas, glucoproteínas, lipoproteínas, esteroides, etc.) ya sean naturales o creadas artificialmente (por ejemplo, por métodos sintéticos o recombinantes) que se encuentran comúnmente en células y tejidos. Las clases específicas de biomoléculas incluyen, entre otras, enzimas, receptores, neurotransmisores, hormonas, citocinas, modificadores de la respuesta celular como factores de crecimiento y factores quimiotácticos, anticuerpos, vacunas, haptenos, toxinas, interferones, ribozimas, agentes antisentido, plásmidos, ADN, ARN, proteínas, péptidos, polisacáridos y cualquier combinación de estos componentes.

II. Artículos adhesivos

Los artículos adhesivos que contienen microprotrusiones y un recubrimiento de pegamento adhesivo, preferiblemente un adhesivo que tiene toxicidad y/o grupos funcionales reactivos al tejido conocidos, se describen en el presente documento. Los artículos descritos en este documento exhiben una adhesión de desprendimiento a 90° de al menos aproximadamente 1,0, 1,25 o 1,5 N/cm^2. Los artículos descritos en el presente documento pueden contener menos de la cantidad terapéuticamente efectiva del adhesivo cuando el adhesivo se usa solo sin microtopografía y aún exhibe una fuerza adhesiva equivalente o mejorada con poca o ninguna toxicidad y/o efectos secundarios adversos.

A. Sustrato

Los artículos descritos en este documento contienen un sustrato. El sustrato puede contener o estar formado por un material biodegradable, un material no degradable o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el sustrato es biodegradable en su totalidad o en parte.

Los materiales biodegradables adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), poli(éter-ésteres), polialquilen oxalatos, poli(carbonatos), poli(iminocarbonatos), poli(orto ésteres), poli(oxiésteres), poli(amidoésteres), poli(anhídridos), tales como poli(sebacato de glicerol) (PGS) y poli(sebacato acrilato de glicerol) (PGSA), polifosfacenos, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), poliglicolida (PGA), ácido polilláctico (PLA), poli-3-hidroxibutirato (PHB), poli-caprolactona en estrella-co-D,L-lactida, poli(tri-metil carbonato-co-caprolactona), poli(etilenglicol) (PEG), poliuretanos, parileno-C, poli(cítrico-diol), ácido hialurónico, colágeno, elastina, laminina, gelatina, sulfato de condroitina, dextrano, quitosano, alginato, queratina, nanotubos de carbono, agarosa o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el material es policaprolactona (PCL).

Los materiales no biodegradables adecuados incluyen, entre otros, acrílicos, caucho de butilo, acetato de etilvinilo, poli(amidas), poli(etercetonas), policarbonatos, poliolefinas, tales como polietilenos y polipropilenos, polibutilentereftalatos, polidimetilsiloxano (PDMS), polietilentereftalatos, poliamidas, fluoruro de polivinilideno, poliacrilatos, como el polimetilmetacrilato y polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamidas, como la poli(N-isopropilacrilamida) y los polivinilalcoholes.

En algunas realizaciones, el material es hidrófobo. Por ejemplo, la PCL plana y sin modelar utilizada en los ejemplos tiene un ángulo de contacto con el agua de 96 ± 4°. La adición de las microcaracterísticas aumenta el ángulo de contacto de la superficie. En el caso de la PCL micromodelada utilizada en los ejemplos, el ángulo de contacto con el agua aumentó a 128 ± 6°. Para realizaciones en las que el adhesivo se considera hidrófobo, como el cianoacrilato, el ángulo de contacto del adhesivo se reduce cuando se mide sobre una superficie hidrófoba modelada que da como resultado una mejor difusión del adhesivo sobre la superficie. En algunas realizaciones, el ángulo de contacto con el agua del sustrato micromodelado es de al menos aproximadamente 100, 105, 110, 115, 120, 125 o 130°.

B. Microcaracterísticas

Los artículos descritos en el presente documento contienen una pluralidad de microprotrusiones. Las protrusiones

pueden tener de cualquier forma, como conos, pilares, cilindros, tronco de un cono, prisma que tiene una sección transversal poligonal, pirámides regulares o irregulares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las protrusiones no son sustancialmente cilíndricas. En algunas realizaciones, las protrusiones tienen forma de cono, donde la base tiene un diámetro promedio mayor que la punta.

Las protrusiones pueden incorporarse en o a un solo sitio o plano del artículo o múltiples sitios o planos del artículo. Las protrusiones también se pueden colocar en capas, de manera que se encuentren múltiples capas de protrusiones en uno o más sitios o planos del artículo. Cada capa de protrusiones puede tener la misma composición y/o dimensiones y/o una composición y/o dimensiones diferentes.

Las protrusiones pueden estar formadas por el mismo material utilizado para formar el sustrato o uno o más materiales diferentes que el material utilizado para formar el sustrato. Como ejemplo, las protrusiones pueden incluir un material que es más rígido o más duro que una composición incluida en el sustrato. La composición más rígida puede permitir que las protrusiones penetren más fácilmente en un sitio de aplicación (por ejemplo, tejido), aumentando así el área de contacto y la adherencia. Al mismo tiempo, la composición menos rígida permite que el sustrato sea flexible y fácilmente adaptable a la superficie de aplicación.

En algunas realizaciones, las protrusiones y el sustrato pueden incluir composiciones con diferentes tasas de degradación, que pueden afectar la administración de un agente activo, si corresponde. Por ejemplo, una parte de un artículo adhesivo puede degradarse rápidamente para proporcionar un bolo de administración de un agente, y otra parte del artículo adhesivo puede biodegradarse relativamente despacio para proporcionar una liberación prolongada del agente. En ciertas realizaciones, las protrusiones tienen tasas de degradación más bajas que el sustrato, por lo que las protrusiones no se degradan rápidamente. En algunas realizaciones, el material utilizado para preparar las protrusiones se selecciona para tener una o más propiedades mecánicas deseadas, como el módulo de Young. En algunas realizaciones, el módulo de Young es de aproximadamente 1 MPa a más de 100 MPa. En algunas realizaciones, el material tiene una elasticidad limitada, con un módulo de Young mayor que 50, 60, 70, 80, 90 o 100 MPa. En otras realizaciones, el material es elástico que tiene un módulo de Young menor que 17 MPa, tal como menor que 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 MPa.

En algunas realizaciones, el sustrato y/o las protrusiones pueden ser porosos. La porosidad puede mejorar el crecimiento interno del tejido en el artículo adhesivo y mejorar la fijación del artículo al tejido (por ejemplo, actuando como un bloqueo mecánico). La porosidad también se puede seleccionar para controlar la biodegradación del artículo adhesivo y/o la administración de un agente activo. En algunas realizaciones, el sustrato y/o las protrusiones tienen una porosidad mayor que aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 % 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, u 80 %. El sustrato y/o las protrusiones pueden tener un tamaño de poro promedio de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1 micrómetro.

La altura promedio de las protrusiones es mayor que aproximadamente 10 micrómetros, tal como de aproximadamente 11 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 13 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 micrómetros. En algunas realizaciones, la altura promedio es de aproximadamente 13 micrómetros o de aproximadamente 19 micrómetros.

Las protrusiones pueden tener un ancho promedio de la base de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 8 micrómetros, lo más preferiblemente de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 6 micrómetros. En algunas realizaciones, el ancho promedio de la base es de aproximadamente 5 micrómetros. Las protrusiones pueden tener un ancho promedio de la punta de aproximadamente 0,05 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros.

Las protrusiones pueden tener una inclinación promedio de centro a centro de aproximadamente 0,2 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 250 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 50 micrómetros, lo más preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 25 micrómetros. En algunas realizaciones, la inclinación promedio de centro a centro es de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. En algunas realizaciones, la inclinación es de aproximadamente 10 micrómetros.

Las protrusiones pueden tener una relación de altura promedio a ancho de la base de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 500:1, preferiblemente de 1:1 a aproximadamente 250:1, preferiblemente de 1:1 a aproximadamente 100:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 1 a aproximadamente 50:1, lo más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 25:1. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. En realizaciones particulares, la relación es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 7:1, tal como de aproximadamente 3:1, 4:1, 5:1 o 6:1. En algunas

realizaciones, la relación es de aproximadamente 4:1.

La densidad de las protrusiones se puede manipular para variar el área de superficie relativa de la superficie del patrón en comparación con una superficie plana (por ejemplo, superficie sin modelar). En algunas realizaciones, la introducción de las microcaracterísticas aumenta el área superficial en al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,50, 2,75, o 3,0 o más en comparación con una superficie plana sin modelar.

