

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 332**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/47** (2006.01)

**A61L 15/26** (2006.01)

**A61L 26/00** (2006.01)

**C09J 167/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2016 PCT/EP2016/064015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16202984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16730819 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2022 EP 3310842**

54 Título: **Composición selladora**

30 Prioridad:

**18.06.2015 EP 15172795**

**18.06.2015 US 201562181270 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2022**

73 Titular/es:

**TISSIUM SA (100.0%)  
74 rue du Faubourg Saint-Antoine  
75012 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**PEREIRA, MARIA y  
BRILLAUD, ELSA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 926 332 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

Composición selladora

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición, un método para fabricar la composición, un método para curar la composición, una composición curada que se puede obtener a partir de la misma y la composición para usar en métodos.

Antecedentes de la invención

10 La cirugía a corazón abierto generalmente se basa en un cierre con base en suturas o en la unión de estructuras cardiovasculares. Sin embargo, esto puede ser técnicamente desafiante debido a la fragilidad del tejido del infante joven y del tejido adulto enfermo o dañado, lo que lleva a tiempos quirúrgicos más prolongados, mayor riesgo de complicaciones de sangrado o dehiscencia y, por lo tanto, peores resultados. Además, se requiere una desviación cardiopulmonar (CPB) para la cirugía a corazón abierto, y esto tiene efectos adversos significativos, que incluyen una respuesta inflamatoria y posibles complicaciones neurológicas.

15 Si bien las intervenciones basadas en catéteres para el cierre de defectos cardíacos, tales como los defectos del tabique auricular y ventricular (ASD y VSD), han surgido recientemente en un esfuerzo por reducir la invasividad de los procedimientos, quedando desafíos importantes para asegurar los dispositivos dentro del corazón que late. Específicamente, la fijación de dispositivos para el cierre basado en catéteres de defectos del tabique cardíaco se basa actualmente en medios mecánicos de agarre del tejido. Esto puede causar lesiones en estructuras críticas, tales como válvulas cardíacas o tejido de conducción especializado. Además, si existen bordes de tejido inadecuados  
20 aproximadamente los defectos, la prótesis puede desprenderse, dañando las estructuras vecinas y también dejando defectos residuales, limitando la aplicación del dispositivo. Por lo tanto, dichos métodos solo pueden aplicarse en pacientes seleccionados, de acuerdo con la ubicación anatómica y la forma geométrica del defecto.

25 Los selladores de tejidos blandos y flexibles que se curan rápidamente, tienen importantes propiedades de sellado, son biocompatibles y funcionan en presencia de sangre, ofrecen una solución potencial. Podrían usarse para unir superficies de tejido o dispositivos protésicos al tejido sin necesidad de atrapamiento o fijación mecánicos, evitando así la compresión y erosión del tejido, y también pueden usarse en procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Dichos materiales podrían encontrar una amplia gama de aplicaciones no solo en la reparación cardíaca mínimamente invasiva, sino también en la reparación de tejidos blandos potencialmente con cicatrices y daños mínimos. Por ejemplo, en cirugía vascular, la anastomosis basada en suturas no siempre da como resultado un sello hemostático instantáneo  
30 y puede crear irregularidades en el endotelio que predisponen a la trombosis. Además, la presencia de suturas permanentes puede causar una reacción de cuerpo extraño con mayor inflamación y cicatrización en el sitio de reparación, lo que puede aumentar el riesgo de oclusión tardía del vaso. Los selladores de tejidos podrían lograr dichas reparaciones con un sellado instantáneo y con una cicatrización o daño tisular mínimos.

35 Un sellante ideal de tejidos, especialmente para aplicaciones cardiovasculares y/o gastrointestinales, debe tener la mayoría de las siguientes propiedades: (1) viscosidad óptima o propiedades similares a los líquidos antes del curado para permitir una fácil aplicación en un área deseada mientras se retiene en el sitio de aplicación, (2) lavado mínimo por fluidos corporales y activación solo cuando se desee para facilitar su suministro y reposicionamiento de dispositivos implantados durante procedimientos mínimamente invasivos, (3) fuerza adhesiva significativa, especialmente en presencia de sangre y/u otros fluidos corporales, (4) capacidad para resistir las cargas mecánicas de la adhesión a  
40 tejido altamente móvil, por ejemplo, contracciones del corazón, o pulsaciones en grandes vasos, (5) capacidad para formar un sello hemostático y/o hermético, (6) respuesta inflamatoria mínima y (7) biodegradabilidad, que es determinante para el proceso de cicatrización, especialmente importante para aplicaciones pediátricas ya que las consecuencias a largo plazo de los materiales extraños en el cuerpo en crecimiento son inciertas.

45 Desafortunadamente, los selladores actuales clínicamente disponibles, tales como el cianoacrilato (CA) de grado médico o el sellante de fibrina, se lavan o curan fácilmente en condiciones húmedas dinámicas, son tóxicos y, por lo tanto, no se pueden usar internamente y/o exhiben propiedades adhesivas y/o sellantes débiles de tal manera que no pueden resistir las fuerzas dentro de las cámaras cardíacas y los principales vasos sanguíneos. Además, muchos de estos selladores exhiben propiedades de activación que hacen que los ajustes finos o el reposicionamiento de los dispositivos sean muy difíciles. Además, muchos selladores en desarrollo logran sellar tejidos solo a través de una  
50 reacción química con grupos funcionales en la superficie del tejido y, por lo tanto, se vuelven ineficaces en presencia de sangre.

55 Se han explorado alternativas al cianoacrilato. El documento US 8143042 B2 describe elastómeros biodegradables preparados mediante el entrecruzamiento de un prepolímero que contiene grupos funcionales que pueden entrecruzarse, tales como los grupos acrilato. También divulga que es deseable aumentar el número de grupos hidroxilo libres en el polímero para aumentar la adhesividad del polímero. El aumento del número de grupos hidroxilo en la cadena principal también conduce a una mayor solubilidad por hidrofobicidad en soluciones fisiológicas. Esto sugiere que el mecanismo principal de adhesión del polímero son las interacciones químicas entre los grupos funcionales, por ejemplo, los grupos hidroxilo libres en el polímero y el tejido al que se aplica. Sin embargo, este tipo

de interacción química se vuelve ineficaz en presencia de fluidos corporales, especialmente sangre, como se muestra en Artzi et al., Adv. Mater. 21, 3399 - 3403 (2009).

De manera similar, Mahdavi, et al., 2008, PNAS, 2307-2312, describe un polímero elastomérico con nanoestampado y propone aplicar una capa delgada de dextrano oxidado con funciones aldehído (DXTA) para aumentar la fuerza de adhesión del adhesivo al promover el entrecruzamiento covalente entre el grupo aldehído terminal en DXTA con grupos amina en proteínas de tejido.

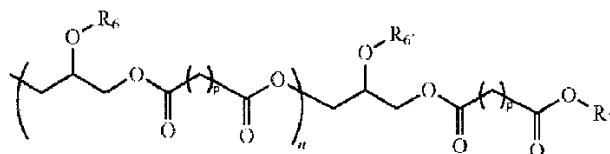
Este mecanismo de adhesión basado esencialmente en la unión covalente entre los radicales generados durante el proceso de curado y los grupos funcionales del tejido tiene varias limitaciones. El uso de adhesivos con química reactiva requiere que las superficies de los tejidos se sequen antes de la aplicación del prepolímero, lo que dificulta su uso en aplicaciones cardíacas, como durante procedimientos de emergencia. Además, la química reactiva puede desnaturalizar proteínas o tejidos y promover una reacción inmunitaria indeseable, tal como una inflamación local que puede provocar el rechazo del adhesivo. Además, la química reactiva que solo se une a la superficie del tejido probablemente tendría una menor adhesión ya que la interfaz sería más distinta y, por lo tanto, habría una falta de coincidencia en las propiedades mecánicas en la interfaz entre el pegamento y el tejido.

Los poliésteres entrecruzados elastoméricos se describen en el documento US 20130231412 A1. Los polímeros biodegradables se divulgan en el documento US 7722894 B2. Los artículos adhesivos se divulgan en los documentos WO2009067482 A1 y WO2014190302 A1. El pegamento quirúrgico resistente a la sangre se describe en "A Blood-Resistant Surgical Glue for Minimally Invasive Repair of Vessels and Heart Defects" Sci Transl Med, 8 de enero de 2014: vol. 6, número 218, pág. 218ra6, Nora Lang, María Pereira et al. y en el documento WO2014190302 A1. Las redes elastoméricas fotocuradas se describen en "Synthesis and Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(glycerol-co-sebacate)", Biomacromolecules, Vol. 8, No. 10, páginas 3067-3073. Sin embargo, todavía existe la necesidad de un sellante/adhesivo tisular mejorado y comercialmente viable que se pueda aplicar fácilmente en el sitio deseado, que permanezca en el sitio deseado antes del curado y que no sea eliminado por los fluidos corporales, que sea biocompatible (no tóxico), y exhiba grandes fuerzas sellantes/adhesivas, como las que se encuentran dentro de las cámaras cardíacas y los principales vasos sanguíneos, incluso en presencia de fluidos corporales, como la sangre.

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende:

un prepolímero que comprende una unidad polimérica de fórmula general  $(-A-B-)_n$ , donde A representa un éster sustituido o no sustituido, B representa un éster de ácido sustituido o no sustituido que comprende al menos dos funciones de éster de ácido, donde el prepolímero tiene la fórmula general (I):



(I)

donde p y n representan cada uno individualmente un número entero igual o mayor que 1;

donde  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser una cadena polimérica o  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser  $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ , donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo; o  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser grupos -H, alquilo, arilo, heterociclos, cicloalquilo, heterociclos aromáticos, multicicloalquilo, éster, éter, haluro, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoilo, tioéter, tiol, alcoxi o ureido;

donde  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, amina, uretano, tiol o tioéster;

y donde el contenido de anhídrido injertado en la composición es inferior a 0.05 mol/mol de poliácido.

La presente invención también proporciona un método para fabricar la composición de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona además un método para curar la composición de acuerdo con la presente invención, que comprende curar la composición con un estímulo, por ejemplo, luz en presencia de un fotoiniciador.

La presente invención también proporciona una composición curada que se puede obtener mediante el método de curado de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con una realización preferida, dicha composición curada es un sellante, es decir, puede proporcionar un sello, evitando la fuga de fluidos o gas.

La presente invención proporciona además la composición de acuerdo con la presente invención para usar en el pegado o sellado de tejidos o para usar en adherir tejidos a la superficie de un dispositivo médico.

En el presente documento se divulga un método para sellar tejidos, comprendiendo el método aplicar la composición de acuerdo con la presente invención a la superficie del tejido y curar la composición.

- 5 En el presente documento se divulga un método para adherir tejido a la superficie de un dispositivo médico, comprendiendo el método aplicar la composición de acuerdo con la presente invención a la superficie del tejido y/o dispositivo médico y curar la composición. Un dispositivo médico puede adherirse a otro dispositivo médico, o partes de dispositivos médicos pueden adherirse entre sí en el ensamblaje de un dispositivo médico.

Breve descripción de las figuras

- 10 Las Figuras 1 a 3 y 5 son gráficos que muestran el gran desempeño de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

La Figura 4 es una fotografía de un injerto de arteria femoral sellado utilizando una composición de acuerdo con la presente invención.

- 15 La Figura 6 representa el crecimiento óseo en un defecto del hueso de la bóveda craneal en presencia de fibrina solamente (FN), fibrina recubierta con politetrafluoroetileno (PTFE) o fibrina recubierta con acrilato de sebacato de poliglicerol (PGSA). Muestra una representación tridimensional de una cabeza de rata, una reconstrucción tomográfica tridimensional de los defectos de la bóveda craneal en la semana 0 y la semana 4, y el volumen de formación de hueso nuevo en los defectos de la bóveda craneal con diferentes membranas.

