



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 719**

51 Int. Cl.:

A61L 24/04 (2006.01)

C08G 18/32 (2006.01)

C08G 18/73 (2006.01)

C08G 73/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07840760 .8**

96 Fecha de presentación : **08.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049167**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54

Título: **Sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad.**

30

Prioridad: **09.08.2006 US 501651**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2010

73

Titular/es: **Ethicon, Inc**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876-0151, US

72

Inventor/es: **Zavatsky, Joseph y**
Bordoloi, Binoy K.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 331 719 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

Sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una nueva poli(óxido de etileno)imina; a un nuevo resto de amina reactiva; a una nueva mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende (1) una cetimina o aldimina y (2) un resto de amina reactiva; y a un nuevo sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende el producto de reacción de (1) y (2).

Antecedentes de la invención

Cuando se realiza una cirugía y se completa el cierre de la herida, existe una necesidad no satisfecha de un material adhesivo o sellador que selle el sitio de la herida y prevenga el escape de fluido en, por ejemplo, una anastomosis de vasos sanguíneos o resección pulmonar. Generalmente, los requerimientos clave de un adhesivo/sellador de tejidos son:

- (1) En uso, el adhesivo/sellador debe imitar el desempeño mecánico de tejido no dañado;
- (2) El adhesivo/sellador debe proporcionar suficiente pegajosidad para la fijación “primaria” brindando la oportunidad de manipulación y realineación antes de fijarse fuertemente;
- (3) Cualquier proceso exotérmico involucrado en el curado del adhesivo/sellador no debe dañar el tejido circundante;
- (4) El adhesivo/sellador no debe producir ninguna respuesta tóxica por parte del tejido sano circundante y debe facilitar el recrecimiento de nuevo tejido cuando sea posible;
- (5) El adhesivo/sellador no debe liberar productos de degradación nocivos;
- (6) El adhesivo/sellador debe degradarse, y al hacerlo, debe ser reemplazado por nuevo tejido con una mínima cicatrización; y
- (7) Cualquier producto de biodegradación no debe acumularse en el organismo sino que debe ser eliminado naturalmente por excreción o por incorporación al ciclo bioquímico natural.

[“Polymeric Biomaterials”, 2º Edición, Marcel Dekker Inc., (2002) pág. 716].

Los adhesivos de curado latente son bien conocidos en el campo de los recubrimientos, adhesivos y selladores industriales. Por ejemplo, un adhesivo de curado latente puede ser el producto de reacción de una mezcla de dos componentes, siendo un componente el resto reactivo, tal como una resina epoxi o de silicona, y el otro componente es el agente de curado latente. Más específicamente, el agente de curado latente puede estar presente en la mezcla de dos componentes en una forma no reactiva, es decir, forma latente, durante la fabricación, el almacenamiento y mientras no se utiliza, pero después puede convertirse en un agente de curado reactivo al aplicarse y usarse. Como ejemplo, el agente de curado latente puede convertirse en un agente de curado reactivo en presencia de humedad que está presente en el ambiente o ser provista en el sitio al usarse. Es bien conocido en la técnica, por ejemplo, que un resto de cetimina puede utilizarse como agente de curado latente que puede convertirse en un agente de curado reactivo, es decir, un resto de amina, en presencia de agua. Después que el resto de cetimina se ha convertido en su contraparte amina, entonces el resto amina puede reaccionar con el segundo componente de la mezcla, es decir, un resto reactivo tal como una resina epoxi o de silicona, para formar el adhesivo y/o sellador deseado. Se describen ejemplos de varias cetiminas y adhesivos de curado latente en el documento USP 6.525.159.

Sin embargo, los adhesivos de curado latente descritos en la técnica anterior están destinados al uso industrial, y no son apropiados para uso humano como adhesivo o sellador interno. Por ello, es conveniente tener una mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que sea capaz de polimerizarse *in vivo* para formar un adhesivo o sellador de tejido interno. Además, es conveniente que dicha mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad sea simple para usar y manipular, es decir, que pueda administrarse como una mezcla única, y que esté en forma de mezcla emulsionable que pueda administrarse a un sitio quirúrgico a través, por ejemplo, de una jeringa.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una poli(óxido de etileno)imina; a un resto de amina reactiva; a una mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende (1) una cetimina o aldimina y (2) un resto de amina reactiva; y a un sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende el producto de reacción de (1) y (2).

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una poli(óxido de etileno)imina; a un resto de amina reactiva que posee grupos electrofílicos; a una mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende (1) una cetimina o aldimina y (2) un resto de amina reactiva; y a un sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende el producto de reacción de (1) y (2). La capacidad de curado latente de la mezcla de adhesivo o sellador descrita en la presente memoria se imparte bloqueando una amina primaria reactiva con una cetona o aldehído para formar un poli(óxido de etileno)imina. La reacción de la poli(óxido de etileno)imina con los grupos electrofílicos de un resto de amina reactiva es relativamente lenta, de manera tal que estos dos componentes puedan estar en íntimo contacto en una mezcla, en ausencia de humedad, por períodos prolongados de tiempo, es decir, por hasta aproximadamente 5 horas sin gelificación prematura. Por comparación, cuando la mezcla de dos componentes se somete a humedad, la poli(óxido de etileno) imina se “desbloquea” con agua para reformar la amina primaria dentro de los siguientes aproximadamente 30 segundos a 3 minutos, la que después reacciona inmediatamente con los grupos electrofílicos del resto de amina reactiva.

La mezcla de sellador o adhesivo de curado latente conforme a la presente invención posee múltiples aplicaciones médicas y puede utilizarse en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitación, cirugía cardiovascular, vascular periférica, cardiorrágica, ginecológica, neurocirugía y abdominal general.

Por ejemplo, el adhesivo de curado latente o sellador puede utilizarse como adhesivo de cirugía interna en procedimientos ortopédicos tales como reparación del ligamento cruzado anterior, reparación de desgarramiento meniscal (o como hidrogel para el reemplazo de meniscos), reconstrucción de cápsula posterior, reparación del manguito rotador y como adhesivo para huesos. También podría utilizarse como adhesivo para la reducción del volumen pulmonar, fijación de parches, reparación del tejido subcutáneo y disección aórtica. En particular, puede utilizarse como adhesivo del estómago para reducción del volumen del estómago, y como adhesivo para la fijación de mallas para la reparación de hernias, fijación de drenajes, unión de válvulas, unión para películas de prevención de adhesión, unión de tejido a tejido (por ejemplo andamio de tejido biológico o sintético a tejido, tejido manipulado mediante bioingeniería a tejido), tejido a dispositivo (por ejemplo, malla, broche, película) y dispositivo a dispositivo.