En realizaciones particulares, las microestructuras son conos, estructuras con forma de cono, o estructuras donde la base es circular o semicircular y tiene un diámetro mayor que el diámetro de la punta. La altura promedio de las estructuras es mayor que aproximadamente 10 micrómetros, tal como de aproximadamente 11 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 13 micrómetros a aproximadamente 20 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 micrómetros. En algunas realizaciones, la altura promedio es de aproximadamente 13 micrómetros o aproximadamente 19 micrómetros. Las protrusiones pueden tener un ancho de la base promedio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 3, 4, 5, 6, o 7 micrómetros. Las protrusiones tienen una relación de aspecto (relación promedio entre la altura de la protrusión y el diámetro promedio de la base de la protrusión) inferior a 7, 6, 5, 4 o 3.

C. Pegamento adhesivo

El sustrato y/o microcaracterísticas, en su totalidad o en parte, están recubiertos con uno o más pegamento adhesivos. En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo es una mezcla de al menos dos pegamentos adhesivos o al menos dos pegamentos adhesivos diferentes están recubiertos en al menos dos áreas diferentes del sustrato y/o microcaracterísticas. En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo exhibe o causa efectos secundarios tóxicos y/o adversos cuando se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva en ausencia de las microcaracterísticas. No todos los adhesivos que contienen grupos funcionales reactivos que reaccionan con el tejido para formar enlaces covalentes son necesariamente tóxicos. La toxicidad también puede surgir de los subproductos formados por la degradación del adhesivo. Por ejemplo, la toxicidad del cianoacrilato se debe en gran parte a la formación de formaldehído durante la degradación. Los efectos secundarios adversos pueden surgir debido a la presencia de grupos funcionales altamente reactivos que, por ejemplo, generan calor (por ejemplo, reacción exotérmica) tras una reacción que puede dañar el tejido.

Los adhesivos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cianoacrilatos, tales como metil-2-cianoacrilato, etil-2-cianoacrilato, isobutil-2-cianoacrilato, octil-2-cianoacrilato y butil-2-cianoacrilato; adhesivos de aldehído, tales como dextrano-aldehído; adhesivos de acrilato; adhesivos de uretano; adhesivos de hidroxisuccinimida, adhesivos que contienen catecol, tales como adhesivos DOPA, y combinaciones de los mismos.

La incorporación de microcaracterísticas, tales como las microprotrusiones, permite la aplicación de una fina capa de adhesivo, que es menor que la cantidad de adhesivo utilizado habitualmente en ausencia de la microtopografía, que exhibe fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° necesarias para aplicaciones clínicas. En algunas realizaciones, el espesor del recubrimiento es tal que no compromete significativamente la presencia de las protrusiones. Por ejemplo, el espesor del recubrimiento es menor que el 75 % de la altura de las microprotrusiones, tal como menor que el 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, o 5 %.

En algunas realizaciones, el espesor del recubrimiento es de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 4 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 3 micrómetros. En algunas realizaciones, el espesor del recubrimiento es de aproximadamente 2,5 micrómetros. El espesor del recubrimiento adhesivo puede controlarse mediante la velocidad del recubridor por rotación.

Las dimensiones de las características en los artículos descritos en este documento, particularmente la altura de las características, es sustancialmente mayor que las características de la técnica anterior.

D. Capa sacrificial

En algunas realizaciones, los artículos contienen una o más capas sacrificial recubiertas sobre la capa adhesiva para proteger la capa adhesiva antes de la aplicación. Por ejemplo, los cianoacrilatos pueden reaccionar con la humedad del aire antes de la aplicación. Una capa protectora puede actuar como barrera para evitar la reacción con la humedad ambiental.

La una o más capas sacrificial también pueden permitir que los artículos adhesivos se ajusten o reubiquen antes de que el artículo adhesivo se adhiera completamente a su superficie prevista. Las capas sacrificial pueden retirarse de la superficie del sustrato y/o las protrusiones antes de que el artículo adhesivo se adhiera completamente al sitio de aplicación. Las interacciones químicas y/o físicas con el tejido pueden ser un mecanismo a través del cual se

eliminan las capas sacrificial de la superficie del artículo adhesivo. Por ejemplo, la capa sacrificial puede incluir un recubrimiento o barrera salinos que se disuelve lentamente cuando se aplica al tejido. La disolución lenta proporciona al usuario tiempo para reajustar o reubicar el artículo adhesivo antes de que el artículo se adhiera demasiado fuerte al tejido. Otros métodos a través de los cuales se puede eliminar la capa sacrificial incluyen, entre otros, luz, pH, temperatura, sonido y/o mecanismos físicos.

El artículo adhesivo puede incluir partículas sensibles a la presión que contienen un agente de liberación (por ejemplo, biomoléculas). Después de que el artículo adhesivo se coloque correctamente, se puede aplicar suficiente presión u otro estímulo para liberar el agente de liberación y/o lograr la adhesión. Alternativamente, la capa sacrificial se puede aplicar al sitio de aplicación antes de contactar el artículo adhesivo al sitio.

En otras realizaciones, la capa sacrificial está diseñada para permanecer en un sitio de adhesión aplicado y degradarse durante un período de tiempo deseado después de que el artículo adhesivo se retire del sitio de adhesión. Por ejemplo, los patrones resultantes del contacto del artículo adhesivo que contiene la capa sacrificial pueden permanecer en la superficie del tejido en contacto después de retirar el artículo. Estos patrones, por ejemplo, pueden proporcionar sitios para la unión celular o puntos de adhesión localizados y/o marcas visibles para aplicaciones quirúrgicas.

Los materiales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, materiales que se disuelven, preferiblemente rápido, en un entorno acuoso, tal como azúcares, o polímeros que incluyen polietilenglicol, alcohol polivinílico o poli(ácido acrílico). En otras realizaciones, el material de la capa sacrificial tiene una solubilidad que depende del pH, tales como polímeros acrílicos (por ejemplo, Eudragits), celulosas o quitosán y derivados de los mismos. Otros polímeros incluyen polímeros biodegradables que incluyen, entre otros, PLA, PGA, PLGA, como los polímeros enumerados anteriormente. La capa sacrificial también puede ser un recubrimiento de liberación, tal como silicona reticulable, que se elimina por medios físicos de la superficie.

E. Agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos

El sustrato y/o las microcaracterísticas pueden incluir uno o más agentes terapéuticos, agentes profilácticos, agentes de diagnóstico y/o nutracéuticos. Los agentes pueden ser una molécula pequeña (por ejemplo, de un peso molecular inferior a 2000, 1500, 1000, 750 o 500 unidades de masa atómica (uma)) o una biomolécula, como péptidos, proteínas, enzimas, ácidos nucleicos, polisacáridos y sus combinaciones.

Los ejemplos de clases de agentes incluyen, entre otros, agentes antivirales (por ejemplo, agentes anti-sida), quimioterapéuticos (por ejemplo, agentes anticancerígenos), antibióticos, inmunosupresores, inhibidores enzimáticos, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, anti- histaminas, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, sustancias antiparkinsonianas, antiespasmódicos y contractores musculares, incluidos bloqueadores de canales, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, compuestos antiparasitarios y/o antiprotozoarios, moduladores de interacciones entre células y la matriz extracelular, incluyendo inhibidores del crecimiento celular y moléculas pro o antiadhesivas, agentes vasodilatadores, inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, antihipertensivos, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, factores pro o antiangiogénicos, factores pro o antisecretores, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, oftalmológicos, prostaglandinas, antidepresivos, sustancias antipsicóticas, antieméticos, factores de crecimiento, inhibidores de la bomba de protones, hormonas, vitaminas, sistemas de administración de genes y agentes de imagen.

Los ejemplos de biomoléculas incluyen, entre otros, factores de crecimiento o ligandos tales como factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), factor de crecimiento de fibroblastos ácido, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de insulina I y II (IGF-I y II), factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, proteínas morfogenéticas óseas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de unión a heparina, factor de crecimiento hematopoyético y factor de crecimiento peptídico. También se pueden combinar componentes de la matriz extracelular, por ejemplo, colágeno, fibronectina, laminina, elastina, etc., con el sustrato, las protrusiones y/o el pegamento adhesivo para manipular el reclutamiento celular, la migración y el metabolismo, y la degradación y las propiedades mecánicas del material. En algunas realizaciones, los proteoglicanos y glicosaminoglicanos se unen covalentemente o no covalentemente al sustrato, las protrusiones y el pegamento adhesivo.

E. Células

En algunas realizaciones, el artículo o una parte de él se siembra con células o contiene células. Los tipos de células a modo de ejemplo incluyen, entre otros, kerotinocitos, fibroblastos, células ligamentosas, células endoteliales, células pulmonares, células epiteliales, células del músculo liso, células del músculo cardíaco, células del músculo esquelético, células de los islotes, células nerviosas, hepatocitos, células renales, células de la vejiga, células uroteliales, células madre o progenitoras, neurobalstoma, condrocitos, células de la piel y células formadoras de hueso.

