



* B R 1 1 2 0 1 7 0 2 6 9 7 2 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017026972-4 B1

(22) Data do Depósito: 17/06/2016

(45) Data de Concessão: 27/06/2023

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE SELANTE, SEU MÉTODO DE FABRICAÇÃO E USO, COMPOSIÇÃO CURADA, MÉTODO PARA ADERÊNCIA OU VEDAÇÃO DE TECIDO

(51) Int.Cl.: C08G 63/47; A61L 15/26; A61L 26/00; C09J 167/06.

(30) Prioridade Unionista: 18/06/2015 EP 15172795.5; 18/06/2015 US 62/181,270.

(73) Titular(es): TISSIUM SA.

(72) Inventor(es): MARIA PEREIRA; ELSA BRILLAUD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2016064015 de 17/06/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/202984 de 22/12/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/12/2017

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE SELANTE. A presente invenção se refere a uma composição com propriedades adesivas e selantes aprimoradas, a qual compreende a) um pré-polímero compreendendo uma unidade polimérica da fórmula geral $(-A-B-)_n$, em que A representa um éster substituído ou não substituído, B representa um éster de ácido substituído ou não substituído, compreendendo no mínimo duas funcionalidades de éster de ácido, e n representa um inteiro maior do que 1; em que o teor de anidridos enxertados na composição é de menos de 0,05 mol/mol de poliácido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO DE SELANTE, SEU MÉTODO DE FABRICAÇÃO E USO, COMPOSIÇÃO CURADA, MÉTODO PARA ADERÊNCIA OU VEDAÇÃO DE TECIDO**".

ÁREA DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a uma composição, um método de fabricação da composição, um método de cura da composição, uma composição curada obténível a partir do mesmo, utilizações da composição e métodos de utilização da composição.

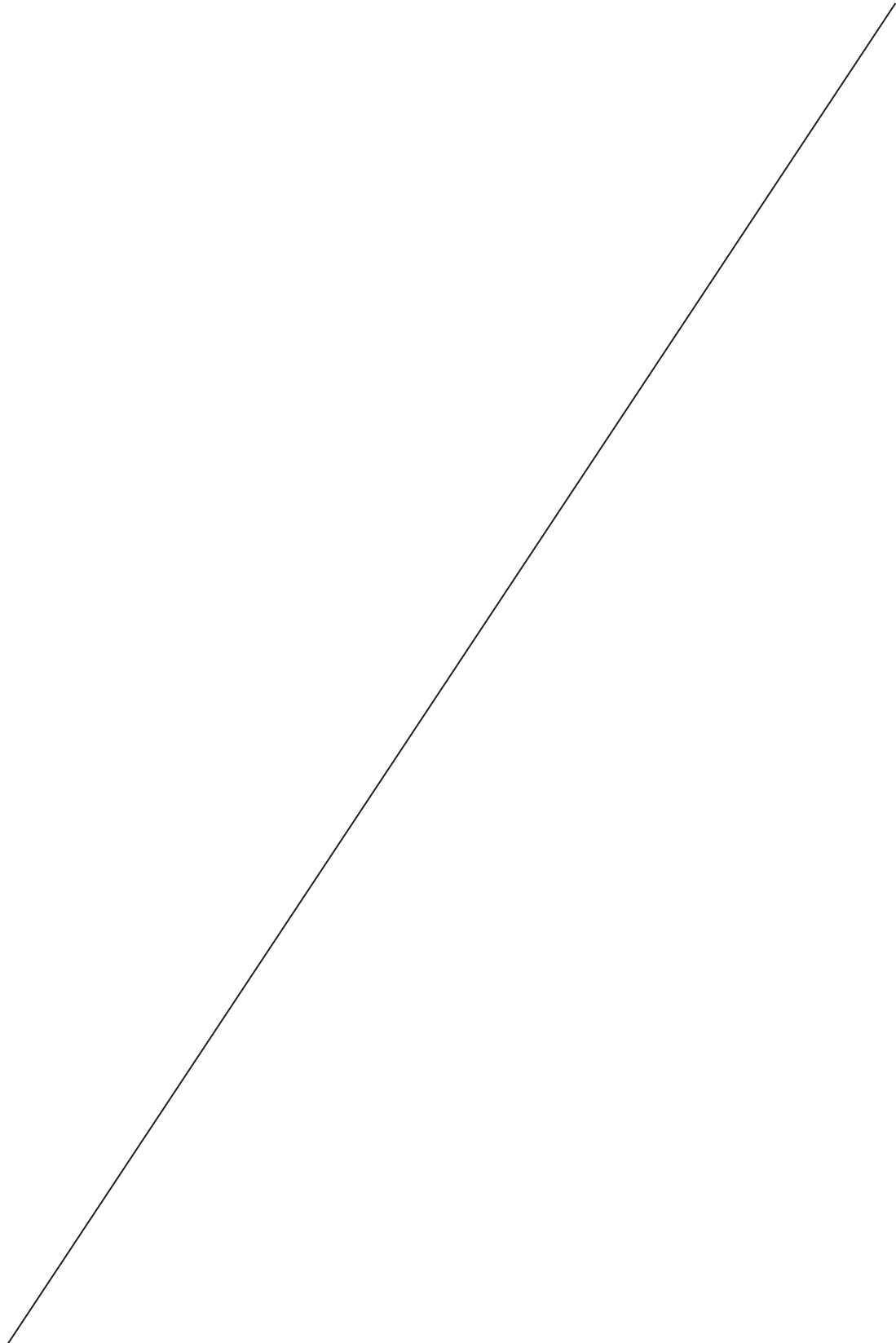
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Tipicamente, cirurgia de coração aberto depende de um fechamento à base de sutura ou ligação de estruturas cardiovasculares. No entanto, isto pode ser tecnicamente desafiador devido à fragilidade do tecido infantil jovem e do tecido adulto doente ou danificado, levando a tempos operatórios mais longos, aumento do risco de complicações de sangramento ou deiscência, e portanto piores resultados. Além do mais, é necessário bypass cardiopulmonar (em inglês, CPB) para cirurgia de coração aberto, e isto tem efeitos adversos significativos, incluindo uma resposta inflamatória e potenciais complicações neurológicas.

[0003] Apesar de terem surgido recentemente intervenções à base de cateter para o fechamento de defeitos cardíacos tais como defeitos septais atriais e ventriculares (ASDs e VSDs) em um esforço para reduzir a invasividade dos procedimentos, os principais desafios continuam sendo a fixação de dispositivos dentro do coração batendo. Especificamente, a fixação de dispositivos para o fechamento à base de cateter de defeitos cardíacos septais atualmente se baseia em meios mecânicos de prensão de tecido. Isto pode causar danos a estruturas críticas, tais como válvulas cardíacas ou tecido de condução especializado. Além do mais, se existirem margens de tecido inadequadas em

Segue-se folha 1a/46

torno dos defeitos, a prótese pode se deslocar, danificando as estruturas vizinhas e além disso deixando defeitos residuais, limitando a apli-



Segue-se folha 2/46

cação do dispositivo. Portanto, os métodos referidos somente podem ser aplicados em pacientes selecionados, dependendo da localização anatômica e do formato geométrico do defeito.

[0004] Selantes de tecidos moles e complacentes que curam rapidamente, têm propriedades de selantes significativas, são biocompatíveis e funcionam na presença de sangue, oferecem uma potencial solução. Podem ser usados para ligar juntas superfícies de tecidos ou dispositivos prostéticos a tecido sem a necessidade de fixação ou aprisionamento mecânico, deste modo evitando compressão e erosão de tecido, e também podem ser utilizados procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos. Os materiais referidos podem encontrar uma ampla gama de aplicações não somente em reparo cardíaco minimamente invasivo, mas também no reparo de tecidos moles potencialmente com mínima cicatrização e dano. Por exemplo, em cirurgia vascular, anastomose à base de sutura nem sempre resulta em uma vedação hemostática instantânea, e podem criar irregularidades no endotélio que predispõem a trombose. Além do mais, a presença de suturas permanentes pode provocar uma reação de corpo estranho com inflamação e cicatrização adicionais no sítio de reparo, as quais podem aumentar⁴ o risco de oclusão tardia de vasos. Os selantes de tecido podem realizar os reparos referidos com uma vedação instantânea e com mínima cicatrização ou dano tecidual.

[0005] Um selante de tecido ideal, especialmente para aplicações cardiovasculares e/ou gastrointestinais, deve ter a maioria das propriedades que se seguem: (1) viscosidade ótima ou propriedades semelhantes a líquido antes do processo de cura de modo a permitir fácil aplicação a uma área desejada ao mesmo tempo que sendo retido no sítio de aplicação, (2) mínima remoção por fluidos corporais e ativação somente quando desejado para facilitar sua liberação e reposicionamento de dispositivos implantados durante procedimentos minimamen-

te invasivos, (3) significativa força adesiva, especialmente na presença de sangue e/ou outros fluidos corporais, (4) capacidade para resistir a cargas mecânicas de adesão a tecido altamente móvel, por exemplo, contrações do coração, ou pulsações nos grandes vasos, (5) capacidade para formar uma vedação hemostática e/ou hermética, (6) mínima reação inflamatória, e (7) biodegradabilidade, a qual é determinante para o processo de cura, especialmente importante para aplicações pediátricas uma vez que são incertas as consequências de longo termo de materiais estranhos no corpo em crescimento.

[0006] Infelizmente, os selantes clinicamente disponíveis atuais, tais como selante de cianoacrilato de grau médico (CA) ou de fibrina, são facilmente lavados ou curados sob condições a úmido dinâmicas, tóxicas e portanto não podem ser usados internamente, e/ou apresentam fracas propriedades selantes e/ou adesivas de tal modo que não conseguem suportar as forças dentro das câmaras cardíacas e dos principais vasos sanguíneos. Além disso, muitos destes selantes apresentam propriedades de ativação que tornam muito difíceis ajustes finos ou o reposicionamento dos dispositivos. Além disso, muitos selantes em desenvolvimento realizam vedações de tecido somente através de reação química com grupamentos funcionais na superfície tecidual, e deste modo se tornam ineficazes na presença de sangue.

[0007] Têm sido exploradas alternativas para o cianoacrilato. O Requerimento de Patente dos Estados Unidos No. US 8143042 B2 descreve elastômeros biodegradáveis preparados por reticulação de um pré-polímero contendo grupamentos funcionais reticuláveis, tais como grupamentos de acrilato. Também revela que é desejável aumentar o número de grupamentos de hidroxilas livres sobre o polímero de modo a aumentar a viscosidade do polímero. O aumento do número de grupamentos de hidroxila na espinha dorsal também leva a aumento da solubilidade da hidrofobicidade em soluções fisiológicas. Isto

sugere que o mecanismo primário de adesão do polímero é interações químicas entre grupamentos funcionais, por exemplo grupamentos de hidroxilas livres sobre o polímero e o tecido ao qual é aplicado. No entanto, este tipo de interação química se torna ineficaz na presença de fluidos corporais, especialmente sangue, conforme demonstrado em Artzi et al., *Adv. Mater.* 21, 3399–3403 (2009).

[0008] De maneira similar, Mahdavi, et al., 2008, *PNAS*, 2307-2312, descreve polímero elastomérico nanopadronizado e propõe a aplicação de uma camada fina de dextrano oxidado com funcionalidades de aldeído (DXTA) para aumentar a força de adesão do adesivo promovendo reticulação covalente entre grupamento de aldeído terminal em DXTA com grupamentos de amina em proteínas do tecido.