En segundo lugar, la mezcla de sellador o adhesivo de curado latente puede utilizarse para reparación de tejido subcutáneo y para prevención de seroma en procedimientos tales como mastectomía, reconstrucción y aumentación de mama, abdominoplastia y liposucción reconstructiva o cosmética, levantamiento facial, sección C, histerectomía en pacientes obesas, ortopedia en la región del muslo, reparación de hernia incisional, excisión de lipoma, lesiones traumáticas, tratamiento de fístulas, fijación de injertos y reparación de nervios.

En tercer lugar, el adhesivo o sellador de curado latente puede utilizarse como sellador para adherir y sellar los productos de parches duros, conducto biliar, fugas biliares en el lecho hepático, fugas de vesícula, injerto de hueso, vendaje de injertos por quemaduras y vendaje oclusivo de líquido. Como sellador, puede recubrirse en la interfaz de tejidos, dispositivos y tejido-dispositivo y puede utilizarse como sellador dural-cranial, sellador dural-espina dorsal, sellador cardio/vascular periférico, sellador GI (por ejemplo, esófago, intestino, órgano grande, páncreas, estómago y úlcera gástrica), sellador pulmonar, sellador de órgano blando (por ejemplo, hígado, bazo, páncreas), sustituto de cera ósea, sellador tumoral, combinación grapa/cola, combinación sellador/hemostatos, sellador de uretra. Puede utilizarse en procedimientos que incluyen, pero sin limitación, bypass gástrico, resección de órganos parenquimatosos, traqueotomía, diverticulosis por colitis ulcerosa, prostatectomía radical, reconstrucción de sinus, esternotomía, coledocoduodenostomía, y sellador del lecho de la vesícula biliar (hígado), y colecistectomía.

En cuarto lugar, el adhesivo o sellador de curado latente puede utilizarse como agente de relleno o de carga periurtral en procedimientos que incluyen, pero sin limitación, eliminación de espacio muerto en cirugías reconstructivas y cosméticas, (por ejemplo, relleno plástico/cosmético/reconstructivo defecto de rostro/facial o de huecos), incontinencia urinaria y otros procedimientos ginecológicos, fisura/fístula anal, inyección de catéter en el miocardio para tratar insuficiencia cardíaca congestiva, aumentación nuclear, obliteración de quiste/fístula hepática/pancreática, y fístula esofágica pediátrica.

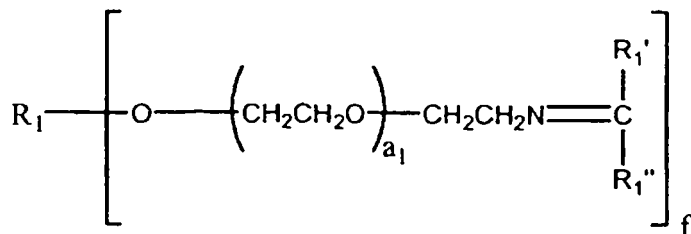
En quinto lugar, el adhesivo o sellador de curado latente puede utilizarse como matriz para la ingeniería de tejidos (por ejemplo, andamios de tejido, matriz de administración para células, matriz de administración para agentes de braquiterapia (terapia de radiación), matriz de administración para factores de crecimiento, matriz de inyección para andamio celular vacío de formación *in situ*, matriz de inyección para andamio para administración de células madres, lisados celulares u otros productos biológicos, bioactivos, farmacéuticos y neutraceutuales, matriz de localización para quimioterapia y matriz de localización para agente de contraste).

En sexto lugar, el adhesivo o sellador de curado latente puede utilizarse como barrera de prevención a la adhesión en procedimientos tales como cirugías cardíacas, a pecho abierto, cirugía general, obstétrica y ginecológica, cirugías ortopédicas y columna vertebral (por ejemplo, disco artificial).

En séptimo lugar, el sellador o adhesivo de curado latente puede utilizarse como material de oclusión para embolización (por ejemplo, fístula GI, aneurisma de cerebro oclusivo cerebral/vascular, oclusión tubárica y oclusión de vena varicosa).

La Cetimina o Aldimina

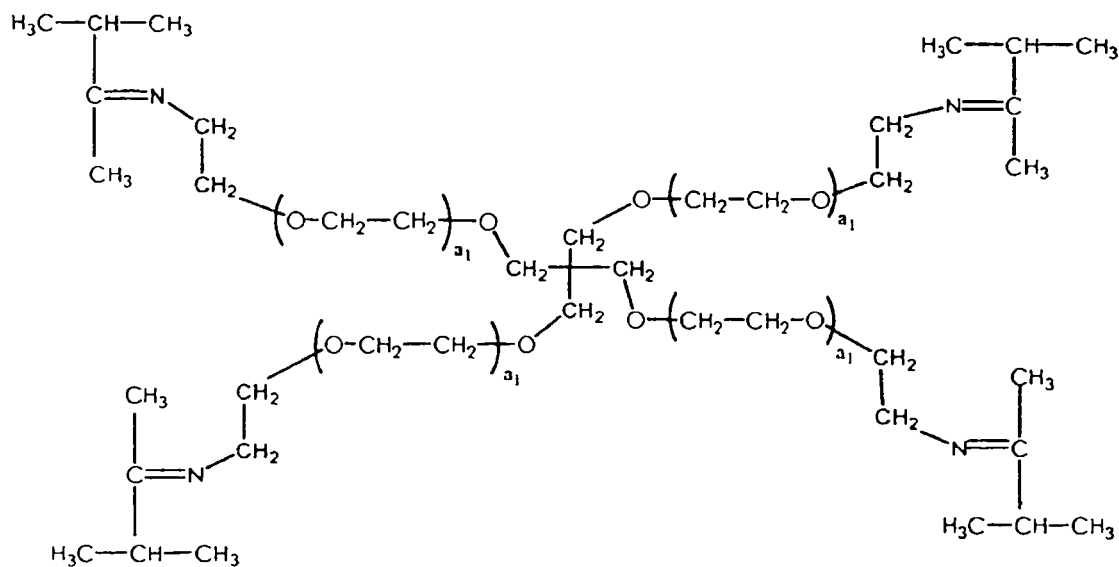
La cetimina o aldimina puede ser un macrómero de imina tal como una poli(etilenglicol)imina representada por la fórmula I:

**I**

en la que $3000 \geq a_1 \geq 6$; $6 \geq f \geq 1$ puede ser un residuo de un poliol, es decir, pentaeritritol, glicerol, polialquilenglicol y polioles que poseen heteroátomos; R_1' y R_1'' son cada uno un grupo alquilo, es decir, grupo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, grupo alcoxi, es decir, grupo etoxi o carbalcoxi, acetoacetato o un hidrógeno; y al menos uno de R_1' o R_1'' es un grupo alquilo que posee de aproximadamente 1 a 20 átomos de carbono.

