(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 786 259**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 24/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2014 PCT/US2014/072186**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100343**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014 E 14830925 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3086821**

(54) Título: **Composiciones degradables de forma controlable y métodos**

(30) Prioridad:

23.12.2013 US 201361920217 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2020

(73) Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (100.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, US

(72) Inventor/es:

ARTZI, NATALIE;
EDELMAN, ELAZER R.;
KELMANSKY, REGINA y
CERVANTES, MARC MIER

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 786 259 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

Composiciones degradables de forma controlable y métodos

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a materiales y adhesivos susceptibles de dimerización reversible, así como a métodos y kits para fabricar y usar los materiales y adhesivos, incluyendo, pero sin limitación, materiales y adhesivos biocompatibles, que pueden ser particularmente útiles en aplicaciones médicas, dentales y veterinarias.

Antecedentes

La reticulación puede lograrse de diversas maneras, incluyendo la exposición química o por energía, lo que puede inducir un cambio químico interno o conformacional en un material. La incorporación de grupos fotosensibles a un material permite la polimerización a demanda con la aplicación de luz ultravioleta (UV). Con frecuencia se usan polímeros fotosensibles en los campos de la impresión, tintas, recubrimientos, liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Los grupos fotosensibles en las cadenas principales o colgantes de un polímero pueden polimerizarse o escindirse después de la irradiación con luz UV, dependiendo de si los grupos son de tipo negativo o positivo. Esta capacidad fotosensible puede potenciar la precisión y el control de la reticulación del material, mientras que otros tipos de polimerización no pueden controlarse a demanda. Por el contrario, los polímeros con restos o-nitrobencilo pueden transferir electrones eficientemente tras la irradiación UV, dando como resultado la escisión de las cadenas poliméricas. Sin embargo, ninguno de estos materiales fotosensibles es reversible, lo que obliga al usuario a elegir entre los beneficios de la fotopolimerización o la fotoescisión, exclusivamente.

Una de las formas más atractivas para controlar la aplicación de materiales a un sitio específico es aplicando un material en un estado previo que pueda fluir e integrarse en superficies irregulares, aumentando el área superficial para la interacción y después reticulando el material para fijarlo en su lugar. Se desean materiales que puedan reticularse reversiblemente a demanda.

Existen varios adhesivos biocompatibles que están disponibles en el mercado. Los adhesivos disponibles en el mercado, sin embargo, normalmente son difíciles de retirar. La curación y la adhesión con frecuencia crean una unión fuerte entre los tejidos del paciente y el material adhesivo, evitando de este modo la retirada del material adhesivo sin alterar la herida y provocar potencialmente lesiones adicionales. Por tanto, los socorristas que necesitan controlar una herida deben decidir de inmediato si la aplicación de los materiales adhesivos disponibles actualmente es óptima para el tratamiento a largo plazo.

El documento WO 2012 142470 A1 describe métodos, composiciones de liberación de fármacos y kits que comprenden soluciones que contienen un componente polimérico y un componente dendrimérico capaces de reaccionar entre sí.

Scott R. Trenor et al., 2005, *The Journal of Adhesion*, Vol 81, N.º 2, describe adhesivos fotorreactivos sensibles a la presión mediante el uso de derivados de cumarina para crear resinas fotodesactivables.

Sería ventajoso tener un adhesivo o material que pueda estabilizar una herida o servir para otro fin, tal como la liberación de fármacos, y evitar lesiones adicionales, permitiendo al mismo tiempo a los profesionales sanitarios retirar el material selectivamente más tarde, por ejemplo, para permitir el tratamiento adicional o para activar más tarde el material para controlar la liberación de fármaco.

Breve sumario de la invención

Se proporcionan kits para fabricar un adhesivo de acuerdo con la reivindicación 1 y composiciones de liberación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 6.

Además, se deducen realizaciones ventajosas adicionales de las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** representa una realización de un kit que contiene los componentes de una formulación adhesiva.
La **FIG. 2A** representa gráficos UV/Vis de 7-etoxicarbonilmetoxicumarina acuosa tras la fotoirradiación a una longitud de onda de 365 nm y 254 nm (recuadro).
La **FIG. 2B** representa los cambios de absorbancia de 7-etoxicarbonilmetoxicumarina a 320 nm tras la irradiación alternativa con luz UV de 365 nm y 254 nm.
La **FIG. 2C** representa los cambios de absorbancia de PEG-cumarina a 320 nm tras la irradiación alternativa con luz UV de 365 nm y 254 nm.
La **FIG. 2D** representa los cambios de absorbancia de dendrímero-cumarina a 320 nm tras la irradiación alternativa con luz UV de 365 nm y 254 nm.

La **FIG. 3A** representa la degradación de una realización de un hidrogel de dendrímero-dextrano sintetizado con cumarina-dendrímero sustituido.
La **FIG. 3B** representa la degradación de dos realizaciones de un hidrogel de dendrímero-dextrano.
La **FIG. 3C** representa una vista ampliada de la región de irradiación a 254 nm de la **FIG. 3B.**
La **FIG. 4** representa la degradación enzimática de realizaciones de un hidrogel de dextrano-dendrímero con dextranasa.
La **FIG. 5** representa la degradación enzimática inicial de realizaciones de un hidrogel de dextrano-dendrímero con dextranasa (DX) seguida de hidrólisis en solución salina tamponada con fosfato (PBS) después de 1 hora (DX - PBS).
La **FIG. 6** representa la hidrólisis de una realización de un hidrogel de dextrano-dendrímero a diferentes condiciones de pH.
La **FIG. 7** representa la hidrólisis ácida inicial de una realización de un hidrogel de dextrano-dendrímero a pH 5 seguida de hidrólisis en PBS después de 1 hora (pH 5 - PBS).
La **FIG. 8** representa la degradación de una realización de un hidrogel de dextrano-dendrímero con hidroxilamina.
La **FIG. 9** representa la hidrólisis inicial de una realización de un hidrogel de dextrano-dendrímero en PBS seguida de una degradación completa y rápida con hidroxilamina después de 7 horas (PBS-hidroxilamina).

Descripción detallada

En el presente documento se proporcionan materiales y adhesivos que pueden dimerizarse reversiblemente. En una realización, los materiales y adhesivos son reticulables reversiblemente. Los materiales y adhesivos que se proporcionan en el presente documento, comprenden uno o más sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible. Los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden formar un dímero tras la aplicación de una longitud de onda de luz y el dímero puede escindirse tras la aplicación de una segunda longitud de onda de luz. Por tanto, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden unirse entre sí tras la aplicación de luz, reticulando de este modo los materiales o adhesivos, o uniendo entre sí dos moléculas de los materiales o adhesivos. Tras la aplicación de una longitud de onda de luz diferente, el dímero puede escindirse, invirtiendo de este modo la reticulación de los materiales o adhesivos, o cortando la unión entre dos moléculas de los materiales o adhesivos. La capacidad de retirar rápidamente los adhesivos o materiales puede reducir ventajosamente las lesiones adicionales asociadas a la retirada de los adhesivos o materiales para el tratamiento médico adicional.

En general, los materiales y adhesivos pueden usarse sobre o en cualquier superficie o área que contenga amina. Por ejemplo, los materiales y adhesivos pueden usarse sobre o en cualesquier tejidos, lúmenes, orificios o cavidades biológicos internos o externos. Los tejidos, lúmenes, orificios o cavidades biológicos pueden ser tejidos, lúmenes, orificios o cavidades humanos o de otros mamíferos. Los tejidos biológicos pueden ser naturales o generados artificialmente. Por tanto, los tejidos biológicos pueden ser *in vivo* o *in vitro*. Los tejidos biológicos pueden ser piel, hueso, oculares, musculares, vasculares, o un órgano interno, tal como pulmón, intestino, corazón, hígado, etc.

En algunas realizaciones, los materiales o adhesivos sirven como material matricial para la liberación controlada de fármaco. Los materiales o adhesivos pueden usarse en aplicaciones médicas como armazón, relleno, prótesis, tejido artificial o una combinación de los mismos. Los adhesivos y materiales pueden aplicarse a un sitio tisular en un paciente humano u otro animal, por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico u otro procedimiento médico. En una realización, los adhesivos se usan para crear una anastomosis. En realizaciones particulares, los adhesivos o materiales se usan para adherir, sellar y/o tratar una herida, lesión o una combinación de las mismas. Por ejemplo, los adhesivos o materiales pueden aplicarse a heridas de curación lenta o problemáticas, tales como las que padecen los diabéticos. En una realización, los materiales o adhesivos pueden usarse para sujetar o ayudar a sujetar un implante médico, tal como un implante ortopédico, dentro de un paciente humano u otro animal.

Adhesivos biocompatibles

Se han desarrollado composiciones y métodos mejorados para adherir, sellar o tratar uno o más tejidos biológicos. Estas formulaciones adhesivas incluyen un componente dendrimérico y un componente polimérico. En algunas realizaciones, las formulaciones adhesivas se usan como adhesivos de tejido, selladores de tejido, tratamientos de tejido, materiales matriciales, rellenos, recubrimientos o una combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "adherir" generalmente se refiere a fijar, permanente o temporalmente, dos o más tejidos biológicos, o dos o más regiones de un tejido biológico. Como se usa en el presente documento, el término "sellar" generalmente se refiere a cubrir, al menos parcialmente, o rellenar, al menos parcialmente, uno o más sitios en uno o más tejidos biológicos, tales como una herida. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" generalmente se refiere a mejorar la respuesta de al menos un tejido biológico al que se aplica una o más formulaciones adhesivas. En algunas realizaciones, la "respuesta" que se mejora o se potencia incluye inflamación, curación o ambas.

En general, los adhesivos biocompatibles que se proporcionan en el presente documento incluyen una formulación

adhesiva que comprende un componente polimérico, en donde el componente polimérico comprende un polímero que tiene tres o más grupos aldehído; y un componente dendrimérico, en donde el componente dendrimérico comprende un dendrímero que tiene al menos 2 ramificaciones con uno o más grupos superficiales, y del 20 % al 100 % del uno o más grupos superficiales comprenden una amina. En una realización, el componente polimérico y el componente dendrimérico incluyen ambos al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En otra realización, solo el componente polimérico comprende al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En otra realización más, solo el componente dendrimérico comprende al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible.

Componente dendrimérico

El componente dendrimérico comprende un dendrímero que tiene aminas en al menos una porción de sus grupos superficiales, que habitualmente se denominan "grupos terminales" o "grupos finales". El dendrímero tiene aminas en del 20 % al 100 % de sus grupos superficiales. En algunas realizaciones, el dendrímero tiene aminas en el 100 % de sus grupos superficiales. En una realización, el componente dendrimérico comprende un dendrímero que tiene aminas en menos del 75 % de sus grupos superficiales. Como se usa en el presente documento, el término "dendrímero" se refiere a cualquier compuesto con un núcleo polivalente unido covalentemente a dos o más ramificaciones dendríticas. En algunas realizaciones, el núcleo polivalente está unido covalentemente a tres o más ramificaciones dendríticas. En una realización, las aminas son aminas primarias. En otra realización, las aminas son aminas secundarias. En otra realización más, uno o más grupos superficiales tienen al menos una amina primaria y al menos una amina secundaria.

En realizaciones particulares, al menos una porción de los grupos superficiales del dendrímero comprende al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. El al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible puede unirse a cualquier grupo funcional que esté presente en los grupos superficiales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible puede estar unido a un grupo hidroxilo del grupo superficial. En una realización, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % de los grupos superficiales comprenden al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En otra realización, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % de los grupos superficiales comprenden al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible.