- 20 La Figura 7 es un gráfico que muestra la liberación de un fármaco modelo a partir de discos de PGSA con diferentes espesores.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la liberación de un fármaco modelo a partir de discos de PGSA con diferentes grados de acrilación.

La Figura 9 es una imagen de PGSA impresa en tres dimensiones.

Descripción detallada de la invención

- 25 Prepolímero

El prepolímero de acuerdo con la presente invención comprende una unidad polimérica de fórmula general  $(-A-B-)_n$ , donde A representa un éster sustituido o no sustituido, B representa un ácido o éster de ácido sustituido o no sustituido que comprende al menos dos funciones de ácido o éster de ácido; y n representa un número entero mayor que 1.

- 30 El componente A puede derivar de un poliol, tal como un diol, triol, tetraol o superior. Los polioles adecuados incluyen dioles, tales como alcanodiolos; trioles, tales como glicerol, trimetilolpropano, trietanolamina; tetraoles, tales como eritritol, pentaeritritol; y polioles superiores, tales como sorbitol. También se pueden usar dioles insaturados, tales como tetradeca-2,12-dieno-1,14-diol, u otros dioles que incluyen dioles macromonomeros tales como, por ejemplo, óxido de polietileno y N-metildietanoamina (MDEA). Preferiblemente, el poliol es glicerol sustituido o no sustituido.

- 35 El componente B puede derivarse de un poliácido, tal como un diácido o un ácido de orden superior. Se puede utilizar una amplia variedad de diácidos o ácidos de orden superior. Ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido glutárico (5 carbonos), ácido adípico (6 carbonos), ácido pimélico (7 carbonos), ácido sebácico (8 carbonos) y ácido azelaico (9 carbonos). Los ejemplos de diácidos de cadena larga incluyen diácidos que tienen más de 10, más de 15, más de 20 y más de 25 átomos de carbono. También se pueden usar diácidos no alifáticos. Por ejemplo, las versiones de los diácidos anteriores que tienen uno o más enlaces dobles se pueden usar para producir copolímeros de poliol-diácido. Preferiblemente, el diácido es ácido sebácico sustituido o no sustituido.

Los polímeros a base de poliol descritos en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos 2011-0008277, la patente de los Estados Unidos No. 7,722,894 y la patente de los Estados Unidos No. 8,143,042 también se puede utilizar como prepolímero para formar materiales poliméricos elastoméricos

- 45 Se pueden incorporar a la cadena de carbono varios sustituyentes, tales como aminas, aldehídos, hidrazidas, acrilatos y grupos aromáticos. Los ejemplos de diácidos aromáticos incluyen ácido tereftálico y carboxifenoxipropano. Los diácidos también pueden incluir sustituyentes. Por ejemplo, se pueden usar grupos reactivos tales como amina e hidroxilo para aumentar el número de sitios disponibles para el entrecruzamiento. Se pueden utilizar aminoácidos y otras biomoléculas para modificar las propiedades biológicas. Pueden usarse grupos aromáticos, grupos alifáticos y átomos de halógeno para modificar las interacciones entre cadenas dentro del polímero.

- 50 El prepolímero puede comprender además una cadena principal de poliamida o poliuretano. Por ejemplo, se puede usar poliamina (que comprende dos o más grupos amino) para reaccionar con poliácido junto con poliol o después de reaccionar con poliol. Los ejemplos de poli(éster amida) incluyen los descritos en Cheng et al., Adv. Mater. 2011, 23,

1195 - 11100. En otros ejemplos, los poliisocianatos (que comprenden dos o más grupos isocianato) pueden usarse para reaccionar con políácido junto con poliol o después de reaccionar con poliol. Los ejemplos de uretanos de poliéster incluyen los descritos en el documento US2013231412.

- 5 El peso molecular promedio en peso del prepolímero, medido por cromatografía de permeación en gel equipada con un índice de refracción, puede ser de aproximadamente 1,000 Daltons a aproximadamente 1,000,000 de Daltons, de aproximadamente 1,000 Dalton a aproximadamente 1,000,000 de Daltons, preferiblemente de aproximadamente 2,000 Daltons a aproximadamente 500,000 Daltons, más preferiblemente de aproximadamente 2,000 Daltons a aproximadamente 250,000 Daltons, lo más preferiblemente de aproximadamente 2,000 Daltons a aproximadamente 100,000 Daltons. El peso molecular promedio en peso puede ser inferior a aproximadamente 100,000 Daltons, inferior a aproximadamente 75,000 Daltons, inferior a aproximadamente 50,000 Daltons, inferior a aproximadamente 40,000 Daltons, inferior a aproximadamente 30,000 Daltons o inferior a aproximadamente 20,000 Daltons. El peso molecular promedio en peso puede ser de aproximadamente 1,000 Daltons a aproximadamente 10,000 Daltons, de aproximadamente 2,000 Daltons a aproximadamente 10,000 Daltons, de aproximadamente 3,000 Daltons a aproximadamente 10,000 Daltons, de aproximadamente 5,000 Daltons a aproximadamente 10,000 Daltons. Preferiblemente, es de aproximadamente 3,000 Daltons.

El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento significa dentro del 10 %, preferiblemente dentro del 8 % y más preferiblemente dentro del 5 % de un valor o intervalo dado. De acuerdo con la realización específica, "aproximadamente X" significa X.

- 20 El prepolímero puede tener una polidispersidad, medida mediante cromatografía de permeación en gel equipada con un índice de refracción, por debajo de 20.0, más preferiblemente por debajo de 10.0, más preferiblemente por debajo de 5.0 e incluso más preferiblemente por debajo de 2.5. Preferiblemente, es de aproximadamente 2.5.

El prepolímero puede tener una viscosidad en estado fundido a 80 °C entre 100 y 2000 cP, más preferiblemente entre 200 y 1000 cP e incluso más preferiblemente entre 300 y 500 cP.

- 25 El prepolímero puede tener un índice de acidez entre 1 y 200 mg de KOH/g de polímero, más preferiblemente entre 10 y 100 mg de KOH/g de polímero, e incluso más preferiblemente entre 50 y 100 mg de KOH/g de polímero. Preferiblemente, es de aproximadamente 80 mg de KOH/g de polímero

- 30 Las relaciones molares del poliol con respecto al políácido en el prepolímero pueden ser 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1. Las relaciones molares de poliol con respecto al políácido también pueden ser 2:3, 3:2, 3:4 o 4:3. El polímero también puede ser el resultado de una mezcla de dos o más relaciones diferentes. Preferiblemente, es de aproximadamente 1:1.

#### Prepolímero activado

- 35 El prepolímero de la presente invención está preferiblemente activado. Puede activarse introduciendo grupos funcionales que pueden reaccionar o reaccionan para formar enlaces cruzados. El prepolímero se activa haciendo reaccionar uno o más grupos funcionales en la cadena principal del prepolímero con uno o más grupos funcionales que pueden reaccionar o reaccionan para formar enlaces cruzados que dan como resultado un polímero curado.

- 40 Los grupos funcionales adecuados que se activan en la cadena principal del prepolímero incluyen grupos hidroxilo, grupos de ácido carboxílico, aminas y combinaciones de los mismos, preferiblemente hidroxilo y/o ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo o ácido carboxílico libres en el prepolímero se pueden activar mediante la funcionalización de los grupos hidroxilo con una fracción que puede formar un enlace cruzado entre las cadenas del polímero. Los grupos que se activan pueden ser grupos hidroxilo o ácido carboxílico libres en las fracciones A y/o B en el prepolímero.

- 45 Los grupos hidroxilo o carboxílicos libres pueden funcionalizarse con una variedad de grupos funcionales, por ejemplo, grupos vinilo. Los grupos vinilo pueden introducirse mediante una variedad de técnicas conocidas en el arte, tales como vinilación o acrilación. De acuerdo con la presente invención, los grupos vinilo contienen la siguiente estructura  $-CR_1=CR_2R_3$  donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  son independientemente unos de otros, seleccionados en el grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo, etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo.

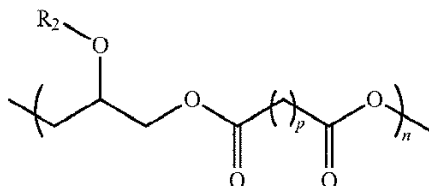
- 50 Preferiblemente, el grupo funcional es o contiene un grupo acrilato. De acuerdo con la presente invención, los grupos acrilato son fracciones que contienen un grupo acrilóilo sustituido o no sustituido. El acrilato puede contener el siguiente grupo:  $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  son independientemente unos de otros, seleccionados en el grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo o etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo.

Preferiblemente,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H; o  $R_1$  es  $CH_3$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H; o  $R_1$  y  $R_2$  son H y  $R_3$  es  $CH_3$ ; o  $R_1$  y  $R_2$  son H y  $R_3$  es fenilo.

Los grupos vinilo también se pueden incorporar en la cadena principal del prepolímero usando grupos carboxilo libres en el prepolímero. Por ejemplo, el metacrilato de hidroxietilo se puede incorporar a través de los grupos COOH del prepolímero usando química de activación de carbonil diimidazol.

- 5 El grado de activación puede variar y puede ser de 0.2 a 0.9 mol/mol de poliácido o poliol, preferiblemente de 0.3 a 0.8 mol/mol de poliácido o poliol y lo más preferiblemente de 0.4 a 0.6 mol/mol de poliácido o poliol, tal como 0.5 mol/mol de poliácido o poliol para lograr propiedades óptimas de desempeño a temperatura ambiente o temperatura elevada hasta 40 °C, preferiblemente 37 °C. Lo más preferido es que el grado de activación sea el descrito anteriormente y el grupo funcional reactivo sea acrilato, es decir, el grado de acrilación como anteriormente.

El prepolímero activado tiene preferiblemente la fórmula general (I):

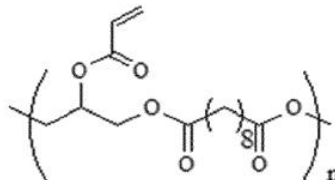


- 10 donde  $n$  y  $p$  representan cada uno independientemente un número entero igual o mayor que 1, y donde  $R_2$  en cada unidad individual representa hidrógeno o una cadena polimérica o  $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ , donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  son independientemente unos de otros, seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo o etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo.

- 15 Preferiblemente,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son H; o  $R_3$  es  $CH_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son H; o  $R_3$  y  $R_4$  son H y  $R_5$  es  $CH_3$ ; o  $R_3$  y  $R_4$  son H y  $R_5$  es fenilo.

Preferiblemente,  $p$  es un número entero de 1 - 20, más preferiblemente de 2 - 10, incluso más preferiblemente de 4 - 10. Es más preferido cuando  $p = 8$ .

El prepolímero preferido tiene la siguiente estructura:



- 20 donde  $n$  representa un número entero igual o mayor que 1.

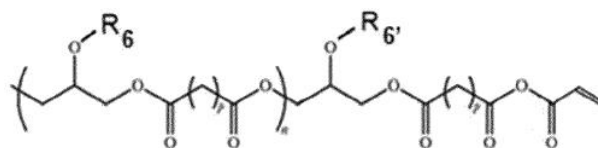
- Además de los acrilatos u otros grupos vinilo, se pueden usar otros agentes para activar el prepolímero. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, glicidilo, epiclorhidrina, trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), diazirina, diviniladipato y divinilsebacato con el uso de enzimas como catalizadores, reactivos de tipo fosgeno, 25 cloruros de diácido, bis-anhídridos, bis-haluros, superficies metálicas y combinaciones de los mismos. Los agentes pueden incluir además isocianato, aldehído, epoxi, éter vinílico, tiol, residuos de DOPA o grupos funcionales de N-hidroxisuccinimida.