III. Métodos de preparación

Los artículos adhesivos descritos en el presente documento pueden prepararse con varias técnicas. Las técnicas a modo de ejemplo incluyen litografía de contacto, nanodibujo, fotolitografía seguida de grabado o nanomoldeo, y nanofundición utilizando nanotubos de carbono de paredes múltiples alineados verticalmente. Ver, por ejemplo, Geim A K, Dubonos S V, Grigorieva I V, Novoselov K S, Zhukov A A, Shapoval S Y. Microfabricated adhesive mimicking gecko foot-hair. Nat Mater 2003; 2(7):461-3; eong H E, Lee S H, Kim P, Suh K Y. Stretched Polymer Nanohairs by Nanodrawing. Nano Letters 2006; 6(7): 1508-1513; y Yurdumakan B, Raravikar N R, Ajayan P M, Dhinojwala A. Synthetic gecko foot-hairs from multiwalled carbon nanotubes. Chem. Commun. (Camb) 2005(30):3799-801. En diversas realizaciones, los métodos de fabricación evitan altas temperaturas y/o modificaciones químicas agresivas.

En algunas realizaciones, se prepara una plantilla utilizando, por ejemplo, una combinación de fotolitografía seguida de grabado iónico reactivo (RIE). La plantilla incluye una pluralidad de cavidades de molde que tienen la(s) forma(s), diseño(s) y dimensiones de las protrusiones, o formas que dan lugar a las protrusiones. En otras realizaciones, un molde con protrusiones se transfiere a un segundo molde, generando las cavidades equivalentes (por ejemplo, este proceso se puede realizar mediante litografía suave). El material del sustrato se deposita en este segundo molde. El material o materiales para las protrusiones y/o el sustrato se rellenan en cavidades y se colocan en la plantilla. En algunas realizaciones, no se usan altos vacíos para llenar las cavidades, pero en otras realizaciones, se usan vacíos y/o variaciones de temperatura para llenar las cavidades. El material o materiales para las protrusiones y el sustrato se curan, por ejemplo, usando radiación térmica ultravioleta en minutos a temperatura ambiente. En otras realizaciones, el material o material es para las protrusiones se funde a altas temperaturas para llenar las cavidades en la plantilla, seguido de enfriamiento para alcanzar el estado sólido. El material curado se separa a continuación de la plantilla para proporcionar un artículo adhesivo sin recubrir.

Para fabricar estructuras complejas, la plantilla puede tener una fotoprotección modelada en la parte superior para formar cavidades de molde más grandes. Se pueden modelar múltiples capas de fotoprotecciones usando protecciones roscadas y laminadas para estructuras más grandes. Para liberar las estructuras, las fotoprotecciones pueden disolverse en un disolvente.

El pegamento adhesivo se puede aplicar a las microprotrusiones y/o al sustrato utilizando técnicas conocidas en la materia. Los métodos de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento por rotación, fundición con solvente, deposición de Langmuir-Blodgett y deposición química de vapor (CVD).

En realizaciones en las que el artículo contiene uno o más agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico y/o células, se pueden incorporar de manera similar al pegamento adhesivo. Ciertos materiales, por ejemplo, agentes y/o células, también pueden mezclarse íntimamente con los materiales utilizados para formar el sustrato y/o las protrusiones.

En algunas realizaciones, los moldes para formar la microtopografía se prepararon usando fotolitografía. Por ejemplo, un sustrato, tal como una oblea de silicio con una capa de óxido que tiene un espesor deseado (por ejemplo, 2 micrómetros) se horneó para deshidratar la superficie y se revistió por rotación con un material para promover la adhesión de la protección. Los materiales adecuados para promover la adhesión de la protección incluyen, pero no se limitan a, hexametildisilazano (HMDS). El sustrato recubierto se puede hornear para producir una película de protección del espesor deseado. La exposición de la protección se puede hacer usando técnicas/aparatos conocidos en la técnica, tales como un alineador de contacto Karl Suss MA-6. La dosis de exposición y el tiempo de revelado pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia. La oblea de silicio micro-modelada PR puede tratarse con un plasma de oxígeno.

Los micromoldelados se pueden transferir desde la fotoprotección a la capa de óxido subyacente mediante técnicas conocidas en la materia, como el grabado iónico reactivo, para generar el micromolde final. Por ejemplo, se usó un grabador de iones reactivos multiplex (Surface Technology Systems) para grabar una capa de óxido en CHF_3/CF_4 a caudales de gas de 14,4 y 1,6, respectivamente, a una presión de 20 mTorr y un nivel de potencia de RF de 200 W, dando como resultado una velocidad de grabado de óxido de aproximadamente 3 nm/segundo. Después del ataque químico, la capa PR se eliminó sumergiendo el sustrato en acetona y SVC-12 (Microchem) durante 30 minutos cada uno, y el separador EKC-270 durante hasta 3 h. El sustrato se lavó a continuación con agua DI a fondo durante 10 minutos y se secó por rotación.

El diseño del artículo se puede hacer usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, para modelar películas, parches, etc., se puede preparar un molde negativo usando un material apropiado, tal como resina de poliuretano acrilatado (PUA) a través de litografía suave usando el molde de silicio positivo, seguido de tratamiento de superficie con un material apropiado, tal como (tridecafluoro-1, 1, 2,2-tetrahidrooctil) triclorosilano (TTT, Gelest).

En algunas realizaciones, el prepolímero de PDMS se vertió sobre el molde de PUA, se desgasificó al vacío y se curó durante la noche a 60 °C. Para la micromodelación de PCL, los moldes de PDMS negativos se fabricaron directamente a partir de los moldes de silicio, seguido de un tratamiento de superficie con TTT. Para las

realizaciones, las películas que contenían policaprolactona (PCL), PCL (por ejemplo, Mw = 43.000-50.000 g/mol, Polysciences) se fundieron a 130 °C en la parte superior de los moldes negativos de PDMS seguido de compresión contra una placa de Teflón para asegurar la transferencia del patrón. Las películas de PCL se retiraron cuidadosamente después del enfriamiento. La eficacia de la transferencia de los patrones se evaluó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, FEI/Phillips XL30 FEG-ESEM).

En algunas realizaciones, el pegamento adhesivo se puede aplicar mediante recubrimiento por rotación sobre la superficie modelada. El espesor del recubrimiento de CA se puede determinar mediante el análisis de imágenes de SEM obtenidas de secciones transversales de superficies modeladas recubiertas y no recubiertas (n = 4 sustratos diferentes por condición experimental). Las diferencias de altura entre los patrones no recubiertos y recubiertos por rotación con CA pueden usarse para determinar el espesor de la capa de pegamento de CA.

IV. Métodos de uso

Los artículos adhesivos descritos en este documento pueden usarse en cualquier aplicación donde se requiera o desee adhesividad. La superficie o superficies a las que se aplican los artículos pueden estar secas o húmedas (por ejemplo, en un entorno acuoso, tal como tejido biológico). Los artículos adhesivos descritos en el presente documento pueden usarse dentro del cuerpo o sobre el cuerpo (por ejemplo, sobre la piel). Los artículos descritos en este documento se pueden usar en varias aplicaciones, que incluyen, entre otras, el cierre o sellado de la herida o el sitio quirúrgico, la fijación del tejido (por ejemplo, además de o como reemplazo para suturas y grapas), vehículos de suministro de agentes bioactivos (por ejemplo, suministro de antibióticos, medicamentos, etc.), selladores impermeables para anastomosis de órganos huecos, dispositivos médicos para la fijación, adhesión de la piel, barrera fisicoquímica para prevenir la infección del tejido, soporte físico para el refuerzo del tejido, injertos de malla para tratar hernias, úlceras y quemaduras, vendajes para heridas hemostáticas, parches para úlceras diabéticas, implantes abdominales para prevenir adherencias, adhesivo biodegradable, sensores in vivo e in vitro, catéteres, pegamento quirúrgico, parches/pegamentos cardíacos, parches/pegamentos para conductos biliares, stents intestinales, recubrimientos para metales, aplicaciones de microfabricación. Los artículos adhesivos pueden adaptarse o recuperarse de diversas deformaciones mecánicas mientras permanecen fuertemente unidos al tejido subyacente.