[0009] Este mecanismo de adesão se baseia essencialmente em ligação covalente entre os radicais gerados durante o processo de cura e grupamentos funcionais do tecido tem várias limitações. A utilização de adesivos com química reativa requer que as superfícies dos tecidos sejam secas antes da aplicação do pré-polímero, o que a torna muito desafiadora de utilizar em aplicação cardíaca, tal como durante procedimentos de emergência. Adicionalmente, química reativa pode desnaturar proteínas ou tecido e estimular reação imune indesejável tal como inflamação local a qual pode levar a rejeição do adesivo. Além disso, química reativa que somente liga à superfície do tecido provavelmente vai ter menor adesão uma vez que a interface vai ser mais distinta, e portanto vai haver uma incompatibilidade nas propriedades mecânicas na interface entre a cola e o tecido.

[0010] Poliésteres reticulados elastoméricos são revelados no Requerimento de Patente dos Estados Unidos No. US 20130231412 A1. Polímeros biodegradáveis são revelados no Requerimento de Patente dos Estados Unidos de No. US 7722894 B2. Artigos adesivos são revelados no Requerimento de Patente Internacional de No.

WO/2009/067482 A1 e no Requerimento de Patente Internacional de No. WO/2014/190302 A1. Cola cirúrgica resistente ao sangue é descrita em "A Blood-Resistant Surgical Glue for Minimally Invasive Repair of Vessels and Heart Defects" Sci Transl Med 8 January 2014: Vol. 6, Issue 218, p. 218ra6, Nora Lang, Maria Pereira et al. e no Requerimento de Patente Internacional de No. WO/2014/190302 A1. No entanto, ainda existe a necessidade de um selante / adesivo de tecido aprimorado e comercialmente viável que possa ser prontamente aplicado ao sítio desejado, permaneça no local no sítio desejado antes do processo de cura e não seja lavado por fluidos corporais, seja biocompatível (não tóxico), e apresente fortes forças selantes / adesivas, tais como as encontradas dentro das câmaras cardíacas e principais vasos sanguíneos mesmo na presença de fluidos corporais, tais como sangue.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] A presente invenção proporciona uma composição compreendendo:

um pré-polímero compreendendo uma unidade polimérica da fórmula geral $(-A-B-)_n$, em que A representa um éster substituído ou não substituído, B representa um éster de ácido substituído ou não substituído compreendendo no mínimo duas funcionalidades de éster de ácido, e n representa um inteiro maior do que 1; em que o teor de anidridos enxertados na composição é de menos de 0,05 mol/mol de poliácido.

[0012] A presente invenção também proporciona um método para fabricação da composição de acordo com a presente invenção.

[0013] A presente invenção adicionalmente proporciona um método de cura da composição de acordo com a presente invenção, compreendendo cura da composição com um estímulo, por exemplo luz na presença de um fotoiniciador.

[0014] A presente invenção também proporciona uma composição

curada obtenível pelo método de cura de acordo com a presente invenção. De acordo com uma modalidade preferencial, a composição curada referida é um selante, isto é, pode proporcionar uma vedação, prevenindo o vazamento de fluidos ou gás.

[0015] A presente invenção adicionalmente proporciona métodos de utilização e utilização da composição de acordo com a presente invenção para colar ou selar tecido ou para aderir tecido à superfície de um dispositivo médico.

[0016] A presente invenção também proporciona um método para selar tecido, o método compreende a aplicação da composição de acordo com a presente invenção à superfície do tecido e cura da composição.

[0017] A presente invenção adicionalmente proporciona um método para aderir tecido à superfície de um dispositivo médico, o método compreende a aplicação da composição de acordo com a presente invenção à superfície do tecido e/ou dispositivo médico e cura da composição. Em modalidades preferenciais, um dispositivo médico pode ser aderido a outro dispositivo médico, ou partes de dispositivos médicos podem ser aderidas juntas na montagem de um dispositivo médico.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0018] As Figuras 1 a 3 e 5 são gráficos mostrando a performance de explosão das composições de acordo com a presente invenção.

[0019] A Figura 4 é uma fotografia de um enxerto de artéria femoral selado usando uma composição de acordo com a presente invenção.

[0020] A Figura 6 representa o crescimento ósseo em um defeito de ossos da calvária na presença de fibrina somente (FN), de fibrina revestida com politetrafluoroetileno (PTFE), ou de fibrina revestida com poliglicerol sebacato acrilato (PGSA). Mostra uma representação 3D

de uma cabeça de rato, reconstrução tomo-densitométrica 3D de defeito da calvária na semana 0 e na semana 4, e o volume da nova formação óssea em defeito da calvária com diferentes membranas.

[0021] A Figura 7 é um gráfico mostrando a liberação de um fármaco modelo a partir de discos de PGSA com diferentes espessuras.

[0022] A Figura 8 é um gráfico mostrando a liberação de um fármaco modelo a partir de discos de PGSA com diferentes graus de acríliação.

[0023] A Figura 9 é uma fotografia de impressão 3D de PGSA.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Pré-polímero

[0024] O pré-polímero de acordo com a presente invenção compreende uma unidade polimérica da fórmula geral $(-A-B-)_n$, em que A representa um éster substituído ou não substituído, B representa um ácido ou éster de ácido substituído ou não substituído compreendendo no mínimo duas funcionalidades de ácido ou éster de ácido; e n representa um inteiro maior do que 1.

[0025] O componente A pode ser derivado a partir de um polioliol, tal como um dioliol, trioliol, tetraoliol ou superior. Polióis adequados incluem dióis, tais como dióis de alcanos; trióis, tais como glicerol, trimetilalpropano, trietanolamina; tetraóis, tais como eritritol, pentaeritritol; e polióis superiores, tais como sorbitol. Dióis insaturados, tais como tetradeca-2,12-dieno-1,14-diol, ou outros dióis incluindo dióis de macromônômeros tais como, por exemplo oxido de polietileno, e N-metildietanoamina (MDEA) também podem ser usados. De modo preferencial, o polioliol é glicerol substituído ou não substituído.

[0026] O componente B pode ser derivado a partir de um poliácido, tal como um diácido ou ácido de ordem superior. Pode ser usada uma ampla variedade de diácidos ou ácidos de ordens superiores. Exemplos de ácidos incluem, mas não estão limitados a, ácido glutárico

co (5 carbonos), ácido adípico (6 carbonos), ácido pimélico (7 carbonos), ácido sebácico (8 carbonos), e ácido azeláico (nove carbonos). Exemplos de diácidos de cadeia longa incluem diácidos tendo mais de 10, mais de 15, mais de 20, e mais de 25 átomos de carbono. Também podem ser usados diácidos não alifáticos. Por exemplo, versões dos diácidos acima tendo uma ou mais ligações duplas podem ser usadas para produzir co-polímeros de polióis-diácidos. De modo preferencial o diácido é ácido sebácico substituído ou não substituído.

[0027] Polímeros à base de polióis descritos na Publicação do Requerimento de Patente dos Estados Unidos No. 2011-0008277, na Patente dos Estados Unidos No 7.722.894 e na Patente dos Estados Unidos No 8.143.042, cujos conteúdos são por este incorporados por meio de referência, também podem ser usados como um pré-polímero para formar materiais poliméricos elastoméricos.

[0028] Vários substituintes, tais como aminas, aldeídos, hidrazidas, acrilatos e grupamentos aromáticos, podem ser incorporados dentro da cadeia de carbono. Exemplos de diácidos aromáticos incluem ácido tereftálico e carboxifenoxi-propano. Os diácidos além disso também podem incluir substituintes. Por exemplo, grupamentos reativos como amina e hidroxila podem ser usados para aumentar o número de sítios disponíveis para reticulação. Aminoácidos e outras biomoléculas podem ser usados para modificar as propriedades biológicas. Grupamentos aromáticos, grupamentos alifáticos, e átomos de halogênio podem ser usados para modificar as interações inter-cadeia dentro do polímero.

[0029] O pré-polímero pode adicionalmente compreender uma espinha dorsal de poliamida ou de poliuretano. Por exemplo, b poliamina (compreendendo dois ou mais grupamentos de amino) pode ser usada para reagir com poliácido junto com poliálcool ou depois de reagir com poliálcool. Exemplo de poli(éster amida) inclui as descritas em Cheng, et al.,

Adv. Mater. 2011, 23, 1195-11100, cujo conteúdo é aqui, a este requerimento de patente, incorporado por meio de referência. Em outros exemplos, poliisocianatos (compreendendo dois ou mais grupamentos de isocianato) podem ser usados para reagir com poliácido junto com polioliol ou depois de reagir com polioliol. Exemplos de poliéster uretanos incluem os descritos na Patente dos Estados Unidos No. US/2013/231412.

[0030] O peso molecular médio em peso do pré-polímero, medido por Cromatografia de Permeação de Gel equipada com um índice refrativo, pode ser de a partir de cerca de 1.000 Daltons até cerca de 1.000.000 Daltons, a partir de cerca de 1.000 Daltons até cerca de 1.000.000 Daltons, de modo preferencial a partir de cerca de 2.000 Daltons até cerca de 500.000 Daltons, de modo mais preferencial a partir de cerca de 2.000 Daltons até cerca de 250.000 Daltons, de modo o mais preferencial a partir de cerca de 2.000 Daltons até cerca de 100.000 Daltons. O peso molecular médio em peso pode ser de menos de cerca de 100.000 Dalton, menos de cerca de 75.000 Daltons, menos de cerca de 50.000 Daltons, menos de cerca de 40.000 Daltons, menos de cerca de 30.000 Daltons, ou menos de cerca de 20.000 Daltons. O peso molecular médio em peso pode ser de a partir de cerca de 1000 Daltons até cerca de 10.000 Daltons, a partir de cerca de 2000 Daltons até cerca de 10.000 Daltons, a partir de cerca de 3000 Daltons até cerca de 10.000 Daltons a partir de cerca de 5.000 Daltons até cerca de 10.000 Daltons. De modo preferencial, é de cerca de 3000 Daltons.

[0031] O termo "cerca de" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, significa dentro de 10%, de modo preferencial dentro de 8%, e de modo mais preferencial dentro de 5% de um dado valor ou faixa. De acordo com uma modalidade específica, "cerca de X" significa X.

[0032] O pré-polímero pode ter uma polidispersidade, medida por Cromatografia de Permeação de Gel equipada com um índice refrativo, abaixo de 20,0, de modo mais preferencial abaixo de 10,0, de modo mais preferencial abaixo de 5,0, e de modo ainda mais preferencial abaixo de 2,5. De modo preferencial, é de cerca de 2,5.

[0033] O pré-polímero pode ter uma viscosidade da fusão a 80°C entre 100 e 2000 cP, de modo mais preferencial entre 200 e 1000 cP e de modo ainda mais preferencial entre 300 e 500 cP.

[0034] O pré-polímero pode ter um número de ácido entre 1 e 200 mg de KOH/g de polímero, de modo mais preferencial entre 10 e 100 mg de KOH/g de polímero, e de modo ainda mais preferencial entre 50 e 100 mg de KOH/g de polímero. De modo preferencial, é de cerca de 80 mg de KOH/g de polímero

[0035] As proporções molares do poliol para o poliácido no pré-polímero podem ser de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 e 1:10. 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1. As proporções molares de poliol para o poliácido também podem ser de 2:3, 3:2, 3:4, ou 4:3. O polímero também pode ser o resultado de uma mistura de duas ou mais proporções diferentes. De modo preferencial, é de cerca de 1:1.