Preferentemente, a_1 varía de aproximadamente 3 a 500; f varía de 2 a 4; R_1 es un residuo de pentaeritritol; y R_1' y R_1'' son cada uno un grupo metilo e isopropilo. Más preferentemente, a_1 varía de aproximadamente 18 a 22, y f es 4. El peso molecular de la poli(óxido de etileno)imina puede variar de aproximadamente 250 a 10.000, preferentemente de aproximadamente 250 a 4000, y más preferentemente de aproximadamente 250 a 1000.

Un ejemplo de dicha poli(óxido de etileno)imina con un núcleo de pentaeritritol para dar una PEG-cetimina de 4 brazos de un peso molecular de 4.000, en la que $a_1 = 18-22$ se muestra en Ia:

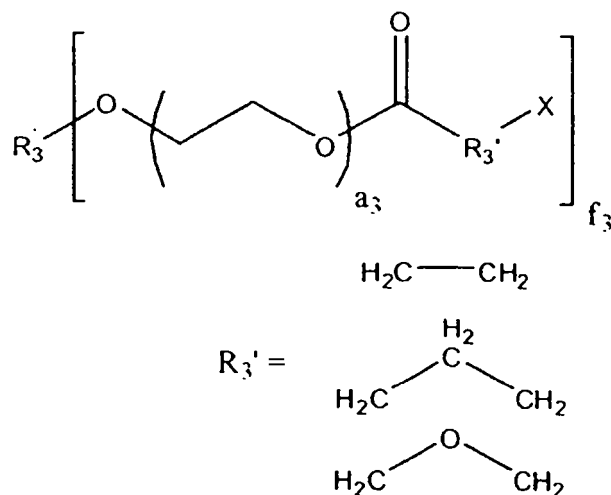
**Ia**

Ejemplos adicionales de poli(óxido de etileno)imina incluyen, sin limitación, a gliceraldimina e isobutilaldimina.

El Resto de Amina Reactiva

Los macrómeros de imina tales como poli(óxido de etileno)imina representados por Ia puede utilizarse como agente de curado latente para un resto de amina reactiva que posee enlaces éster hidrolíticamente inestables y grupos electrofílicos, que incluyen, sin limitación, grupos isocianato o éster de N-hidroxi succinimida, y representados por III, IVa o IVb más abajo:

Por ejemplo, se fabrican prepolímeros con grupos terminales isocianato o N-hidroxi succinimidilo derivatizando los grupos hidroxilo terminales de pentaeritritol etoxilato u otros polioles que incluyen PEGs lineales con grupos terminales hidroxilo a grupos terminales carboxilato haciéndolos reaccionar con anhídridos tales como anhídrido glutárico, succínico o diglicólico, y modificando después los grupos carboxilato a grupos isocianato a través del reordenamiento de Curtius o a grupos éster de N-hidroxi succinimidilo a través de la reacción con carbonato de disuccinimidilo. Otros polímeros con grupos terminales hidroxilo que pueden utilizarse para llevar a cabo las reacciones para formar prepolímeros con grupos terminales isocianato o N-hidroxi succinimidilo incluyen, sin limitación, polioles lineales o de múltiples brazos derivados de pentaeritritol o glicerol.

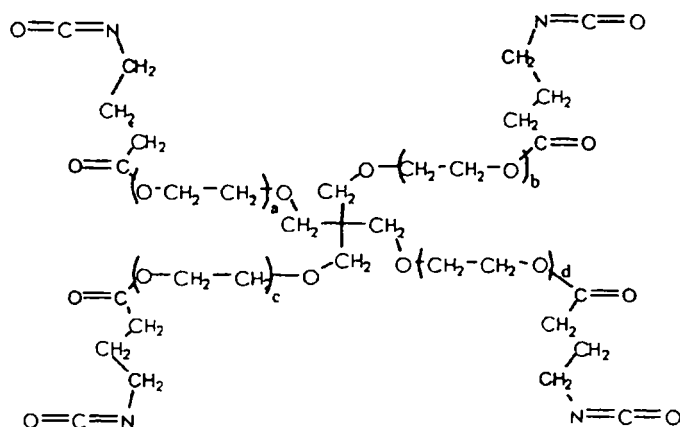


III

en la que $3000 \geq a_3$; $3 \geq 6 \geq f_3 \geq 2$; R_3 puede ser un residuo de un polioliol, es decir, pentaeritritol, gliceroles, polialquilenglicol y polioles que poseen heteroátomos; y R_3' puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; y X es un grupo electrofílico que incluye, sin limitación, isocianato y éster de N-hidroxisuccinimida.

Preferentemente, a_3 varía de 3 a 500; y f_3 varía de 2 a 4. El peso molecular del resto de amina reactiva puede variar de aproximadamente 250 a 10.000, preferentemente de aproximadamente 250 a 4000, y más preferentemente de aproximadamente 250 a 2000.

En una realización preferida pero no limitante, X es un grupo isocianato según se muestra en el prepolímero PEG IIIa con grupos terminales isocianato, que posee un peso molecular de aprox. 1350 y en el que a_3 varía de 4 a 5.