En algunas realizaciones, al menos una porción de las aminas en los grupos superficiales del dendrímero están sustituidas con un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. Como se explica en el presente documento, las aminas, debido a su nucleofilia, pueden hacerse reaccionar, en realizaciones particulares, con un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En una realización, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 75 % de las aminas están sustituidas con un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En otra realización, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % de las aminas están sustituidas con un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En otra realización más, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % de las aminas están sustituidas con un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible.

En una realización, el dendrímero se prolonga a través de al menos 2 generaciones. En otra realización, el dendrímero se prolonga a través de al menos 3 generaciones. En otra realización más, el dendrímero se prolonga a través de al menos 4 generaciones. En otra realización más, el dendrímero se prolonga a través de al menos 5 generaciones. En una realización adicional, el dendrímero se prolonga a través de al menos 6 generaciones. En una realización adicional más, el dendrímero se prolonga a través de al menos 7 generaciones.

En una realización, el dendrímero tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.000.000 Daltons. En una realización adicional, el dendrímero tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 120.000 Daltons. En otra realización, el dendrímero tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 100.000 Daltons. En otra realización más, el dendrímero tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 40.000 Daltons. A menos que se especifique lo contrario, el "peso molecular" del dendrímero se refiere al peso molecular promedio en número.

En general, el dendrímero puede fabricarse usando cualquier método conocido. En una realización, el dendrímero se fabrica oxidando un dendrímero de partida que tiene grupos superficiales que comprenden al menos un grupo hidroxilo de manera que al menos una porción de los grupos superficiales comprende al menos una amina. En otra realización, el dendrímero se fabrica oxidando un dendrímero de generación 5 (G5) de partida que tiene grupos superficiales que comprenden al menos un grupo hidroxilo de manera que al menos una porción de los grupos superficiales comprende al menos una amina. En otra realización más, el dendrímero se fabrica oxidando un dendrímero G5 de partida que tiene grupos superficiales que comprenden al menos un grupo hidroxilo de manera que aproximadamente el 25 % de los grupos superficiales comprende al menos una amina. En una realización particular, el dendrímero es un dendrímero G5 que tiene aminas primarias en aproximadamente el 25 % de los grupos superficiales del dedrímero.

En una realización, el dendrímero es un dendrímero derivado de poli(amidoamina) (PAMAM). En otra realización, el

dendrímero es un dendrímero derivado de PAMAM G5. En otra realización más, el dendrímero es un dendrímero derivado de PAMAM G5 que tiene aminas primarias en aproximadamente el 25 % de los grupos superficiales del dendrímero.

En una realización, el dendrímero es un dendrímero derivado de poli(propilenimina).

En determinadas realizaciones, el componente dendrimérico se combina con un líquido para formar una solución de componente dendrimérico. En una realización, la solución de componente dendrimérico es una solución acuosa. En una realización, la solución comprende agua, solución salina tamponada con fosfato (PBS), medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la concentración de componente dendrimérico en la solución de componente dendrimérico es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso. En otra realización, la concentración de componente dendrimérico en la solución de componente dendrimérico es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en peso. En una realización adicional, la concentración de componente dendrimérico en la solución de componente dendrimérico es de aproximadamente el 11 % a aproximadamente el 15 % en peso.

En algunos casos, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico incluyen adicionalmente uno o más aditivos. En general, la cantidad de aditivo puede variar dependiendo de la aplicación, el tipo de tejido, la concentración de la solución de componente dendrimérico, el tipo de componente dendrimérico, la concentración de las soluciones de componente polimérico y/o el tipo de componente polimérico. Los ejemplos de aditivos adecuados, incluyen, pero sin limitación, modificadores del pH, espesantes, agentes antimicrobianos, colorantes, tensioactivos y compuestos radiopacos. Se describen en el presente documento ejemplos específicos de estos tipos de aditivos. En una realización, la solución de componente dendrimérico comprende un aditivo formador de espuma.

En realizaciones particulares, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico incluyen uno o más fármacos. En dichas realizaciones, la formulación adhesiva puede servir como material matricial para la liberación controlada de uno o más fármacos. El fármaco puede ser esencialmente cualquier fármaco adecuado para la administración local, regional o sistémica a partir de una cantidad de la formulación adhesiva que se ha aplicado a uno o más sitios de tejido en un paciente. En una realización, el fármaco comprende un agente trombogénico. Los ejemplos no limitantes de agentes trombogénicos incluyen trombina, fibrinógeno, homocisteína, estramustina y combinaciones de los mismos. En otra realización, el fármaco comprende un agente antiinflamatorio. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen indometacina, acetato de ácido salicílico, ibuprofeno, sulindaco, piroxicam, naproxeno y combinaciones de los mismos. En otra realización más, el fármaco comprende un agente antineoplásico. En otras realizaciones más, el fármaco es uno para terapia génica. Por ejemplo, el fármaco puede comprender moléculas de ARNip para combatir el cáncer. Se prevén otros fármacos.

En otras realizaciones particulares, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico incluyen una o más células. Como alternativa o adicionalmente, el componente polimérico o la solución de componente polimérico incluyen una o más células. Por ejemplo, en cualquiera de estas realizaciones, la formulación adhesiva puede servir como material matricial para liberar células a un sitio de tejido en el que se ha aplicado la formulación adhesiva. En realizaciones, las células pueden comprender células endoteliales (CE), células progenitoras endoteliales (CPE), células madre hematopoyéticas u otras células madre. En una realización, las células son capaces de liberar factores para tratar enfermedades cardiovasculares y/o para reducir la reestenosis. Se prevén otros tipos de células.

Componente polimérico

El componente polimérico incluye un polímero y/u oligómero con tres o más grupos aldehído capaces de reaccionar con uno o más grupos funcionales en un tejido biológico y/o uno o más grupos funcionales en el componente dendrimérico.

En algunas realizaciones, el polímero del componente polimérico está sustituido con al menos un grupo susceptible de dimerización fotorreversible.

En determinadas realizaciones, el polímero es al menos un polisacárido. En estas realizaciones, el al menos un polisacárido puede ser lineal, ramificado o puede tener secciones tanto lineales como ramificadas dentro de su estructura. En general, el al menos un polisacárido puede ser natural, sintético o modificado, por ejemplo, mediante reticulación, alteración de los sustituyentes del polisacárido o ambos. En una realización, el al menos un polisacárido es de origen vegetal. En otra realización, el al menos un polisacárido es de origen animal. En otra realización más, el al menos un polisacárido es una combinación de polisacáridos de origen vegetal y animal. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos incluyen, pero sin limitación, dextrano, quitina, almidón, agar, celulosa, ácido hialurónico o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, el al menos un polímero tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.000.000 Daltons. En una realización, el al menos un polímero tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 15.000 Daltons. A menos que se especifique lo contrario, el "peso

molecular" del polímero se refiere al peso molecular promedio en número.

En algunas realizaciones, el polímero se funcionaliza de manera que su estructura incluya uno o más grupos funcionales que reaccionarán con uno o más grupos funcionales en un tejido biológico y/o uno o más grupos funcionales en el componente dendrimérico. De acuerdo con la invención, el polímero se funcionaliza de manera que su estructura incluya tres o más grupos aldehído que reaccionarán con uno o más grupos funcionales en un tejido biológico y/o uno o más grupos funcionales en el componente dendrimérico.

En determinadas realizaciones, el grado de funcionalización del polímero es ajustable. El "grado de funcionalización" generalmente se refiere al número o porcentaje de grupos en el polímero que se reemplazan o se convierten en el uno o más grupos funcionales deseados. El uno o más grupos funcionales, en realizaciones particulares, incluyen aldehídos, sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible o una combinación de los mismos. En una realización, el grado de funcionalización se ajusta basándose en el tipo de tejido al que se aplica el adhesivo, la concentración o concentraciones de los componentes y/o el tipo de polímero o dendrímero utilizado en el adhesivo. En una realización, el grado de funcionalización es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 75 %. En otra realización, el grado de funcionalización es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 %. En otra realización más, el grado de funcionalización es de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %.

En una realización, el polímero es un polisacárido que tiene de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 75 % de sus grupos hidroxilo convertidos en aldehídos, sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible o una combinación de los mismos. En otra realización, el polímero es un polisacárido que tiene de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % de sus grupos hidroxilo convertidos en aldehídos, sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible o una combinación de los mismos. En otra realización más, el polímero es un polisacárido que tiene de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % de sus grupos hidroxilo convertidos en aldehídos y de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % de sus grupos hidroxilo convertidos en sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible.

En una realización, el polímero es dextrano con un peso molecular de aproximadamente 10 kDa. En otra realización, el polímero es dextrano que tiene aproximadamente el 50 % de su grupo hidroxilo convertido en aldehídos, sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible o una combinación de los mismos. En una realización adicional, el polímero es dextrano con un peso molecular de aproximadamente 10 kDa y aproximadamente el 50 % de sus grupos hidroxilo convertidos en aldehídos, sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un polisacárido se oxida para incluir un porcentaje deseado de uno o más grupos funcionales aldehído. En general, esta oxidación puede realizarse usando cualquier medio conocido. Por ejemplo, los agentes de oxidación adecuados incluyen, pero sin limitación, peryodatos, hipocloritos, ozono, peróxidos, hidroperóxidos, persulfatos y percarbonatos. En una realización, la oxidación se realiza usando peryodato de sodio. Normalmente, pueden usarse diferentes cantidades de agentes oxidantes para alterar el grado de funcionalización.

En determinadas realizaciones, el componente polimérico se combina con un líquido para formar una solución de componente polimérico. En una realización, la solución de componente polimérico es una solución acuosa. En una realización, la solución comprende agua, PBS, DMEM o cualquier combinación de los mismos.

En general, la solución de componente polimérico puede tener cualquier concentración adecuada de componente polimérico. En una realización, la concentración de componente polimérico en la solución de componente polimérico es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso. En otra realización, la concentración de componente polimérico en la solución de componente polimérico es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso. En otra realización más, la concentración de componente polimérico en la solución de componente polimérico es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso. Normalmente, la concentración puede adaptarse y/o ajustarse basándose en la aplicación particular, el tipo de tejido y/o el tipo y concentración del componente dendrimérico utilizado.

El componente polimérico o la solución de componente polimérico también pueden incluir uno o más aditivos. En una realización, el aditivo es compatible con el componente polimérico. En otra realización, el aditivo no contiene aminas primarias o secundarias. En general, la cantidad de aditivo varía dependiendo de la aplicación, el tipo de tejido, la concentración de la solución de componente polimérico, el tipo de componente polimérico y/o el componente dendrimérico. Los ejemplos de aditivos adecuados, incluyen, pero sin limitación, modificadores del pH, espesantes, agentes antimicrobianos, colorantes, tensioactivos, compuestos radiopacos y los otros aditivos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones, la solución de componente polimérico comprende un agente formador de espuma.

En determinadas realizaciones, el modificador del pH es un compuesto ácido. Los ejemplos de modificadores del pH ácidos incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos inorgánicos y ácidos sulfónicos. En otras realizaciones, el modificador del pH es un compuesto básico. Los ejemplos de modificadores del pH básicos incluyen, pero sin limitación, hidróxidos, alcóxidos, compuestos que contienen nitrógeno distintos de aminas

primarias y secundarias, carbonatos básicos y fosfatos básicos.

En general, el espesante puede seleccionarse entre cualquier compuesto modificador de la viscosidad conocido, incluyendo, pero sin limitación, polisacáridos y derivados de los mismos, tales como almidón o hidroxietilcelulosa.