Pré-polímero Ativado

[0036] O pré-polímero da presente invenção é de modo preferencial ativado. Pode ser ativado introduzindo grupamentos funcionais que podem reagir ou ser reagidos para formar reticulações. O pré-polímero é ativado reagindo um ou mais grupamentos funcionais sobre a espinha dorsal do pré-polímero com um ou mais grupamentos funcionais que podem reagir ou ser reagidos para formar reticulações resultando em polímero curado.

[0037] Grupamentos funcionais adequados a serem ativados sobre a espinha dorsal do pré-polímero incluem grupamentos de hidróxi, grupamentos de ácido carboxílico, aminas, e combinações dos mes-

mos, de modo preferencial hidróxi e/ou ácido carboxílico. Os grupamentos de hidroxila ou ácido carboxílico livres sobre o pré-polímero podem ser ativados por funcionalização dos grupamentos de hidróxi com uma porção a qual pode formar uma reticulação entre cadeias de polímeros. Os grupamentos que são ativados podem ser grupamentos de hidroxila ou ácido carboxílico livres sobre Porções A e/ou B no pré-polímero.

[0038] Os grupamentos de hidróxi ou ácido carboxílico livres podem ser funcionalizados com uma variedade de grupamentos funcionais, por exemplo, grupamentos de vinila. Grupamentos de vinila podem ser introduzidos por uma variedade de técnicas conhecidas na arte, tal como por vinilação ou acrilação. De acordo com a presente invenção, grupamentos de vinila contêm a seguinte estrutura - $CR_1=CR_2R_3$ em que R_1 , R_2 , R_3 são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila tal como metila, etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter e carbonila.

[0039] De modo preferencial, o grupamento funcional é ou contém um grupamento de acrilato. De acordo com a presente invenção, grupamentos de acrilato são porções contendo grupamento de acrilato substituído ou não substituído. O acrilato pode conter o seguinte grupamento: $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$, em que R_1 , R_2 , R_3 são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila tal como metila ou etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter, e carbonila.

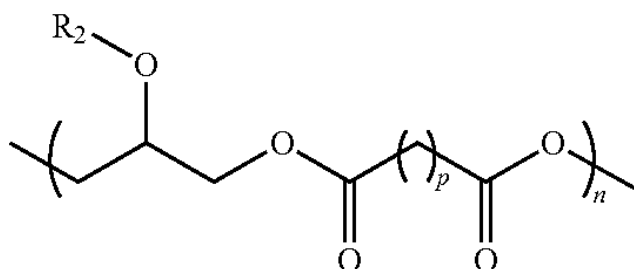
[0040] De modo preferencial, R_1 , R_2 e R_3 são H; ou R_1 é CH_3 , R_2 e R_3 são H; ou R_1 e R_2 são H e R_3 é CH_3 ; ou R_1 e R_2 são H e R_3 é fenila.

[0041] Grupamentos de vinila também podem ser incorporados na espinha dorsal do pré-polímero usando grupamentos de carboxila li-

vres sobre o pré-polímero. Por exemplo, hidroxietil metacrilato pode ser incorporado através dos grupamentos COOH do pré-polímero usando química de ativação de carbonil di-imidazol.

[0042] O grau de ativação pode variar e pode ser de 0,2 a 0,9 mol/mol de poliácido ou poliálcool, de modo preferencial de 0,3 a 0,8 mol/mol de poliácido ou poliálcool e de modo o mais preferencial de 0,4 a 0,6 mol/mol de poliácido ou poliálcool, tal como 0,5 mol/mol de poliácido ou poliálcool para obter ótimas propriedades de performance de explosão em temperatura ambiente ou em temperatura elevada até 40°C, de modo preferencial a 37°C. É mais preferencial quando o grau de ativação é conforme descrito acima e o grupamento funcional reativo é acrilato, isto é, grau de acrilatação conforme acima.

[0043] O pré-polímero ativado de modo preferencial tem a fórmula geral (I):

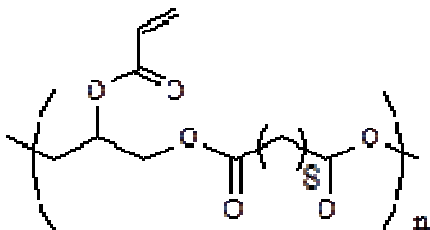


em que n e p cada um de maneira independente representam um inteiro igual ou maior do que 1, e em que R₂ em cada unidade individual representa hidrogênio ou uma cadeia de polímero ou -C(=O)-CR₃=CR₄R₅, em que R₃, R₄, R₅ são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila tal como metila ou etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter, e carbonila.

[0044] De modo preferencial, R₃, R₄ e R₅ são H; ou R₃ é CH₃, R₄ e R₅ são H; ou R₃ e R₄ são H e R₅ é CH₃; ou R₃ e R₄ são H e R₅ é fenila.

[0045] De modo preferencial, p é um inteiro de 1 a 20, de modo mais preferencial de 2 a 10, de modo ainda mais preferencial de 4 a 10. É mais preferencial quando $p=8$.

[0046] O pré-polímero preferencial tem a seguinte estrutura:



em que n representa um inteiro igual ou maior do que 1

[0047] Além de acrilatos ou outros grupamentos de vinila, outros agentes podem ser usados para ativar o pré-polímero. Exemplos de semelhantes agentes incluem, mas não estão limitados a, glicidil, epícloridrina, trifenílfosfina, dietil azodicarboxilato (DEAD), diazirina, diviniladipato, e divinilsebacato com a utilização de enzimas como catalisadores, reagentes do tipo do foscênio, cloretos de diácidos, bis-anidridos, bis-halogenetos, superfícies metálicas, e combinações dos mesmos. Os agentes podem incluir adicionalmente grupamentos funcionais de isocianato, aldeído, epóxi, éter vinílico, tiol, resíduos de DOPA ou N-Hidroxissuccinimida.

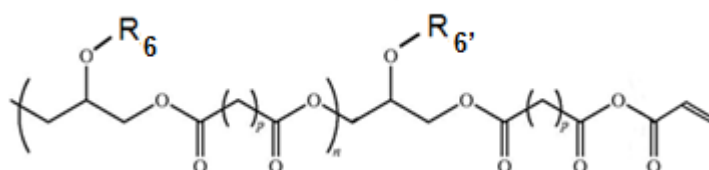
[0048] O pré-polímero ativado pode ser adicionalmente reagido com um ou mais materiais adicionais para modificar as reticulações entre as cadeias de polímeros. Por exemplo, antes ou durante o procedimento de cura / reticulação, um ou mais de hidrogel ou outros precursores oligoméricos ou monoméricos ou poliméricos (por exemplo, precursores que podem ser modificados para conter grupamentos de acrilato) tais como poli(etileno glicol), dextrano, quitosana, ácido hialurônico, alginato, outros precursores à base de acrilato incluindo, por exemplo, ácido acrílico, butil acrilato, 2-etilhexil acrilato, metil acrilato, etil acrilato, acrilanitrila, n-butanol, metil metacrilato, anidrido acrílico, anidrido metacrílico e TMPTA, trimetacrilato de trimetilal propano, tri-

metacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de etileno glicol. penta acrilato de dipentaeritritol, Bis-GMA (Bis fenol A glicidil metacrilato) e TEGDMA (tri-etileno, glicol dimetacrilato), acrilato de sacarose; outros precursores à base de tiol (monoméricos ou poliméricos); outros precursores à base de epóxi; e combinações dos mesmos, podem ser reagidos com o pré-polímero acrilado (por exemplo, PGSA).

[0049] O pré-polímero ativado pode ser fabricado na presença de e/ou misturado com um agente colorante. Exemplos preferenciais de agentes colorantes são os recomendados pela agência americana de controle de alimentos e medicamentos FDA para utilização em dispositivos médicos, produtos farmacêuticos ou cosméticos. Vide <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/>. De modo mais preferencial, este agente é FD&C 1.

Anidridos

[0050] Os inventores da presente invenção perceberam que compostos de anidrido podem ser gerados a partir da ativação do pré-polímero, por exemplo através da reação de cloreto de acrilóila (AcCl) e ácidos carboxílicos livres. Um exemplo de um anidrido semelhante tem a fórmula geral (II):

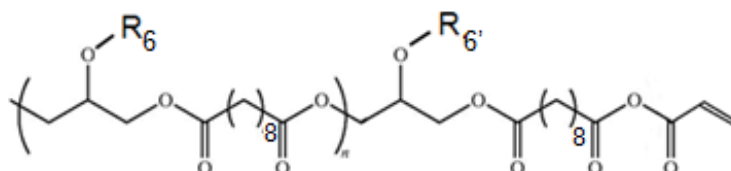


em que p e n cada um de maneira individual representam um inteiro igual ou maior do que 1; em que R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser uma cadeia de polímero ou R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$, em que R_3 , R_4 , R_5 são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila, tal como metila ou etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substi-

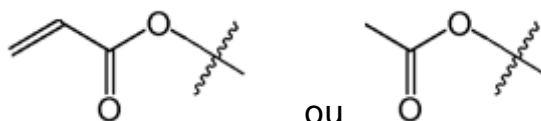
tuída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter, e carbonila; ou R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser grupamentos de alquila, arila, heterociclos, cicloalquila, heterociclos aromáticos, multicicloalquila, éster, éter, halogeneto, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoíla, tioéter, tiol, alcóxi, ou ureído.

[0051] p pode ser um inteiro de 1 a 20, de 2 a 10, ou mesmo de 4 a 10, tal como quando $p=8$.

[0052] O anidrido pode ter a seguinte estrutura:



em que R_6 ou $R_{6'}$ de maneira independente representam uma cadeia



de polímero ou

ou

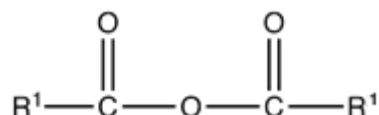
[0053] Durante a ativação do pré-polímero, podem ser gerados tanto anidridos assimétricos quanto simétricos.

[0054] Um anidrido assimétrico (também referido como anidrido misto) é um anidrido de ácido carboxílico que tem a seguinte fórmula estrutural geral:



em que R_1 e R_2 são diferentes, e R_1 e R_2 são selecionados no grupo de átomos de hidrogênio, grupamentos de alquila, grupamentos de arila.

[0055] Um anidrido simétrico é um anidrido de ácido carboxílico que tem a seguinte fórmula estrutural geral:



em que R_1 é selecionado no grupo de átomos de hidrogênio, grupa-

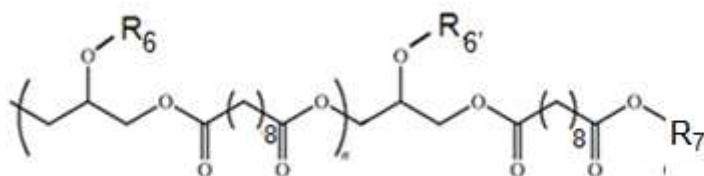
mentos de alquila, grupamentos de arila.

[0056] Os inventores da presente invenção agora mostraram que esta presença de anidridos está correlacionada com instabilidade do pré-polímero, levando a um aumento do nível de impurezas (por exemplo, acrilatos de baixo peso molecular) ao longo do tempo e à composição ser muito difícil de aplicar. Portanto foi necessário obter uma composição estável compreendendo o pré-polímero a qual possa ser usada como selante e/ou adesivo com alteração limitada no nível de impurezas ao longo do tempo, evolução limitada do peso molecular, e portanto alteração limitada na viscosidade.