En algunas realizaciones, los artículos descritos en este documento se usan en aplicaciones médicas (por ejemplo, como dispositivos médicos). Más específicamente, los artículos adhesivos pueden usarse para unir tejidos (por ejemplo, uno o más tejidos in vivo). El sellado conforme del tejido dañado puede ser un desafío debido al requisito de una buena adhesión de la superficie, así como a la resistencia al corte durante la carga de tensión. Por ejemplo, las punciones pulmonares, los vasos sanguíneos perforados y la anastomosis del intestino pueden ser heridas difíciles de sellar. Los artículos adhesivos descritos en el presente documento pueden diseñarse para que coincidan con las propiedades mecánicas del tejido para proporcionar un cierre y sellado de heridas conformes. Dichos artículos adhesivos pueden ser particularmente útiles en aplicaciones donde hay un movimiento considerable de tejido. Como los artículos adhesivos descritos en el presente documento se aplican al tejido, el tejido puede ajustarse a las superficies de las protrusiones y/o el sustrato, aumentando así el área de contacto y la adhesión entre el artículo adhesivo y el tejido. En algunas realizaciones, las protrusiones penetran en el tejido para anclar el artículo adhesivo al tejido. Pero independientemente de si las protrusiones realmente penetran en el tejido o no, las protrusiones, el sustrato y el tejido interactúan mecánicamente y se enganchan para proporcionar un enclavamiento mecánico que resiste el corte y la tracción entre el artículo adhesivo y el tejido.

Como ejemplo adicional, los artículos adhesivos descritos en este documento pueden usarse como cinta quirúrgica. Se puede usar una cinta quirúrgica biocompatible y biodegradable, por ejemplo, para detener el sangrado durante la cirugía, pero no es necesario retirarla antes de que el cirujano suture la herida para cerrarla. La cinta puede biodegradarse con el tiempo.

En algunas realizaciones, el artículo adhesivo puede fabricarse en un stent biodegradable. El stent puede aumentar el diámetro de un vaso sanguíneo para aumentar el flujo a través del vaso, pero como el stent es biodegradable, el vaso sanguíneo puede aumentar de diámetro con un riesgo reducido de trombosis o riesgo reducido de cubrir el stent con tejido cicatricial, lo que puede volver a estrechar el vaso sanguíneo. El tiempo que un stent permanece en su lugar y conserva su forma antes de que la degradación puede variar de un paciente a otro y depende en parte de la cantidad de bloqueo y la edad del paciente (por ejemplo, los pacientes mayores pueden necesitar más tiempo para sanar). En ciertas realizaciones, los artículos adhesivos pueden cubrir una superficie externa de un stent (con protrusiones que se extienden hacia afuera) para ayudar a adherir el stent a la pared del vaso de manera que dañe menos el tejido que un stent descubierto. De manera similar, el artículo adhesivo puede cubrir la superficie de los dispositivos que están en contacto con el tejido para proporcionar una interfaz adecuada que pueda ser adhesiva al tejido.

Otras aplicaciones incluyen, entre otras, la prevención de fugas de aire después de una resección pulmonar; para reducir el tiempo de los procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, las suturas pueden requerir alinear el tejido con cada puntada, pero una cinta adhesiva puede alinear el tejido una vez); para sellar la duramadre; para facilitar los procedimientos laparoscópicos (por ejemplo, puede ser difícil atar nudos en espacios pequeños, pero se puede

enrollar una cinta y colocarla a través de una aguja o trocar de gran diámetro y desplegarla en el sitio quirúrgico); como adhesivo degradable para la piel (por ejemplo, que puede liberar agentes a medida que se degrada); como matriz de hernia para prevenir o reducir la necesidad de grapas o tachuelas; para prevenir la pérdida de sangre; para manipular órganos o tejidos durante los procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, para apartar el hígado y mantenerlo en su lugar); para asegurar los trasplantes de córnea en su lugar; para parchear un corazón para administrar medicamentos y/o reducir el crecimiento del corazón después de un infarto de miocardio; para unir otro material a un tejido (por ejemplo, para mejorar el injerto de tejido injertado, o para unir un dispositivo o andamio de suministro de fármacos u otra construcción a un tejido u órgano); para aumentar suturas o grapas; para distribuir fuerzas a través del tejido; para evitar fugas; como una membrana barrera en la piel para evitar la evaporación del agua de la piel quemada; como parche para la administración de medicamentos anticicatricial; para conectar dispositivos (por ejemplo, dispositivos de suministro de fármacos, sensores) al tejido; para conectar dispositivos (por ejemplo, un dispositivo de administración de medicamentos) a la membrana mucosa (por ejemplo, boca, intestino, ano, fosas nasales, vagina, etc.); para prevenir la adhesión del tejido cerebral al cráneo después de la cirugía cerebral o la implantación de dispositivos; como barreras adhesivas (como se aplica a las aplicaciones quirúrgicas) contra la adhesión de tejidos y/o contra la adhesión de tejidos y dispositivos; para prevenir la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos; como una cinta para asegurar dispositivos dentro de una cavidad bucal, tal como para sostener dentaduras postizas y aparatos bucales; como una cinta para anclar el tejido blando al hueso; para evitar la adhesión peritoneal (por ejemplo, donde un lado es adhesivo y el otro no), y/o para sellar o tratar el agujero patente.

Los artículos adhesivos descritos en el presente documento también se pueden usar para recubrir herramientas, como instrumentos quirúrgicos (por ejemplo, fórceps, retractores) o para mejorar la capacidad de las herramientas para manipular (por ejemplo, agarre) objetos (por ejemplo, tejido). Los artículos adhesivos descritos en el presente documento también se pueden usar en aplicaciones industriales donde es útil tener un adhesivo degradable que sea biocompatible (por ejemplo, para reducir la toxicidad potencial de los productos de degradación, como aplicaciones marinas (por ejemplo, uso bajo el agua, adhesión a la superficie de embarcaciones, etc.). Otras aplicaciones incluyen la colocación de ropa en la piel, por ejemplo, sujetadores sin tirantes, la fijación de productos electrónicos a sustratos, como tejidos (por ejemplo, piel) o ropa.

En realizaciones en las que el artículo adhesivo es un agente terapéutico, profiláctico y/o diagnóstico, el agente puede administrarse localmente donde se coloca el artículo adhesivo. Debido a que el artículo adhesivo generalmente es elástico, puede ajustarse al sitio de aplicación y moverse con el paciente a medida que se mueve.

A. Fuerza adhesiva

Los artículos descritos en este documento exhiben fuerzas adhesivas de desprendimiento a 90° adecuadas para aplicaciones clínicas. En algunas realizaciones, la fuerza adhesiva de desprendimiento a 90° es al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, o 4,0 N/cm^2 o superior. Los datos muestran que la combinación de la forma de la microfibra, las dimensiones y el espesor del recubrimiento del pegamento adhesivo permite maximizar la fuerza adhesiva, especialmente en tejidos húmedos, al tiempo que minimiza la toxicidad y la reactividad tisular del pegamento adhesivo.

Por ejemplo, se prepararon cuatro topografías diferentes como se muestra en la Figura 1A: (1) conos que tienen un diámetro base de 4,4 micrómetros, una altura de 20,0 micrómetros y una inclinación de 19,0 micrómetros; (2) conos que tienen un diámetro de base de 2,9 micrómetros, una altura de 20,3 micrómetros y una inclinación de 10,0 micrómetros; (3) conos que tienen un diámetro base de 2,6 micrómetros, una altura de 7,1 micrómetros y una inclinación de 5,0 micrómetros; y (4) conos que tienen un diámetro de base de 4,9 micrómetros, una altura de 19,0 micrómetros y una inclinación de 9,5 micrómetros. El pegamento adhesivo se recubrió por rotación sobre las superficies modeladas.

Los parches con topografía 4 tuvieron las mayores fuerzas de adhesión. Aunque el área de superficie total de la topografía 4 era similar a la topografía 3 antes del recubrimiento por rotación, los valores de adhesión de las dos topografías fueron significativamente diferentes; el micropatrón de la topografía 3 se ocluyó fácilmente en la capa de hilado porque la altura de la característica de la topografía 3 era más baja que la de la topografía 4. El recubrimiento de CA de los pilares con la relación de aspecto más alta (topografía 2) provocó el colapso del patrón sin mejora de la adherencia. El aumento de la densidad de características de tamaño similar mejoró significativamente la adhesión (ver topografía 1 frente a topografía 4). La densidad de los pilares en la superficie y, por lo tanto, el aumento en el área de contacto, tuvieron un efecto importante en la mejora de la adhesión. Las superficies modeladas fueron capaces de retener más pegamento adhesivo que el plano después del procedimiento de recubrimiento por rotación ($p < 0,05$). Sin embargo, dado el aumento en el área de contacto, la cantidad de pegamento adhesivo en las muestras modeladas por unidad de área fue ~0,78 veces mayor que la del sustrato plano. En otras palabras, la capa de pegamento adhesivo era más delgada en la superficie modelada en comparación con la superficie plana.