En general, el tensioactivo puede ser cualquier compuesto que disminuya la tensión superficial del agua. En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo iónico, por ejemplo, laurilsulfato de sodio. En otra realización, el tensioactivo es un tensioactivo neutro. Los ejemplos de tensioactivos neutros incluyen, pero sin limitación, éteres de polioxietileno, ésteres de polioxietileno y polioxietileno sorbitano.

En una realización, el compuesto radiopaco es sulfato de bario, partículas de oro o una combinación de los mismos.

En realizaciones particulares, el componente polimérico o la solución de componente polimérico incluyen uno o más fármacos. En dichas realizaciones, la formulación adhesiva puede servir como material matricial para la liberación controlada de fármaco. El fármaco puede ser esencialmente cualquier fármaco adecuado para la administración local, regional o sistémica a partir de una cantidad de la formulación adhesiva que se ha aplicado a uno o más sitios de tejido en un paciente. En una realización, el fármaco comprende un agente trombogénico. Los ejemplos no limitantes de agentes trombogénicos incluyen trombina, fibrinógeno, homocisteína, estramustina y combinaciones de los mismos. En otra realización, el fármaco comprende un agente antiinflamatorio. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen indometacina, acetato de ácido salicílico, ibuprofeno, sulindaco, piroxicam, naproxeno y combinaciones de los mismos. En otra realización más, el fármaco comprende un agente antineoplásico. En otras realizaciones más, el fármaco es uno para terapia génica o celular. Por ejemplo, el fármaco puede comprender moléculas de ARNip para combatir el cáncer. Se prevén otros fármacos.

En otras realizaciones particulares, el componente polimérico o la solución de componente polimérico incluyen una o más células. Por ejemplo, la formulación adhesiva puede servir como material matricial para liberar células a un sitio de tejido en el que se ha aplicado la formulación adhesiva. En realizaciones, las células pueden comprender células endoteliales (CE), células progenitoras endoteliales (CPE), células madre hematopoyéticas u otras células madre. En una realización, las células son capaces de liberar factores para tratar enfermedades cardiovasculares y/o para reducir la reestenosis. Se prevén otros tipos de células.

Formulación adhesiva

En general, las formulaciones adhesivas que se describen en el presente documento pueden formarse combinando el componente polimérico o la solución de componente polimérico y el componente del dendrímero o la solución de componente dendrimérico de cualquier manera. En algunas realizaciones, el componente polimérico o la solución de componente polimérico y el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se combinan antes de poner en contacto un tejido biológico con la formulación adhesiva. En otras realizaciones, el componente polimérico o la solución de componente polimérico y el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se combinan, en cualquier orden, en un tejido biológico. En realizaciones adicionales, el componente polimérico o la solución de componente polimérico se aplican a un primer tejido biológico, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se aplican a un segundo tejido biológico y los tejidos biológicos primero y segundo se ponen en contacto. En una realización adicional más, el componente polimérico o la solución de componente polimérico se aplican a una primera región de un tejido biológico, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se aplican a una segunda región de un tejido biológico y las regiones primera y segunda se ponen en contacto.

En general, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden activarse o desactivarse en cualquier momento. Como se usa en el presente documento, "activado" se refiere a la dimerización de los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible. Como se usa en el presente documento, "desactivado" se refiere a la escisión del dímero formado cuando los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible están dimerizados. En algunas realizaciones, el componente polimérico o la solución de componente polimérico y el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se combinan antes de poner en contacto un tejido biológico con la formulación adhesiva, y los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible se activan después de poner en contacto el tejido biológico con la formulación adhesiva. En otras realizaciones, el componente polimérico o la solución de componente polimérico y el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se combinan, en cualquier orden, en un tejido biológico seguido de la activación de los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible. En realizaciones adicionales, el componente polimérico o la solución de componente polimérico se aplican a un primer tejido biológico, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se aplican a un segundo tejido biológico y los tejidos biológicos primero y segundo se ponen en contacto y, después, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible se activan. En una realización adicional más, el componente polimérico o la solución de componente polimérico se aplican a una primera región de un tejido biológico, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico se aplican a una segunda región de un tejido biológico y las regiones primera y segunda se ponen en contacto y, después, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible se activan. Una vez activados, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden desactivarse en cualquier momento.

En general, la formulación adhesiva puede aplicarse a uno o más tejidos biológicos como adhesivo, sellador y/o tratamiento. El uno o más tejidos biológicos pueden estar enfermos, dañados (por ejemplo, disecados), sanos o alguna combinación de los mismos. En una realización, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como adhesivo. En otra realización, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como sellador. En una realización adicional, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como tratamiento. En una realización adicional, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como adhesivo y sellador. En otra realización más, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como adhesivo y tratamiento. En otra realización más, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como sellador y tratamiento. En una realización adicional más, la formulación adhesiva se aplica a uno o más tejidos biológicos como adhesivo, sellador y tratamiento.

La formación de adhesivo puede aplicarse al tejido biológico usando cualquier herramienta y métodos adecuados. Los ejemplos no limitantes incluyen el uso de jeringas o espátulas. Se prevén jeringas de doble cilindro con puntas de descarga rígidas o flexibles y tubos de extensión opcionales, conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la formulación adhesiva es un "tratamiento" cuando mejora la respuesta de al menos un tejido biológico al que se aplica. En algunas realizaciones, la respuesta mejorada es la disminución de la inflamación general, la mejora de la respuesta específica en el sitio de la herida/superficie de contacto entre el tejido y la formulación adhesiva, la potenciación de la curación o una combinación de los mismos. Como se usa en el presente documento, la frase "disminución de la inflamación general" se refiere a una mejora de las puntuaciones histológicas que reflejan la gravedad de la inflamación. Como se usa en el presente documento, la frase "mejora de la respuesta específica en el sitio de la herida/superficie de contacto entre el tejido y la formulación adhesiva" se refiere a una mejora de las puntuaciones histológicas que reflejan la gravedad de los neutrófilos serosos. Como se usa en el presente documento, la frase "potenciación de la curación" se refiere a una mejora de las puntuaciones histológicas que reflejan la gravedad de la fibrosis serosa.

Después de poner en contacto uno o más tejidos biológicos, puede permitirse que las formulaciones adhesivas tengan el tiempo adecuado para curarse o gelificarse. Cuando la formulación adhesiva "se cura" o "se gelifica", como se usan esas expresiones en el presente documento, significa que los grupos reactivos (distintos de los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible) en el componente polimérico, el componente dendrimérico y uno o más tejidos biológicos han experimentado una o más reacciones. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, se cree que las formulaciones adhesivas que se describen en el presente documento son eficaces porque el componente polimérico reacciona tanto con el componente dendrimérico como con la superficie de los tejidos biológicos. En determinadas realizaciones, los grupos funcionales aldehído del componente polimérico reaccionan con las aminas en el componente dendrimérico y los tejidos biológicos para formar enlaces imina. En estas realizaciones, se cree que las aminas en el componente dendrimérico reaccionan con un porcentaje alto de los aldehídos en el componente polimérico, reduciendo de este modo la toxicidad y aumentando la biocompatibilidad de las formulaciones adhesivas. Normalmente, el tiempo necesario para curar o gelificar las formulaciones adhesivas variará en función de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, las características del componente polimérico y/o el componente dendrimérico, las concentraciones de la solución de componente polimérico y/o la solución de componente dendrimérico y las características del uno o más tejidos biológicos. En realizaciones, la formulación adhesiva se curará lo suficiente para proporcionar la unión o el sellado deseados poco después de que se combinen los componentes. El tiempo de gelificación o curado debe proporcionar que una mezcla de los componentes pueda aplicarse en forma fluida a un área diana antes de volverse demasiado viscosa o solidificada y, después, una vez aplicada al área diana, se fije rápidamente a continuación. En una realización, el tiempo de gelificación o curado es inferior a 120 segundos. En otra realización, el tiempo de gelificación o curado es de entre 3 y 60 segundos. En una realización particular, el tiempo de gelificación o curado es de entre 5 y 30 segundos. Antes o después de que la formulación adhesiva se haya curado, los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden activarse o desactivarse según se desee.

En determinadas realizaciones, se añaden uno o más agentes formadores de espuma a la solución de componente polimérico y/o la solución de componente dendrimérico antes de que se combinen las soluciones. En una realización, los agentes formadores de espuma comprenden un sistema líquido de dos partes que comprende la Parte 1 y la Parte 2, en donde la Parte 1 comprende un bicarbonato y la Parte 2 comprende una solución acuosa de dialdehídos o polialdehídos y un valorante. Existe una amplia gama de dialdehídos o polialdehídos y su utilidad se restringe en gran medida por la disponibilidad y por su solubilidad en agua. Por ejemplo, el glioxal (etanodial) acuoso es útil, al igual que el glutaraldehído (pentadial) acuoso. También pueden ser útiles mezclas hidrosolubles de dialdehídos y polialdehídos preparadas mediante escisión oxidativa de hidratos de carbono apropiados con peryodato, ozono o similares.

Se emplea un valorante mucho más preferentemente en la solución líquida de la Parte 2. Más específicamente, el valorante es un ácido orgánico o inorgánico, tampón, sal o solución salina que es capaz de reaccionar con el componente de bicarbonato de la Parte 1 para generar dióxido de carbono y agua como subproductos de reacción. El dióxido de carbono gaseoso que se genera crea una estructura similar a la espuma de la formulación adhesiva y también provoca que el volumen de la formulación adhesiva se expanda.

Muchos más preferentemente, el valorante es un ácido inorgánico u orgánico que está presente en una cantidad para transmitir un pH ácido a la mezcla resultante de los componentes de la Parte 1 y la Parte 2. Los ácidos preferidos que pueden emplearse en la práctica de la presente invención incluyen ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético y ácido cítrico.

Formulaciones específicas de tejido

Los adhesivos que se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, son capaces de unirse específicamente a elementos tisulares individuales y permitir una adhesión reversible dirigida a demanda.

En general, el componente polimérico y el componente dendrimérico que se combinan para formar la formulación adhesiva pueden adaptarse para tejidos biológicos específicos. Por ejemplo, puede ajustarse el tipo de componentes o las cantidades de uno o ambos componentes. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, se cree que realizar un análisis para determinar la densidad de los grupos amina en la superficie de un tejido biológico puede guiar la determinación de cómo alterar las formulaciones adhesivas. En una realización, se aplican microesferas fluorescentes recubiertas con aldehído (f-MS, por sus siglas en inglés) a diversos tejidos para ayudar a este análisis.

En general, las formulaciones adhesivas pueden ajustarse de cualquier manera para compensar las diferencias entre los tejidos. En una realización, la cantidad de componente polimérico aumenta o disminuye mientras que la cantidad de componente dendrimérico no cambia. En otra realización, la cantidad de componente dendrimérico aumenta o disminuye mientras que la cantidad de componente polimérico no cambia. En otra realización, la concentración de la solución de componente polimérico aumenta o disminuye mientras que el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico no cambian. En otra realización más, la concentración de la solución de componente dendrimérico aumenta o disminuye mientras que el componente polimérico o la solución de componente polimérico no cambian. En una realización adicional, las concentraciones tanto de la solución de componente polimérico como de la solución de componente dendrimérico cambian.

Cuando se desconoce la densidad de amina en la superficie de un tejido biológico particular debido a una enfermedad, lesión u otra cosa, puede añadirse un exceso de componente polimérico o solución de componente polimérico, en algunas realizaciones, cuando la formulación adhesiva se aplica por primera vez, después la cantidad de componente polimérico o solución de componente polimérico puede reducirse, por ejemplo, gradual o drásticamente, hasta que se consiga el efecto deseado. El "efecto deseado", en esta realización, puede ser un tiempo de curado apropiado o adecuado, adhesión, sellado o una combinación de los mismos. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, se cree que puede ser necesario un exceso de componente polimérico o solución de componente polimérico, en algunos casos, para obtener el efecto deseado cuando la densidad de amina en un tejido biológico es baja. Por tanto, la adición de un exceso ayudará al usuario, en esta realización, a conseguir un sellado o una adhesión adecuados en menos tiempo. Esto es particularmente deseable en situaciones de emergencia.