[0057] De acordo com a presente invenção a proporção molar do teor total de anidrido enxertado na composição é de menos de 0,05 mol/mol de poliácido conforme medido por ressonância magnética nuclear (NMR). De modo preferencial não existe nenhum anidrido enxertado presente na composição. De modo mais preferencial não existe nenhum anidrido, enxertado ou não enxertado, presente na composição.

[0058] O teor de anidridos enxertados na composição pode ser controlado durante a síntese por capeamento de etanol ou usando qualquer reação de substituição nucleofílica diversa. Estas reações químicas são de conhecimento geral na arte. Reagentes adequados para esta reação incluem alcoóis, aminas ou compostos de sulfidril. A adição de etanol é de modo preferencial em uma temperatura em uma faixa de 30 a 50°C, de modo preferencial de 35 a 45 °C, por exemplo a 40°C. A duração da etapa de capeamento de etanol é conduzida de modo preferencial durante 10 e 40 horas, de modo mais preferencial durante 24 horas. A proporção volumétrica da solução de polímero (~10% em peso / vol) para etanol é em uma faixa de 20:1, de modo mais preferencial em uma faixa de 10:1 e de modo ainda mais preferencial na faixa de 5:1.

[0059] Depois das etapas de capeamento, a estrutura das extremidades dos ácidos carboxílicos livres nas pré-cadeias de polímeros ativados se torna:



em que p e n cada um de maneira individual representam um inteiro igual ou maior do que 1; em que R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser uma cadeia de polímero ou R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$, em que R_3 , R_4 , R_5 são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila, tal como metila ou etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter, e carbonila; ou R_6 e $R_{6'}$ em cada unidade individual são independentes e podem ser $-H$, grupamentos de alquila, arila, heterociclos, cicloalquila, heterociclos aromáticos, multicicloalquila, éster, éter, halogeneto, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoíla, tioéter, tiol, alcóxi, ou ureído; em que R_7 é selecionado entre o grupo que consiste em $-H$, alquila tal como metila ou etila, arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, amina, uretano, tiol ou tioéster.

[0060] No caso de capeamento com etanol R_7 é $-\text{CH}_2\text{CH}_3$

[0061] Grupamentos nucleofílicos não reagidos podem ser parcialmente ou totalmente bloqueados ou protegidos depois da ativação do pré-polímero. Exemplos de reações de bloqueio ou de proteção são de conhecimento geral na arte. Grupamentos de proteção ou de bloqueio incluem acila; alquila cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenila cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinila

cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquila cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenila cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinila cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituído; ou heteroarila substituída ou não substituído.

Cura

[0062] A composição de acordo com a presente invenção pode ser uma composição cirúrgica e pode ser usada como selantes e/ou adesivos de tecidos. A composição tem características de escoamento tais que possam ser aplicados à área desejada através de uma seringa ou um cateter porém é suficientemente viscosa para permanecer no local no sítio de aplicação sem ser lavada por fluidos corporais, tais como água e/ou sangue.

[0063] De modo preferencial, a viscosidade da composição é de 500 cP a 100000 cP, de modo mais preferencial de 1000 a 50000 cP, de modo ainda mais preferencial de 2000 a 40000 cP e de modo o mais preferencial de 2500 a 25000 cP. A análise da viscosidade é realizada usando um viscosímetro Brookfield DV-II + Pro com uma câmara de 2,2 mL e fuso SC4-14, a velocidade durante a análise é variada de 5 a 80 rpm. A viscosidade acima mencionada está presente na faixa de temperatura relevante para aplicação médica, isto é, temperatura ambiente até 40°C, de modo preferencial 37°C.

[0064] A composição também é suficientemente hidrofóbica para resistir a remoção por fluidos corporais, tais como sangue. Isto facilita a liberação ao sítio desejado bem como o reposicionamento dos dispositivos implantados usando a composição da invenção durante cirurgia minimamente invasiva. A hidrofobicidade é dependente da composição química do pré-polímero, incluindo a natureza hidrofóbica da

espinha dorsal do polímero (por exemplo cadeias alquila mais longas são mais hidrofóbicas do que cadeias alquila mais curtas) e o grau de ativação. O pré-polímero da presente invenção já pode conter reticulações antes da cura, porém tipicamente não é totalmente reticulado uma vez que é solúvel em solventes orgânicos tais como diclorometano ou acetato de etila. A composição da invenção pode ser incubada em fluidos corporais, tais como sangue, antes da administração e do processo de cura, sem uma redução substancial na força selante quando curada.

[0065] A composição da invenção é estável em fluidos corporais, tais como sangue. Mais particularmente, a composição da invenção não reticula espontaneamente em fluidos corporais ausente a presença de um estímulo aplicado intencionalmente tal como luz, por exemplo luz UV, calor, ou iniciador químico para iniciar a reticulação.

[0066] A composição pode ser curada usando uma reação iniciada por radicais livres, tal como, por exemplo, por polimerização fotoiniciada, por polimerização iniciada termicamente, e por polimerização iniciada por reação redox.

[0067] De modo preferencial, a composição é irradiada com luz, por exemplo luz ultravioleta (UV) na presença de um fotoiniciador para facilitar a reação. Exemplos de fotoiniciadores adequados incluem, mas não estão limitados a: 2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona, 2-hidroxi-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure 2959), 1-hidroxiclohexil-1-fenil cetona (Irgacure 184), 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-1-propanona (Darocur 1173), 2-benzil-2-(dimetilamino)-1-[4-morfolinil] fenil]-1-butanona (Irgacure 369), metilbenzoilformato (Darocur MBF), oxi-fenil-acético ácido-2-[2-oxo-2-fenil-acetoxi-etoxi]-etil éster (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-trimetil benzoil) (Irgacure 819), e combinações

dos mesmos.

[0068] De modo preferencial, a composição é irradiada com luz visível (tipicamente luz azul ou luz verde) na presença de um fotoiniciador para facilitar a reação. Exemplos de fotoiniciadores para luz visível incluem, mas não estão limitados a, óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)-fosfina, sal dissódico de eosina Y, N-Vinil-2-Pirrolidona (NVP) e trietanolamina, e canforquinona.

[0069] Em aplicações da composição envolvendo fotopolimerização *in vivo* e outras aplicações médicas, é preferencial a utilização de fotoiniciadores citocompatíveis e pode ser requerida pelas agências reguladoras. Pode ser usado o fotoiniciador Irgacure 2959 o qual provoca mínima citotoxicidade (morte celular) sobre uma ampla gama de espécies e tipos celulares de mamíferos, no entanto é possível reduzir este risco usando quantidades não tóxicas.

[0070] De modo a ocorrer a fotopolimerização, a composição (e o substrato ao qual é aplicada, caso aplicável) de modo preferencial é suficientemente transparente à luz, mesmo se for colorido.

[0071] Em aplicações quando a composição é curada *in vivo*, a temperatura na qual ocorre o processo de cura de modo preferencial é controlada de maneira a não danificar o tecido sobre o qual a composição tenha sido aplicada. Este controle pode ser manejado reduzindo o tempo de exposição à luz de cura (por exemplo, menos de 60 segundos, de modo preferencial menos de 30 segundos). De modo preferencial, a composição não é aquecida acima de 45°C durante irradiação, de modo mais preferencial não acima de 37°C, e de modo ainda mais preferencial não acima de 25°C.

[0072] Além de reticulação fotoquímica, a composição pode ser curada termicamente, por reação do tipo de Mitsunobu, por polimerização iniciada por par redox, por exemplo, peróxido de benzoíla, N,N,-dimetil-p-toluidina, persulfato de amônio, ou tetrametilenodiamina (TEMED), e

por uma reação de adição do tipo de Michael usando um composto de sulfidril bifuncional.

[0073] Depois de polimerização, o pré-polímero forma uma rede reticulada com aprimoradas propriedades selantes e apresenta significativa força selante mesmo na presença de sangue e de outros fluidos corporais. O selante da Invenção obtido depois do procedimento de cura de modo preferencial é suficientemente elástico para resistir ao movimento do tecido subjacente, por exemplo, contrações do coração e dos vasos sanguíneos. O selante pode proporcionar uma vedação, prevenindo o vazamento de fluidos ou gás. O selante de modo preferencial é biodegradável e biocompatível, provocando mínima reação inflamatória. De modo preferencial o selante é elastomérico.

[0074] A biodegradabilidade pode ser avaliada *in vitro*, tal como em salina tamponada com fosfato (PBS) ou em condições acidíferas ou alcalinas. A biodegradabilidade também pode ser avaliada *in vivo*, tal como em um animal, por exemplo, camundongos, ratos, cães, porcos ou seres humanos. A taxa de degradação pode ser avaliada medindo a perda de massa e/ou espessura do polímero ao longo do tempo *in vitro* ou *in vivo*.

[0075] A composição curada pode apresentar uma pressão de explosão de mais de 80 mmHg, de modo preferencial em uma faixa de 100 mmHg a 200 mmHg ou superior, por exemplo 400 mmHg ou 500 mmHg. Força ou pressão de explosão se refere ao valor da pressão obtida para explodir um vaso arterial da carótida porcina explantado o qual tem uma incisão revestida com a composição.

[0076] A composição curada, isolada ou revestida sobre um emplastro ou tecido de modo preferencial também apresenta uma força adesiva de extração a 90° de no mínimo 0,3 N/cm², de modo mais preferencial de no mínimo 0,5 N/cm² e de modo ainda mais preferencial de no mínimo 2 N/cm², por exemplo 1,5 N/cm² a 2 N/cm², ou superior.

Força adesiva de extração se refere ao valor de adesão obtido afiando um artigo ou amostra adesiva a tecido a úmido, tal como a superfície epicárdica de tecido cardíaco, vasos sanguíneos, ou o lado seroso do tecido intestinal porcino, imobilizado sobre um substrato liso, tal como uma ponta metálica. O teste de adesão de extração a 90° determina a maior força perpendicular (em tensão) que uma área superficial pode suportar antes de destacamento do adesivo.

[0077] De acordo com uma modalidade preferencial, a composição da invenção é curada na luz e em presença de um foto iniciador e a composição curada apresenta uma força adesiva de extração a 90° de no mínimo 0,5 N/cm², de modo preferencial de no mínimo 1 N/cm² e de modo ainda mais preferencial de no mínimo 2 N/cm², por exemplo 1,5 N/cm² a 2 N/cm², porém de modo preferencial mais de 5 N/cm², por exemplo até 6 N/cm² ou 7 N/cm² ou superior.

[0078] A composição da presente invenção quando curada na luz e na presença de um fotoiniciador de modo preferencial tem uma ou mais das seguintes propriedades:

i) força de extração a 90° de mais de 0,3 N/cm², de modo preferencial 0,5 N/cm² ou superior; e

ii) performance de explosão de mais de 80 mmHg, de modo preferencial de 100 a 200 mmHg ou superior.

[0079] A composição da presente invenção é usada como selante, isto é, é capaz, depois de cura, de prevenir vazamento (por exemplo, de fluido, de gás) por formação de uma barreira ou por preenchimento de um volume vazio.

[0080] De acordo com uma modalidade preferencial, a composição da invenção também é usada como adesivo, isto é, é capaz, depois de cura, de ligar fortemente a uma superfície ou de ligar uma superfície a outra.