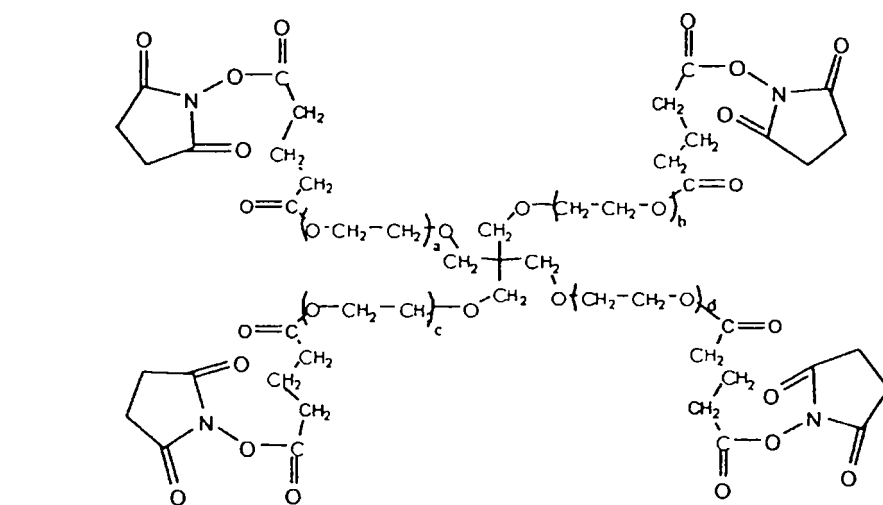


en la que $a+b+c+d \sim 15$

IIIa

ES 2 331 719 T3

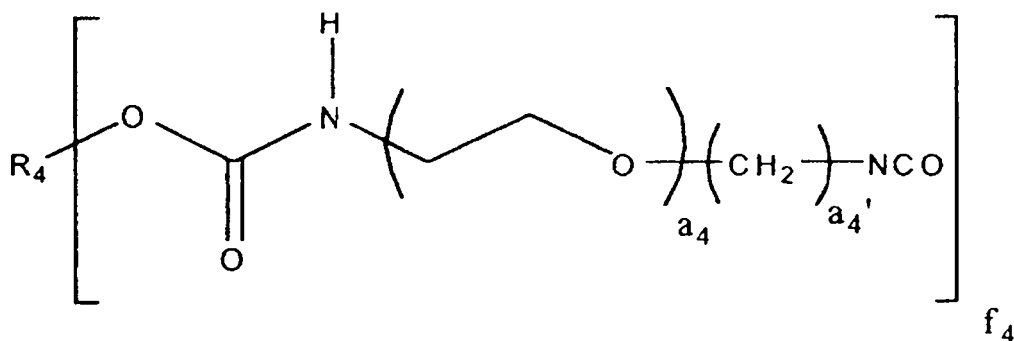
Alternativamente, X puede ser un éster de N-hidroxisuccinimida según se muestra en el prepolímero PEG IIIb con grupos terminales éster de N-hidroxisuccinimida.



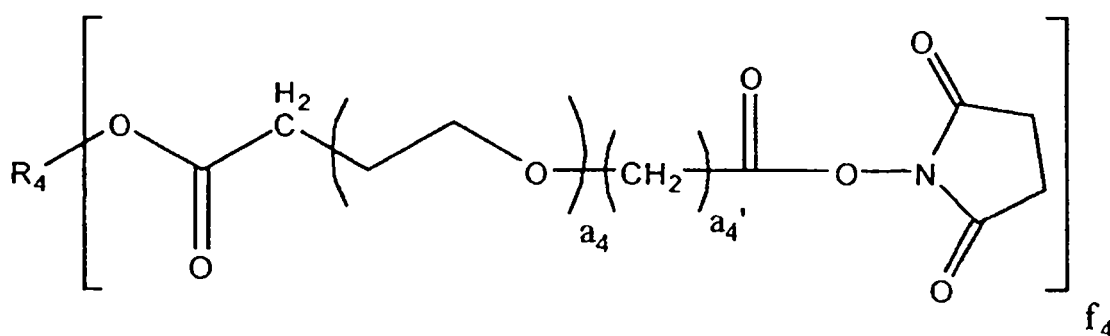
en la que $a+b+c+d \sim 15$

IIIb

Alternativamente, el resto de amina reactiva que posee enlaces éster hidrolíticamente inestables y grupos electrofílicos puede prepararse a partir de otros polímeros con grupos hidroxilo terminales tales como poliésteres biodegradables lineales o de múltiples brazos obtenidos a partir de monómeros que poseen enlaces éster hidrolíticamente inestables, tales como caprolactona, lactida, glicolida, dioxanona, carbonato de trimetileno o sus copolímeros, para formar prepolímeros con grupos terminales isocianato o éster de N-hidroxisuccinimida. A menudo es conveniente tener el éster hidrolizable localizado en el centro del resto de amina reactiva con cadenas PEG circundándolo. De esta manera, la reacción con un macrómero de cetimina que posee un esqueleto hidrófobo dará como resultado un producto que se hidroliza para dar productos de degradación solubles en agua. Las estructuras de este tipo están representadas por IVa y IVb más abajo.



IVa



IVb

en la que $10 < a_4 < 50$, $1 < a_4' < 2$, $2 < f_4 < 6$; R_4 es residuo de un poliéster con grupos hidroxilo terminales sintetizado por polimerización con apertura de anillo de diversas lactonas y lactidas, por ejemplo lactida, glicolida, caprolactona, carbonato de trimetileno y p-dioxanona, glicerolos y polialquilenglicol. Alternativamente, R_4 puede ser un poliéster sintetizado por condensación de alcoholes y ácidos o ésteres.

Preferentemente, los prepolímeros IVa o IVb con grupos terminales isocianato o N-hidroxi succinimidilo se fabrican haciendo reaccionar, en una proporción molar 2:1, un PEG diisocianato o PEG di-N-hidroxi succinimidilo con un polímero con grupos hidroxilo terminales tal como poliésteres biodegradables lineales o de múltiples brazos. Para preparar estos poliésteres, monómeros cíclicos que poseen enlaces éster hidrolíticamente inestables, tales como caprolactona, lactida, glicolida, dioxanona y carbonato de trimetileno, se calientan con un iniciador, típicamente un pequeño compuesto polihidroxilado, en presencia de un catalizador apropiado tal como octoato estannoso. El oxígeno del hidroxilo del iniciador ataca un carbonilo anular creando un enlace éster mientras el enlace éster original del anillo es escindido para abrir el anillo y formar un nuevo hidroxilo en el extremo opuesto del nuevo enlace éster. El nuevo hidroxilo puede reaccionar similarmente con nuevos anillos de monómeros y la cadena se propaga. Alternativamente, un poliéster apropiado puede prepararse haciendo reaccionar un poliácido tal como ácido adípico con un exceso de PEG y un catalizador apropiado (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico) creando un adipato de di-PEG. Estas síntesis de poliéster son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

El Adhesivo o Sellador de Curado Latente Activado por Humedad

El resto de amina reactiva que posee enlaces éster hidrolíticamente inestables y grupos electrofílicos y la cetimina o aldimina permanecen relativamente estables cuando se mezclan en una mezcla líquida en ausencia de humedad. Por comparación, cuando la mezcla de dos componentes se somete a humedad, la poli(óxido de etileno)imina se “desbloquea” con agua para reformar la amina primaria dentro de los siguientes aproximadamente 30 segundos a 3 minutos, que después inmediatamente reacciona con los grupos electrofílicos del resto de amina reactiva, según se muestra en la Figura I.