En otras realizaciones, sin embargo, puede añadirse una cantidad menor de componente polimérico o solución de componente polimérico cuando la formulación adhesiva se aplica por primera vez, después la cantidad de componente polimérico o solución de componente polimérico puede aumentarse, por ejemplo, gradual o drásticamente, hasta que se consiga el efecto deseado, que puede ser un tiempo de curado adecuado, adhesión, sellado o una combinación de los mismos.

Kits de formulación adhesiva

En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende una primera parte que incluye un componente polimérico o una solución de componente polimérico y una segunda parte que incluye un componente dendrimérico o una solución de componente dendrimérico. El kit puede incluir adicionalmente un aplicador u otro medio de dispositivo, tal como una jeringa de múltiples compartimentos, para almacenar, combinar y liberar las dos partes y/o la formulación adhesiva resultante en un sitio tisular. El kit también puede incluir una fuente de luz, incluyendo una fuente de luz UV, que puede usarse para activar/desactivar los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible.

En una realización, el kit comprende depósitos separados para la solución de componente polimérico y la solución de componente dendrimérico. En determinadas realizaciones, el kit comprende depósitos para soluciones de componentes poliméricos de diferentes concentraciones. En otras realizaciones, el kit comprende depósitos para soluciones de componentes de dendrímeros de diferentes concentraciones.

En una realización, el kit comprende instrucciones para seleccionar una concentración o cantidad apropiada de al menos uno de entre el componente polimérico, la solución de componente polimérico, el componente dendrimérico o la solución de componente dendrimérico para compensar o explicar al menos una característica de uno o más tejidos biológicos. En una realización, la formulación adhesiva se selecciona basándose en una o más características del tejido predeterminadas. Por ejemplo, pueden realizarse ensayos previos, tales como los que se

describen en el presente documento, para determinar el número de densidad de grupos de unión en un tejido biológico tanto en estados sanos como enfermos. Como alternativa, puede realizarse un ensayo tisular rápido para evaluar el número o la densidad de grupos de unión. La cuantificación de grupos de unión de tejido puede realizarse poniendo en contacto un tejido con uno o más materiales que (1) tienen al menos un grupo funcional que interactúa específicamente con los grupos de unión y (2) pueden evaluarse por medio de la fluorescencia o la fuerza de desprendimiento necesarias para separar los grupos de unión y el material. En otra realización, cuando se desconoce la densidad de grupos de unión en un tejido biológico, puede añadirse inicialmente un exceso del componente polimérico, tal como uno que contiene aldehídos, como se describe en el presente documento, para medir la densidad de grupos de unión en la superficie del tejido biológico.

En determinadas realizaciones, el kit comprende al menos una jeringa. En una realización, la jeringa comprende depósitos separados para la solución de componente polimérico y la solución de componente dendrimérico. La jeringa también puede comprender una punta de mezcla que combine las dos soluciones a medida que se presione el émbolo. La punta de mezcla puede fijarse a la jeringa de forma desmontable (para permitir el intercambio de puntas de mezcla) y la punta de mezcla puede comprender un mezclador estático. En algunas realizaciones, los depósitos en la jeringa pueden tener diferentes tamaños o alojar diferentes volúmenes de solución. En otras realizaciones, los depósitos en la jeringa pueden ser del mismo tamaño o alojar los mismos volúmenes de solución. En una realización adicional, un depósito puede comprender la Parte 1 de la composición formadora de espuma descrita anteriormente y un segundo depósito puede comprender la Parte 2 de la composición formadora de espuma.

La **FIG. 1** representa una realización de una jeringa **100**. La jeringa **100** incluye un cuerpo **110** con dos depósitos (130, 140). Se dispone una solución de componente dendrimérico en el primer depósito **130** y se dispone una solución de componente polimérico en el segundo depósito **140**. Los dos depósitos (**130**, **140**) se vacían presionando el émbolo **120**, que empuja el contenido de los dos depósitos (**130**, **140**) dentro de la punta de mezcla **150** y fuera de la jeringa **100**.

En una realización adicional, uno o más de los depósitos de la jeringa pueden ser extraíbles. En esta realización, el depósito extraíble puede reemplazarse con un depósito que contiene una solución de componente polimérico o una solución de componente dendrimérico de una concentración deseada.

En una realización preferida, el kit es estéril. Por ejemplo, los componentes del kit pueden envasarse juntos, por ejemplo, en una bandeja, bolsa y/o caja. El kit envasado puede esterilizarse usando técnicas conocidas a longitudes de onda adecuadas (cuando corresponda), tales como irradiación con haz de electrones, irradiación gamma, esterilización con óxido de etileno u otras técnicas adecuadas.

Materiales dimerizables reversiblemente

Se proporcionan materiales que pueden dimerizarse reversiblemente. Los materiales comprenden uno o más sustituyentes que son susceptibles de dimerización fotorreversible. El material puede ser un polímero como se ha descrito anteriormente y se usa en los adhesivos (o un monómero u oligómero del mismo).

Cuando el material dimerizable reversiblemente es un polímero y el polímero se sustituye con al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible, la activación del al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible reticula el polímero.

Los materiales pueden incluir cualquier aditivo o fármaco proporcionado en el presente documento. Cuando los materiales tienen fármacos incluidos, los materiales pueden permitir la liberación a demanda del fármaco.

Los materiales también pueden incluirse en un kit junto con el adhesivo o de forma independiente.

Sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible

En general, el al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es un sustituyente que puede activarse cuando se expone a una primera longitud de onda de luz y desactivarse cuando se expone a una segunda longitud de onda de luz. En otras palabras, el sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es capaz de formar un dímero cuando se expone a una primera longitud de onda de luz y el dímero puede escindirse cuando se expone a una segunda longitud de onda de luz. Como se usa en el presente documento, el término "dímero" incluye dos sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible que se han unido entre sí debido a la aplicación de una longitud de onda de luz. Los dímeros que se describen en el presente documento pueden estar formados por dos sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible que tengan las mismas estructuras. Como alternativa, en algunas realizaciones, dos sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible que forman el dímero tienen estructuras diferentes.

En una realización, el al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es cumarina. En otra realización, el al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es un derivado de cumarina. En

algunas realizaciones, el al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es 7-hidroxicumarina.

En una realización, el sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es cumarina sustituida con metilo. Se cree que el uso de cumarina sustituida con metilo puede potenciar la reacción de fotoescisión en comparación con la cumarina no sustituida con metilo. Existen pruebas en la bibliografía química que indican que la presencia de un sustituyente metilo potencia en gran medida la reversibilidad de las cumarinas (véase Chen, Y., et al. J. *APPL. POLYM. SCI.* 1997, 64, 1759; Chen, Y., et al. J. *POLYM. SCI.*, *PART A: POLYM. CHEM.* 1997, 35, 613; y Chen, Y., et al. J. *APPL. POLYM. SCI.* 1997, 64, 1749).

Los sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible pueden unirse a los materiales y adhesivos, o componentes de los mismos, usando cualesquier métodos conocidos en la técnica. En realizaciones en las que el sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible es cumarina o un derivado de cumarina, la cumarina o el derivado de cumarina pueden sustituirse con un ácido carboxílico, que puede formar un enlace amida con los adhesivos y materiales, o componentes de los mismos, que contienen aminas. El ácido carboxílico también puede convertirse en un cloruro de acilo, que puede hacerse reaccionar con los grupos hidroxilo de los adhesivos y materiales, o componentes de los mismos, para unir la cumarina o los derivados de cumarina a los adhesivos y materiales, o componentes de los mismos.

Otros aditivos y sustituyentes

Además de los otros aditivos que se describen en el presente documento, los adhesivos y materiales que se proporcionan en el presente documento también pueden combinarse o unirse a otros aditivos y sustituyentes. Los otros aditivos y sustituyentes que se proporcionan en el presente documento pueden usarse solos o en combinación.

En algunas realizaciones, los materiales y adhesivos que se proporcionan en el presente documento también pueden sustituirse con fotosensibilizadores adicionales. Los fotosensibilizadores, en algunas realizaciones, se usan para reducir el tiempo de irradiación necesario para dimerizar el sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En una realización, el fotosensibilizador adicional es benzofenona. Se cree que la benzofenona fuerza el equilibrio entre los fotodímeros sin y anti de cumarina a la última forma isomérica. Favorecer los fotodímeros anti parece aumentar la tasa de dimerización de la cumarina sin cambiar la tasa de fotoescisión.

En algunas realizaciones, los materiales y adhesivos que se proporcionan en el presente documento pueden ponerse en contacto con una o más sustancias, normalmente después de la colocación y/o el uso selectivos de dichos materiales y adhesivos, como acompañamiento de la inversión de la dimerización, con el fin de potenciar o acelerar a propósito la degradación/retirada de los materiales y adhesivos. Por ejemplo, puede ser deseable potenciar la retirada del adhesivo aplicado por un socorrista a una herida de tejido con el fin de permitir el acceso posterior y el tratamiento de la herida. Como otro ejemplo, puede ser deseable acelerar la degradación del material o adhesivo para facilitar la liberación controlada de un fármaco o células contenidos en el mismo. Se prevén otros usos.

En una realización, la sustancia incluye una enzima. En determinadas realizaciones, la enzima es una sustancia que facilita la retirada del material o adhesivo, por ejemplo, degradando uno o más componentes de los materiales o adhesivos. La al menos una enzima puede aplicarse a materiales y adhesivos que contengan al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. Como alternativa, la al menos una enzima puede aplicarse a materiales y adhesivos que no contengan al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. En realizaciones particulares, la enzima degrada un polímero de los materiales y adhesivos. En una realización, la enzima degrada un polímero polisacarídico. En una realización particular, la enzima es una dextranasa que degrada dextrano.

En otra realización, la sustancia incluye un modificador del pH. En un caso, el modificador del pH es una solución que puede aplicarse a los materiales o adhesivos. El modificador del pH puede acelerar la degradación de los materiales o adhesivos. Por ejemplo, las soluciones acuosas de dextrano son estables a un pH que varía de 4 a 10. Fuera de este intervalo, sin embargo, el dextrano experimenta una degradación rápida. Por tanto, el modificador del pH puede usarse para reducir o aumentar el pH de manera que quede fuera de este intervalo. Cabe señalar, sin embargo, que un dendrímero que contiene aminas de superficie no protonadas tiene una capacidad tamponante alta en condiciones ácidas. En condiciones básicas, sin embargo, dicho dendrímero tiene una capacidad tamponante menor. Por tanto, un modificador del pH que reduce el pH del entorno del dextrano puede ser mejor para acelerar la degradación del dextrano que un modificador del pH que eleva el pH del entorno del dextrano.