[0081] Além de adesão e vedação de tecido biológico a úmido, a

composição pode aderir a e selar uma variedade de substratos hidrofílicos ou hidrofóbicos, naturais ou sintéticos, incluindo tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno expandido, poliéster, polipropileno, silicones, poliuretanos, acrílicos, tecido fixado (por exemplo, pericárdio), cerâmicas ou quaisquer combinações dos mesmos.

Método de Fabricação

[0082] O método para fabricação da composição da presente invenção compreende:

i) policondensação de um primeiro componente compreendendo duas ou mais funcionalidades da fórmula geral —OR, onde R de cada grupamento é de maneira independente hidrogênio ou alquila; e um segundo componente compreendendo duas ou mais funcionalidades de éster de ácido;

ii) ativação do pré-polímero produzido pela etapa i);

iii) controle do teor de anidrido; opcionalmente

iv) bloqueio de grupamentos de hidroxilas livres; e/ou opcionalmente

v) purificação do pré-polímero ativado produzido pelas etapas ii) e/ou iii) e/ou iv).

[0083] O primeiro componente referido pode ser um poliol, tal como um diol, triol, tetraol ou superior. Polióis adequados incluem dióis, tais como dióis de alcanos; trióis, tais como glicerol, trimetilpropano, trietanolamina; tetraóis, tais como eritritol, pentaeritritol; e polióis superiores, tais como sorbitol. Dióis insaturados, tais como tetradeca-2,12-dieno-1,14-diol, ou outros dióis incluindo dióis de macromônmeros tais como óxido de polietileno, e N-metildietanoamina (MDEA) também podem ser usados. De modo preferencial, o poliol é glicerol substituído ou não substituído.

[0084] O segundo componente referido pode ser um poliácido, tal como um diácido ou ácido de ordem superior. Pode ser usada uma

ampla variedade de diácidos ou ácidos de ordens superiores. Exemplos de ácidos incluem, mas não estão limitados a, ácido glutárico (5 carbonos), ácido adípico (6 carbonos), ácido pimélico (7 carbonos), ácido sebácico (8 carbonos), e ácido azeláico (nove carbonos). Exemplos de diácidos de cadeia longa incluem diácidos tendo mais de 10, mais de 15, mais de 20, e mais de 25 átomos de carbono. Também podem ser usados diácidos não alifáticos. Por exemplo, versões dos diácidos acima tendo uma ou mais ligações duplas podem ser usadas para produzir co-polímeros de polióis-diácidos.

[0085] Exemplos de diácidos aromáticos incluem ácido tereftálico e carboxifenoxi-propano. Os diácidos além disso também podem incluir substituintes, por exemplo substituintes amina e hidroxila.

[0086] De modo preferencial o diácido é ácido sebácico substituído ou não substituído.

[0087] O primeiro e o segundo componentes referidos são adicionados juntos em uma faixa de proporção molar do primeiro componente : o segundo componente de 0,5:1 a 1,5:1, de modo preferencial de 0,9:1,1 e o mais preferencial de 1:1. Onde o primeiro componente é glicerol e o segundo componente é ácido sebácico e adicionados em uma proporção molar de 1:1, existem três grupamentos de hidroxila sobre glicerol para dois grupamentos de carboxila sobre o ácido sebácico. Portanto o grupamento de hidroxila extra sobre glicerol é usado durante a etapa de ativação.

[0088] As condições para a etapa i) não são especialmente limitadas mas podem incluir uma faixa de temperatura de 100 a 140°C, de modo preferencial de 120 a 130°C, uma atmosfera inerte, de modo preferencial compreendendo nitrogênio, e sob vácuo.

[0089] O agente de ativação da etapa ii) é de modo preferencial um agente de acilação o qual compreende um grupamento de acrilato o qual são porções contendo grupamento acrilóila substituído ou não

substituído. O acrilato pode conter o seguinte grupamento: $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$, em que R_1 , R_2 , R_3 são selecionados de maneira independente uns dos outros entre o grupo que consiste em H, alquila tal como metila ou etila), arila tal como fenila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter, e carbonila.

[0090] De modo preferencial, R_1 , R_2 e R_3 são H; ou R_1 é CH_3 , R_2 e R_3 são H; ou R_1 e R_2 são H e R_3 é CH_3 ; ou R_1 e R_2 são H e R_3 é fenila.

[0091] De modo o mais preferencial, o agente de acrilção é cloreto de acrilóila.

[0092] Durante o processo de acrilção, podem ser formados anidridos resultantes da reação do monômero acrilado com quaisquer grupamentos de ácido carboxílico. De acordo com uma modalidade preferencial, o teor de anidridos é contralado na etapa (iii) por capeamento de etanol ou usando qualquer reação de substituição nucleofílica diversa. Reagentes adequados para esta etapa (iii) incluem alcoóis, aminas ou compostos de sulfidrila. A adição de etanol é de modo preferencial em uma temperatura em uma faixa de 30 a 50°C, de modo preferencial de 35 a 45°C, por exemplo a 40°C. A duração da etapa de capeamento de etanol é conduzida de modo preferencial durante 10 e 40 horas, de modo mais preferencial durante 24 horas. A proporção volumétrica da solução de polímero para etanol é em uma faixa de 20:1, de modo mais preferencial em uma faixa de 10:1 e de modo ainda mais preferencial na faixa de 5:1.

[0093] Pode ser realizado bloqueio ou proteção de hidroxilas (etapa iv)). Podem ser aplicadas técnicas conhecidas na arte. De modo preferencial, as hidroxilas são bloqueadas através de reação de acilação usando um composto tal como cloreto de etanoíla.

[0094] Também podem estar presentes níveis residuais de anidridos enxertados, de modo preferencial em um nível abaixo de 0,05

mol/mol de poliácido.

[0095] A formação de anidridos enxertados também pode ser prevenida através do bloqueio de quaisquer grupamentos de ácido carbóxico livre antes da ativação, isto é, a etapa (iv) ocorrendo antes da etapa (ii).

[0096] As etapas i) a iv) podem ser realizadas na presença de um ou mais solventes ou catalisadores, exemplos incluindo diclorometano (DCM), acetato de etila (EtOAc) dimetilaminopiridina (DMAP), e trietilamina (TEA) ou qualquer combinação dos mesmos.

[0097] A etapa v) de purificação é realizada para assegurar que quaisquer solventes e produtos não reagidos sejam removidos do pré-polímero produzido pela etapa iii) e iv). Esta etapa pode compreender etapa de filtração e/ou de lavagens com água. Quando esta etapa v) compreende etapa de lavagens com água, devem ser favorecidas condições para permitir uma rápida separação de fases entre as fases orgânica e aquosa. Por exemplo, pode ser aprimorada a separação de fases durante lavagens com água por meio da utilização de sais solubilizados na fase aquosa. Exemplos de sais incluem, mas não estão limitados a, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio. De maneira alternativa, os sais produzidos durante a reação podem ser removidos através de filtração usando um solvente orgânico tal como acetato de etila, n-metil tetra-hidrofurano, tetra-hidrofurano.

[0098] De modo preferencial a etapa de purificação também pode ser seguida por uma ou mais etapas, de modo mais preferencial por todas as etapas que se seguem, incluindo a adição de inibidor de radicais livres, por exemplo hidroxitolueno butilado (BHT), monometileter-hidroquinona (MEHQ), fenilbutil-nitrona (PBN), e/ou fotoiniciador, por exemplo Irgacure 2595 ou óxido de difenil-trimetil-fosfina (TPO), evaporação e/ou extração de solvente, de modo preferencial através de CO₂ supercrítico para assegurar a eficiente remoção de solventes e

impurezas sem interferir com a ativação do pré-polímero.

Métodos de Utilização

[0099] A composição pode ser aplicada diretamente ao sítio desejado, tal como por aplicação com seringa ou um cateter, através de uma ponta de espalhamento, por pulverização ou usando uma escova. De modo preferencial a composição é suficientemente não viscosa de modo a ser injetável através de uma agulha de seringa tendo um calibre de 14 a 20, de modo preferencial de 14 a 18 porém é suficientemente viscosa para permanecer no local no sítio de administração com mínima lavagem. A composição pode ser misturada antes da aplicação ou durante a aplicação com um fotoiniciador, um estabilizante, um terapêutico, um profilático, e/ou um agente de diagnóstico, e/ou um ou mais excipientes.

[00100] Os materiais podem ser usados diretamente, isto é, aplicados diretamente ao sítio a ser selado ou aderido. Alternativamente, os materiais podem ser aplicados a um dispositivo, tal como um emplastro ou uma fita, para aderir o emplastro ao sítio desejado. Pode ser usado emplastro convencional, materiais de emplastro ou materiais de enxerto, naturais ou sintéticos, conhecidos na arte. Emplastros para utilização com os principais vasos sanguíneos, tecido cardíaco, e/ou duros para tratar ferimentos (por exemplo, úlceras diabéticas) são conhecidos na arte. Pode ser usada fita cirúrgica biocompatível e biodegradável, por exemplo, para parar hemorragia durante cirurgia. Como a fita é biodegradável, não precisa ser removida antes do cirurgião suturar o ferimento fechado. Exemplos de outros materiais adequados incluem tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno expandido, poliéster, polipropileno, silicones, poliuretanos, acrílicos, tecido fixado (por exemplo, pericárdio), cerâmicas ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00101] A espessura da composição ou camada de adesivo pode

ser variada dependendo da aplicação e do sítio de administração. A espessura dos revestimentos pode ser de no mínimo cerca de 50 micra, 60 micra, 70, micra, 74 micra, 75 micra, 80 micra, 100 micra, 125 micra, 150 micra, 175 micra, 200 micra, 225 micra, 250 micra, 275 micra, 300 micra, 325 micra, 350 micra, 375 micra, 400 micra, 425 micra, 450 micra, 475 micra, 500 micra, 525 micra, 550 micra, 575 micra, 600 micra, 625 micra, 650 micra, 675 micra, 700 micra, ou 725 micra.

[00102] As propriedades de vedação e adesiva do pré-polímero ativado podem ser induzidas através de diferentes abordagens. A abordagem preferencial é através de um estímulo luminoso na presença de um fotoiniciador. Outros estímulos potenciais incluem calor na presença de iniciadores adequados conhecidos na arte, ou a utilização de produtos químicos reativos que podem induzir a polimerização de rede conforme revelado acima.

[00103] A força selante / adesiva pode ser aprimorada submetendo a composição a pré-carga durante o procedimento de cura. Isto pode ser particularmente útil para as modalidades que envolvem um emplastro no qual o pré-polímero é revestido sobre um emplastro e em seguida aplicado a um tecido. A pré-carga aplicada no emplastro revestido durante o procedimento de cura pode variar contanto que resulte em um aumento na força adesiva. A força de pré-carga aplicada ao emplastro pode ser de a partir de cerca de 0,5 N até cerca de 10 N, de modo preferencial a partir de cerca de 1 N até cerca de 8 N, de modo mais preferencial a partir de cerca de 2 N até cerca de 8 N, de modo o mais preferencial a partir de cerca de 3 N até cerca de 7 N. A aplicação de pré-carga pode ajudar o adesivo a penetrar dentro do tecido.

Utilizações

A. Vedação e adesão dos tecidos

[00104] A composição de acordo com a invenção pode ser usada

para aderir ou selar superfícies visadas incluindo tecido, material de enxerto tal enxerto à base de PTFE, ou qualquer combinação dos mesmos. O método para aderir ou selar superfícies visadas compreende a aplicação da composição à superfície e cura da composição.