- El prepolímero activado se puede hacer reaccionar además con uno o más materiales adicionales para modificar los enlaces cruzados entre las cadenas de polímero. Por ejemplo, antes o durante el curado/entrecruzamiento, uno o más 30 hidrogeles u otros precursores oligoméricos, monoméricos o poliméricos (por ejemplo, precursores que pueden modificarse para contener grupos acrilato) tales como poli(etilenglicol), dextrano, quitosano, ácido hialurónico, alginato, otros precursores basados en acrilatos que incluyen, por ejemplo, ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilonitrilo, n-butanol, metacrilato de metilo, anhídrido acrílico, anhídrido metacrílico y TMPTA, trimetacrilato de trimetilolpropano, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de etilenglicol, pentaacrilato de dipentaeritritol, Bis-GMA (metacrilato glicídico de bisfenol A) y TEGDMA (dimetacrilato de trietilenglicol), acrilato de sacarosa; otros precursores a base de tiol (monoméricos o 35 poliméricos); otros precursores a base de epoxi; y combinaciones de los mismos, pueden reaccionar con el prepolímero acrilado (p. ej., PGSA).

- El prepolímero activado puede fabricarse en presencia y/o mezclarse con un agente colorante. Los ejemplos preferidos de agentes colorantes son los recomendados por la FDA para su uso en dispositivos médicos, productos farmacéuticos o cosméticos. Véase <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/>. Más preferiblemente, 40 este agente es FD&C 1.

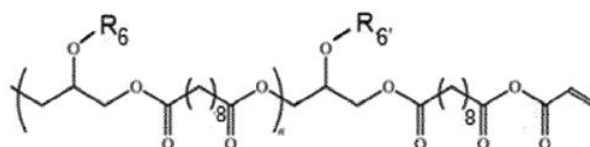
## Anhídridos

Los inventores de la presente invención se han dado cuenta de que pueden generarse compuestos de anhídrido a partir de la activación del prepolímero, por ejemplo mediante la reacción del cloruro de acrilóilo (AcCl) y ácidos carboxílicos libres. Un ejemplo de tal anhídrido tiene la fórmula general (II):

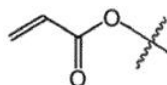


- 5 donde p y n representan cada uno individualmente un número entero igual o mayor que 1; donde R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser una cadena polimérica o R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser -C(=O)-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo o etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo; o R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser alquilo, arilo, heterociclos, cicloalquilo, heterociclos aromáticos, multicicloalquilo, éster, éter, haluro, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoilo, tioéter, tiol, alcoxi o grupos ureidos. p puede ser un número entero del 1 - 20, de 2 - 10 o incluso de 4 - 10, tal como cuando p = 8.
- 10

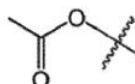
El anhídrido puede tener la siguiente estructura:



- 15 donde R<sub>6</sub> o R<sub>6'</sub> representan independientemente una cadena polimérica o

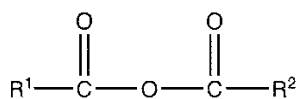


o



Durante la activación del prepolímero, se puede generar anhídrido tanto asimétrico como simétrico.

- 20 Un anhídrido asimétrico (también conocido como anhídrido mixto) es un anhídrido de ácido carboxílico que tiene la siguiente fórmula estructural general:



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son diferentes, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan en el grupo de átomos de hidrógeno, grupos alquilo, grupos arilo.

- 25 Un anhídrido simétrico es un anhídrido de ácido carboxílico que tiene la siguiente fórmula estructural general:



donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo de átomos de hidrógeno, grupos alquilo, grupos arilo.

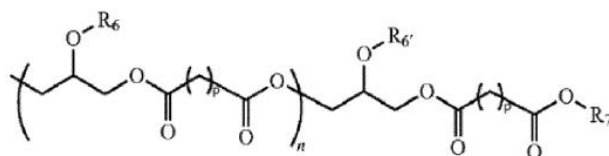
- 30 Los inventores de la presente invención han demostrado ahora que esta presencia de anhídridos se correlaciona con la inestabilidad del prepolímero, lo que conduce a un nivel creciente de impurezas (por ejemplo, acrilatos de bajo peso molecular) a lo largo del tiempo ya que la composición es muy difícil de aplicar. Por lo tanto, era necesario obtener una composición estable que comprendiera el prepolímero que pudiera usarse como sellante y/o adhesivo con un cambio limitado en el nivel de impurezas a lo largo del tiempo, una evolución limitada en el peso molecular y, por lo tanto, un cambio limitado en la viscosidad.

- 35 De acuerdo con la presente invención, la relación molar del contenido total de anhídrido injertado en la composición es inferior a 0.05 mol/mol de poliácido medido por resonancia magnética nuclear (RMN). Preferiblemente no hay

anhídrido injertado presente en la composición. Más preferiblemente, no hay anhídrido, injertado o no injertado, presente en la composición.

El contenido de anhídrido injertado en la composición se puede controlar durante la síntesis mediante protección con etanol o usando cualquier otra reacción de sustitución nucleófila. Estas reacciones químicas son bien conocidas en la técnica. Los reactivos adecuados para esta reacción incluyen alcoholes, aminas o compuestos de sulfhidrilo. La adición de etanol es preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 30 a 50 °C, preferiblemente de 35 a 45 °C, por ejemplo 40 °C. La duración de la etapa de protección con etanol se lleva a cabo preferiblemente durante 10 y 40 horas, más preferiblemente durante 24 horas. La relación volumétrica de solución de polímero (~10% p/v) a etanol está en el intervalo de 20:1, más preferiblemente en el intervalo de 10:1 e incluso más preferiblemente en el intervalo de 5:1.

Tras las etapas de protección, la estructura de los extremos de ácido carboxílico libre en las cadenas de prepolímero activado se convierte en:



donde p y n representan cada uno individualmente un número entero igual o mayor que 1; donde R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser una cadena polimérica o R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser -C(=O)-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo o etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo; o R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> en cada unidad individual son independientes y pueden ser grupos -H, alquilo, arilo, heterociclos, cicloalquilo, heterociclos aromáticos, multicicloalquilo, éster, éter, haluro, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoilo, tioéter, tiol, alcoxi o ureido; donde R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo tal como metilo o etilo, arilo tal como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, amina, uretano, tiol o tioéster.

En el caso de protección con etanol R<sub>7</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Los grupos nucleófilos que no han reaccionado pueden bloquearse o protegerse parcial o totalmente después de la activación del prepolímero. Los ejemplos de reacciones de bloqueo o protección son bien conocidos en la técnica. Los grupos protectores o bloqueantes de hidroxilo incluyen acilo; alquilo cíclico o acíclico, ramificado o no ramificar, sustituido o no sustituido; alqueno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquino cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquilo cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalqueno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; o heteroalquino cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Curado

La composición de acuerdo con la presente invención puede ser una composición quirúrgica y puede usarse como sellante y/o adhesivo de tejidos. La composición tiene características de flujo tales que se pueden aplicar en el área deseada a través de una jeringa o catéter, pero es lo suficientemente viscosa para permanecer en el sitio de aplicación sin ser arrastrada por fluidos corporales, tales como agua y/o sangre.

Preferiblemente, la viscosidad de la composición es de 500 cP a 100000 cP, más preferiblemente de 1000 a 50000 cP, aún más preferiblemente de 2000 a 40000 cP y lo más preferiblemente de 2500 a 25000 cP. El análisis de viscosidad se realiza utilizando un viscosímetro Brookfield DV-II + Pro con una cámara de 2.2 mL y husillo SC4-14, la velocidad durante el análisis varía de 5 a 80 rpm. La viscosidad mencionada anteriormente está presente en el intervalo de temperatura relevante para aplicaciones médicas, es decir, temperatura ambiente hasta 40 °C, preferiblemente 37 °C.

La composición también es suficientemente hidrófoba para resistir el lavado por fluidos corporales, tales como la sangre. Esto facilita el suministro en el sitio deseado así como el reposicionamiento de los dispositivos implantados utilizando la composición de la invención durante la cirugía mínimamente invasiva. La hidrofobicidad depende de la composición química del prepolímero, incluida la naturaleza hidrófoba de la cadena principal del polímero (por ejemplo, las cadenas alquílicas más largas son más hidrófobas que las cadenas más cortas) y el grado de activación. El prepolímero de la presente invención puede contener ya entrecruzamientos antes del curado, pero normalmente no está totalmente entrecruzado ya que es soluble en disolventes orgánicos como el diclorometano o el acetato de etilo. La composición de la invención se puede incubar en fluidos corporales, como la sangre, antes de la administración y el curado, sin una disminución sustancial de la fuerza del sellante cuando se cura.



La composición de la invención es estable en fluidos corporales, como la sangre. Más particularmente, la composición de la invención no se entrecruza espontáneamente en fluidos corporales en ausencia de un estímulo aplicado intencionalmente como luz, por ejemplo, luz ultravioleta, calor o iniciador químico para iniciar el entrecruzamiento.

- 5 La composición se puede curar utilizando una reacción iniciada por radicales libres, como, por ejemplo, mediante polimerización iniciada por fotones, polimerización iniciada térmicamente y polimerización iniciada por redox.

Preferiblemente, la composición se irradia con luz, por ejemplo luz ultravioleta (UV) en presencia de un fotoiniciador para facilitar la reacción. Los ejemplos de fotoiniciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a: 2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona, 2-hidroxi-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure 2959), 1-hidroxiciclohexil-1-fenilcetona (Irgacure 184), 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-1-propanona (Darocur 1173), 2-bencil-2-(dimetilamino)-1-[4-morfolinil]fenil]-1-butanona (Irgacure 369), formiato de metilbenzoilo ( Darocur MBF), 2-[2-oxo-2-fenil-acetoxietoxi]-etil éster del ácido oxi-fenil-acético (Irgacure 754), 2-metil-1-[4-(metiltio)fenil]-2-(4-morfolinil)-1-propanona (Irgacure 907), óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)-fosfina (Darocur TPO), óxido de fosfina, fenil bis(2,4,6-trimetilbenzoilo) (Irgacure 819), y combinaciones de los mismos.

15 Preferiblemente, la composición se irradia con luz visible (típicamente luz azul o luz verde) en presencia de un fotoiniciador para facilitar la reacción. Los ejemplos de fotoiniciadores para luz visible incluyen, pero no se limitan a, óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)-fosfina, sal disódica de eosina Y, N-vinil-2-pirrolidona (NVP) y trietanolamina y canforquinona.

En aplicaciones de la composición que implican fotopolimerización *in vivo* y otras aplicaciones médicas, se prefiere el uso de fotoiniciadores citocompatibles y las agencias reguladoras pueden exigirlo. Se puede usar el fotoiniciador Irgacure 2959, que causa una citotoxicidad mínima (muerte celular) en una amplia gama de tipos y especies de células de mamíferos; sin embargo, es posible reducir este riesgo usando cantidades no tóxicas.

Para que se produzca la fotopolimerización, la composición (y el sustrato sobre el que se aplica, si procede) es preferiblemente suficientemente transparente a la luz, incluso si está coloreada.

25 En aplicaciones cuando la composición se cura *in vivo*, la temperatura a la que se produce el curado se controla preferiblemente para no dañar el tejido sobre el que se ha aplicado la composición. Este control se puede gestionar reduciendo el tiempo de exposición a la luz de polimerización (por ejemplo, menos de 60 segundos, preferiblemente menos de 30 segundos). Preferiblemente, la composición no se calienta por encima de 45 °C durante la irradiación, más preferiblemente no por encima de 37 °C, e incluso más preferiblemente no por encima de 25 °C.

30 Además del entrecruzamiento fotoquímico, la composición se puede curar térmicamente, mediante una reacción de tipo Mitsunobu, mediante polimerización iniciada por pares redox, por ejemplo, peróxido de benzoilo, N,N-dimetil-p-toluidina, persulfato de amonio o tetrametilendiamina (TEMED), y por una reacción de adición tipo Michael utilizando un compuesto de sulfhidrido bifuncional.