En otra realización más, la sustancia incluye aminas. En un caso, se añaden aminas a los materiales o adhesivos para acelerar su degradación. Pueden usarse aminas solas o en combinación con los otros aditivos que se proporcionan en el presente documento. Pueden aplicarse aminas a un material o adhesivo que comprenda al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. Como alternativa, pueden aplicarse aminas a un material o adhesivo que no comprenda al menos un sustituyente susceptible de dimerización fotorreversible. Las aminas son especialmente eficaces para degradar los adhesivos que contienen un componente polimérico y un componente dendrimérico que reaccionan para formar enlaces imina. Aunque los enlaces imina se forman

reversiblemente, el enlace imina se favorece termodinámica y cinéticamente. Cuando hay presentes diferentes tipos de aminas en un material o adhesivo con aldehídos, sin embargo, los diferentes tipos de aminas compiten para formar enlaces imina con los aldehídos. La amina que tiene la mayor afinidad por los aldehídos formará enlaces imina con mayor frecuencia. Si se añade un nucleófilo de amina fuerte a un material que ya ha formado enlaces imina con aminas de carácter nucleófilo moderadamente fuerte, un intercambio de aminas, si se facilita, cambiará la estructura de reticulación. El cambio de la estructura de reticulación puede debilitar o acelerar la degradación del material o adhesivo. En una realización, las aminas comprenden hidroxilamina.

En una realización, podría aplicarse a la herida una capa adhesiva reticulada previamente de dextrano-dendrímero acoplada a una capa posterior sólida. Entonces el adhesivo se reticularía con las aminas del tejido, sellando la lesión y evitando cualquier estiramiento, filtración o infección de la herida. Una vez en el hospital, la cinta puede pulverizarse con una solución de hidroxilamina. La adhesión cuerpo-hidrogel, por tanto, podría disminuir y la cinta podría retirarse rápidamente con cualquier lesión adicional, a diferencia de las cintas médicas actuales en el mercado.

Se cree que los adhesivos que se proporcionan en el presente documento pueden aplicarse rápidamente a una herida, permitir el control de la hemostasia, inducir la curación, proteger contra infecciones y lesiones adicionales o una combinación de los mismos, permitiendo al mismo tiempo la retirada del adhesivo sin lesiones adicionales.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como que imponen limitaciones al alcance de la misma. Por el contrario, ha de comprenderse claramente que puede recurrirse a diversos otros aspectos, realizaciones, modificaciones y equivalentes de los mismos que, después de leer la descripción en el presente documento, pueden sugerirse a un experto en la materia sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, otros aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de tomar en consideración la memoria descriptiva y la práctica de la invención que se desvela en el presente documento.

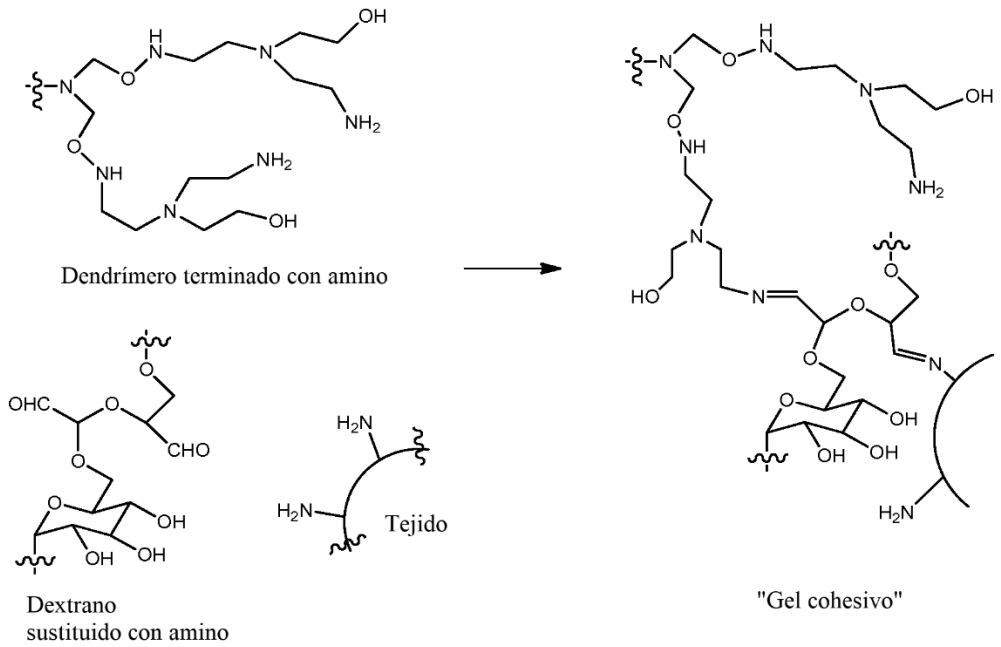
Ejemplos

Ejemplo 1 - Adhesivo reversible

Se diseñó y se optimizó un adhesivo biocompatible que contenía dos componentes. Los dos componentes incluían dextrano sustituido con grupos aldehído y un dendrímero que contenía aminas en una porción de sus grupos superficiales. Los dos componentes también estaban sustituidos con sustituyentes cumarina fotosensibles, que eran susceptibles de dimerizarse de forma fotorreversible.

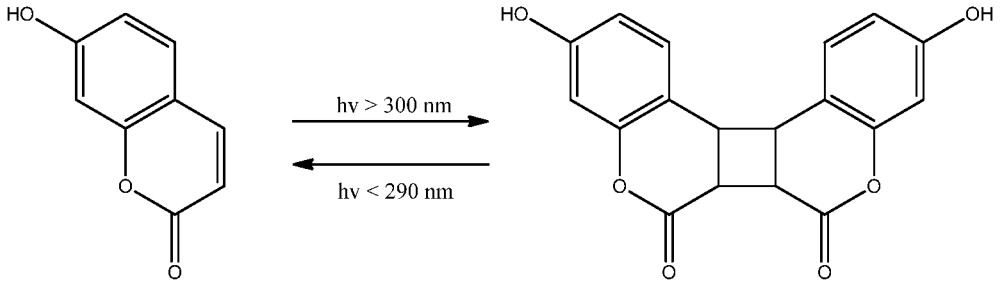
Los dos componentes de este ejemplo particular interactuaron con tejido para proporcionar un gel cohesivo a través de reticulación de aldehídoamina, como se muestra en el siguiente esquema.

Esquema 1 - *Formación de hidrogel cohesivo.*



Los dos componentes también permitieron modificar la densidad de reticulación debido a la sustitución de una porción de los aldehídos y aminas de los componentes de dextrano y dendrimérico, respectivamente, con cumarinas fotosensibles. En respuesta a las diferentes longitudes de onda de la luz UV, las cumarinas fotosensibles reaccionan como se muestra en el siguiente esquema.

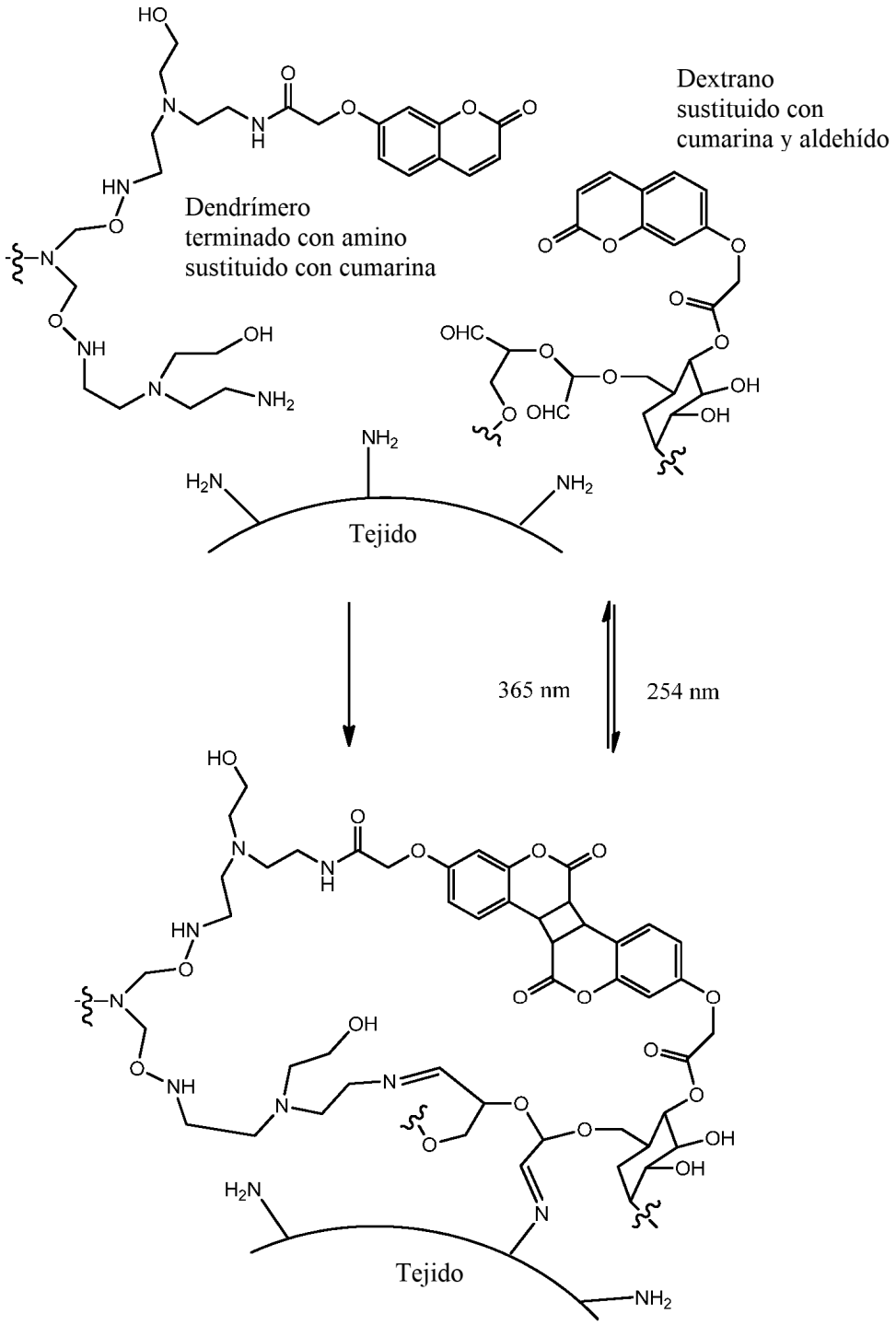
Esquema 2 - *Reversibilidad del sustituyente cumarina.*



Las cumarinas fotosensibles fueron capaces de dimerizarse reversiblemente a demanda tras la irradiación con diferentes longitudes de onda de luz. La exposición de la cumarina a la luz UV a 300 nm desestabilizó la distribución de electrones y estimuló la dimerización entre dos de los sustituyentes cumarina, mientras que la irradiación a 254 nm escindió los enlaces que formaban los dímeros y revirtió los sustituyentes cumarina a sus estructuras monoméricas originales.

La reacción entre las aminas del dendrímero y los aldehídos del dextrano provocó la formación rápida de gel, mientras que los sustituyentes cumarina permitieron la degradación y la reticulación a demanda, lo que permitió la retirada rápida del material, como se muestra en el siguiente esquema.

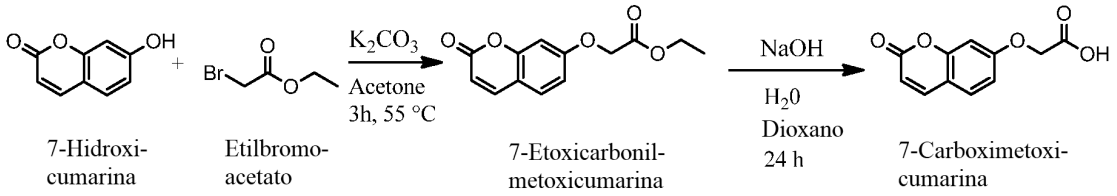
Esquema 3 - *Reversibilidad de sustituyentes derivados de cumarina*



Los componentes pueden sustituirse con las cumarinas de diversas maneras. En este ejemplo, la cumarina utilizada fue la 7-hidroxicumarina, que se hizo reaccionar con las aminas del dendrímero o con los grupos hidroxilo presentes tanto en el componente dendrimérico como en el de dextrano.