Las pruebas de adhesión de desprendimiento in vitro contra el tejido del intestino húmedo confirmaron la eficacia de la topografía para mejorar la fuerza de adhesión de recubrimientos adhesivos delgados al comparar con un sustrato plano. La fuerza de adhesión del pegamento adhesivo recubierto por rotación sobre una superficie modelada fue similar a la obtenida para PCL plano o modelado recubierto con 5 µl de pegamento adhesivo. El rendimiento

mejorado de las muestras modeladas aún era visible aunque las muestras se sumergieran en PBS durante 1 hora. Es importante destacar que este enfoque parece universal cuando se usan materiales con diferentes propiedades mecánicas (es decir, rigidez), como se ha demostrado usando PCL rígido y PDMS elástico.

La reacción inflamatoria a las muestras modeladas recubiertas por rotación fue similar a la del material no recubierto modelado en el mesenterio temprano de 1 semana. A las 3 semanas después de la implantación, la reacción inflamatoria al material recubierto por rotación aumentó ligeramente, como demuestra la mayor incidencia de vascularización y la aparición de células gigantes, mientras que la inflamación al material no recubierto se estabilizó. La necrosis celular se pudo observar a la semana en ambas condiciones donde se aplicó pegamento adhesivo (recubrimiento por rotación o 5 µl); sin embargo, después de 3 semanas, solo la condición en la que se aplicaron 5 µl de CA aún indujo necrosis. La necrosis celular inicial puede justificarse por la reactividad del pegamento adhesivo hacia la superficie del tejido, mientras que la respuesta a largo plazo puede justificarse por la liberación de productos tóxicos. La implantación de muestras recubiertas con 5 µl de pegamento adhesivo también dio como resultado una respuesta inflamatoria más severa y una cápsula fibrótica más gruesa, en comparación con las muestras modeladas sin recubrimiento y mediante recubrimiento por rotación en ambos puntos de tiempo, mientras que no se observaron diferencias estadísticas en el grado inflamatorio o el espesor de la cápsula fibrótica entre muestras modeladas sin recubrimiento y con recubrimiento por rotación.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de superficies recubiertas modeladas

Fabricación de micromoldes de silicio

Las obleas de silicio con una capa de óxido se hornearon a 110 °C para deshidratar su superficie y se revistieron por rotación con hexametildisilazano a 5000 rpm durante 10 segundos para promover la adhesión de protector. El fotoprotector (Shipley 1805) se revistió a continuación por rotación (EVG101) sobre las obleas a 3500 rpm durante 20 segundos. La oblea se horneó en una placa caliente a 115 °C durante 1 minuto para dar un espesor de película protectora de aproximadamente 500 nm. La exposición de la protección se realizó con un alineador de contacto Karl Suss MA-6 con una dosis de exposición de 96 mJ/cm^2, y el protector se reveló durante 45 segundos en el revelador Shipley MF-319 seguido de un enjuague de 3 minutos en agua desionizada (DI) y secado por centrifugación. La oblea grabada obtenida tenía una configuración positiva.

Micromodelación y caracterización de películas de polidimetilsiloxano (PDMS) y policaprolactona (PCL)

Para el modelado de polidimetilsiloxano (PDMS), se preparó inicialmente un molde negativo con resina de poliuretano acrilatado (PUA) mediante litografía suave utilizando el molde de silicio positivo, seguido de tratamiento superficial con (tridecafluoro-1,1,2,2-tetrahidrooctil) triclorosilano (TTT, Gelest). El prepolímero de PDMS se vertió en el molde de PUA, se desgasificó al vacío y se curó durante la noche a 60 °C.

Para el micromoldelado de policaprolactona (PCL), los moldes negativos de PDMS se fabricaron directamente a partir de los moldes de silicio, seguido de un tratamiento superficial con TTT. Las películas de PCL (Mw = 43.000-50.000 g/mol, Polysciences) se fundieron a 130 °C sobre moldes negativos de PDMS seguido de compresión contra una placa de teflón para asegurar la transferencia del patrón. Después de enfriar, las películas de PCL se retiraron cuidadosamente. La eficiencia de la transferencia de patrones se evaluó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, FELPhillips XL30 FEG-ESEM).

Procedimiento de recubrimiento por rotación con CA de películas de PDMS y PCL

Se recubrieron por rotación 15 µl de CA (Dermabond®, Medstarsutures) a 3000 RPM en PDMS y PCL con superficies planas y modeladas. El espesor del recubrimiento de CA se determinó a través del análisis de imágenes de SEM obtenidas de superficies modeladas con y sin recubrimiento.

Prueba de adhesión por desprendimiento

Las pruebas de adhesión por desprendimiento se realizaron utilizando un probador universal ADMET eXpert 7601, equipado con una celda de carga de 50 N. Las condiciones experimentales incluyeron: (1) superficies micromodeladas recubiertas por rotación con CA a 3000 RPM, (2) superficies planas recubiertas por rotación con CA a 3000 RPM, (3) superficie plana con 5 µl de CA, o (4) superficie modelada con 5 µl de CA (n = 3 por condición para sustratos PDMS, n = 6 por condición para sustratos PCL). Se aplicaron 5 µl de pegamento a sustratos no recubiertos por rotación (ya que cantidades adicionales de pegamento se desplazaron fácilmente después de la aplicación al tejido). Para asegurar un recubrimiento uniforme en la superficie de los parches recubiertos por rotación, se aplicaron 15 µl de pegamento. Inmediatamente después del recubrimiento con CA, las muestras se unieron al lado seroso húmedo de tejido de intestino porcino, previamente inmovilizado en un trozo metálico plano. Las muestras se curaron durante 5 minutos mediante exposición al aire o durante 1 hora sumergidas en solución salina tamponada con fosfato, seguido de desprendimiento a 8 mm/min. La fuerza de adhesión se registró como la fuerza máxima

observada durante la prueba de desprendimiento. El área de contacto entre el tejido y el adhesivo era circular con un diámetro de 6 mm.

Caracterización de superficies de PCL recubiertas con CA

Análisis del ángulo de contacto

La propagación de CA en PCL plana y micromodelada se evaluó mediante la medición avanzada de los ángulos de contacto y se comparó con agua ultrapura (n = 4 por condición).

Mapeo químico de la capa de pegamento de CA

Se aplicó espectroscopía de rayos X con dispersión de energía (EDX) para visualizar cómo el CA cubre la superficie micromodelada. El pegamento de CA se mezcló con nanopartículas de óxido de hierro (IO, 10 nm, Oceananotech) funcionalizadas con ácido oleico para una dispersión uniforme, seguido de un recubrimiento por rotación a 3000 RPM durante 3 minutos sobre una superficie de PCL modelada. La encapsulación de IO no interfiere con el espesor de la capa de pegamento, como se confirma mediante el análisis de SEM. Los datos se recogieron a 25 kV usando un detector de rayos X acoplado con FEI/Phillips XL30 FEG-ESEM. La señal de hierro se puede detectar y mapear fácilmente a través de EDX.

Cuantificación de CA

La cuantificación de CA en muestras planas frente a modeladas después del recubrimiento por rotación se realizó mediante espectroscopía de emisión atómica de plasma acoplado por inducción (ICP-AES, ACTIVA-S Horiba Jobin Yvon). Los parches modelados o planos recubiertos por rotación con pegamento de CA-IO, o pegamento de CA-IO solo se solubilizaron en acetona. Las partículas de IO se aislaron de los materiales orgánicos mediante centrifugaciones secuenciales y se resuspendieron en cloroformo. Después de la evaporación del cloroformo, las nanopartículas de IO se digirieron en agua regia, que a continuación se evaporó, y se resuspendieron en ácido nítrico acuoso al 2 %. La cantidad relativa de hierro por muestra fue evaluada y correlacionada con la cantidad de CA por muestra (n = 5 por condición).

Estudios de biocompatibilidad subcutánea (s.c.) in vivo de PCL micromodelada

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC) del Hospital General de Massachusetts y se realizaron de acuerdo con las Directrices de los NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

El perfil de biocompatibilidad se evaluó para PCL modelada, PCL modelada recubierta por rotación con CA, PCL modelada cubierta con 15 µl de CA (n = 3 por formulación y punto de tiempo). Los discos PCL, con un diámetro de 7 mm, fueron desinfectados por exposición a rayos UV durante la noche. Se usaron ratas Lewis adultas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) en este estudio. Se realizaron seis incisiones s.c. en la línea media de 1,5 cm de longitud en la espalda de cada animal anestesiado. El procedimiento de recubrimiento con parches se realizó en la sala de operaciones y las muestras se implantaron de forma inmediata y aleatoria en los bolsillos s.c. Los animales se sacrificaron a los 7 y 21 días, y se recogieron los implantes y el tejido circundante. Se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina (H&E) y anti-CD68 para caracterizar la respuesta inflamatoria.