En la Figura I, Z es un grupo funcional formado a partir de la reacción del grupo electrofílico del resto de amina reactiva y el grupo amina desbloqueado de la cetimina o aldimina, incluyendo, sin limitación, un enlace de urea cuando el grupo electrofílico es un isocianato o un enlace amida cuando es un éster de N-hidroxi succinimida.

El adhesivo de curado latente activado por humedad formado a través de la reacción de la poli(óxido de etileno)imina Ia y el prepolímero PEG IIIa con grupos terminales isocianato ha sido diseñado para ser biocompatible y biodegradable utilizando predominantemente esqueletos de PEG tanto en Ia como en IIIa, e incorporando enlaces éster hidrolíticamente inestables en IIIa que den productos de degradación solubles en agua, al aplicarse y usarse en el cuerpo humano.

Según se trató más arriba, un adhesivo de curado latente activado por humedad también puede diseñarse para ser biocompatible y biodegradable aún si la cetimina o aldimina posee una estructura hidrófoba, mediante el uso de un resto de amina reactiva biocompatible que posea enlaces éster hidrolíticamente inestables ubicados en el centro del resto de amina reactiva con cadenas de PEG circundándolo, por ejemplo IVa o IVb, por lo que los productos de degradación del adhesivo de curado latente activado por humedad son solubles en agua.

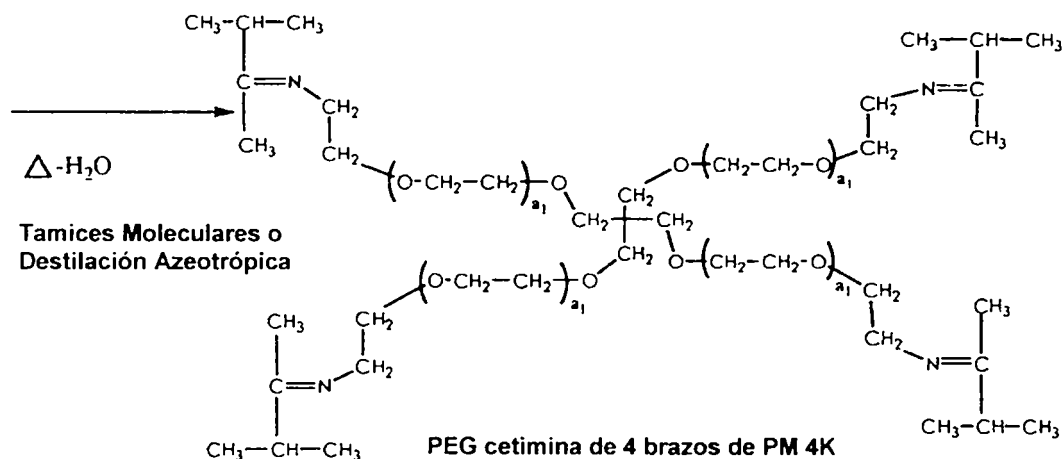
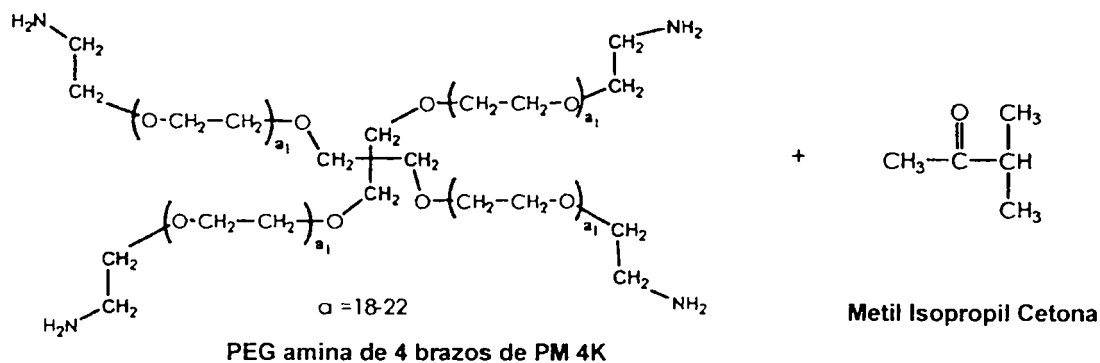
Este tipo de mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad ofrece enormes beneficios respecto del estado de la técnica en términos de facilidad de uso, administración, manipuleo, adhesión a tejidos y eficacia. Además de la capacidad de activación por humedad, las propiedades claves exhibidas incluyen sellado efectivo, velocidad de curado ajustable, biocompatibilidad y estabilidad en almacenamiento. Mediante la selección sensata de los esqueletos de los polímeros y la ubicación de los grupos terminales imina y los electrófilos, se pueden adaptar otros diversos atributos, por ejemplo la velocidad de absorción y el grado de hinchazón en agua, etc., para satisfacer las necesidades de los interesados.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención, sino que más bien contribuyen a una descripción completa de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de la Cetimina Ia, el Macrómero de Isocianato IIIa y su Gelación

Se pesaron 24,42 g de un compuesto PEG con grupos terminales amina de peso molecular 4.000 de 4 brazos en un balón de 250 ml. Se añadieron 31,94 g de metil isopropil cetona, MIPK (JTBaker) seguido por la adición de 35,8 g de tolueno (Aldrich Chemical), 0,30 g de ácido acético glacial (JT Baker) y una barra de agitación magnética. El balón estaba equipado con una trampa Dean Stark conectada a un refrigerante de reflujo y una entrada de nitrógeno para atmósfera de nitrógeno continua y se calentó con mezclado en un baño de aceite sobre una placa de agitación magnética hasta 125°C (temperatura del baño de aceite). El azeótropo agua-tolueno comenzó a destilar, separándose en capas separadas de tolueno y agua en la trampa Dean Stark poco después que se alcanzó la temperatura fijada. Se permitió que la reacción continuara de esta manera durante 24 horas seguido por la eliminación del tolueno en exceso, MIPK y ácido acético por destilación. El producto fue un líquido viscoso marrón que se convirtió en un sólido ceroso al enfriar.