[00105] De acordo com uma modalidade especial, a composição da Invenção é usada para formar uma barreira ou para preencher um vazio, especialmente de modo a prevenir vazamento, por exemplo, de fluido, gás, etc. Por exemplo, a composição da Invenção pode ser usada como selante cirúrgico. Exemplos de aplicações incluem parar hemorragia, por exemplo, devido a um ferimento ou trauma ou durante cirurgia tal como depois de suturar um enxerto a um vaso ou depois de acesso vascular em procedimentos endovasculares. Exemplos de aplicações incluem a utilização como auxiliar para suturas em anastomose vascular, e como auxiliar para suturas em enxertos de ePTFE, por exemplo, enxertos vasculares de ePTFE. O selante não precisa ser removido antes ou depois do cirurgião suturar o ferimento fechado uma vez que vai se degradar ao longo do tempo. De acordo com outras aplicações, a composição da Invenção pode ser adicionalmente usada em condições sem sutura, por exemplo, para fechamento sem sutura de incisões vasculares. Outros tipos de ferimentos que podem ser tratados incluem, mas não estão limitados a, ferimentos que vazam, ferimentos que são duros de fechar ou que não têm êxito em curar adequadamente através dos mecanismos fisiológicos normais. A aplicação pode ser realizada tanto dentro quanto fora do corpo, para utilização em seres humanos ou em veterinária.

[00106] Diferentemente dos adesivos de tecido convencionais que se ativam espontaneamente durante a aplicação ou na presença de água, ou dos adesivos que são hidrofílicos e portanto estão sujeitos a lavagem antes do processo de cura, a composição de acordo com a invenção pode ser aplicada a substratos a úmido sem ativação ou des-

locamento. A composição também pode ser aplicada a substratos a seco.

[00107] A composição também pode ser usada para aderir tecido à superfície de um dispositivo médico. A composição pode ser usada em dispositivos médicos, quer como parte ou todo de um dispositivo ou para aderir um dispositivo a um tecido. O método para aderir tecido à superfície de um dispositivo médico compreende a aplicação da composição à superfície do tecido e/ou dispositivo médico e cura da composição. A composição também pode ser usada para unir tecido, incluindo um ou mais tecidos *in vivo*.

[00108] A composição de acordo com a invenção também pode ser fabricada dentro de um stent biodegradável. O stent pode aumentar o diâmetro de um vaso sanguíneo para aumentar o fluxo através do vaso, mas como o stent é biodegradável, o vaso sanguíneo pode aumentar de diâmetro com com uma redução do risco de trombose ou cobrindo o stent com tecido cicatricial, o qual pode reestretar o vaso sanguíneo. A composição pode cobrir uma superfície externa de um stent para ajudar a aderir o stent à parede de um vaso em uma maneira que seja menos prejudicial para o tecido do que um stent descoberto ou evitar seu deslocamento dentro do corpo. De maneira similar, a composição pode cobrir a superfície de quaisquer dispositivos os quais estejam em contato com tecido de modo a proporcionar uma interface adequada que possa ser adesiva ao tecido.

[00109] A composição de acordo com a presente invenção pode ser usada em uma variedade de outras aplicações onde é necessário um adesivo ou um selante. Estas incluem, mas não estão limitadas a, vazamentos de ar depois de uma ressecção pulmonar; para reduzir o tempo para procedimentos cirúrgicos; para selar a dura-máter; para facilitar procedimentos laparoscópicos; como um adesivo de pele degradável; como uma matriz de hérnia para prevenir ou reduzir a ne-

cessidade de grampos ou tachas; para prevenir a perda de sangue; para manipular órgãos ou tecidos durante procedimentos cirúrgicos; para fixar no local transplantes de córnea; para arranjar um coração para liberar fármacos e/ou para reduzir a dilatação do coração depois de enfarte do miocárdio; para fixar outro material a um tecido; para aumentar suturas ou grampos; para distribuir forças através do tecido; para prevenir vazamentos; como uma membrana de barreira sobre a pele para prevenir a evaporação de água da pele queimada; como um emplastro para a liberação de medicação anticicatrizial ou antimicrobiana; para dispositivos afixados ao tecido; para fixar dispositivos à membrana mucosa como uma fita para fixar dispositivos dentro de uma cavidade oral, tal como para manter dentaduras e aparelhos orais; como uma fita para ancorar tecidos moles ao osso; como barreira moldável em reparo ósseo guiado e, prevenindo a formação de furros no tecido, reforçando / aumentando as propriedades mecânicas dos tecidos, etc.

B. Liberação de moléculas bioativas

[00110] A composição de acordo com a invenção descrita também pode conter um ou mais agentes farmacêuticos, terapêuticos, profiláticos, e/ou de diagnóstico que são liberados durante o período de tempo que o material funciona como um selante / adesivo. O agente pode ser um agente de molécula pequena, por exemplo tendo peso molecular de menos de 2000, 1500, 1000, 750, ou 500 Da, uma biomolécula, por exemplo peptídeo, proteína, enzima, ácido nucléico, polissacarídeo, fatores de crescimento, sequências de adesão celular tais como sequências de RGD ou integrinas, componentes da matriz extracelular, ou combinações dos mesmos. Exemplos de classes de agentes de molécula pequena incluem, mas não estão limitados a, antiinflamatórios, analgésicos, agentes antimicrobianos, e combinações dos mesmos. Exemplos de fatores de crescimento incluem, sem limitação,

TGF- β , fator de crescimento de fibroblastos acidífero, fator de crescimento de fibroblastos básico, fator de crescimento epidermal, IGF-I e II, fator de crescimento derivado do endotélio vascular, proteínas morfogenéticas ósseas, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de ligação de heparina, fator de crescimento hematopoiético, fator de crescimento de peptídeos, ou ácidos nucleicos. Exemplos de componentes da matriz extracelular incluem, mas não estão limitados a, colágeno, fibronectina, laminina, elastina e combinações dos mesmos. Proteoglicanos e glicosaminoglicanos também podem ser associados de maneira covalente ou não covalente com a composição da presente invenção.

[00111] Grupamentos funcionais sobre o pré-polímero que não foram ativados podem ser usados para anexar de maneira covalente um ou mais agentes, tais como agentes de molécula pequena e/ou biomoléculas. Alternativamente, o um ou mais agentes podem ser fisicamente aprisionados dentro da composição curada por cura da composição na presença do agente.

[00112] De acordo com modalidades preferenciais, perfis de liberação mais lenta das moléculas bioativas vão ser obtidos aumentando o grau de acilação de acordo com a Invenção.

C. Suporte tecidual

[00113] Os materiais podem ser usados para criar suportes teciduais formando artigos modelados dentro do corpo para servir a uma função mecânica. Os artigos modelados podem ser produzidos por uma variedade de técnicas de fabricação conhecidas na arte, incluindo impressão 3D.

[00114] Os artigos referidos podem exercer funções tais como manter dois tecidos juntos ou posicionar o tecido em uma posição específica dentro ou fora do corpo.

[00115] O tecido pode ser revestido com uma camada dos materi-

ais, por exemplo o lúmen de um tecido tal como um vaso sanguíneo para prevenir restenose, re-fechamento ou vasoespasmo depois de intervenção vascular.

[00116] A composição também pode conter um ou mais tipos de células, tais como células de tecido conjuntivo, células de órgãos, células musculares, células nervosas, e combinações das mesmas. Opcionalmente, o material é semeado com um ou mais de tenócitos, fibroblastos, células de ligamento, células endoteliais, células pulmonares, células epiteliais, células musculares lisas, células musculares cardíacas, células musculares esqueléticas, células da ilhota, células nervosas, hepatócitos, células renais, células da bexiga, células uroteliais, condrócitos, e células de formação de ossos. A combinação de células com o material pode ser usada para suportar reparo e regeneração dos tecidos.

D. Barreiras antiadesão

[00117] Os materiais descritos aqui, neste requerimento de patente, podem ser aplicados para reduzir ou prevenir a formação de adesões depois de procedimentos cirúrgicos, por exemplo para prevenir a adesão de tecido cerebral à calota craniana depois de cirurgia cerebral ou implantação de dispositivos para prevenir adesão peritoneal.

E. Outras aplicações

[00118] As composições também podem ser usadas para revestir ferramentas, tais como instrumentos cirúrgicos, por exemplo fórceps ou retratores, para reforçar a capacidade das ferramentas para manipular objetos. Os materiais também podem ser usados aqui, neste requerimento de patente, também podem ser usados em aplicações industriais onde é útil ter um adesivo degradável que seja biocompatível, por exemplo para reduzir a potencial toxicidade dos produtos da degradação, tais como aplicações marinhas, por exemplo em utilização embaixo da água ou ligação à superfície de barcos. Os materiais tam-

bém podem ser usados para produzir objetos modelados por uma variedade de técnicas conhecidas na arte, incluindo impressão 3D. O objeto modelado pode ter resolução em escala micro ou em nano.

[00119] A presente invenção vai ser agora ilustrada, porém de modo alguma limitada, por meio de referência aos exemplos que se seguem.

EXEMPLOS

[00120] O protocolo geral que se segue foi inicialmente aplicado para sintetizar pré-polímero de poli glicerol sebacato (PGS):

1. Quantidades equimolares de glicerol e ácido sebácico foram pesadas.

2. A temperatura da mistura da reação foi ajustada entre 120 e 130 °C até os monômeros terem sido completamente fundidos.

3. Depois da fusão dos reagentes, a temperatura do banho ou da reação foi reduzida até o valor alvo de 120°C e foi iniciada a agitação.

4. O ar dentro do frasco foi substituído com nitrogênio usando três ciclos de vácuo / purgação.

5. A reação foi seguida por 8 horas.

6. O suprimento de nitrogênio foi em seguida removido e a pressão foi reduzida usando uma bomba de vácuo ajustada para um alvo de 15 mBars.

[00121] A reação foi seguida até serem atingidos o peso molecular alvo (cerca de 3000 Da) e a polidispersidade (<3). A proporção molar de glicerol : ácido sebácico visada foi de 1:1. O pré-polímero de PGS obtido foi ativado através da reação de PGS com cloreto de acrilóila na presença de TEA, seguida por purificação através de filtração ou lavagem com água.

[00122] Os polímeros de PGS obtidos podem ser acrilados porém foi observada uma alta variabilidade na evolução do peso molecular

durante a síntese e armazenamento de PGSA. A causa raiz para a instabilidade pode ser atribuída à instabilidade do anidrido.

[00123] Estudos de estabilidade de um mês de termo de soluções a 50% em peso / peso do pré-polímero ativado em DCM revelaram progressão continuada do peso molecular mesmo em condições de armazenamento a -18°C . Uma banda em FTIR a 1810 cm^{-1} e tripletos em NMR a 2,4 e 2,5 ppm foram detectados e atribuídos a subprodutos de anidrido formados pela reação de cloreto de acrilóila e ácidos carboxílicos livres. A intensidade dos tripletos diminuiu ao longo do tempo durante o armazenamento e portanto pode ser ligada a 50% em peso / peso de evolução do peso molecular de PGSA.

1. Pré-polímero de PGS foi sintetizado conforme descrito acima.

2. Acrilação de um dia para o outro de pré-polímero de PGS com AcCl (0,8 mL por 5 gramas de polímero) em 10% em peso / vol de DCM na presença de DMAP (1 mg por grama de polímero), TEA (1,4 mL por 5 gramas de polímero) e 200 ppm de BHT. As quantidades de AcCl e de TEA podem ser ajustadas para obter diferentes graus de acilação.