35 Tras la polimerización, el prepolímero forma una red entrecruzada con propiedades sellantes mejoradas y exhibe una fuerza sellante significativa incluso en presencia de sangre y otros fluidos corporales. El sellante de la invención obtenido después del curado es preferiblemente suficientemente elástico para resistir el movimiento del tejido subyacente, por ejemplo, las contracciones del corazón y los vasos sanguíneos. El sellante puede proporcionar un sello, evitando la fuga de fluidos o gas. El sellante es preferiblemente biodegradable y biocompatible, provocando una respuesta inflamatoria mínima. El sellante es preferiblemente elastomérico.

40 La biodegradabilidad se puede evaluar *in vitro*, tal como en solución salina tamponada con fosfato (PBS) o en condiciones ácidas o alcalinas. La biodegradabilidad también se puede evaluar *in vivo*, tal como en un animal, por ejemplo, ratones, ratas, perros, cerdos o seres humanos. La tasa de degradación se puede evaluar midiendo la pérdida de masa y/o espesor del polímero a lo largo del tiempo *in vitro* o *in vivo*.

45 La composición curada puede presentar una presión de rotura superior a 80 mm de Hg, preferiblemente en el intervalo de 100 mm de Hg a 200 mm de Hg o mayor, por ejemplo, 400 mm de Hg o 500 mm de Hg. La presión o fuerza de ruptura se refiere al valor de presión obtenido para romper un vaso arterial de la carótida de porcino explantado que tiene una incisión recubierta con la composición.

50 La composición curada, sola o recubierta sobre un parche o tejido, también exhibe preferiblemente una fuerza adhesiva de arranque a 90° de al menos 0.3 N/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente al menos 0.5 N/cm<sup>2</sup> y aún más preferiblemente al menos 2 N/cm<sup>2</sup>, por ejemplo 1.5 N/cm<sup>2</sup> a 2 N/cm<sup>2</sup>, o mayor. La fuerza adhesiva por arranque se refiere al valor de adhesión obtenido al unir un artículo adhesivo o una muestra al tejido húmedo, tal como la superficie epicárdica del tejido cardíaco, los vasos sanguíneos o el lado del serosol del tejido del intestino porcino, inmovilizado sobre un sustrato plano, tal como un tocón metálico. La prueba de adherencia de arranque a 90° determina la mayor fuerza perpendicular (en tensión) que un área superficial puede soportar antes del desprendimiento del adhesivo.

55 De acuerdo con la realización preferida, la composición de la invención se cura con luz y en presencia de un fotoiniciador y la composición curada presenta una fuerza adhesiva de arranque a 90° de al menos 0.5 N/cm<sup>2</sup>,

preferiblemente al menos 1 N/cm<sup>2</sup> y aún más preferiblemente al menos 2 N/cm<sup>2</sup>, por ejemplo 1.5 N/cm<sup>2</sup> a 2 N/cm<sup>2</sup>, pero preferiblemente superior a 5 N/cm<sup>2</sup>, por ejemplo hasta 6 N/cm<sup>2</sup> o 7 N/cm<sup>2</sup> o mayor.

La composición de la presente invención cuando se cura a la luz y en presencia de un fotoiniciador tiene preferiblemente una o más de las siguientes propiedades:

- 5 i) Resistencia a la tracción a 90° superior a 0.3 N/cm<sup>2</sup>, preferiblemente 0.5 N/cm<sup>2</sup> o mayor; y
- ii) desempeño de rotura superior a 80 mm de Hg, preferiblemente de 100 a 200 mm de Hg o superior.

La composición de la presente invención se usa como sellante, es decir, después del curado es capaz de evitar fugas (por ejemplo, fluido, gas) formando una barrera o llenando un volumen vacío.

- 10 De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención también se usa como adhesivo, es decir, es capaz después del curado de unirse fuertemente a una superficie o unir una superficie a otra. Además de la adhesión y el sellado de tejido biológico húmedo, la composición puede adherirse y sellar una variedad de sustratos hidrofílicos o hidrófobos, naturales o sintéticos, incluidos tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno expandido, poliéster, polipropileno, siliconas, poliuretanos, acrílicos, tejido fijo (por ejemplo, pericardio), cerámica o cualquier combinación de los mismos.

## 15 Método de fabricación

El método para fabricar la composición de la presente invención comprende:

- i) policondensación de un primer componente que comprende dos o más funciones de fórmula general -OR, donde R de cada grupo es independientemente hidrógeno o alquilo; y un segundo componente que comprende dos o más funciones de éster de ácido;
- 20 ii) activación del prepolímero elaborado por la etapa i);
- iii) control del contenido de anhídrido; opcionalmente
- iv) bloqueo de los grupos hidroxilo libres; y/u opcionalmente
- v) purificación del prepolímero activado elaborado mediante las etapas ii) y/o iii) y/o iv).

- 25 Dicho primer componente puede ser un poliol, tal como un diol, triol, tetraol o superior. Los polioles adecuados incluyen dioles, tales como alcanodiolos; trioles, tales como glicerol, trimetilolpropano, trietanolamina; tetraoles, tales como eritritol, pentaeritritol; y polioles superiores, tales como sorbitol. También se pueden usar dioles insaturados, tales como tetradeca-2,12-dieno-1,14-diol, u otros dioles que incluyen macromonomero dioles tales como óxido de polietileno y N-metildietanolamina (MDEA). Preferiblemente, el poliol es glicerol sustituido o no sustituido.

- 30 Dicho segundo componente puede ser un poliácido, tal como un diácido o un ácido de orden superior. Se puede utilizar una amplia variedad de diácidos o ácidos de orden superior. Ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido glutárico (5 carbonos), ácido adipico (6 carbonos), ácido pimélico (7 carbonos), ácido sebácico (8 carbonos) y ácido azelaico (9 carbonos). Los ejemplos de diácidos de cadena larga incluyen diácidos que tienen más de 10, más de 15, más de 20 y más de 25 átomos de carbono. También se pueden usar diácidos no alifáticos. Por ejemplo, las versiones de los diácidos anteriores que tienen uno o más enlaces dobles se pueden usar para producir copolímeros de poliol-diácido.

Los ejemplos de diácidos aromáticos incluyen ácido tereftálico y carboxifenoxipropano. Los diácidos también pueden incluir sustituyentes, por ejemplo, sustituyentes amina e hidroxilo.

Preferiblemente, el diácido es ácido sebácico sustituido o no sustituido.

- 40 Dicho primer y segundo componente se añaden juntos en un intervalo de relación molar de primer componente: segundo componente de 0.5:1 a 1.5:1, preferiblemente 0.9:1.1 y lo más preferido 1:1. Cuando el primer componente es glicerol y el segundo componente es ácido sebácico y se añaden en una relación molar de 1:1, hay tres grupos hidroxilo en el glicerol por dos grupos carboxilo en el ácido sebácico. Por lo tanto, el grupo hidroxilo adicional del glicerol se usa durante la etapa de activación.

- 45 Las condiciones para la etapa i) no están especialmente limitadas pero pueden incluir un intervalo de temperatura de 100 a 140 °C, preferiblemente de 120 a 130 °C, una atmósfera inerte, preferiblemente de nitrógeno, y al vacío.

- 50 El agente activador de la etapa ii) es preferiblemente un agente acrilante que comprende un grupo acrilato que son fracciones que contienen un grupo acrilóilo sustituido o no sustituido. El acrilato puede contener el siguiente grupo: -C(=O)-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> son independientemente unos de otros, seleccionados en el grupo que consiste en H, alquilo tal como metilo o etilo), arilo como fenilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo.

Preferiblemente,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H; o  $R_1$  es  $\text{CH}_3$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H; o  $R_1$  y  $R_2$  son H y  $R_3$  es  $\text{CH}_3$ ; o  $R_1$  y  $R_2$  son H y  $R_3$  es fenilo.

Lo más preferiblemente, el agente acrilante es cloruro de acrilóilo.

Durante el proceso de acrilación, se pueden formar anhídridos resultantes de la reacción del monómero acrilado con cualquier grupo ácido carboxílico. De acuerdo con la realización preferida, el contenido de anhídrido se controla en la etapa (iii) mediante protección con etanol o usando cualquier otra reacción de sustitución nucleofílica. Los reactivos adecuados para esta etapa (iii) incluyen alcoholes, aminas o compuestos de sulfhidrilo. La adición de etanol es preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 30 a 50 °C, preferiblemente de 35 a 45 °C, por ejemplo 40 °C. La duración de la etapa de protección con etanol se lleva a cabo preferiblemente durante 10 y 40 horas, más preferiblemente durante 24 horas. La relación volumétrica de solución de polímero a etanol está en el intervalo de 20:1, más preferiblemente en el intervalo de 10:1 e incluso más preferiblemente en el intervalo de 5:1.

Se puede realizar el bloqueo o protección con hidroxilo (etapa iv). Se pueden aplicar técnicas conocidas en el arte. Preferiblemente, los hidroxilos se bloquean mediante una reacción de acilación utilizando un compuesto como el cloruro de etanoilo.

También pueden estar presentes niveles residuales de anhídridos injertados, preferiblemente a un nivel por debajo de 0.05 mol/mol de políácido.

La formación de anhídridos injertados también puede evitarse mediante el bloqueo de cualquier grupo de ácido carboxílico libre antes de la activación, es decir, la etapa (iv) que tiene lugar antes de la etapa (ii).

Las etapas (i) y (iv) se pueden llevar a cabo en presencia de uno o más disolventes o catalizadores, por ejemplo, diclorometano (DCM), acetato de etilo (EtOAc), dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina (TEA) o cualquier combinación de los mismos.

La etapa v) de purificación se lleva a cabo para asegurar que cualquier disolvente y productos sin reaccionar se eliminen del prepolímero elaborado mediante la etapa (iii) y iv). Esta etapa puede comprender una etapa de filtración y/o lavado con agua. Cuando esta etapa v) comprende la etapa de lavado con agua, se deben favorecer las condiciones que permitan una separación rápida entre la fase orgánica y la acuosa. Por ejemplo, la separación de fases durante los lavados con agua se puede mejorar mediante el uso de sales solubilizadas en la fase acuosa. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio. Como alternativa, las sales producidas durante la reacción se pueden eliminar mediante filtración utilizando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, n-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano.

La etapa de purificación también puede ir seguida preferiblemente de uno o más, más preferiblemente todas las etapas siguientes, incluida la adición de un inhibidor de radicales libres, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), monometiléter-hidroquinona (MEHQ), fenilbutil-nitrona (PBN) y/o fotoiniciador, por ejemplo Irgacure 2595 u óxido de difenil-trimetil-fosfina (TPO), evaporación y/o extracción del disolvente, preferiblemente a través de  $\text{CO}_2$  supercrítico para asegurar una eliminación eficiente de disolventes e impurezas sin interferir con la activación del prepolímero.

#### Métodos de uso

La composición se puede aplicar directamente en el sitio deseado, tal como mediante aplicación con jeringa o un catéter, a través de una punta aspersión, por atomización o usando una brocha. La composición preferiblemente es lo suficientemente no viscosa como para inyectarse a través de una aguja de jeringa que tenga un calibre de 14 a 20, preferiblemente de 14 a 18 pero lo suficientemente viscosa para permanecer en el sitio de administración con un lavado mínimo. La composición se puede mezclar antes de la aplicación o durante la aplicación con un fotoiniciador, estabilizador, agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico y/o uno o más excipientes.

Los materiales se pueden usar directamente, es decir, se pueden aplicar directamente al sitio a sellar o adherir. Alternativamente, los materiales se pueden aplicar a un dispositivo, tal como un parche o una cinta adhesiva, para adherir el parche al sitio deseado. Se pueden usar parches convencionales, materiales de parche o materiales de injerto, naturales o sintéticos, conocidos en la técnica. Los parches para usar con vasos sanguíneos principales, tejido cardíaco y/o heridas difíciles de tratar (p. ej., úlceras diabéticas) son conocidos en la técnica. La cinta quirúrgica biocompatible y biodegradable se puede utilizar, por ejemplo, para detener el sangrado durante la cirugía. Dado que la cinta es biodegradable, no es necesario retirarla antes de que el cirujano suture la herida para cerrarla. Los ejemplos de otros materiales adecuados incluyen tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno expandido, poliéster, polipropileno, siliconas, poliuretanos, acrílicos, tejido fijo (por ejemplo, pericardio), cerámica o cualquier combinación de los mismos.