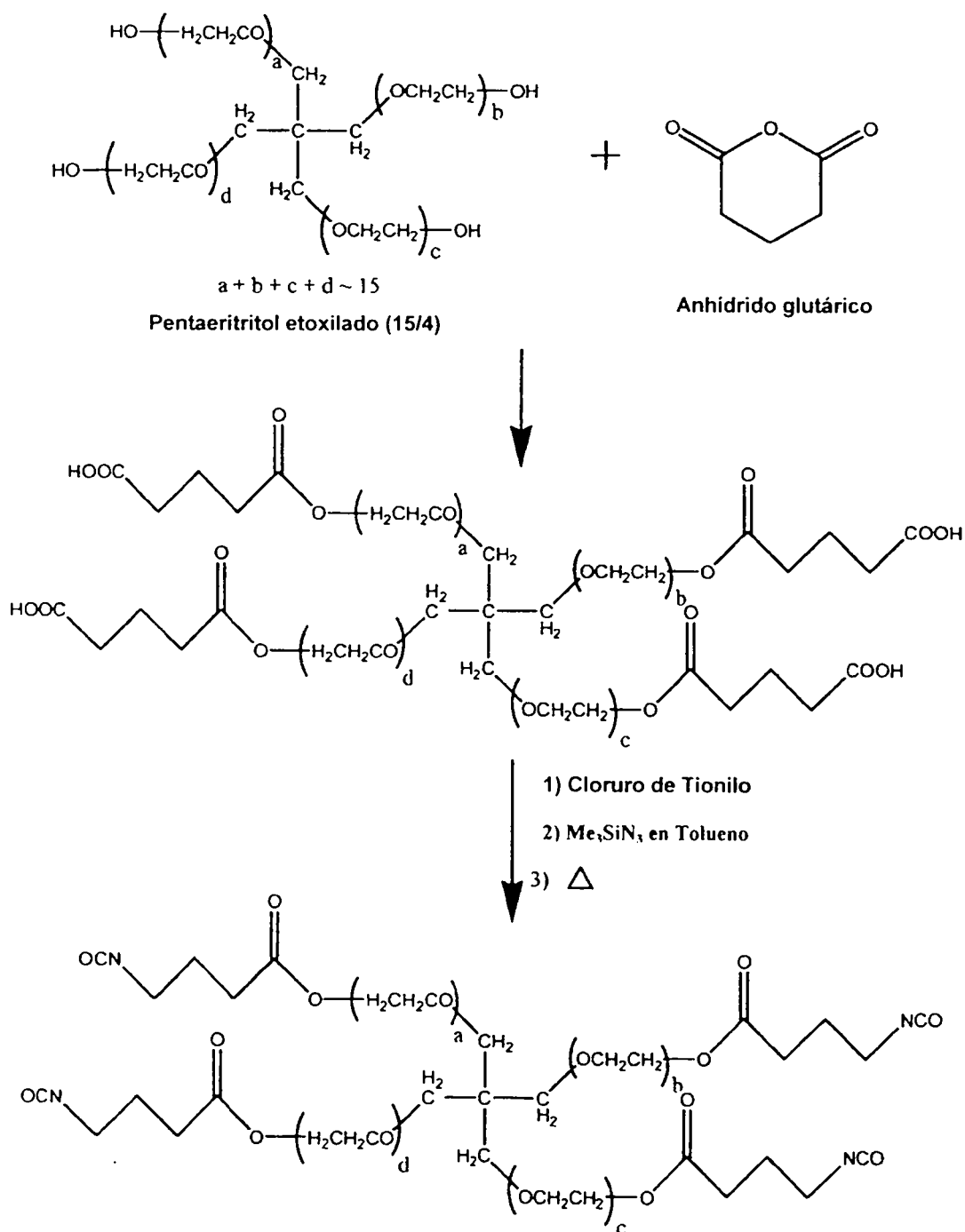


Síntesis de la Cetimina Ia

Se transfirieron 20 g de pentaeritritol etoxilado (Aldrich Chemical Company) 100 ml de acetona (Aldrich Chemical Company, secada y destilada sobre sulfato de calcio), 20 ml de trietilamina (Aldrich Chemical Company) en un matraz seco bajo nitrógeno. A esto se añadieron con agitación, 10,9 g de anhídrido glutárico (Aldrich Chemical Company) utilizando un embudo para adición de polvos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Se evaporaron los componentes volátiles al vacío. Al residuo se añadieron 100 ml de agua y se extrajo con 1 x 75 ml de diclorometano (Aldrich Chemical Company). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y los componentes volátiles se evaporaron primero en un rotovap y después bajo alto vacío a 115°C durante 1 hora para obtener 15,6 g de ácido de múltiples brazos. Se transfirieron 10,0 g de ácido de múltiples brazos a un matraz de 250 ml y se canularon 50 ml de diclorometano anhidro en el matraz mientras se agitaba. A la mezcla homogénea se añadieron 6,0 g de cloruro de tionilo (Aldrich Chemical Company) a través de una jeringa seca y la mezcla de reacción

ES 2 331 719 T3

se sometió a reflujo durante 1 hora. Un FTIR registrado en esta etapa no mostró ningún COOH y presencia de COCl. Se evaporó el disolvente bajo alto vacío y se añadieron 30 ml de tolueno seco al balón de la reacción seguido por la adición de 6,0 g de azidotrimetilsilano (Aldrich Chemical Company). La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó gradualmente y la formación de burbujas indicó el comienzo del reordenamiento de Curtius. Después que decreció la formación de burbujas, el balón de la reacción se mantuvo a 80°C durante 10 minutos para asegurar la conversión completa de acil azida en grupos isocianato. Primero se evaporó el disolvente bajo alto vacío a temperatura ambiente y después durante 5 minutos a 70°C para obtener 9,7 g de líquido color marrón claro.