3. Copeamento de etanol a 40°C durante a síntese, para eliminar anidridos e prevenir o crescimento do peso molecular durante a síntese e o armazenamento. Foi usada uma proporção de volume de etanol para DCM de 1:5.

4. Evaporação parcial de etanol e DCM.

5. Purificação através de lavagem com água.

6. Adição de 400 ppm de BHT.

7. Evaporação parcial de solventes para atingir uma solução a 50% em peso / peso em DCM seguida pela adição de 200 ppm de MEHQ e armazenamento a 4°C .

8. Incorporação de Irgacure 2959 (2-Hidroxi-4'-(2-hidroxi-

toxi)-2-metilpropiofenona ou Irgacure 651 (2,2-Dimetoxi-1,2-difeniletan-1-ona) ou Irgacure TPO (óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoi)fosfina) e remoção de solvente através de CO₂ supercrítico.

[00124] Onde os anidridos foram eliminados durante a síntese, conforme confirmado pela diminuição das bandas associadas com anidridos em FTIR e NMR, observou-se que o capeamento de etanol levou a uma diminuição do grau de acrilção de PGSA, provavelmente devido à clivagem do anidrido de acrilato que leva à liberação de ácido acrílico e acrilato de etila removido durante as etapas de purificação / CO₂ supercrítico.

[00125] Com referência à estabilidade, foi observada limitada evolução no peso molecular para o produto armazenado em solução a 50 % em peso / peso a -20°C. Para o produto a seco, foram observadas limitadas alterações do peso molecular depois de 12 meses quando armazenado a -20°C e o produto pareceu estável. O peso molecular foi determinado através de Cromatografia de Permeação de Gel usando equipamento com as seguintes especificações:

[00126] O equipamento de GPC usado tinha as seguintes especificações:

Coluna - LT6000L, (300 x 8) mm, 10 µm equipada com uma pré-coluna CLM3008 (10 x 4,6) mm

Taxa de fluxo - 1,0 mL/min

Volume de injeção - 100 µL

Temperatura da coluna - 35°C

Temperatura do refractômetro - 35°C

Modo de elutriação - Isocrático

Fase móvel - Tetra-hidrofurano (THF)

Exemplo 1: Teste da Performance de Explosão - Exemplos A e B

[00127] Vários polímeros estáveis, sem anidridos, foram em seguida avaliados em um modelo de explosão para determinar sua capaci-

dade para selar defeitos vasculares. Em todos os casos, foi usado PGSA iniciando a partir de PGS com peso molecular de ~3000 Da fabricado de acordo com o método descrito acima.

[00128] A performance de explosão do PGSA foi avaliada para vedação de um enxerto de ePTFE de 6 mm de diâmetro suturado à artéria carótida porcina. Antes da aplicação de cola, a linha da sutura começou a vaziar a cerca de 10 mmHg. Aproximadamente 0,2 mL de PGSA foi aplicado em torno da linha da sutura usando uma seringa e a formulação foi curada com luz por aproximadamente 1 minuto. A performance de explosão é reforçada e foi medida a pressão na qual a linha da sutura começou a vaziar. Puderam ser obtidos valores de explosão acima de 150 mmHg.

[00129] A viscosidade do pré-polímero inicial foi um parâmetro chave para a performance de explosão de PGSA. A viscosidade do PGSA foi dependente do grau de acilação e da temperatura de aplicação conforme resumido na tabela abaixo:

Exemplo	Grau de Acrilação	Viscosidade em temperatura ambiente (cP)	Viscosidade a 37°C (cP)
A	0,3	~17000	~4200
B	0,5	~9800	~3500

[00130] Os polímeros nos exemplos A e B têm pesos moleculares médios em peso equivalentes.

[00131] A análise da viscosidade foi realizada usando um viscosímetro Brookfield DV-II + Pro com uma câmara de 2,2 mL e fuso SC4-14. A velocidade durante a análise foi variada de 5 a 80 rpm.

[00132] Tanto as formulações A quanto B continham Irgacure 2959 como fotoiniciador e foram ativados pela luz usando um Omnicure S100 equipado com um filtro de 320 a 390 nm, 70% de intensidade com borossilicato na ponta.

[00133] As formulações com os graus de acilação acima foram testadas em diferentes temperaturas e demonstraram melhor performan-

ce de explosão do que Fibrina na vedação de incisões longitudinais de 2 mm contra artérias carótidas porcinas. Os resultados são mostrados na Figura 1.

[00134] O Exemplo A teve baixa capacidade de espalhamento em temperatura ambiente a qual foi aprimorada aquecendo o produto até 37°C (diminuindo a viscosidade) junto com reforço da performance de explosão. O Exemplo B teve boa capacidade de espalhamento em temperatura ambiente (menor viscosidade com maior grau de acilação) com performance de explosão reforçada. Em geral, para ambos os exemplos foi obtida performance de explosão significativamente aprimorada em comparação com Fibrina usada comercialmente.

[00135] PGSA também apresentou melhor performance de explosão contra substratos de ePTFE do que tecido vascular. As pressões de explosão dos Exemplos A e B na vedação de uma incisão longitudinal de 2 mm em ePTFE são mostradas na Figura 2. A força máxima que pode ser obtida nesta configuração foi de ~300 mmHg já que ePTFE intacto começa a vazar nesta pressão.

[00136] PGSA também demonstrou boa performance de explosão em enxertos vasculares de ePTFE como auxiliar para suturas. A performance de explosão do PGSA foi avaliada para selar um enxerto de ePTFE de 5 mm de diâmetro suturado à artéria carótida porcina. Antes da aplicação de cola, a linha de sutura inicia vazamento a cerca de 10 mmHg. Depois da aplicação de PGSA, a performance de explosão é reforçada e a linha de sutura inicia vazamento nas pressões mostradas na Figura 3.

[00137] A eficácia foi validada in vivo em um modelo animal de carneiro de enxerto da artéria femoral com resultados com êxito conforme demonstrado na Figura 4.

[00138] Em geral, assim como excelente estabilidade, PGSA sem anidridos apresentou suficiente performance para ser usado como au-

xiliar para suturas em enxertos vasculares de ePTFE.

Exemplo 2: Performance de explosão de formulação de PGSA de acordo com a Invenção com diferentes sistemas de fotoiniciadores [00139] Foi conduzido teste de explosão para avaliar a capacidade de vedação das diferentes formulações compreendendo diferentes sistemas de fotoiniciadores (exemplo B, C e D) sobre anastomose de vaso ePTFE-vessel criada por sutura. Foi usado um menor número de suturas (8 a 10 suturas correndo) correspondente a condições que normalmente seriam empregadas por um cirurgião para assegurar vazamento da linha das suturas. As formulações B, C e D têm peso molecular médio em peso e graus de acrilção (isto é, 0,5) equivalentes. O selante para teste foi aplicado ao longo da linha das suturas e curado com luz, conforme especificado na tabela abaixo.

Exemplo	Fotoiniciador	Condições de ativação por luz
B	Irgacure 2959, ~0,1% em peso / peso, Incorporado durante etapa de extração de scCO ₂	Omicure S1000 equipado com um filtro de 320 a 390 nm, intensidade de 70% com borossilicato na ponta, 60 segundos
C	Irgacure 651 (1% em peso / peso) incorporado através de mistura manual	Opsytec 365 nm LED, intensidade de 10%, 120 segundos
D	CQ (1% em peso / peso) e EDB (1% em peso / peso) incorporados através de mistura manual	LED azul Smarlite Focus, 460 a 490 nm, ~300 mW/ cm ² , 60 segundos
E	Irgacure TPO (0,5% em peso / peso) incorporado através de mistura manual	LED ThorLabs, 405 nm, 600 mW, 3x30 segundos

CQ/EDB = canforquinona / Etil-4-dimetilamino benzoato

[00140] Água foi bombeada para dentro do vaso em uma taxa de 80 mL/min. A força de explosão para as diferentes formulações foi registrada como a máxima pressão atingida durante o teste. Os resultados são reportados na Figura 5. Em geral, foram encontradas performan-

ces de explosões equivalentes de maneira independente do sistema de fotoiniciador / fonte de luz usado. Digno de nota, a formulação com CQ/EDB demonstrou forte sensibilidade à luz ambiente, ao passo que as outras formulações podem ser facilmente manuseadas sob luz ambiente sem visível gelificação / reticulação por no mínimo 15 minutos.

Exemplo 3 : Biocompatibilidade

[00141] PGSA com um grau de acilação de ~0,45 mol/mol de glicerol e um peso molecular médio em peso de ~5.000 Da, foi avaliado para biocompatibilidade, de acordo com a ISO 10993 (incluindo citotoxicidade, Reação inflamatória, Genotoxicidade, hemocompatibilidade, biodegradação). Em dosagem clínica, não foi identificado nenhum problema de biocompatibilidade.

Exemplo 4: Performance e Biocompatibilidade em osso

[00142] Uma ampla gama de materiais de barreira foram usados em regeneração óssea guiada. Apesar de serem usados na prática clínica, estes materiais ainda sofrem de limitações, a saber a necessidade de excisão cirúrgica (materiais não reabsorvíveis), reabsorção prematura e variabilidade lote a lote (materiais reabsorvíveis de origem natural).

[00143] PGSA tem interessantes propriedades para ser aplicado como uma barreira moldável em reparo ósseo guiado, as quais incluem sua viscosidade antes da polimerização (facilmente moldável), hidrofobicidade (não facilmente lavado em meio ambiente úmido), e rápida polimerização sob demanda (promovendo a fixação ao substrato). Estas propriedades o tornam ideal para a vedação de tecidos úmido, mesmo em sítios anatômicos de difícil acesso.

[00144] A adesão do PGSA ao osso foi avaliada através de testes mecânicos e revelou interessante adesão. De modo a investigar aspectos de biocompatibilidade, membranas de PGSA da Invenção foram implantadas como uma barreira entre o periósteo e defeitos ós-

seos de rato de tamanhos não cruciais preenchidos com um hidrogel de fibrina (para prevenir a invaginação da membrana para dentro do defeito). O crescimento interno dos ossos nestes defeitos foi em seguida comparado por tomografia micro-computadorizada com um dos defeitos preenchidos com cola de fibrina isolada ou com cola de fibrina mais membranas de PTFE. Não foram observadas complicações após a cirurgia, infecção, modificações no peso corporal, no comportamento do animal, ou problemas de saúde geral para as 4 semanas de implantação. Em todos os grupos, a cura do tecido foi sem intercorrências. Em 4 semanas, a nova formação óssea foi similar em todos os grupos (PGSA $4,7 \pm 1,18 \text{ mm}^3$, Fibrina isolada $4,6 \pm 0,27 \text{ mm}^3$ e PTFE: $5,1 \pm 2,32 \text{ mm}^3$) estabelecendo a boa biocompatibilidade das membranas de PGSA e corroborando a utilização do material da Invenção em aplicações de reparo de osso. Estes resultados são reportados na Figura 6 (a imagem superior é uma representação 3D do defeito da calvária na semana 0; a imagem inferior esquerda é uma reconstrução tomografométrica 3D de defeito da calvária na semana 0 e melhor semana 4; a imagem inferior direita é um gráfico representando o volume da nova formação óssea em defeito da calvária preenchido ou com fibrina somente, ou com fibrina e membrana de ePTFE ou com fibrina e membrana de PGSA).