El espesor de la composición o capa adhesiva puede variar dependiendo de la aplicación y el sitio de administración. El espesor de los recubrimientos puede ser de al menos aproximadamente 50 micras, 60 micras, 70 micras, 74 micras, 75 micras, 80 micras, 100 micras, 125 micras, 150 micras, 175 micras, 200 micras, 225 micras, 250 micras, 275 micras, 300 micras, 325 micras, 350 micras, 375 micras, 400 micras, 425 micras, 450 micras, 475 micras, 500 micras, 525 micras, 550 micras, 575 micras, 600 micras, 625 micras, 650 micras, 675 micras, 700 micras o 725 micras.

Las propiedades de sellado y adhesivas del prepolímero activado se pueden inducir a través de diferentes enfoques. El enfoque preferido es a través de un estímulo de luz en presencia de un fotoiniciador. Otros estímulos potenciales incluyen el calor en presencia de iniciadores adecuados conocidos en la técnica, o el uso de productos químicos reactivos que pueden inducir la polimerización en red como se divulgó anteriormente.

- 5 La resistencia del sellante/adhesivo puede mejorarse sometiendo la composición a precarga durante el curado. Esto puede ser particularmente útil para aquellas realizaciones que involucran un parche donde el prepolímero se recubre sobre un parche y luego se aplica a un tejido. La precarga aplicada en el parche recubierto durante el curado puede variar siempre que dé como resultado una mejora en la fuerza adhesiva. La fuerza de precarga aplicada al parche puede ser de aproximadamente 0.5 N a aproximadamente 10 N, preferiblemente de aproximadamente 1 N a aproximadamente 8 N, más preferiblemente de aproximadamente 2 N a aproximadamente 8 N, lo más preferiblemente de aproximadamente 3 N a aproximadamente 7 N. La aplicación de precarga puede ayudar a que el adhesivo penetre en el tejido.

#### Usos

##### A. Sellado y adhesión de tejidos

- 15 La composición de acuerdo con la invención se puede usar para adherir o sellar superficies objetivo que incluyen tejido, material de injerto tal como injerto a base de PTFE o cualquier combinación de los mismos. El método para adherir o sellar superficies seleccionadas comprende aplicar la composición a la superficie y curar la composición.

20 De acuerdo con una realización especial, la composición de la invención se usa para formar una barrera o para llenar un vacío, especialmente para evitar fugas, por ejemplo, de fluido, gas, etc. Por ejemplo, la composición de la invención se puede usar como sellante quirúrgico. Los ejemplos de aplicaciones incluyen detener el sangrado, por ejemplo, debido a una herida o traumatismo o durante una cirugía, tal como después de suturar un injerto a un vaso o después de un acceso vascular en procedimientos endovasculares. Los ejemplos de aplicaciones incluyen el uso como complemento de suturas en anastomosis vascular y como complemento de suturas en injertos de ePTFE, por ejemplo, Injertos vasculares de ePTFE. No es necesario quitar el sellante antes o después de que el cirujano suture la herida para cerrarla, ya que se degradará con el tiempo. De acuerdo con otras aplicaciones, la composición de la invención se puede usar además en condiciones sin sutura, por ejemplo, para el cierre sin suturas de incisiones vasculares. Otros tipos de heridas que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, heridas que gotean, heridas que son difíciles de cerrar o que no cicatrizan adecuadamente a través de mecanismos fisiológicos normales. La aplicación se puede realizar tanto dentro como fuera del cuerpo, para uso humano o veterinario.

- 30 A diferencia de los adhesivos tisulares convencionales que se activan espontáneamente durante la aplicación o en presencia de agua, o los adhesivos que son hidrofílicos y, por lo tanto, están sujetos a lavado antes del curado, la composición de acuerdo con la invención se puede aplicar a sustratos húmedos sin activación ni desplazamiento. La composición también se puede aplicar a sustratos secos.

35 La composición también se puede usar para adherir tejido a la superficie de un dispositivo médico. La composición se puede usar en dispositivos médicos, ya sea como parte o la totalidad de un dispositivo o para adherir un dispositivo a un tejido. El método para adherir tejido a la superficie de un dispositivo médico comprende aplicar la composición a la superficie del tejido y/o dispositivo médico y curar la composición. La composición también se puede usar para unir tejidos, incluidos uno o más tejidos *in vivo*.

40 La composición de acuerdo con la invención también se puede fabricar en una cánula intraluminal biodegradable. La cánula intraluminal puede aumentar el diámetro de un vaso sanguíneo para aumentar el flujo a través del vaso, pero dado que la cánula intraluminal es biodegradable, el vaso sanguíneo puede aumentar en diámetro con un riesgo reducido de trombosis o cubrir la cánula intraluminal con tejido cicatricial, que puede volver a estrechar el vaso sanguíneo. La composición puede cubrir una superficie exterior de una cánula intraluminal para ayudar a adherir la cánula intraluminal a la pared de un vaso de una manera que daña menos el tejido que una cánula intraluminal no cubierta o evitar su desplazamiento dentro del cuerpo. De manera similar, la composición puede cubrir la superficie de cualquier dispositivo que esté en contacto con el tejido para proporcionar una interfaz adecuada que pueda adherirse al tejido.

50 La composición de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en una variedad de otras aplicaciones en las que se requiere un adhesivo o sellante. Estos incluyen, pero no se limitan a, fugas de aire después de una resección pulmonar; reducir el tiempo de los procedimientos quirúrgicos; para sellar la duramadre; para facilitar los procedimientos laparoscópicos; como adhesivo cutáneo degradable; como matriz de hernia para prevenir o reducir la necesidad de grapas o tachuelas; para prevenir la pérdida de sangre; para manipular órganos o tejidos durante procedimientos quirúrgicos; para asegurar los trasplantes de córnea en su lugar; para parchear un corazón, para administrar fármacos y/o para reducir la dilatación del corazón después de un infarto de miocardio; para unir otro material a un tejido; para aumentar suturas o grapas; para distribuir las fuerzas a través del tejido; para evitar fugas; como membrana de barrera sobre la piel para evitar la evaporación de agua de la piel quemada; como parche para la administración de medicación anticicatrizal o antimicrobiano; para dispositivos adheridos al tejido; para sujetar dispositivos a la membrana mucosa como una cinta para asegurar dispositivos dentro de una cavidad oral, tal como

para sujetar dentaduras postizas y aparatos orales; como cinta para anclar tejido blando al hueso; como barrera moldeable en la reparación ósea guiada y, evitar la formación de agujeros en el tejido, mejorando/aumentando las propiedades mecánicas de los tejidos, etc.

#### B. Suministro de moléculas bioactivas

- 5 La composición de acuerdo con la invención descrita también puede contener uno o más agentes farmacéuticos, terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico que se liberan durante el período de tiempo en que el material funciona como sellante/adhesivo. El agente puede ser un agente de molécula pequeña, por ejemplo, con un peso molecular inferior a 2000, 1500, 1000, 750 o 500 Da, una biomolécula, por ejemplo, péptido, proteína, enzima, ácido nucleico, polisacárido, factores de crecimiento, secuencias de adhesión celular tales como secuencias RGD o integrinas, componentes de la matriz extracelular o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de clases de agentes de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, antiinflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de factores de crecimiento incluyen, sin limitación, TGF- $\beta$ , factor ácido de crecimiento de fibroblastos, factor básico de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, IGF-I y II, factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, proteínas morfogenéticas óseas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de unión a heparina, factor de crecimiento hematopoyético, factor de crecimiento peptídico o ácidos nucleicos. Los ejemplos de componentes de matriz extracelular incluyen, pero no se limitan a, colágeno, fibronectina, laminina, elastina y combinaciones de los mismos. Los proteoglicanos y glicosaminoglicanos también pueden asociarse de forma covalente o no covalente con la composición de la presente invención.
- 10
- 15
- 20 Los grupos funcionales del prepolímero que no se activaron se pueden usar para unir covalentemente uno o más agentes, tales como agentes de molécula pequeña y/o biomoléculas. Alternativamente, uno o más agentes pueden quedar atrapados físicamente dentro de la composición curada curando la composición en presencia del agente.

De acuerdo con realizaciones preferidas, se obtendrán perfiles de liberación más lenta de moléculas bioactivas aumentando el grado de acrilación de acuerdo con la invención.

#### 25 C. Soporte del tejido

Los materiales se pueden utilizar para crear soportes de tejido mediante la formación de artículos moldeados dentro del cuerpo para cumplir una función mecánica. Los artículos conformados se pueden producir mediante una variedad de técnicas de fabricación conocidas en el arte, incluida la impresión tridimensional.

- 30 Dichos artículos pueden ejercer funciones tales como mantener juntos dos tejidos o posicionar el tejido en una posición específica dentro o fuera del cuerpo.

El tejido se puede recubrir con una capa de los materiales, por ejemplo, el lumen de un tejido tal como un vaso sanguíneo para evitar la restenosis, el nuevo cierre o un vasoespasma después de una intervención vascular.

- 35 La composición también puede contener uno o más tipos de células, tales como células de tejido conjuntivo, células de órganos, células musculares, células nerviosas y combinaciones de las mismas. Opcionalmente, el material se siembra con uno o más de tenocitos, fibroblastos, células de ligamentos, células endoteliales, células pulmonares, células epiteliales, células de músculo liso, células de músculo cardíaco, células de músculo esquelético, células de islotes, células nerviosas, hepatocitos, células de riñón, células de la vejiga, células uroteliales, condrocitos y células formadoras de hueso. La combinación de células con el material se puede usar para apoyar la reparación y regeneración de tejidos.

#### 40 D. Barreras contra la adhesión

Los materiales en el presente documento descritos se pueden aplicar para reducir o prevenir la formación de adherencias después de procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, para prevenir la adherencia de tejido cerebral al cráneo después de una cirugía cerebral o la implantación de dispositivos para prevenir la adherencia peritoneal.

#### E. Otras aplicaciones

- 45 Las composiciones también se pueden usar para recubrir herramientas, tales como instrumentos quirúrgicos, por ejemplo fórceps o retractores, para mejorar la capacidad de las herramientas para manipular objetos. Los materiales también se pueden usar en el presente documento en aplicaciones industriales donde es útil tener un adhesivo degradable que sea biocompatible, por ejemplo para reducir la toxicidad potencial de los productos de degradación, como aplicaciones marinas, por ejemplo en uso bajo el agua o fijación a la superficie de los barcos. Los materiales
- 50 también se pueden usar para producir objetos moldeados mediante una variedad de técnicas conocidas en el arte, incluida impresión tridimensional. El objeto moldeado puede tener una resolución a escala micrométrica o manométrica.

La presente invención se ilustrará ahora, pero de ningún modo se limitará, con referencia a los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

El siguiente protocolo general se aplicó inicialmente para sintetizar el prepolímero de sebacato de poliglicerol (PGS):

1. Se pesaron cantidades equimolares de glicerol y ácido sebácico.
2. La temperatura de la mezcla de reacción se fijó entre 120 y 130 °C hasta que los monómeros se fundieron por completo.
- 5 3. Tras la fusión de los reactivos, la temperatura del baño o de la reacción se redujo al valor objetivo de 120 °C y se inició la agitación.
4. El aire dentro del matraz se reemplazó con nitrógeno utilizando tres ciclos de vacío/purga.
5. La reacción se siguió durante 8 horas.
- 10 6. A continuación, se eliminó el suministro de nitrógeno y se redujo la presión utilizando una bomba de vacío ajustada a un objetivo de 15 mbar.

Se siguió la reacción hasta que se lograron el Pm objetivo (aproximadamente 3000 Da) y la polidispersidad (<3). La relación molar de glicerol: ácido sebácico buscada fue 1:1. El prepolímero de PGS obtenido se activó mediante la reacción de PGS con cloruro de acrilóilo en presencia de TEA, seguido de purificación mediante filtración o lavado con agua.