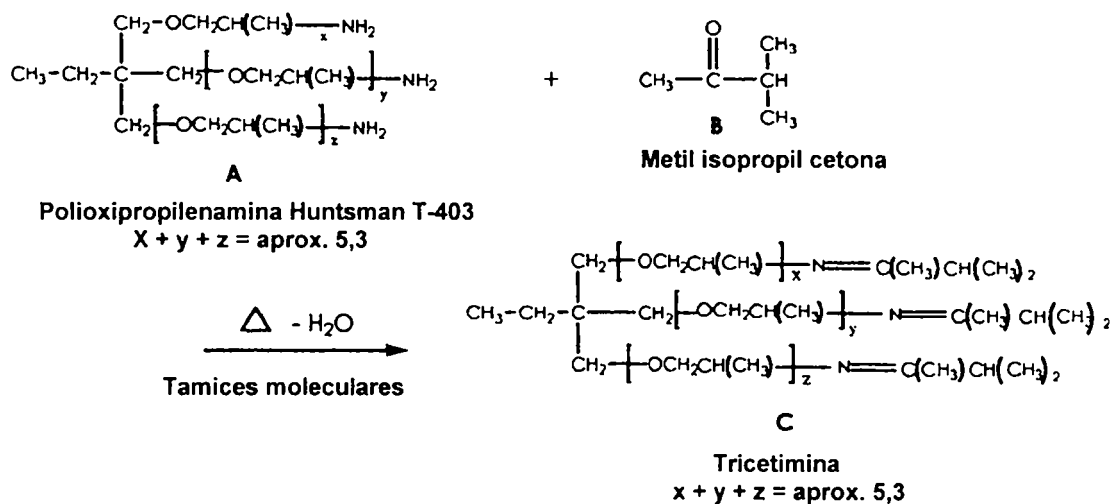
Síntesis del Macrómero de Isocianato IIIa

Se permitió que una mezcla que comprendía la cetimina Ia y el macrómero de isocianato tetrafuncional IIIa reaccionara mediante el esquema que se muestra en la Figura II.

Un modelo de anastomosis arterial ex-vivo

En este modelo, se realizó anastomosis en arterias carótidas de porcinos. Siguió después la presurización de la arteria suturada para incrementar lentamente la presión del fluido dentro de la arteria suturada, hasta que se notó la falla por la fuga de fluido de la línea de sutura. La presión en el momento de la falla se registró como valor basal y típicamente varió entre 40-60 mm de Hg.

La cetimina Ia, 70% en N-metil pirrolidona, y el macrómero de isocianato IIIa se mezclaron para formar un líquido viscoso estable, que después se aplicó a la línea de sutura y se dejó curar. La presión de fluido se incrementó nuevamente y se registró la presión en el momento de la falla. El sellador basado en cetimina curó después de ser aplicado a los vasos sanguíneos húmedos en 2-3 minutos y las presiones en el momento de la falla variaron de 251 a 537 mm de Hg en tres pruebas separadas.

*Ejemplo 2**Síntesis de una Tricetimina y un resto de amina reactiva que posee un grupo electrofílico y enlaces éster absorbibles**Síntesis de una Tricetimina*

Se pesaron 40 g de polipropilenglicol con grupos terminales amina (Huntsman T-403) en un balón de 250 ml. Se añadieron 20 g de tamices moleculares 4A^o al balón seguido por 24,48 g de metil isopropil cetona (JT Baker). El balón estaba equipado con una barra de agitación magnética y se calentó a una temperatura interna de 70°C durante 3 días. El producto se aisló mediante centrifugación seguida por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros y era un líquido claro levemente amarillo. La utilización de la tri-amina precursora A permitió obtener materiales de densidad de reticulado más alta y mayor resistencia. La reacción es según se describió más arriba.

Se preparó un resto de amina reactiva que posee grupos electrofílicos y enlaces éster absorbibles. Específicamente, se pesaron 5,32 g de un PEG en polvo de peso molecular 2000 con grupos terminales isocianato, en una caja de guante bajo nitrógeno seco, en un balón de 50 ml. Se añadieron 0,41 g de un diol de caprolactona/glicolida líquido seco de peso molecular 600 seguido por la adición de 2,36 g de N-metil pirrolidona seca. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite sobre una placa de agitación magnética, bajo nitrógeno seco, hasta 65°C, punto en el que se produjo una fase clara única. Se añadieron 0,08 g de una solución al 1% de catalizador de bismuto Bicat H (Shepherd Chemical) en tolueno. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se mantuvo a esa temperatura durante 4,5 horas. El producto era un líquido claro levemente marrón que se convirtió en un sólido ceroso al enfriarse. El % en peso de isocianato libre determinado por titulación fue del 1,65%.

Biocompatibilidad del sistema curado de dos componentes

La tricetimina se mezcló con el diisocianato PEG/poliéster degradable en una proporción equivalente 1:1 de NCO:Cetimina antes de la aplicación a un tejido y después se implantó en ratas para realizar un estudio de la absorción y reacción del tejido subcutáneo.

ES 2 331 719 T3

Se realizó un estudio exploratorio de absorción y reacción del tejido subcutáneo los días 7, 14, 28 del sistema anterior en ratas. Los días 7, 14 y 28 posteriores a la implantación, la reacción del tejido a la solución salina de control se caracterizó por una mínima inflamación sub-aguda, proliferación capilar mínima a leve y fibrosis mínima. En el día 7, el sellador produjo inflamación crónica de leve a moderada, proliferación capilar mínima a leve y la presencia de una cantidad generalmente leve de material sellador libre. En el día 14, el material sellador había sido fagocitado por los histiocitos y se interpretó que se absorbió en un 40% de los sitios de implante. En el día 28, se interpretó que el material sellador se absorbió en todos los sitios de implante. En los días 14 y 28, se observó una reducción en la gravedad de la reacción inflamatoria. En el día 28, se observó histiocitosis leve a moderada en el ganglio linfático inguinal de todos los animales. Se interpretó que estos histiocitos habían fagocitado el material sellador. No se observó ningún efecto sistémico en riñones, hígado y bazo, parece haber una baja a ninguna incidencia de toxicidad sistémica aguda. Lo anterior se consideró una respuesta favorable del animal a la formulación del sellador.