Estudios funcionales in vivo

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC) del Hospital General de Massachusetts y se realizaron de acuerdo con las Directrices de los NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se evaluó el uso de parches de PCL recubiertos por rotación con CA planos y modelados para cerrar los defectos que requieren reparación quirúrgica en perforaciones de colon y estómago utilizando un modelo de rata. Se utilizaron ratas Lewis hembras adultas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). Todos los parches de PCL probados fueron desinfectados por exposición a luz UV durante la noche. Para ambos modelos, se creó un defecto utilizando un perforador de biopsia dérmica de 3 mm de diámetro. El sangrado se controló mediante compresión y electro-cauterización. Para la reparación del colon, se revistieron parches planos o modelados de 7-8 mm de diámetro con una capa delgada de CA y se aplicaron inmediatamente al defecto. El grado de unión fue evaluado cualitativamente por un cirujano ciego (n = 8 para muestras planas, n = 11 para muestras modeladas).

Los animales cuyo defecto de colon se cerró con un parche modelado recubierto por rotación sobrevivieron durante 7 días (n = 6). Se usó la tinción H&E para evaluar la respuesta del tejido al parche modelado recubierto por rotación. Para la reparación del estómago, los grupos experimentales incluyeron: (1) parche de PCL recubierto por rotación modelado de 7 mm de diámetro, (2) parche de Graham o (3) animales de operación simulada donde el defecto no se cerró. El cierre del defecto usando el parche de Graham consiste en suturar el mesenterio sobre el defecto. Se usó una sutura en este procedimiento. Los animales se sacrificaron el día 7 (n = 3 para el parche recubierto por rotación

modelado, n = 1 para el parche de Graham) y el día 14 (n = 3 para el parche recubierto por rotación modelado, n = 2 para el parche de Graham, n = 2 para los animales simulados) después del procedimiento inicial. El grado de adherencias abdominales para cada condición se evaluó y se clasificó de 0 (sin adherencias) a 10 (adherencias extensas que cubren toda la cavidad abdominal). La tinción H&E se usó para evaluar la respuesta del tejido a las diferentes técnicas de cierre.

Los datos estadísticos se expresan como medias ± desviación típica. Se utilizó ANOVA unidireccional con Tukey post hoc para examinar la diferencia estadística en los experimentos centrados en: (1) determinar el efecto de la topografía y la cantidad de CA en la fuerza adhesiva de los materiales de parche de PDMS y PCL, (2) evaluar la biocompatibilidad s.c. de parches de PCL no recubiertos y recubiertos, y (3) determinar el grado de adhesión abdominal después del cierre del defecto estomacal utilizando diferentes técnicas. La prueba t sin aparear se usó para comparar la cantidad de pegamento de CA retenido en superficies de PCL planas o modeladas después del recubrimiento por rotación. Se asumió que los datos eran significativos cuando se obtuvo un valor de p de 0,05 o menos.

Resultados

Se prepararon diferentes topografías a escala de micrómetros mediante grabado químico de una oblea de silicio, que a continuación se usó para modelar diferentes materiales como PDMS (Figura 1A). Esta escala de tamaño se seleccionó para permitir el recubrimiento de una capa de CA a escala de micrómetros sin comprometer la presencia de la topografía de la superficie. Los diseños de las matrices de pilares se seleccionaron para evaluar el efecto del área de contacto superficial sobre el protector de adhesión de películas delgadas de CA (Figura 1B), con un aumento máximo de 2,6 veces para la topografía. Las correlaciones geométricas entre las diferentes topografías también permiten comparar el efecto de la relación de aspecto del pilar y el diámetro de la base (topografía 2 frente a 4), la distancia de inclinación (topografía 1 frente a 4) y la escala general del patrón (topografía 3) sobre la fuerza de adhesión.

Se realizó una selección inicial para determinar el efecto de las matrices de pilares en la mejora de la adhesión usando PDMS elástico como material de sustrato. El PDMS es un material modelo ampliamente utilizado para probar el efecto de la topografía en la adhesión, ya que puede ser modelado de manera fácil y reproducible y tiene buenas propiedades elásticas. Las mediciones de la adhesión de desprendimiento in vitro se realizaron para superficies recubiertas 5 minutos después de la aplicación del parche en el tejido intestinal húmedo. Este tiempo de curado se seleccionó considerando el tiempo promedio empleado durante la aplicación quirúrgica regular. El método de recubrimiento por rotación empleado (Figura 1C) permitió obtener una capa uniforme de pegamento de CA en las superficies modeladas (Figura 1D). Se observó un aumento significativo en la fuerza de adhesión para la topografía 4 ($p < 0,05$), mientras que solo se observó un aumento menor o nulo para otras topografías (Figura 1E). Curiosamente, la topografía 4 presenta un área de superficie total similar a la topografía 3, pero los valores de adhesión observados fueron diferentes, lo que enfatiza la importancia de la altura del pilar para mejorar la adhesión. Una altura de pilar más pequeña (topografía 3) da como resultado una cobertura de patrón casi completa con CA y valores de adhesión similares a la superficie plana. Sin embargo, para los pilares de relación de aspecto más altos probados (topografía 2), el recubrimiento de CA causó el colapso del patrón sin mejorar la adhesión. Para el mismo tamaño de pilar (topografía 1 vs topografía 4), la densidad de los pilares en la superficie y, por lo tanto, el aumento en el área de contacto, tuvieron un efecto importante en la mejora de la adhesión.

Teniendo en cuenta los resultados de la selección, se seleccionó la topografía 4 para estudios adicionales. Para permitir su traslación a aplicaciones médicas, se usó un material biodegradable y biocompatible, la policaprolactona (PCL) como material del parche. La PCL está aprobada por la FDA para aplicación interna (por ejemplo, suturas biodegradables) y diferentes estudios han demostrado su perfil de biocompatibilidad favorable en aplicaciones de sutura de heridas. Dado su baja temperatura de fusión (~60 °C), la PCL se puede modelar fácilmente mediante modelado en caliente sin requerir el uso de disolventes orgánicos y con alta reproducibilidad en grandes superficies.

Los patrones obtenidos a través de este método, tenían una altura aproximada de 13,2 ± 1,0 µm y un diámetro base de 5,15 ± 0,4 µm. Superficies de PCL modeladas uniformemente recubiertas con CA (Figura 1F). A partir de las mediciones de SEM, el espesor del recubrimiento en la base fue de aproximadamente 2,6 ± 1,4 µm.

Las pruebas de adhesión de desprendimiento in vitro contra el tejido del intestino húmedo confirmaron la eficacia de la topografía para mejorar la fuerza de adhesión de recubrimientos delgados de CA cuando se compara con un sustrato plano (Figura 1G). La fuerza de adhesión del CA recubierto por rotación sobre una superficie modelada fue similar a la obtenida para PCL plano o modelado recubierto con 5 µl de CA. La mejora en el rendimiento de las muestras modeladas todavía era visible incluso si las muestras se sumergían en PBS durante 1 hora (Figura 2). Es importante destacar que este enfoque parece universal cuando se usan materiales con diferentes propiedades mecánicas (es decir, rigidez), como hemos demostrado en el presente documento usando PCL rígido y PDMS elástico.

La naturaleza hidrófoba de la PCL se mejora aún más en presencia de patrones de superficie, lo que resulta en un aumento del ángulo de contacto con el agua de 96 ± 4° (superficie plana) a 128 ± 6° (superficie modelada). Dada la

naturaleza hidrófoba del CA, su ángulo de contacto se reduce cuando se mide sobre una superficie de PCL modelada (12 ± 4°), en comparación con una plana (28 ± 7°) (Figura 2A). Esto se traduce en una mejor propagación del CA en las superficies modeladas frente a las planas.

Se empleó mapeo químico para evaluar cómo el CA cubre las estructuras de los pilares después del recubrimiento por rotación. Dada la composición química similar entre el CA y la PCL, se utilizó un método indirecto, basado en la detección de IO encapsulado dentro del CA. La presencia de IO en el CA no interfiere con el proceso de recubrimiento por rotación y con el espesor de la capa de pegamento final (Figuras 1G y 3B). El análisis EDX confirmó que el pegamento de CA cubre la longitud completa del patrón y, por lo tanto, el área recubierta con CA es equivalente al área de superficie total del parche modelado. Sin embargo, a partir de las imágenes de SEM, parece haber más acumulación de pegamento en la base de los patrones (Fig. 1G).