Para sustituir las aminas del dendrímero con 7-hidroxicumarina, la 7-hidroxicumarina se sustituyó en primer lugar con un ácido carboxílico, como se muestra en el siguiente esquema.

Esquema 4 - *Sustitución de 7-hidroxicumarina con ácido carboxílico.*



El ácido carboxílico reaccionó con las aminas del dendrímero para formar un enlace amida. Esta reacción se realizó en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS). Para sustituir los grupos hidroxilo tanto del dendrímero como de los componentes de dextrano, el grupo funcional ácido carboxílico de la 7-hidroxicumarina sustituida con ácido carboxílico se convirtió en un cloruro de acilo. La conversión se consiguió poniendo en contacto la 7-carboximetoxicumarina durante 3 horas con $SOCl_2$. Se dejó que los grupos hidroxilo tanto del dendrímero como de los componentes de dextrano reaccionasen con el grupo funcional cloruro de acilo en presencia de trietanolamina (TEA).

La sustitución de cumarina resultante se determinó y se verificó mediante espectroscopía RMN-H, espectrometría MALDI-TOF y valoración potenciométrica.

Ejemplo 2 - Evaluación de la dimerización reversible en solución

La susceptibilidad de los sustituyentes de 7-hidroxicumarina del Ejemplo 1 para dimerizarse reversiblemente en solución se evaluó mediante espectroscopía UV/V. La absorbancia a 320 nm era característica del doble enlace en el anillo de benzopirona de la 7-hidroxicumarina. La fotoirradiación a una longitud de onda de 365 nm estimuló la dimerización de los sustituyentes cumarina. Como consecuencia de esta fotodimerización, la absorbancia del complejo a 320 nm disminuyó. Por otra parte, la absorbancia UV/Vis 320 nm aumentó tras la fotoirradiación a una longitud de onda de 254 nm, lo que indicó la fotoescisión de los restos de cumarina dimerizados. La FIG. 2A y la FIG. 2B muestran la fotorreversibilidad de la 7-etoxicarbonilmetoxicumarina en agua cuando se expone a una longitud de onda adecuada de luz UV. La FIG. 2C y la FIG. 2D muestran el comportamiento de sustituyentes cumarina dimerizables reversiblemente cuando se unen a polietilenglicol (PEG) o a un dendrímero PAMAM de generación 5, respectivamente.

Ejemplo 3 - Evaluación de la dimerización reversible de hidrogel

La reversibilidad de los dendrímeros sustituidos con cumarina también se demostró en el estado de hidrogel. En este ejemplo, se usó un dendrímero que tenía aminas en el 100 % de sus grupos superficiales y el 30 % de las aminas estaban sustituidas con 7-hidroxicumarina. Después, el dendrímero se combinó con el componente de dextrano que contenía aldehídos para formar un hidrogel. Los hidrogeles de dendrímero-dextrano (que contienen dendrímero sustituido con cumarina) se marcaron con fluorescencia y se sumergieron en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) para imitar las condiciones hidrolíticas. La fluorescencia de los productos degradados en los medios se cuantificó y se convirtió en fluorescencia total, lo que indicó la masa restante en el hidrogel.

Los dos componentes de los hidrogeles se mezclaron en una cámara UV y se irradiaron con luz UV a 365 nm durante 8 minutos. Ocurrieron dos fenómenos simultáneamente: las aminas primarias del dendrímero se reticularon con los aldehídos del dextrano, formando de este modo enlaces imina; y los sustituyentes cumarina del dendrímero se dimerizaron debido a la irradiación UV (veanse los **Esquemas 1** y **3**), aumentando de este modo la densidad de reticulación de los hidrogeles.

Como resultado, los hidrogeles obtenidos tenían dos estructuras reticuladas diferentes: en primer lugar, un enlace fijo de tipo imina entre los aldehídos del dextrano y las aminas del dendrímero y, en segundo lugar, una reticulación de tipo cumarina fotosensible entre restos cumarina. El gráfico en la **FIG. 3A** muestra claramente el impacto de esta segunda estructura reticulada con una diferencia significativa en las velocidades de degradación de las muestras irradiadas con UV en comparación con las muestras de control que no se irradiaron con luz UV, durante las primeras 280 horas del experimento.

Debido a la irradiación inicial, los sustituyentes cumarina se dimerizaron y aumentaron la densidad de reticulación de los hidrogeles, lo que potenció la resistencia de los geles a la degradación hidrolítica. Después de 12 días (288 horas), estas muestras se irradiaron con luz UV a 254 nm durante 8 minutos con el fin de escindir los dímeros de cumarina y de este modo acelerar su degradación. Después de 4 días, la masa restante de los hidrogeles irradiados alcanzó el nivel de las muestras de control no irradiadas, corroborando la escisión de los dímeros de cumarina.

La reducción en la masa observada entre 288 horas y 296 horas en muestras tanto irradiadas como de control se debió principalmente a la erosión de los geles debido al cambio frecuente de medios durante los primeros intervalos de tiempo después de la escisión (1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h).

Con el fin de verificar que las variaciones en la degradación se debieron a la dimerización y la escisión de los sustituyentes cumarina y no a la modificación de las propiedades de los hidrogeles de dendrímero-dextrano provocada por la irradiación de luz UV, se sintetizaron varios hidrogeles usando un dendrímero no incluía los sustituyentes cumarina. Los porcentajes de aminas en los grupos superficiales de estas cumarinas se muestran en la **FIG. 3B** y la **FIG. 3C**, que representan la degradación de los hidrogeles.

En este experimento, también se usaron hidrogeles de degradación rápida hechos de dendrímero que tenía aminas en el 25 % de sus grupos superficiales para someter a ensayo su degradación en un período de tiempo corto. La mitad de las muestras se irradiaron con luz UV a 365 nm y 254 nm en los tiempos 0 h y 198 h, respectivamente. La irradiación a 365 nm no provocó ningún cambio significativo en la degradación de los hidrogeles. La irradiación a 254 nm pareció reducir la masa de los hidrogeles hechos de dendrímero que tenían aminas en el 25 % de sus grupos superficiales durante los primeros puntos temporales después de la irradiación. Sin embargo, la velocidad de degradación siguió la de los homólogos no irradiados después de un día.

Ejemplo 4 - Retirada rápida a demanda

Degradación hidrolítica frente a degradación enzimática. La formación de un enlace imina a partir de un aldehído y una amina primaria es una reacción reversible (Meyer, C.D. et al., *CHEM. Soc. REV.* 2007, 36, 1705). Sin embargo, en ausencia de medios acuosos, la reacción se favorece termodinámicamente hacia la formación de producto de imina. Como resultado de esta reacción, se libera una molécula de agua. En medios acuosos, el exceso de agua desplaza el equilibrio termodinámico hacia los reactivos (aldehído y amina) y, por tanto, produce degradación hidrolítica. No obstante, la degradación completa del material es un proceso lento que puede llevar varios días o meses, dependiendo de la densidad de reticulación. El siguiente esquema representa la formación de enlaces imina.

Esquema 5 - *Formación de enlaces imina.*

Para facilitar la escisión a demanda para una retirara fácil del material, el dextrano se degradó enzimáticamente mediante dextranasas, que se usan habitualmente en la industria alimentaria y se consideran biocompatibles. Las dextranasas escinden los enlaces alfa-1,6 de dextrano y, por tanto, facilitan la erosión del material por medios (Rodríguez, E., et al. *SUGAR TECH* 2007, 11(2), 124). Algunos estudios en la bibliografía han investigado las condiciones de la degradación hidrolítica de dextrano usando dextranasa (Jung, S.W. et al. J. *OF MICROENCAPSULATION* 2005, 22(8), 901; Kurisawa, et al. J. *BIOMATER. SCI. POLYMER ED.* 1997, 8, 691). Se investigó la degradación de los hidrogeles de dextrano-dendrímero en las condiciones óptimas para las dextranasas (5 U/ml, pH 5 y 7). La degradación, como se muestra en la **FIG. 4** y la **FIG. 5,** la degradación se potenció mucho con la presencia de enzimas. La degradación se acentuó más a un pH de 5 debido al efecto de la hidrólisis ácida.

Degradación ácida de dextrano. Las soluciones acuosas de dextrano son estables en el intervalo de pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10. Fuera de este intervalo, sin embargo, el dextrano experimenta una degradación rápida. Por tanto, la hidrólisis de hidrogeles de dextrano-dendrímero se potencia a un pH inferior a aproximadamente 5 y superior a aproximadamente 10 (véase la **FIG. 6** y la **FIG. 7**). El dendrímero utilizado para las **FIG. 6** y **7** fue un dendrímero PAMAM G5-25-12,55, es decir, una solución al 12,55 % (en peso) de dendrímero PAMAM G5 que tenía el 25 % de sus grupos superficiales. El dextrano utilizado para la **FIG. 7** fue un dextrano D40-50-7,5, es decir, una solución al 7,5 % (en peso) de dextrano de 40 kDalton que tenía el 50 % de sus grupos hidroxilo convertidos en aldehídos.

Algunos de los dendrímeros que se proporcionan en el presente documento tienen una alta capacidad tamponante en condiciones ácidas debido a las aminas de superficie no protonadas, que son capaces de capturar protones y, por tanto, disminuir la acidez de los medios. En condiciones básicas, sin embargo, algunos de los dendrímeros tienen menor capacidad tamponante. Por tanto, cuando el dextrano se combina con dendrímero para formar un hidrogel, la hidrólisis es mayor a pH básico que en condiciones ácidas.

Transaminación (pKa de etilendiamina para evitar la reticulación). Como se ha indicado anteriormente, el enlace imina es reversible. Sin embargo, la forma imina se favorece termodinámica y cinéticamente. Normalmente, cuando hay presentes diferentes tipos de aminas en un material o entorno que contiene aldehídos, existe una competencia por la formación de imina que estará determinada por la capacidad nucleófila de las aminas.

En general, el tipo de amina que muestra una mayor afinidad por los aldehídos formará todos, o la mayor parte de, los enlaces imina. Sin embargo, si se añade un nucleófilo de amina fuerte a un material que anteriormente ha formado iminas con aminas que tenían un carácter nucleófilo moderadamente fuerte, habrá un intercambio de

aminas en los enlaces imina y el material cambiará su estructura de reticulación. Adicionalmente, si la nueva amina (nucleófilo fuerte) es una molécula pequeña capaz de alcanzar todos los confinamientos del material, entonces se potencia la formación del nuevo tipo de iminas.

La hidroxilamina es una de las aminas más pequeñas existentes y uno de los mayores nucleófilos. La combinación de estas dos propiedades le proporciona a la hidroxilamina la capacidad de interferir muy eficazmente en todos los enlaces imina y sustituir las aminas. Cuando los hidrogeles de dextrano-dendrímero se colocaron en medios PBS con hidroxilamina 0,1 M, la degradación se potenció enormemente. Después de 10 minutos, solo estaba presente el 40 % del material. Después de 10 minutos de degradación con hidroxilamina, los hidrogeles de dextrano-dendrímero se degradaron completamente (véase la **FIG. 8**).

Por tanto, la inyección de hidroxilamina 0,1 M en el hidrogel curado potenció significativamente la degradación, lo que permitió la retirada fácil del adhesivo. Esto se demostró colocando 8 hidrogeles de dextrano-dendrímero en medio PBS durante 8 h. La mitad de las muestras se colocó en medio de PBS hidroxilamina 0,1 M mientras que la otra mitad permaneció en PBS normal. En el primer caso, las muestras se degradaron totalmente en el siguiente punto temporal a diferencia de los otros hidrogeles en PBS que permanecieron sólidos durante varios días (**FIG. 9**). Los dendrímeros y el dextrano utilizados para la FIG. 9 fueron los mismos que los utilizados para las **FIG. 6** y **7**.