- 15 Los polímeros de PGS obtenidos pudieron acrilarse pero se observó una alta variabilidad en la evolución del peso molecular durante la síntesis y el almacenamiento de PGSA. La causa principal de la inestabilidad se puede atribuir a la inestabilidad del anhídrido.

Los estudios de estabilidad durante un mes de soluciones al 50 % p/p del prepolímero activado en DCM revelaron una progresión continua del peso molecular incluso en condiciones de almacenamiento de -18 °C. Se detectaron una banda en FTIR a 1810 cm<sup>-1</sup> y tripletes en RMN a 2.4 y 2.5 ppm y se atribuyeron a subproductos de anhídrido formados por la reacción de cloruro de acrilóilo y ácidos carboxílicos libres. La intensidad de los tripletes disminuyó con el tiempo durante el almacenamiento y, por lo tanto, podría vincularse a la evolución de Pm de PGSA al 50 % p/p.

1. El prepolímero de PGS se sintetizó como se describió anteriormente.
2. Acrilación nocturna del prepolímero de PGS con AcCl (0.8 mL por 5 gramos de polímero) en DCM al 10 % p/v en presencia de DMAP (1 mg por gramo de polímero), TEA (1.4 mL por 5 gramos de polímero) y 200 ppm de BHT. Las cantidades de AcCl y TEA se pueden ajustar para lograr diferentes grados de acilación.
- 25 3. Recubrimiento de etanol a 40 °C durante la síntesis, para eliminar los anhídridos y evitar el crecimiento de Pm durante la síntesis y el almacenamiento. Se usó una relación de volumen de etanol a DCM de 1:5.
4. Evaporación parcial de etanol y DCM
- 30 5. Purificación mediante lavado con agua
6. Adición de 400 ppm de BHT
7. Evaporación parcial del disolvente para alcanzar una solución al 50 % p/p en DCM seguida de la adición de 200 ppm de MEHQ y almacenamiento a 4 °C
8. Incorporación de Irgacure 2959 (2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona o Irgacure 651 (2,2-dimetoxi-1,2-difeniletano-1-ona) o Irgacure TPO (óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina) y eliminación del disolvente a través de CO<sub>2</sub> supercrítico.
- 35

Cuando se eliminaron los anhídridos durante la síntesis, como se confirmó por la disminución de las bandas asociadas con los anhídridos en FTIR y RMN, se observó que la protección con etanol condujo a una disminución del grado de acrilación de PGSA, probablemente debido a la escisión del anhídrido de acrilato que conduce a la liberación de ácido acrílico y acrilato de etilo eliminado durante las etapas de purificación/CO<sub>2</sub> supercrítico.

En cuanto a la estabilidad, se observó una evolución limitada en Pm para el producto almacenado en solución al 50 % p/p a -20 °C. Para el producto seco, se observaron cambios de Pm limitados después de 12 meses cuando se almacenó a -20 °C y el producto parecía estable. El Pm se determinó mediante cromatografía de permeación en gel utilizando un equipo con las siguientes especificaciones:

- 45 El equipo de GPC utilizado tenía las siguientes especificaciones:

Columna - LT6000L, (300 x 8) mm, 10 µm equipada con una precolumna CLM3008 (10 x 4.6) mm.  
 Caudal - 1.0 mL/min  
 Volumen de inyección - 100 µL  
 Temperatura de la columna - 35 °C  
 50 Temperatura del refractómetro - 35 °C  
 Modo de elución - Isocrático  
 Fase móvil - Tetrahidrofurano (THF)

## Ejemplo 1: Prueba de desempeño de rotura - Ejemplos A y B

Luego se evaluaron varios polímeros estables, sin anhídridos, en un modelo de rotura para determinar su capacidad para sellar defectos vasculares. En todos los casos se utilizó PGSA a partir de PGS con PM de -3000 Da fabricado de acuerdo con el método descrito anteriormente.

- 5 Se evaluó el desempeño de rotura de PGSA para sellar un injerto de ePTFE de 6 mm de diámetro suturado a la arteria carótida porcina. Antes de la aplicación del pegamento, la línea de sutura comenzó a perder aproximadamente 10 mm de Hg. Se aplicaron aproximadamente 0.2 mL de PGSA alrededor de la línea de sutura con una jeringa y la formulación se curó con luz durante aproximadamente 1 minuto. Se mejoró el desempeño de rotura y se midió la presión a la que la línea de sutura comenzó a filtrarse. Se podrían obtener valores de rotura por encima de 150 mm de Hg.

- 10 La viscosidad del prepolímero inicial fue un parámetro clave para el desempeño de rotura de PGSA. La viscosidad de PGSA dependía del grado de acrilación y de la temperatura de aplicación, como se resume en la siguiente tabla:

Ejemplo	Grado de acrilación	Viscosidad a temperatura ambiente (cP)	Viscosidad a 37 °C (cP)
A	0.3	-17000	-4200
B	0.5	-9800	-3500

Los polímeros de los ejemplos A y B tienen un peso molecular promedio en peso equivalente.

El análisis de viscosidad se realizó utilizando un viscosímetro Brookfield DV-II + Pro con una cámara de 2.2 mL y un husillo SC4-14. La velocidad durante el análisis se varió de 5 a 80 rpm.

- 15 Ambas formulaciones A y B contenían Irgacure 2959 como fotoiniciador y se activaron con luz usando un Omnicure S100 equipado con un filtro de 320-390 nm, 70 % de intensidad con borosilicato en la punta.

Las formulaciones con los grados de acrilación anteriores se probaron a diferentes temperaturas y demostraron un mejor desempeño de rotura que la fibrina para sellar incisiones longitudinales de 2 mm contra arterias carótidas porcinas. Los resultados se muestran en la Figura 1.

- 20 El ejemplo A tenía una pobre capacidad de esparcimiento a temperatura ambiente que mejoró calentando el producto a 37 °C (disminución de la viscosidad) junto con un desempeño de rotura mejorado. El Ejemplo B tenía una buena capacidad de esparcimiento a temperatura ambiente (menor viscosidad con mayor grado de acrilación) con un desempeño de rotura mejorado. En general, para ambos ejemplos se logró un desempeño de rotura significativamente mejorado en comparación con la fibrina utilizada comercialmente.

- 25 PGSA también presentó un mejor desempeño de rotura contra sustratos de ePTFE que el tejido vascular. Las presiones de rotura de los Ejemplos A y B al sellar una incisión longitudinal de 2 mm en ePTFE se muestran en la Figura 2. La fuerza máxima que se pudo lograr en esta configuración fue de -300 mm de Hg ya que el ePTFE intacto comienza a filtrarse a esta presión.

- 30 PGSA también demostró un buen desempeño de rotura en injertos vasculares de ePTFE como complemento de las suturas. Se evaluó el desempeño de rotura de PGSA para sellar un injerto de ePTFE de 5 mm de diámetro suturado a la arteria carótida porcina. Antes de la aplicación del pegamento, la línea de sutura comienza a perder aproximadamente 10 mm de Hg. Tras la aplicación de PGSA, se mejora el desempeño de rotura y la línea de sutura comienza a tener fugas a las presiones que se muestran en la Figura 3.

- 35 La eficacia se validó *in vivo* en un modelo animal de oveja de injerto de arteria femoral con resultados exitosos como se muestra en la Figura 4.

En general, además de una excelente estabilidad, el PGSA sin anhídridos presentó un desempeño suficiente para usarse como complemento de las suturas en injertos vasculares de ePTFE.

Ejemplo 2: Desempeño de rotura de la formulación de PGSA de acuerdo con la invención con diferentes sistemas fotoiniciadores

- 40 Se realizaron pruebas de rotura para evaluar la capacidad de sellado de las diferentes formulaciones que comprenden diferentes sistemas de fotoiniciadores (ejemplo B, C y D) en anastomosis de vasos de ePTFE creadas mediante sutura. Se usó un número menor de suturas (8-10 suturas continuas) correspondientes a las condiciones que normalmente emplearía un cirujano para asegurar la fuga de la línea de sutura. Las formulaciones B, C y D tienen un peso molecular promedio en peso equivalente y grados de acrilación (es decir, 0.5). El sellante para la prueba se aplicó a lo largo de la línea de sutura y se curó con luz, como se especifica en la siguiente tabla.
- 45

Ejemplo	Fotoiniciador	Condiciones de activación por luz
B	Irgacure 2959, ~0.1 % p/p, incorporado durante la etapa de extracción con $\text{scCO}_2$	Omniculture S1000 equipado con un filtro de 320 - 390 nm, 70% de intensidad con borosilicato en la punta, 60 segundos
C	Irgacure 651 (1 % p/p) Incorporado mediante mezcla manual	Opsytec con LED de 365 nm, 10 % de intensidad, 120 segundos
D	CQ (1 % p/p) y EDB (1 % p/p) incorporados mediante mezcla manual	Smarlite Focus con LED azul, 460 - 490 nm, ~300 mW/cm <sup>2</sup> , 60 segundos
E	Irgacure TPO (0,5 % p/p) incorporado mediante mezclado manual	ThorLabs LED, 405 nm, 600 mW, 3 x 30 segundos
CQ/EDB = canforquinona/benzoato de etil-4-dimetilamino		

Se bombeó agua al vaso a una velocidad de 80 mL/min. La resistencia a la rotura para las diferentes formulaciones se registró como la presión máxima alcanzada durante la prueba. Los resultados se reportan en la Figura 5. En general, se encontraron desempeños de rotura equivalentes independientemente del sistema de fotoiniciador/fuente de luz utilizado. Cabe destacar que la formulación con CQ/EDB demostró una fuerte sensibilidad a la luz ambiental, mientras que las otras formulaciones se pudieron manipular fácilmente bajo la luz ambiental sin gelificación/entrecruzamiento visible durante al menos 15 minutos.

#### Ejemplo 3: Biocompatibilidad

Se evaluó la biocompatibilidad de PGSA con un grado de acrilación de -0.45 mol/mol de glicerol y un peso molecular promedio en peso de -5.000 Da, de acuerdo con la norma ISO 10993 (incluyendo citotoxicidad, respuesta inflamatoria, genotoxicidad, hemocompatibilidad, biodegradación). A la dosis clínica no se ha identificado ningún problema de biocompatibilidad.

#### Ejemplo 4: Desempeño y biocompatibilidad en el hueso

Se ha utilizado una amplia gama de materiales de barrera en la regeneración ósea guiada. A pesar de ser utilizados en la práctica clínica, estos materiales todavía tienen limitaciones, a saber, la necesidad de escisión quirúrgica (materiales no reabsorbibles), reabsorción prematura y variabilidad de lote a lote (materiales reabsorbibles de origen natural).

El PGSA tiene propiedades interesantes para ser aplicado como barrera moldeable en la reparación ósea guiada, que incluyen su viscosidad previa a la polimerización (fácilmente moldeable), hidrofobicidad (no se lava fácilmente en ambientes húmedos) y polimerización rápida bajo demanda (promueve la fijación al sustrato). Estas propiedades lo hacen ideal para sellar tejidos húmedos, incluso en sitios anatómicos de difícil acceso.