La cantidad relativa de pegamento de CA para la superficie modelada recubierta por rotación, la superficie plana o 5 µl de pegamento se cuantificó a través de ICP-AES basándose en la señal de hierro detectada para IO encapsulado en pegamento de CA. El proceso de recubrimiento por rotación puede reducir la cantidad de CA en 13 ± 2 veces en un sustrato plano en comparación con 5 µl de pegamento aplicado sin recubrimiento por rotación (Figura 3C). La superficie modelada pudo retener más CA que la plana después del procedimiento de recubrimiento por rotación ($p < 0,05$). Sin embargo, dado el aumento en el área de contacto, la cantidad de CA en las muestras modeladas por unidad de área fue ~0,78 veces mayor que la del sustrato plano. En otras palabras, la capa de CA era más delgada en la superficie modelada en comparación con la superficie plana.

Para determinar cómo interactúa el tejido con la topografía de la superficie, se evaluaron las imágenes de SEM de PDMS modelado recubierto por rotación con CA después de la prueba de tracción del tejido intestinal. Estos revelaron un entrelazamiento de tejido con la topografía de la superficie (Figura 3D). Estos datos sugieren que el enclavamiento mecánico y el aumento en el área de contacto pueden mediar en la mejora del rendimiento de las superficies modeladas. Esto se ve respaldado por los similares órdenes de magnitud en el aumento del área de superficie (~2,3 veces, para el material del parche de PCL) y el aumento de la fuerza de adhesión (~2,6 veces, Fig. 1H), cuando se comparan muestras recubiertas con un patrón y con un recubrimiento plano.

Para evaluar cómo afecta la cantidad de pegamento de CA en la interfaz con el tejido a la respuesta del tejido, se realizaron experimentos de biocompatibilidad in vivo. Se utilizaron tinciones H&E y anti-CD 68 para evaluar la respuesta tisular a las 1 y 3 semanas después de la implantación subcutánea. La reacción inflamatoria a las muestras modeladas recubiertas por rotación fue similar a la del material no recubierto modelado en el mesenterio temprano de 1 semana. A las 3 semanas después de la implantación, la reacción inflamatoria al material recubierto por rotación aumentó ligeramente, como demuestra la mayor incidencia de vascularización y la aparición de células gigantes, mientras que la inflamación al material no recubierto se estabilizó. La necrosis celular se pudo observar a 1 semana para ambas condiciones donde se aplicó CA (recubierto por rotación o 5 µl); sin embargo, después de 3 semanas, solo la condición en la que se aplicaron 5 µl de CA aún indujo necrosis. La necrosis celular inicial puede justificarse por la reactividad del CA hacia la superficie del tejido, mientras que la respuesta a largo plazo puede justificarse por la liberación de productos tóxicos. La implantación de muestras recubiertas con 5 µl de CA también dio lugar a una respuesta inflamatoria más grave y una cápsula fibrótica más gruesa, en comparación con las muestras no recubiertas y recubiertas por rotación en ambos puntos de tiempo, mientras que no se observaron diferencias estadísticas en el grado inflamatorio o el espesor de la cápsula fibrótica entre muestras no recubiertas y recubiertas por rotación (Figura 4A). La histotoxicidad del CA dependía en gran medida de la cantidad de pegamento aplicado a la interfaz del tejido. Al recubrir por rotación, el pegamento redujo la cantidad de pegamento y sus productos tóxicos liberados durante la degradación, mientras que el aumento del área de superficie de la interfaz a través de la microtopografía maximiza la adhesión del tejido.

La capacidad de las muestras recubiertas por rotación para promover el cierre funcional de los defectos del tejido interno se evaluó utilizando modelos de rata con punción de colon o estómago. Un cirujano ciego clasificó el grado inicial de adhesión de los parches recubiertos por rotación planos o modelados a la superficie del colon inmediatamente después de la aplicación al tejido. El parche adhesivo se aplicó sobre la parte superior del defecto y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de adhesión, lo que confirma un mejor rendimiento de las muestras recubiertas por rotación modeladas sobre las planas (Figura 4B). Tras el acoplamiento exitoso, todos los parches resistieron los movimientos peristálticos y permanecieron cubriendo el defecto durante los 7 días del estudio. No se observó una respuesta inflamatoria importante alrededor del defecto, lo que confirma el perfil de biocompatibilidad favorable cuando se utilizó una cantidad reducida de CA.

Los parches modelados mediante recubrimiento por rotación también podrían adherirse a la superficie del estómago cubriendo un defecto de punción con un diámetro de 3 mm y permanecer adherentes durante al menos 14 días. Como control, el defecto estomacal se cerró usando una técnica de parche de Graham, que se usa habitualmente para los defectos gastrointestinales. Esto implica suturar el mesenterio, conocido por contener células progenitoras que promueven la reparación del tejido, sobre el defecto. Es importante destacar que, después de 14 días de implantación, se observaron mínimas adherencias abdominales para los animales cuyo defecto estomacal se cerró con el parche modelado recubierto por rotación, mientras que se observaron adherencias mínimas-moderadas o graves de los animales operados con parches de Graham y simulados, respectivamente (Figura 4C). Estos datos

sugieren que el parche puede proporcionar un sello a prueba de fugas del defecto. El impacto del pegamento de CA en la regeneración de la mucosa se evaluó a través de la tinción H&E del tejido subyacente al parche. Estudios previos han demostrado que la respuesta inflamatoria exacerbada inhibe la reparación y regeneración de tejidos. En el día 7, el defecto todavía era visible tanto para el parche de Graham como para el parche recubierto por rotación modelado.

La topografía superficial, al aumentar el área de contacto entre el sustrato y el tejido, mejora el rendimiento de los recubrimientos adhesivos delgados. Es importante destacar que permite reducir la cantidad de pegamento en el material de la interfaz en el parche y el tejido, mejorando el perfil de biocompatibilidad de los pegamentos reactivos sin comprometer su fuerza adhesiva. Se cree que esta es la primera demostración que correlaciona la cantidad de pegamento de CA aplicada al tejido con las respuestas histotóxicas e inflamatorias observadas. Sobre la base de este concepto, se pueden desarrollar otros enfoques de suministro de pegamento para maximizar la fuerza adhesiva del CA, al tiempo que se minimiza la toxicidad inducida. Estos enfoques pueden ampliar la aplicabilidad y la traslación de pegamentos de CA más allá de la aplicación externa.

REIVINDICACIONES

1. Un artículo adhesivo que comprende un sustrato que comprende una superficie, en el que la superficie del sustrato comprende microprotrusiones que se extienden desde la superficie, en donde la altura promedio de las microprotrusiones es mayor que aproximadamente 10 micrómetros y al menos una porción de la superficie, las microprotrusiones o combinaciones de las mismas están recubiertas con un pegamento adhesivo, en donde el pegamento adhesivo tiene un espesor de menos del 75 % de la altura promedio de las microprotrusiones y en el que la fuerza adhesiva de desprendimiento a 90° del artículo es de al menos aproximadamente 1,0 N/cm^2.

2. El artículo de la reivindicación 1, en el que la fuerza adhesiva de desprendimiento a 90° del artículo es de al menos aproximadamente 1,25 o al menos 1,5 N/cm^2

3. El artículo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sustrato comprende uno o más materiales biodegradables, uno o más materiales no biodegradables, o combinaciones de los mismos.

4. El artículo de la reivindicación 3, en el que el uno o más materiales biodegradables se seleccionan del grupo que consiste en poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), poli(éter-ésteres), polialquilen oxalatos, poli(carbonatos), poli(iminocarbonatos), poli(orto ésteres), poli(oxaésteres), poli(amidoésteres), poli(anhídridos), polifosfacenos, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), poliglicólido (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli-3-hidroxibutirato (PHB), poli-caprolactona en estrella-co-D,L-lactida, poli(tri-metil carbonato-co-caprolactona), poli(etilenglicol) (PEG), poliuretanos, parileno-C, poli(cítrico-diol), ácido hialurónico, colágeno, elastina, laminina, gelatina, sulfato de condroitina, dextrano, quitosano, alginato, queratina, agarosa o combinaciones de los mismos.

5. El artículo de la reivindicación 3 o el artículo de la reivindicación 4 que comprenden adicionalmente uno o más materiales no biodegradables, en el que el uno o más materiales no biodegradables se seleccionan del grupo que consiste en acrílicos, caucho de butilo, acetato de etilvinilo, poli(amida imidas), poli(etercetonas), policarbonatos, poliolefinas, tales como polietilenos y polipropilenos, tereftalatos de polibutileno, polidimetilsiloxano (PDMS), tereftalatos de polietileno, poliamidas, fluoruro de polivinilideno, poliacrilatos, tales como polimetilmetacrilato y polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamidas, tales como poli (N-isopropilacrilamida), polivinilalcoholes y combinaciones de los mismos.

6. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el sustrato es biodegradable en su totalidad o en parte y/o en el que el sustrato comprende en su totalidad o en parte policaprolactona.

7. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las microprotrusiones tienen una altura de 11 a 20 micrómetros, o en donde la altura de las microprotrusiones es de aproximadamente 19 micrómetros.

8. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que las microprotrusiones tienen un diámetro base de 3 micrómetros a 7 micrómetros, o en donde el diámetro base de las microprotrusiones es de aproximadamente 5 micrómetros.

9. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la distancia de centro a centro entre las microprotrusiones es de 5 micrómetros a 20 micrómetros, preferiblemente de 5 micrómetros a 15 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 10 micrómetros.

10. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la relación de aspecto de las microprotrusiones es inferior a 7, 6, 5, 4, 3 o 2, de forma preferible aproximadamente de 4.

11. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el pegamento adhesivo se selecciona del grupo que consiste en cianoacrilatos, adhesivos de aldehído, adhesivos de acrilato; adhesivos de uretano; adhesivos de hidroxisuccinimida, adhesivos que contienen catecol y combinaciones de los mismos, preferiblemente en el que el pegamento adhesivo comprende un cianoacrilato.

12. El artículo de las reivindicaciones 1 u 11, en el que el espesor del recubrimiento en la base de las microprotrusiones es de 1 micrómetro a 5 micrómetros, o en donde el espesor del recubrimiento es de aproximadamente 2,5 micrómetros.

13. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la fuerza adhesiva de desprendimiento a 90° es de al menos aproximadamente 1,75, 2,0, 2,25, 2,50, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75 o 4,0 N/cm^2.

14. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el artículo es biocompatible.

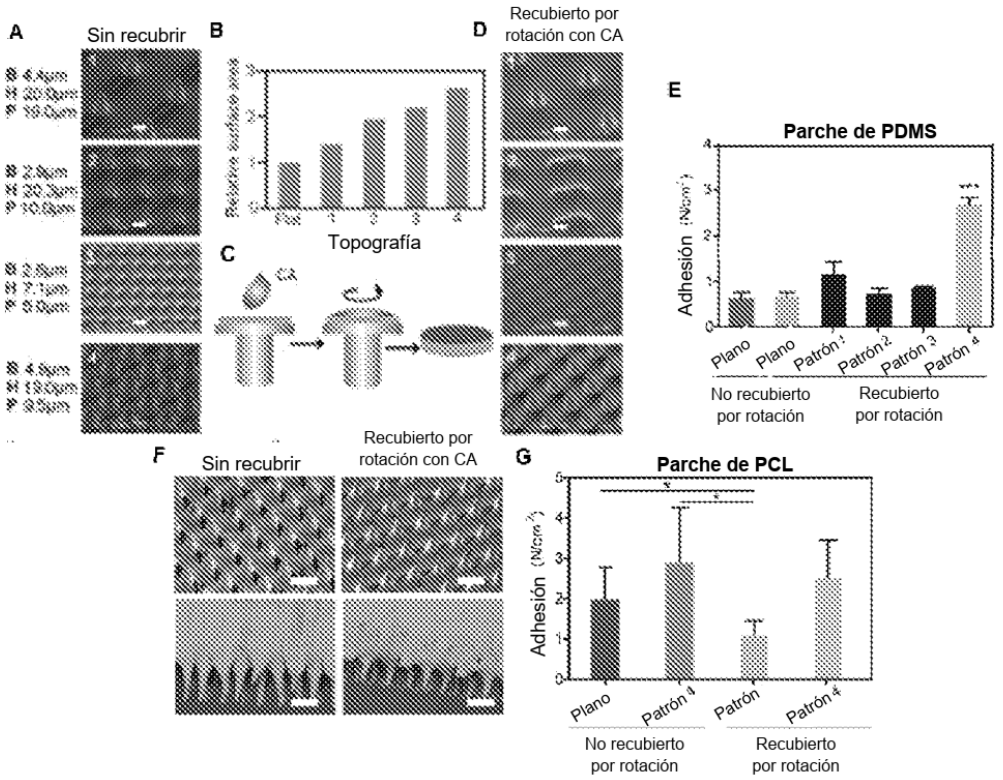
15. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el artículo es una cinta o un parche.

16. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el artículo comprende además una capa sacrificial que está recubierta en la parte superior del adhesivo para proteger la capa adhesiva antes de la

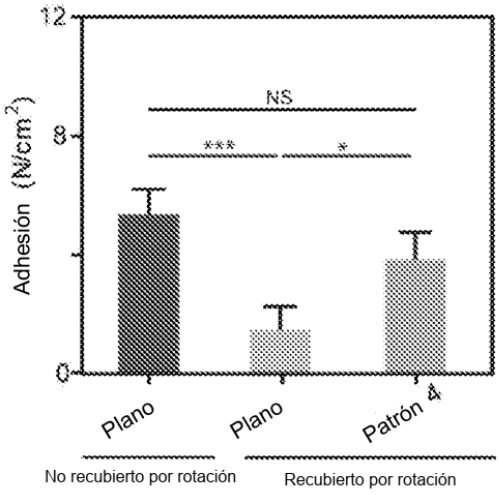
aplicación.

17. El artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el artículo comprende además uno o más agentes terapéuticos, agentes profilácticos, agentes de diagnóstico, nutracéuticos o combinaciones de los mismos.

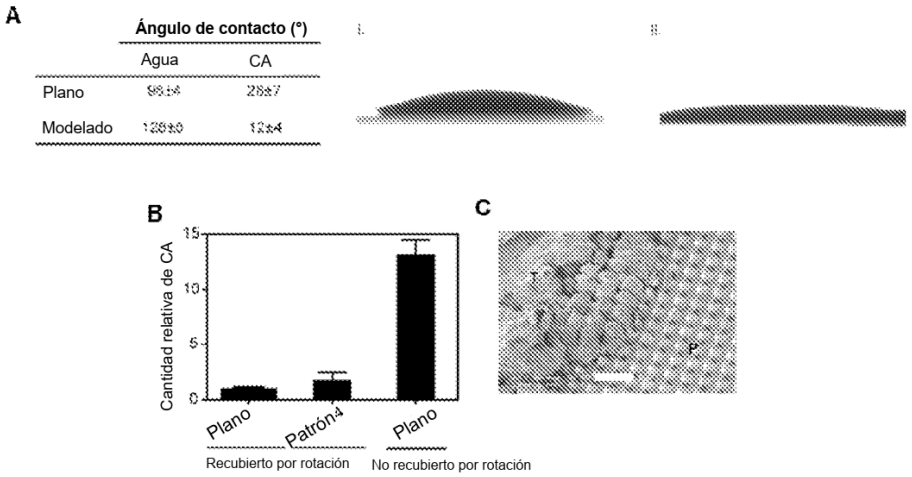
18. Un método que comprende poner en contacto el artículo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 con un dispositivo médico.



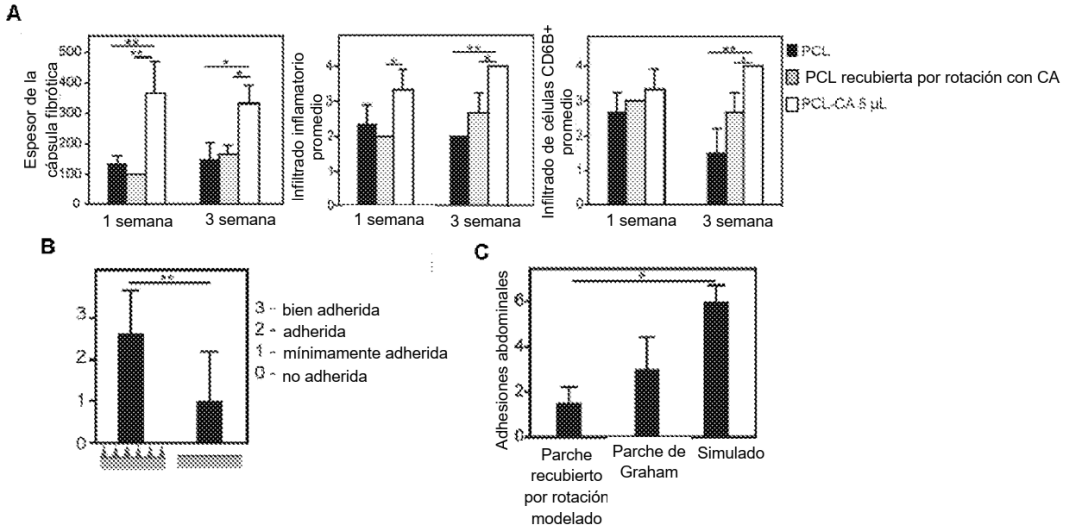
Figuras 1A-G



Figuras 2



Figuras 3A-3C



Figuras 4A-C