Aunque la presente invención puede realizarse de muchas formas diferentes, en el presente documento se desvelan realizaciones ilustrativas específicas de la misma que ejemplifican los principios de la invención. Debe enfatizarse que la presente invención no se limita a las realizaciones específicas ilustradas.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para fabricar un adhesivo que comprende:

una primera parte que incluye una primera solución que comprende un componente polimérico, en donde el componente polimérico comprende un polímero que tiene tres o más grupos aldehído; y
una segunda parte que incluye una segunda solución que comprende un componente dendrimérico, en donde el componente dendrimérico comprende un dendrímero que tiene al menos 2 ramificaciones con uno o más grupos superficiales y del 20 % al 100 % del uno o más grupos superficiales comprenden una amina;
en donde al menos uno de entre el polímero y el dendrímero está sustituido con uno o más sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible.

2. El kit de la reivindicación 1, en donde menos del 75 % del uno o más grupos superficiales comprenden al menos una amina primaria o secundaria.

3. El kit de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende adicionalmente una fuente de luz UV para activar o desactivar el uno o más sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible.

4. El kit de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el polímero es dextrano.

5. El kit de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el dendrímero es un dendrímero PAMAM G5.

6. Una composición de liberación de fármaco que comprende:

un componente polimérico, en donde el componente polimérico comprende un polímero que tiene tres o más grupos aldehído;
un componente dendrimérico, en donde el componente dendrimérico comprende un dendrímero que tiene al menos 2 ramificaciones con uno o más grupos superficiales y del 20 % al 100 % del uno o más grupos superficiales comprenden una amina; y
al menos un fármaco combinado con el al menos uno de entre el componente polimérico y el componente dendrimérico; en donde al menos uno de entre el polímero y dendrímero está sustituido con uno o más sustituyentes susceptibles de dimerización fotorreversible.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde menos del 75 % del uno o más grupos superficiales comprenden al menos una amina primaria o secundaria.