La adhesión de PGSA al hueso se evaluó mediante pruebas mecánicas y ha revelado una adhesión interesante. Para investigar los aspectos de biocompatibilidad, se implantaron membranas de PGSA de la invención como barrera entre el periostio y los defectos óseos de rata de tamaño no crítico rellenos con un hidrogel de fibrina (para evitar la invaginación de la membrana dentro del defecto). A continuación, se comparó el crecimiento óseo en estos defectos mediante microtomografía computarizada con uno de los defectos rellenos con pegamento de fibrina solo o pegamento de fibrina más membranas de PTFE. No se observaron complicaciones posquirúrgicas, infección, cambios en el peso corporal, comportamiento del animal o problemas generales de salud durante las 4 semanas de la implantación. En todos los grupos, la cicatrización del tejido transcurrió sin incidentes. A las 4 semanas, la formación de hueso nuevo fue similar en todos los grupos (PGSA  $4,7 \pm 1,18 \text{ mm}^3$ , Fibrina sola  $4,6 \pm 0,27 \text{ mm}^3$  y PTFE:  $5,1 \pm 2,32 \text{ mm}^3$ ) estableciendo la buena biocompatibilidad de las membranas de PGSA y apoyando el uso del material de la invención en aplicaciones de reparación ósea. Estos resultados se reportan en la Figura 6 (la imagen superior es una representación tridimensional del defecto de la bóveda craneal en la semana 0; la imagen inferior izquierda es una reconstrucción tomo-densitométrica tridimensional de los defectos de la bóveda craneal en la semana 0 y mejor en la semana 4; la imagen inferior derecha es un gráfico que representa el volumen de formación de hueso nuevo en defectos de la bóveda craneal rellenos con fibrina sola, fibrina y membrana de ePTFE o fibrina y membrana de PGSA).

#### Ejemplo 5: Incorporación de agente colorante.

Puede ser deseable que algunas aplicaciones tengan material coloreado. Se evaluó la factibilidad de incorporar un agente colorante durante la fabricación del sellante PGSA de la Invención. Se usó FD&C 1 como agente de prueba. El PGSA que contenía FD&C 1 se preparó de acuerdo con las siguientes etapas:

1. La solución de FD&C 1 se preparó mezclando 0,2 g de FD&C 1 en 25 mL de etanol.
2. La solución se agitó y se filtró (poros de 0.2  $\mu\text{m}$ ).
3. Se añadieron 3  $\mu\text{L}$  de esta solución (24 pg de Erioglaucina) por gramo de solución de PGSA (50% p/p en diclorometano)



4. La solución se purificó y los disolventes se eliminaron utilizando un procesamiento con dióxido de carbono supercrítico.

- 5 Tras la extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico, la concentración final de FD&C 1 en el producto final es de ~50 ppm. Esta cantidad permitió alcanzar un sellante de color azul que mantiene sus propiedades transparentes, al tiempo que permite una mejor visualización una vez aplicado al sustrato objetivo. Por lo tanto, se ha demostrado que la incorporación de agente colorante no afecta a la cinética de polimerización ni a las propiedades de sellado del PGSA.

Ejemplo 6: Polimerización usando agente redox

Se evaluó la viabilidad de polimerizar PGSA de la invención en presencia de agentes redox. Brevemente, se siguió la siguiente metodología:

- 10 1. Las cantidades deseadas de reductor y oxidante se obtuvieron y trituraron si fue posible (o se solubilizaron si fue necesario).  
2. Se calentaron 0.5 g de PGSA a 37 °C durante 15 minutos.  
3. El PGSA se mezcló con la cantidad deseada de oxidante y, después, se mezcló con el reductor.  
4. La polimerización se evaluó macroscópicamente.
- 15 Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

Reductor	Oxidante	Polimerización
4 N, N Trimetil-anilina → 1.88 %p/p	Persulfato de amonio → 1.164 % p/p	Sí
4 N, N Trimetil-anilina → 0.94 % p/p	Peróxido de benzoilo → 0.11 % p/p	Sí
4 N, N Trimetil-anilina → 0.82 %p/p	Peroxibenzoato de terc-butilo → 0.71 % p/p	Sí
TEMED → 3.1% p/p	Persulfato de amonio → 1.164% p/p	No
TEMED → 3.1% p/p	Peróxido de benzoilo → 0.22 % p/p	No
TEMED → 0.62% p/p	Peroxibenzoato de terc-butilo → 0.54 % p/p	No
Ácido ascórbico → 16% p/p	Persulfato de amonio → 5.82 % p/p	Sí
Ácido ascórbico → 16% p/p	Peróxido de benzoilo → 0.66 % p/p	No
Bisulfito de sodio (NaHSO <sub>3</sub> ) → 4.2% p/p	Persulfato de amonio → 5.82 % p/p	No
3-(dimetilamino)propionitrilo → 4.35% p/p	Persulfato de amonio → 2.91 % p/p	No
Sal de Mohr → 2.69 % p/p	Persulfato de amonio → 2.91 % p/p	No

Las concentraciones reportadas en la tabla están en relación con el peso seco de PGSA.

Ejemplo 7: Uso en la administración del medicamento

- 20 La viabilidad de liberar moléculas pequeñas de fotocurado (LED de 405 nm, ~100 mW/cm<sup>2</sup>) se evaluó con PGSA curado. Para este estudio se utilizó la molécula modelo hidrocortizida.

7.1. En primer lugar, se utilizaron diferentes técnicas para incorporar el fármaco en el polímero:

1. Incorporación mediante mezcla manual de los cristales de fármaco con PGSA precalentado a 37 °C
- 25 2. Incorporación mediante el uso de disolventes, seguida de evaporación del disolvente. Se prepararon discos de PGSA polimerizado de carga y tamaño de fármaco definidos. El perfil de liberación del fármaco se evaluó después de la inmersión de los discos en PBS a 37 °C y bajo agitación. El sobrenadante se eliminó en puntos de tiempo especificados y la concentración de fármaco liberado se midió usando espectroscopia UV/Vis.

Las técnicas utilizadas para incorporar el fármaco en el polímero no parecieron tener un impacto importante en el perfil de liberación observado.

7.2. Luego se probaron diferentes estrategias para ajustar el perfil de liberación del fármaco encapsulado.

- 30 1. Cambio en la geometría del disco de polímero:  
Para un disco de 6 mm de diámetro de PGSA de la invención, el perfil de liberación podría ajustarse cambiando el espesor del disco, como se indica en la Figura 7. El ejemplo F representa un disco de 200 µm de espesor (n=4), el ejemplo G representa un disco de 400 µm de espesor (n=4), el ejemplo H representa un disco de 800 µm de espesor (n=6). Los discos más gruesos conducen a un perfil de liberación más lento.
- 35 2. Cambio en el grado de acrilación del polímero:

El uso de PGSA de la Invención con diferentes especificaciones permite ajustar el perfil de liberación del fármaco. Esto se demostró mediante la preparación de una gama de derivados de PGSA con diferentes grados de acrilación que se utilizaron para encapsular hidroclorotiazida en condiciones equivalentes. El aumento del grado de acrilación da como resultado perfiles de liberación más lentos. Los resultados se informan en la Figura 8. El grado de acilación (mol/mol de glicerol) se muestra en la siguiente tabla:

5

Ejemplo	Grado de acrilación (mol/mol de glicerol)
I	0.95
J	0.32
K	0.45
L	0.95 + 0.32 en una relación de masa 1:1
M	0.95 + 0.45 en una relación de masa 1:1

#### Ejemplo 8: Impresión tridimensional

10

El PGSA de la invención se imprimió en forma tridimensional utilizando una impresora tridimensional Autodesk Ember disponible comercialmente, equipada con un LED de 405 nm utilizando el método de procesamiento de luz directa (DLP). La impresora tridimensional se modificó a medida para permitir el uso de pequeños volúmenes de PGSA, y el líquido viscoso de PGSA se precalentó a ~100 °C para disminuir su viscosidad. Además, PGSA se dopó con un compuesto bloqueador de UV (Mayzo OB+) para controlar las propiedades de difusión de la luz.

En estas condiciones, se evaluaron como preferidos los siguientes parámetros de impresión:

Tiempo de primera capa (seg)	Grabar en tiempo de capa (seg)	Tiempo de capa del modelo (seg)	Ángulo de separación (grados)	Temperatura de la bandeja de resina (Celsius)	Potencia LED (%)	Elevación de separación de ejes Z (mm)	Velocidad de barrido de separación (RPM)
4	4	2	5	100	58.8	750	4

15 Se podrían imprimir estructuras con resolución de escala micrométrica, como se detalla en la Figura 9.

#### Ejemplo 9:

El desempeño del PGSA de la invención se ha comparado con un sellante disponible comercialmente (glutaraldehído (BSAG)) en un modelo porcino *in vivo* para el cierre sin suturas de incisiones vasculares.

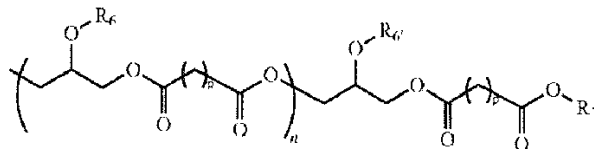
20

Se crearon defectos de 2 mm de la arteria carótida (CA) y la vena yugular y se cerraron con PGSA de la invención o albúmina de suero bovino y glutaraldehído (BSAG) sin el uso de suturas.

Estos experimentos han demostrado que el PGSA de la invención sella eficazmente los defectos de los vasos y no mostró signos de estenosis ni reacción inflamatoria baja en contraste con el BSAG.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende: un prepolímero que comprende una unidad polimérica de la fórmula general  $(-A-B)_n$ , donde A representa un éster sustituido o no sustituido, B representa un éster de ácido sustituido o no sustituido que comprende al menos dos funciones de éster de ácido, donde el prepolímero tiene la fórmula general (I):



(I)

donde p y n representan cada uno individualmente un número entero igual o mayor que 1;

donde  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser una cadena polimérica o  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser  $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ , donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  se seleccionan independientemente unos de otros del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter y carbonilo; o  $R_6$  y  $R_6'$  en cada unidad individual son independientes y pueden ser grupos -H, alquilo, arilo, heterociclos, cicloalquilo, heterociclos aromáticos, multicicloalquilo, éster, éter, haluro, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoilo, tioéter, tiol, alcoxi o ureido;

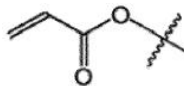
donde  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, amina, uretano, tiol o tioéter;

y donde el contenido de anhídrido injertado en la composición es inferior a 0.05 mol/mol de poliácido.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición no comprende anhídrido.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde p es de 4 - 10, preferiblemente donde p = 8.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R_6$  y  $R_6'$  son



5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el prepolímero tiene un grado de activación entre 0.25 y 0.8 mol/mol de poliácido, preferiblemente 0.5 mol/mol de poliácido.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un fotoiniciador.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde la composición tiene una o más de las siguientes propiedades cuando se cura con luz en presencia de un fotoiniciador:

i) Resistencia a la tracción a 90° superior a 0.3 N/cm<sup>2</sup>, preferiblemente 0.5 N/cm<sup>2</sup> o mayor, donde la resistencia a la tracción se refiere al valor de adhesión obtenido al unir un artículo adhesivo a un tejido húmedo; y

ii) desempeño de rotura superior a 10.67 kPa (80 mm de Hg), preferiblemente de 13.33 a 26.67 kPa (100 a 200 mm de Hg) o superior.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R_7$  es  $-CH_2CH_3$ .

9. Un método para fabricar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho método:

i) policondensación de un primer componente que comprende dos o más funciones de fórmula general -OR, donde R de cada grupo es independientemente hidrógeno o alquilo; y un segundo componente que comprende dos o más funciones de éster de ácido;

ii) activación del prepolímero elaborado por la etapa i);

iii) controlar el contenido de anhídridos; opcionalmente

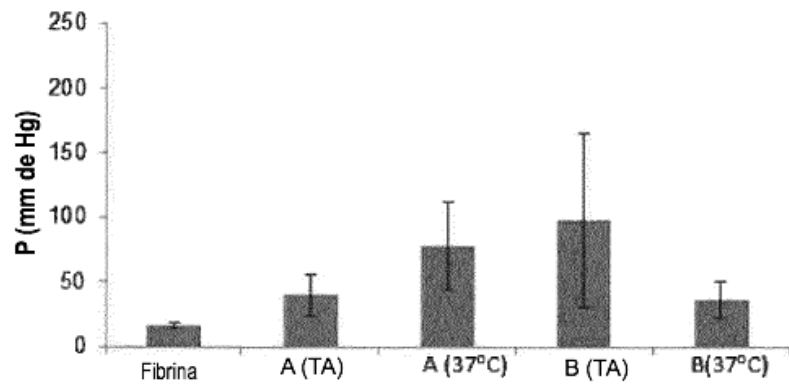
iv) bloquear los grupos hidroxilo libres; y/u opcionalmente

v) purificación del prepolímero activado realizado por las etapas ii) y/o iii) y/o iv).