15

20

25

30

35

40

45

50

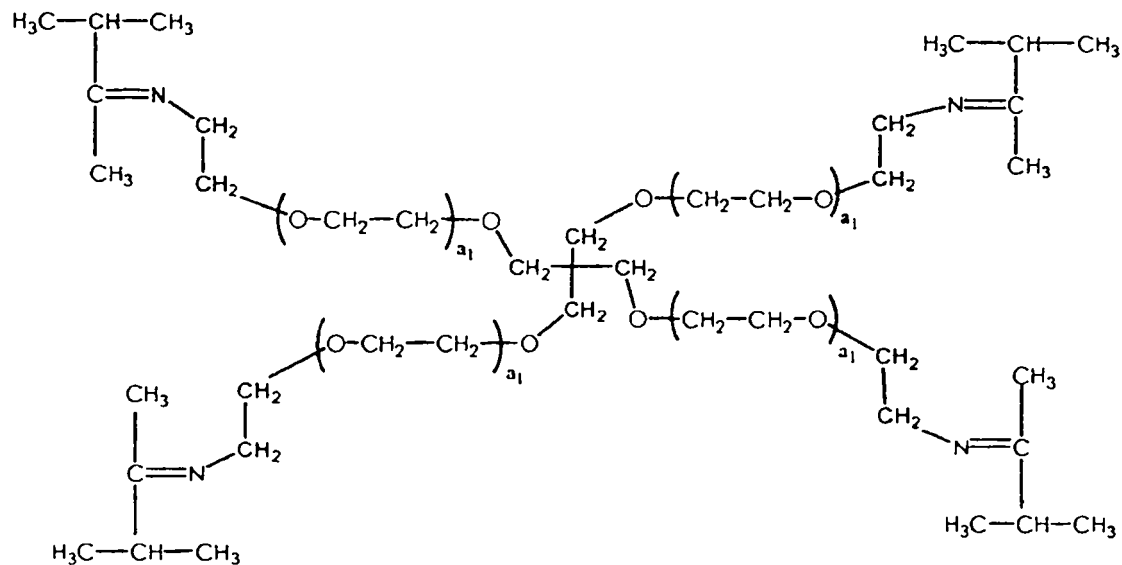
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una poli(óxido de etileno)imina representada por la fórmula Ia

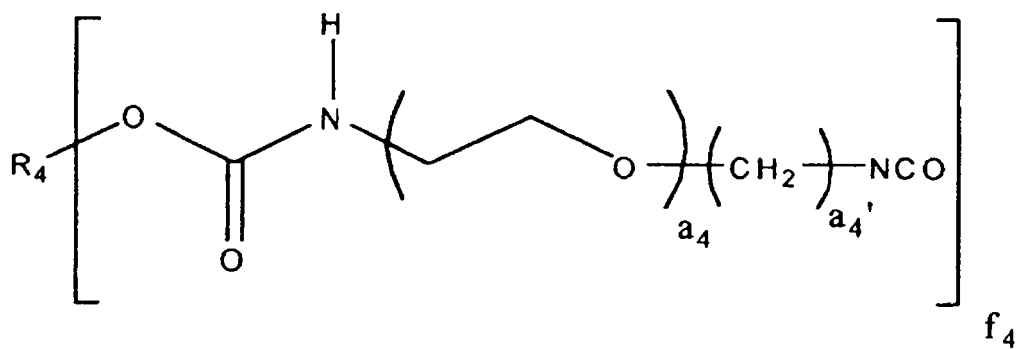


Ia

en la que al varía de aproximadamente 18 a 22.

2. Una mezcla de sellador o adhesivo de curado latente activado por humedad que comprende

- (a) una cetimina o aldimina; y
- (b) un resto de amina reactiva representado por la fórmula IVa o IVb:



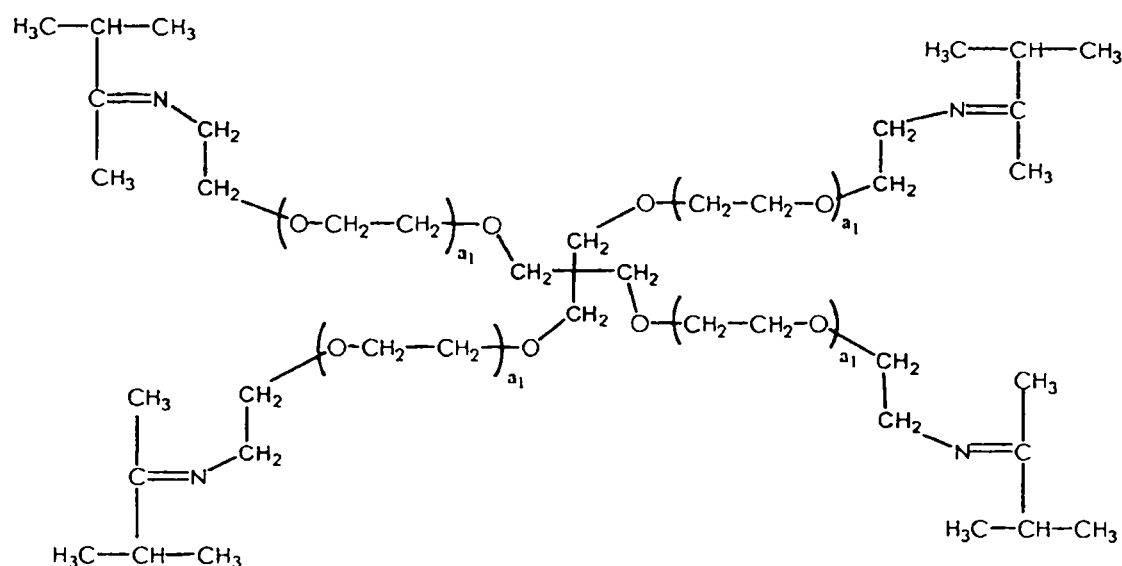
IVa



3. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 2, en la que la cetimina o aldimina está representada por la fórmula I:



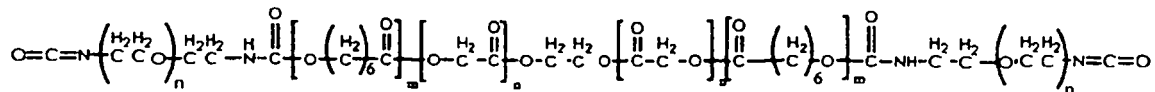
4. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 3, en la que la cetimina está representada por la fórmula Ia



ES 2 331 719 T3

en la que al varía de aproximadamente 18 a 22.

5. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 2, en la que el resto de amina reactiva está representado por



en la que m: n es aproximadamente 1:1; y m+n varía de aproximadamente 6 a 7.

6. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 2, en la que el poliéster con grupos hidroxilo terminales se sintetiza por polimerización con apertura de anillo de lactonas o lactidas, gliceroles o polialquilenglicol.

7. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 3, en la que R₁ es un residuo de pentaeritritol, glicerol o polialquilenglicol; y R₁' y R₁'' son cada uno un metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, etoxi, carbalcoxi, acetoacetato o un hidrógeno.

8. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 7, en la que a₁ varía de aproximadamente 3 a 500; f varía de 2 a 4; R₁ es un residuo de pentaeritritol; y R₁' y R₁'' son cada uno un grupo metilo e isopropilo.

9. La mezcla de adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 8, en la que al varía de aproximadamente 18 a 22, y f es 4.

10. Un adhesivo o sellador formado haciendo reaccionar el adhesivo o sellador de curado latente activado por humedad de la reivindicación 5 en presencia de humedad.