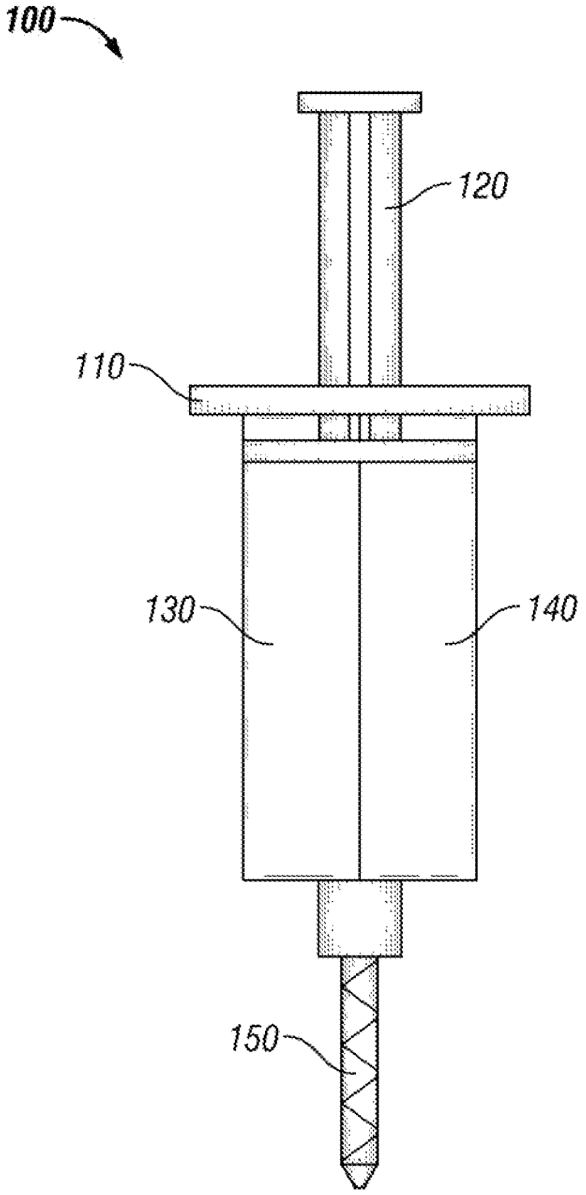


FIG. 1

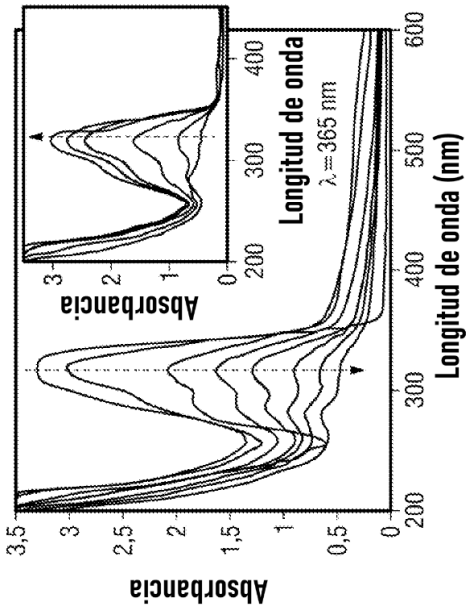


FIG. 2A

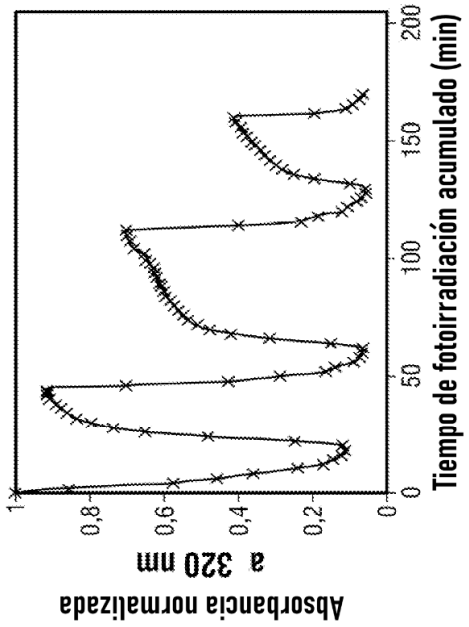


FIG. 2B

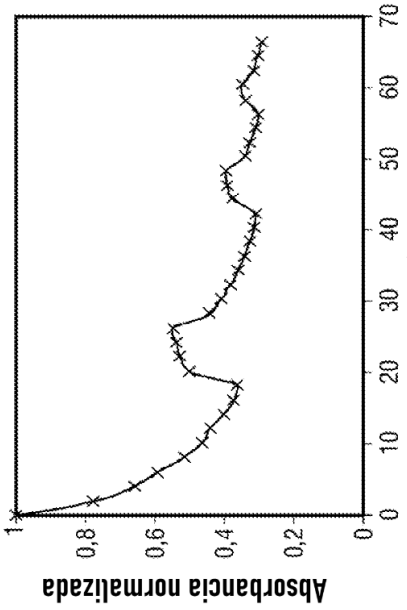


FIG. 2C

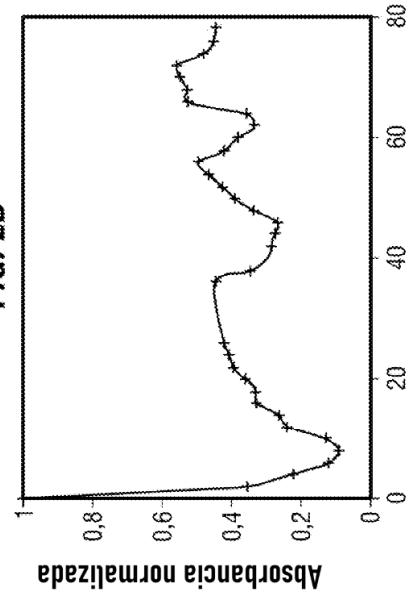


FIG. 2D

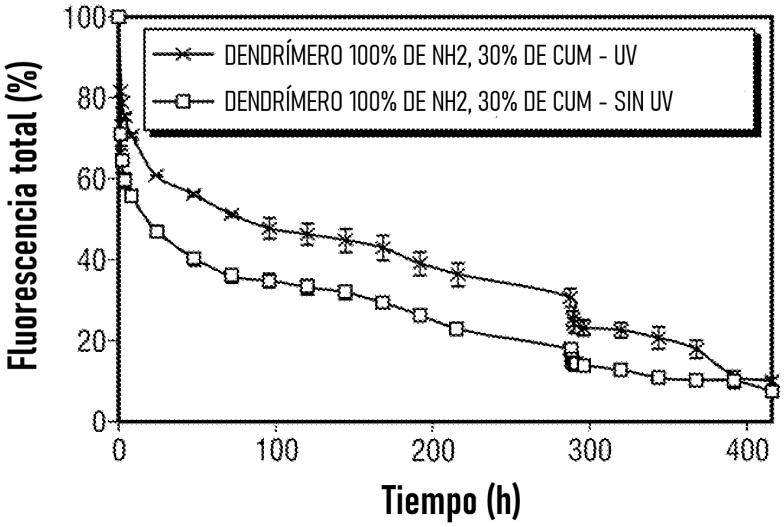


FIG. 3A

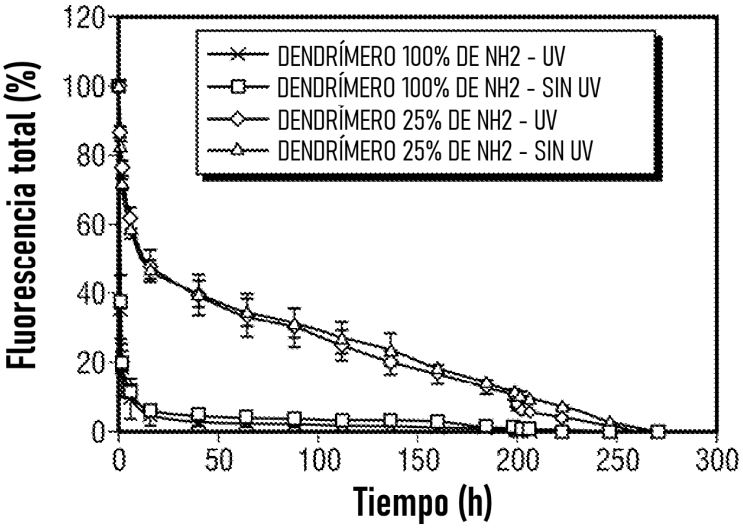


FIG. 3B

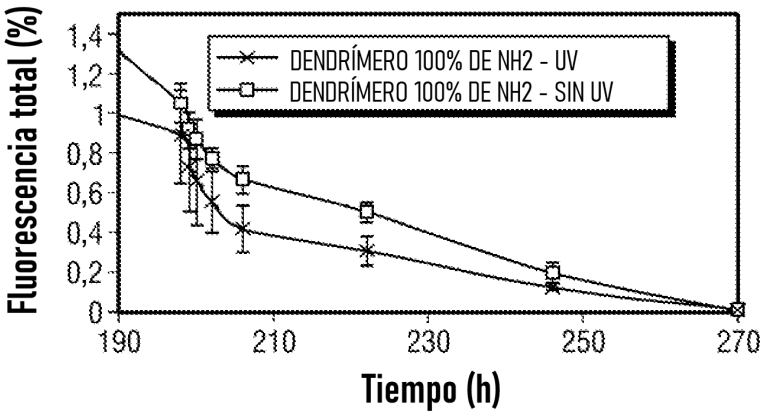


FIG. 3C

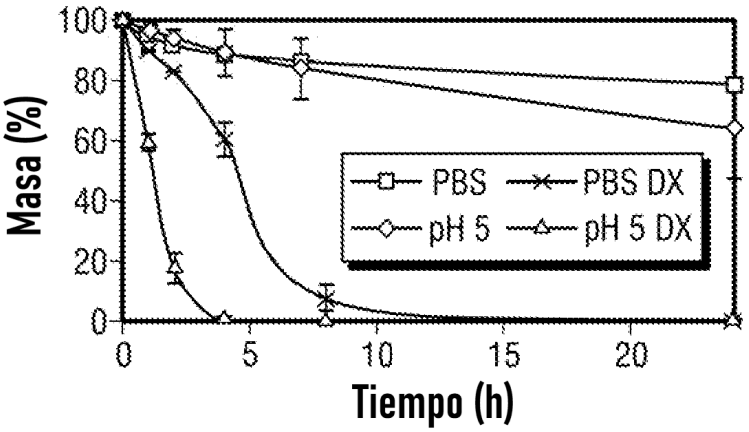

100
80
60
40
20
0
Masa (%)
0
5
10
15
20
Tiempo (h)
PBS
PBS DX
pH 5
pH 5 DX

FIG. 4

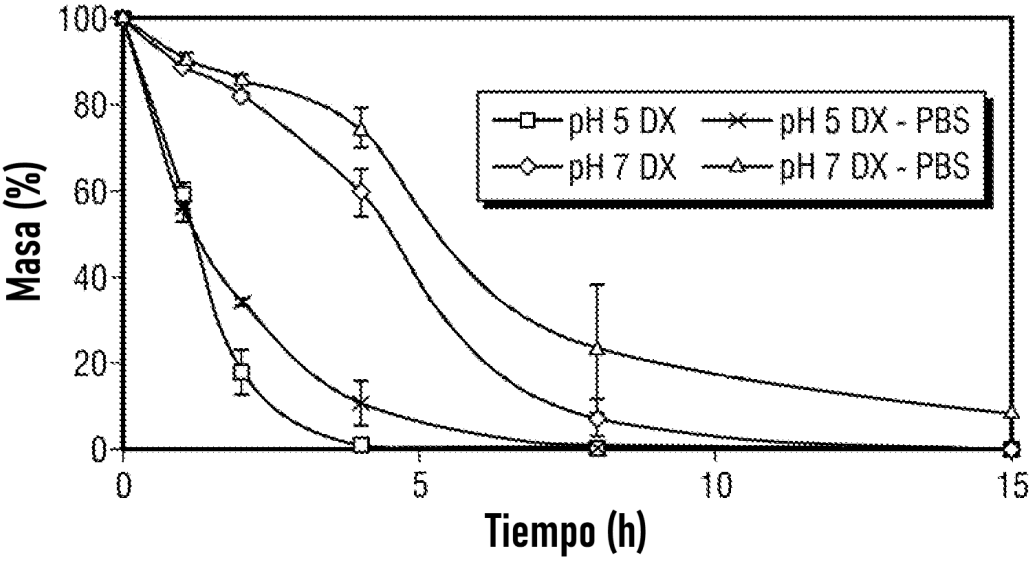

100
80
60
40
20
0
Masa (%)
0
5
10
15
Tiempo (h)
pH 5 DX
pH 5 DX - PBS
pH 7 DX
pH 7 DX - PBS

FIG. 5

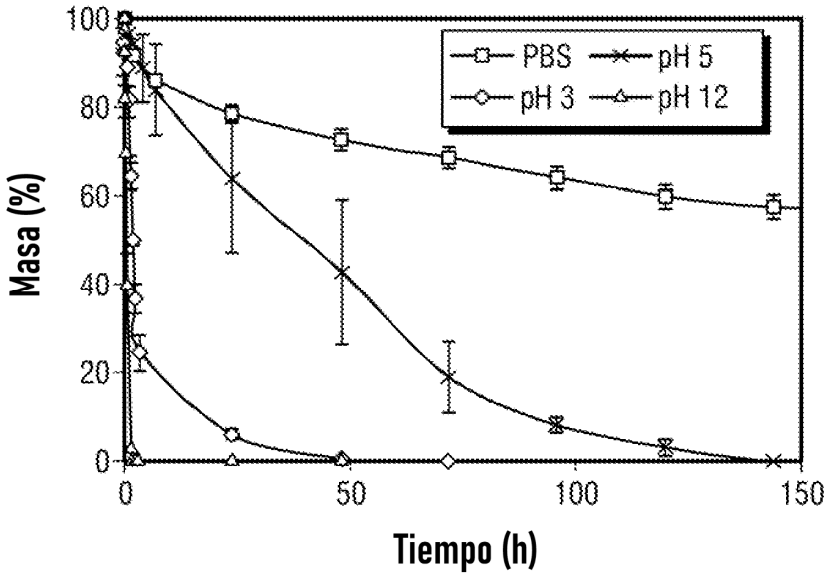

PBS
pH 5
pH 3
pH 12
Masa (%)
Tiempo (h)
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150

FIG. 6

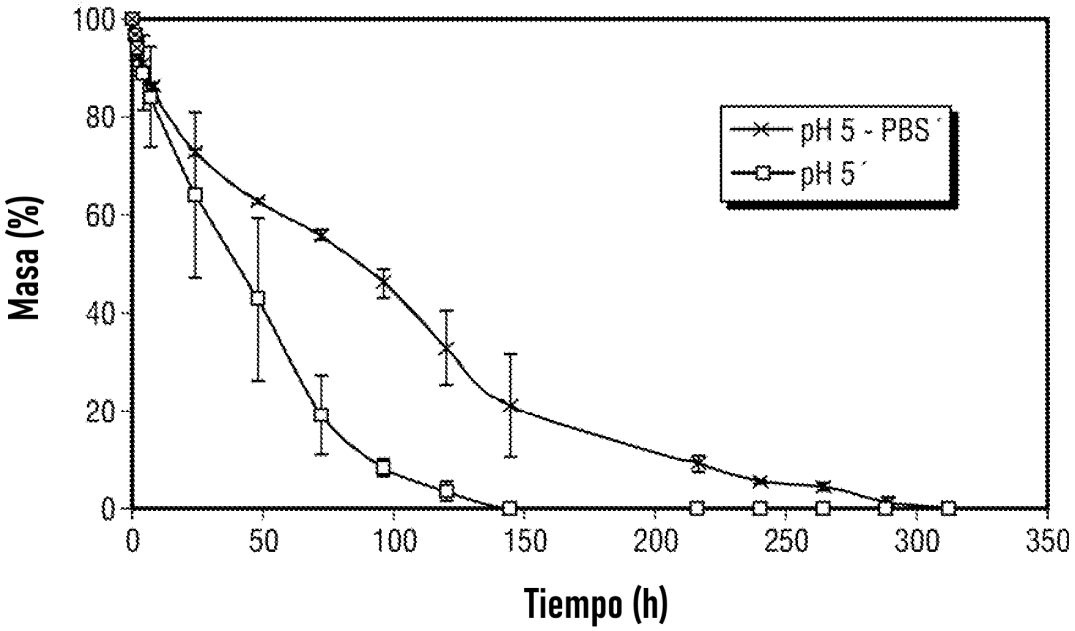

pH 5 - PBS´
pH 5´
Masa (%)
Tiempo (h)
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250
300
350

FIG. 7

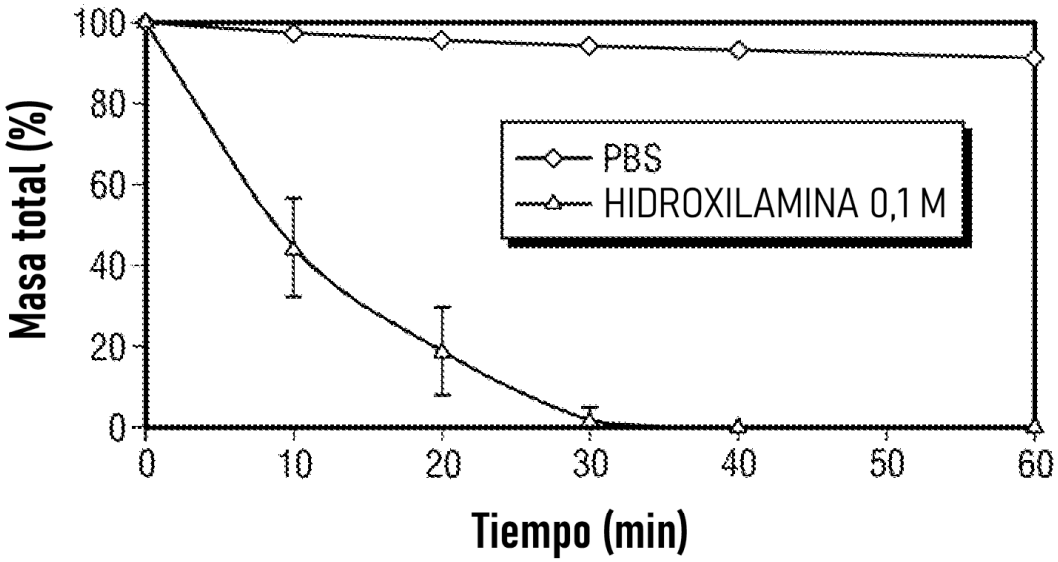

Masa total (%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (min)
PBS
HIDROXILAMINA 0,1 M

FIG. 8

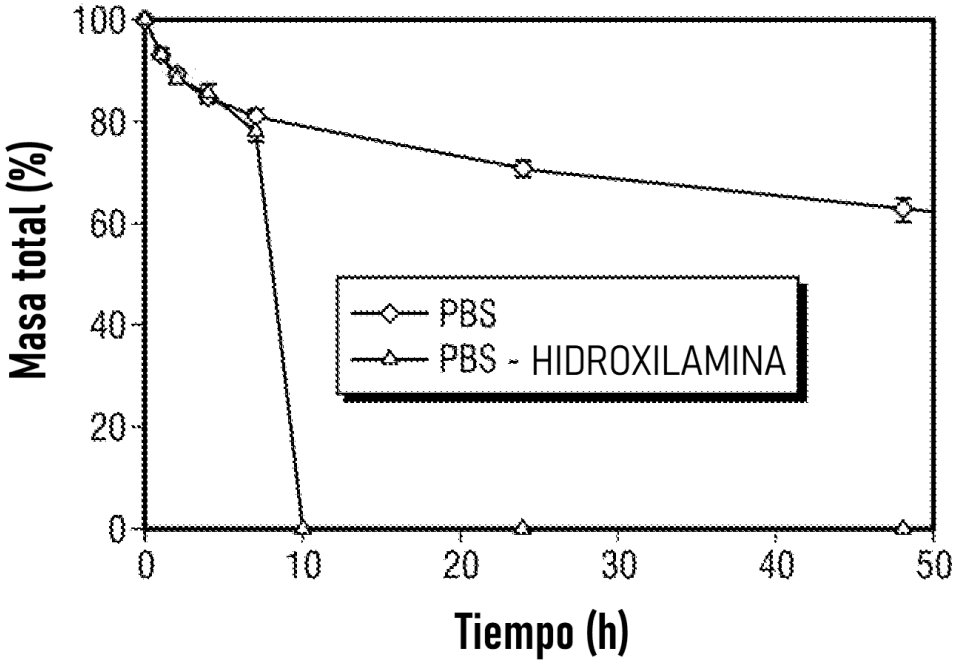

Masa total (%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
Tiempo (h)
PBS
PBS - HIDROXILAMINA

FIG. 9