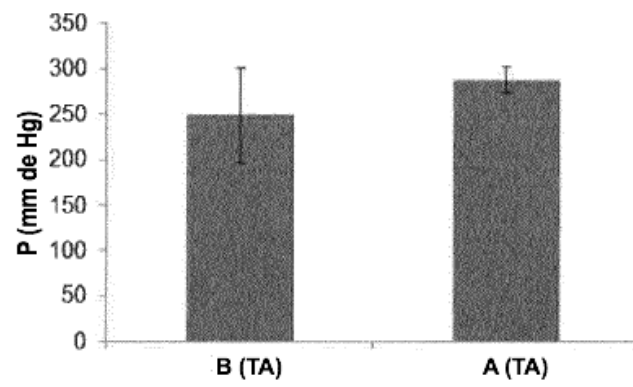
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el primer componente comprende glicerol y/o el segundo componente comprende ácido sebácico.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde el agente activador es un agente acrilante, que preferiblemente comprende cloruro de acrililo.

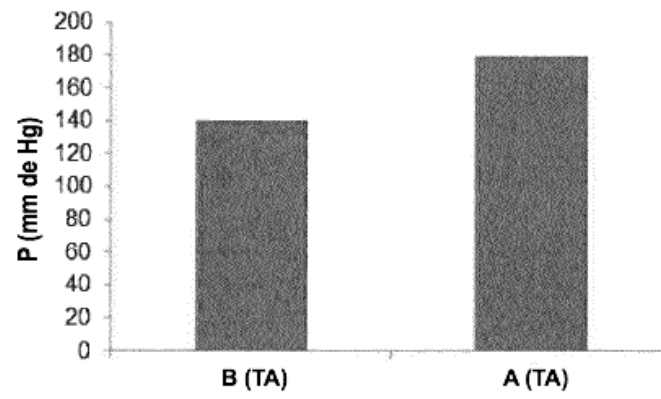
12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde los anhídridos se eliminan mediante la reacción con un nucleófilo, preferiblemente donde el nucleófilo comprende etanol, preferiblemente donde la eliminación se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de 35 a 45 °C.
- 5 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la purificación comprende filtración y/o lavado con agua salada.
14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde la etapa iv) comprende acilación.
15. Un método para curar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición preparada mediante cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende curar la composición con luz en presencia de un fotoiniciador.
- 10 16. Una composición curada obtenible por el método de acuerdo con la reivindicación 15.
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en la adhesión o sellado de tejidos, opcionalmente para usar en adhesión de un tejido a la superficie de un dispositivo médico.



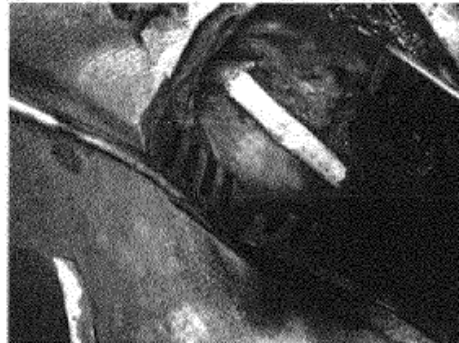
**Fig 1**



**Fig 2**



**Fig 3**



**Fig 4**

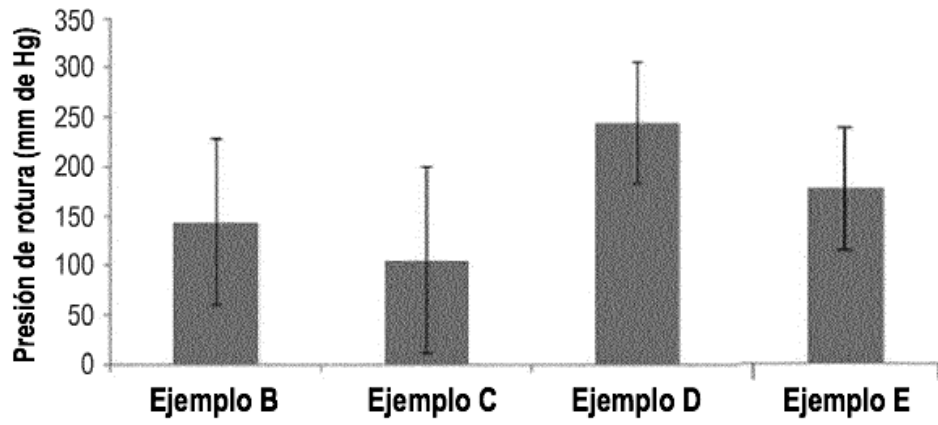


Fig. 5

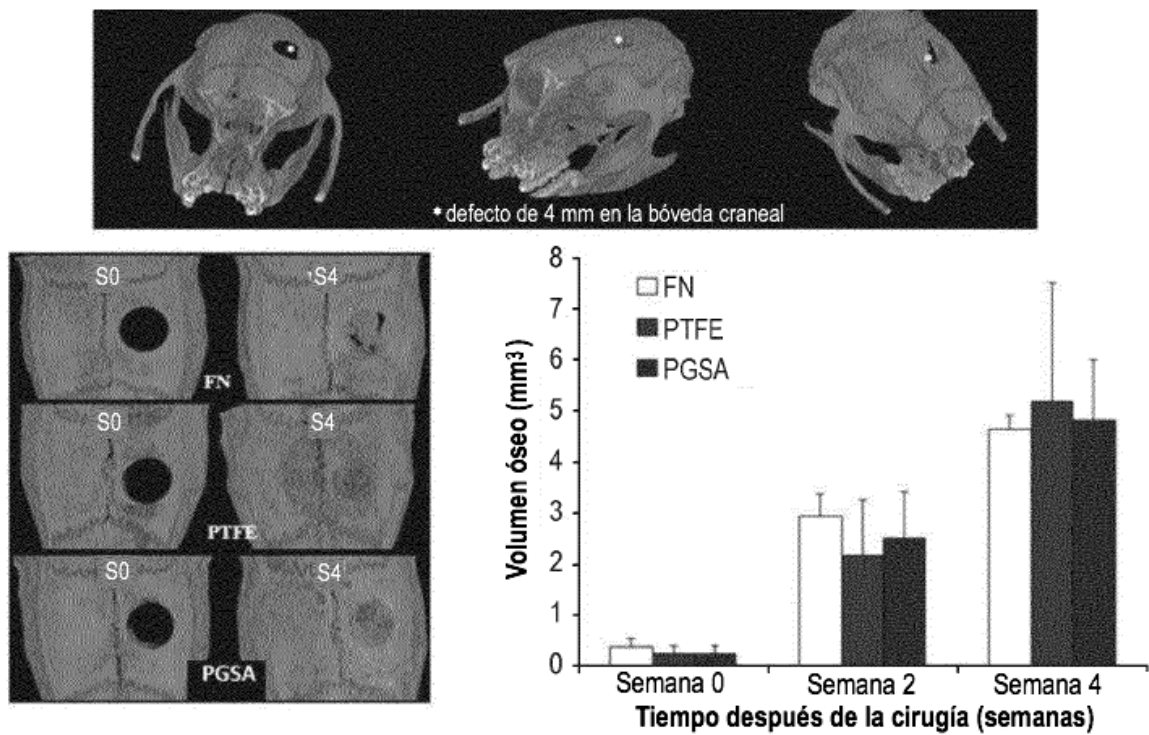


Fig. 6

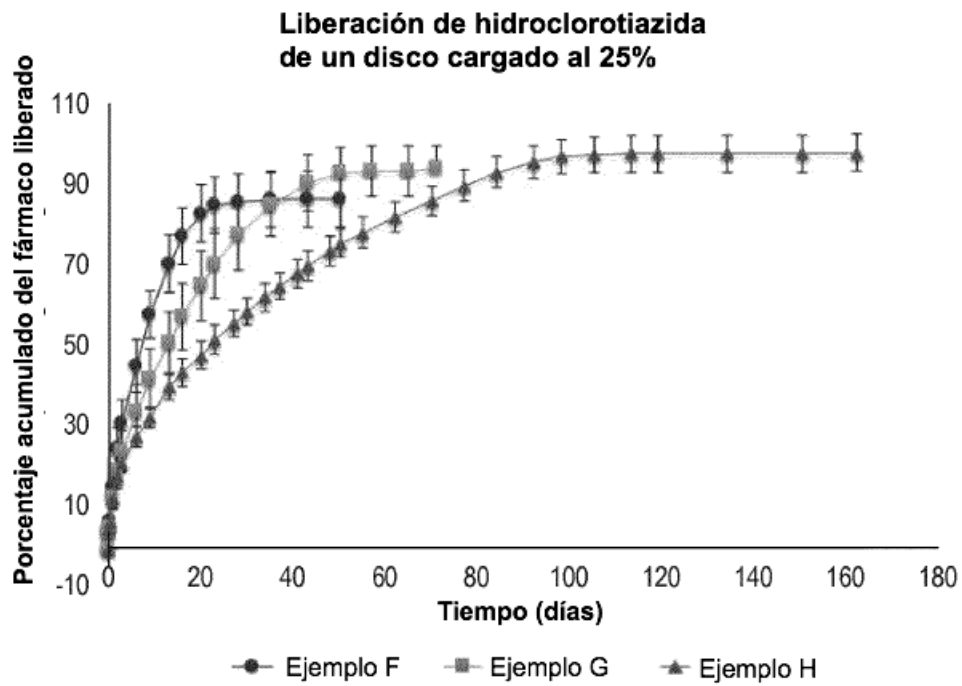


Fig. 7

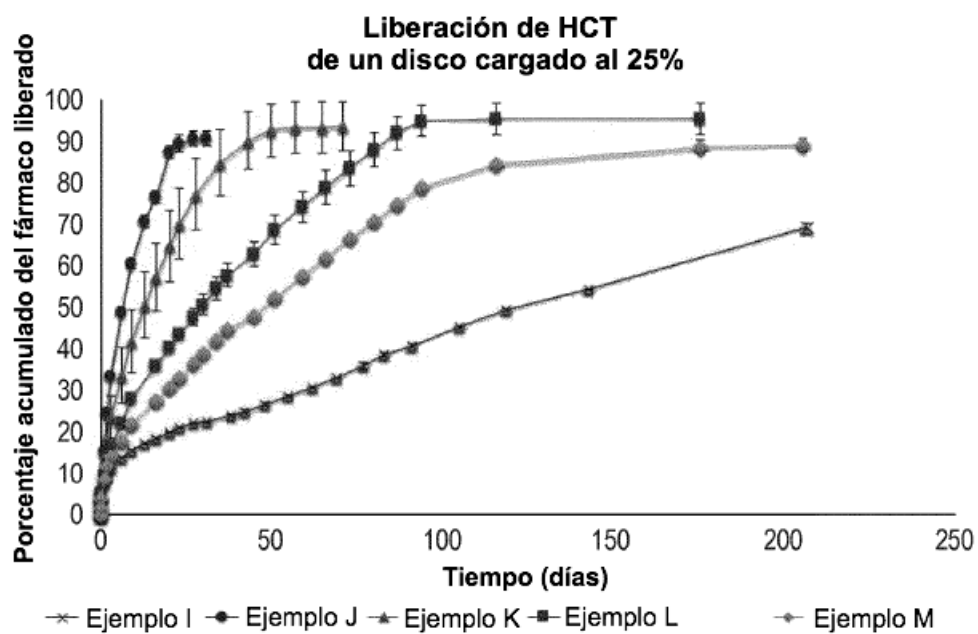


Fig. 8





**Fig. 9**