Exemplo 5: Incorporação de agente colorante

[00145] Para algumas aplicações, pode ser desejável ter material colorido. Foi avaliada a viabilidade da incorporação de um agente colorante durante a fabricação do PGSA selante da Invenção. FD&C 1 foi usado como o agente de teste. O PGSA contendo FD&C 1 foi preparado de acordo com as seguintes etapas:

1. Foi preparada solução de FD&C 1 misturando 0,2 g de FD&C 1 em 25 ml de Etanol.
2. A solução foi agitada e filtrada (poros de $0,2 \mu\text{m}$).

3. 3 µl desta solução (24 pg de Erioglaucine) foram adicionados por grama de solução de PGSA (50% em peso / peso em diclorometano)

4. A solução foi purificada e os solventes foram removidos usando processamento com dióxido de carbono supercrítico.

[00146] Depois de extração com CO₂ supercrítico, a concentração final de FD&C 1 no produto final é de ~50 ppm. Esta quantidade permitiu atingir um selante de cor azul que mantém suas propriedades de transparência, ao mesmo tempo que permitindo melhor visualização uma vez aplicado ao substrato visado. Portanto foi demonstrado que a incorporação de agente colorante não afeta a cinética da polimerização ou as propriedades selantes do PGSA.

Exemplo 6: Polimerização usando agente redox

[00147] Foi avaliada a viabilidade da polimerização do PGSA da Invenção na presença de agentes redox. Em resumo, foi seguida a seguinte metodologia:

1. As quantidades visadas de Redutor e de Oxidante foram obtidas e trituradas, se possível (ou solubilizadas, se necessário).

2. 0,5 g de PGSA foi aquecido a 37°C por 15 minutos.

3. PGSA foi misturado com a quantidade visada de Oxidante, e depois, misturado com o Redutor.

4. A polimerização foi avaliada macroscopicamente

[00148] Os resultados obtidos estão resumidos na tabela abaixo.

Redutor	Oxidante	Polimerização
4 N, N Trimetil-anilina →1,88% em peso / peso	Persulfato de amônio →1,164% em peso / peso	Sim
4 N, N Trimetil-anilina →0,94% em peso / peso	Peróxido de benzoíla →0,11% em peso / peso	Sim
4 N, N Trimetil-anilina →0,82% em peso / peso	Terc-Butilperóxi-benzoato →0,71% em peso / peso	Sim

Redutor	Oxidante	Polimerização
TEMED →3,1% em peso / peso	Persulfato de amônio →1,164% em peso / peso	Não
TEMED →3,1% em peso / peso	Peróxido de benzoíla →0,22% em peso / peso	Não
TEMED →0,62% em peso / peso	Terc-Butilperóxi-benzoato →0,54% em peso / peso	Não
Ác. Ascórbico →16% em peso / peso	Persulfato de amônio →5,82% em peso / peso	Sim
Ác. Ascórbico →16% em peso / peso	Peróxido de benzoíla →0,66% em peso / peso	Não
Bissulfito de sódio (NaHSO ₃) →4,2% em peso / peso	Persulfato de amônio →5,82% em peso / peso	Não
3-(Dimetilamino) propionitrila. →4,35% em peso / peso	Persulfato de amônio →2,91% em peso / peso	Não
Sal de Mohr →2,69% em peso / peso	Persulfato de amônio →2,91% em peso / peso	Não

[00149] As concentrações reportadas na tabela são em relação ao peso seco do PGSA.

Exemplo 7 : Utilização em liberação de fármacos

[00150] Foi avaliada a viabilidade da liberação de moléculas pequenas de PGSA curado fotocurado (LED de 405 nm, ~100 mW/cm²). A molécula de modelo hidroclorotiazida foi usada para este estudo.

7.1. Primeiro, foram usadas diferentes técnicas para incorporar o fármaco no polímero:

1. Incorporação através de mistura manual dos cristais de fármaco com PGSA pré-aquecido a 37°C

2. Incorporação através da utilização de solventes, seguida por evaporação dos solventes

[00151] Foram preparados discos de PGSA polimerizados de tamanho e carga de fármaco definidos. O perfil de liberação do fármaco foi avaliado depois de imersão dos discos em PBS a 37°C e sob agitação. O sobrenadante foi removido em pontos do tempo especificados e a concentração de fármaco liberado foi medida usando espectroscopia UV/Vis.

[00152] As técnicas usadas para incorporar o fármaco no polímero não pareceram ter um maior impacto sobre o perfil de liberação observado.

7.2. Em seguida foram testadas diferentes estratégias para ajustar o perfil de liberação do fármaco encapsulado

1. Modificação na geometria dos discos de polímero:

[00153] Para um disco de PGSA da Invenção de 6 mm de diâmetro, o perfil de liberação pode ser ajustado modificando a espessura do disco, conforme reportado na Figura 7. O Exemplo F representa um disco de 200 µm de espessura (n=4), o Exemplo G representa um disco de 400 µm de espessura (n=4), o Exemplo H representa um disco de 800 µm de espessura (n=6). Discos mais grossos levam a um perfil de liberação mais lento.

2. Modificação no grau de acilação do polímero:

[00154] A utilização do PGSA da Invenção com diferentes especificação permite ajustar o perfil de liberação do fármaco. Isto foi demonstrado preparando uma gama de derivados de PGSA com diferentes graus de acilação que foram usados para encapsular hidroclorotiazida sob condições equivalentes. Aumentando o grau de acilação resulta em perfis de liberação mais lentos. Os resultados são reportados na Figura 8. O grau de acilação (mol/mol de glicerol) é mostrado na tabela abaixo:

Exemplo	Grau de acríliação (mol/mol de glicerol)
I	0,95
J	0,32
K	0,45
L	0,95 + 0,32 em proporção de massa a 1:1
M	0,95 + 0,45 em proporção de massa a 1:1

Exemplo 8 : Impressão 3D

[00155] O PGSA da invenção foi impresso em 3D usando uma impressora Autodesk Ember 3D disponível comercialmente, equipada com um LED de 405 nm usando o método do Processamento de Luz Direta (DLP, *Direct Light Processing*). A impressora 3D foi modificada de maneira customizada para permitir a utilização de pequenos volumes de PGSA, e o PGSA líquido viscoso foi pré-aquecido até ~100°C para diminuir sua viscosidade. Além do mais, PGSA foi dopado com um composto bloqueador de UV (Mayzo OB+) para controlar as propriedades de difusão da luz.

[00156] Sob estas condições, os seguintes parâmetros de impressão foram avaliados como preferenciais:

Tempo da primeira camada (Seg)	Tempo de queimação na camada (Seg)	Tempo da camada modelo (Seg)	Ângulo de Separação (Grau)
4	4	2	5

-continuação

Temperatura da Bandeira de Resina (Celsius)	Potência do LED (%)	Elevação de separação dos eixos Z (mm)	Velocidade de varredura da separação (RPM)
100	58,8	750	4

[00157] Estruturas com resolução em escala de micrômetro podem ser impressas, conforme detalhado na Figura 9.

Exemplo 9:

[00158] A performance do PGSA da Invenção foi comparada com um selante disponível comercialmente (glutaraldeído (BSAG)) em um modelo porcino *in vivo* para fechamento sem sutura de incisões vasculares.

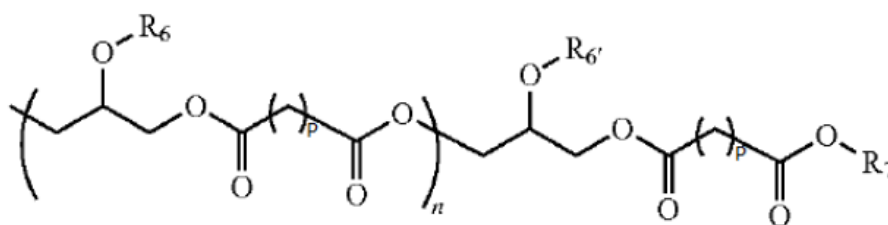
[00159] Defeitos de 2 mm da artéria carótida (CA) e da veia jugular foram criados e fechados com o PGSA da Invenção ou albumina sérica bovina e glutaraldeído (BSAG) sem a utilização de suturas.

[00160] Estes experimentos demonstraram que o PGSA da Invenção vedou de modo eficaz defeitos dos vasos e não apresentou sinais de estenose e apresentou baixa reação inflamatória em contraste com BSAG.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo:

um pré-polímero compreendendo uma unidade polimérica de fórmula geral $(-A-B-)_n$, em que A representa um éster substituído ou não substituído, B representa um éster ácido substituído ou não substituído compreendendo pelo menos duas funções de éster ácido, e em que o pré-polímero apresenta uma porção derivada de um polioliol e uma fração derivada de um poliácido, caracterizada pelo fato de que o pré-polímero apresenta a fórmula geral (I):



(I)

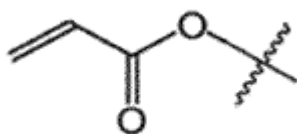
em que p e n, cada um individualmente, representa um número inteiro igual ou maior que 1; em que R_6 e R_6' em cada unidade individual são independentes e podem ser uma cadeia polimérica ou R_6 e R_6' em cada unidade individual são independente e podem ser $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$, em que R_3 , R_4 , R_5 são independentemente um do outro, selecionados do grupo que consiste em H, alquila, arila, alquila substituída, arila substituída, ácido carboxílico, éster, amida, amina, uretano, éter e carbonila; ou R_6 e R_6' em cada unidade individual são independentes e podem ser H, alquila, arila, heterociclos, cicloalquila, heterocíclos aromáticos, multícicloalquila, éster, éter, haleto, ácido carboxílico, amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, amido, carbamoila, tioeter, tiol, alóxi ou grupos ureído; em que R_7 é selecionada do grupo que consiste em alquila, arila, alquila substituída, arila substituída, amina, uretano, tiol ou tio éster; e

em que o teor de anidridos enxertados na composição é de menos de 0,05 mol/mol de poliácido.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição não compreende anidrido.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que p é de 4 a 10.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que R₆ e R₆' são



5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o pré-polímero apresenta um grau de ativação entre 0,25 e 0,8 mol/mol de poliácido, e opcionalmente

que compreende ainda um fotoiniciador.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o pré-polímero apresenta um grau de ativação de 0,5 mol/mol de poliácido.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que R₇ é -CH₂CH₃.

8. Método para fabricação de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) policondensar um primeiro componente compreendendo duas ou mais funcionalidades da fórmula geral —OR, em que R de cada grupamento é de maneira independente hidrogênio ou alquila; e um segundo componente compreendendo duas ou mais funcionalidades de éster de ácido;

(ii) ativar o pré-polímero produzido pela etapa (i);

(iii) controlar o teor de anidridos; opcionalmente

(iv) bloquear grupamentos de hidroxilas livres; e/ou opcionalmente,

(v) purificar o pré-polímero ativado produzido pelas etapas (ii) e/ou (iii) e/ou (iv).

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o primeiro componente compreende glicerol, e/ou sendo que o segundo componente compreende ácido sebácico.

10. Método, de acordo a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que o agente de ativação é um agente de acilação.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizado pelo fato de que anidridos são removidos através de reação com um nucleófilo.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o nucleófilo compreende etanol.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado pelo fato de que a purificação compreende filtração e/ou lavagem com água salgada; ou em que a etapa (iv) compreende acilação.

14. Método de cura da composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou uma composição produzida pelo método, como definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 13, caracterizados pelo fato de que compreende cura da composição com luz na presença de um fotoiniciador.

15. Composição curada, caracterizada pelo fato de que é obténível pelo método, como definido na reivindicação 14.

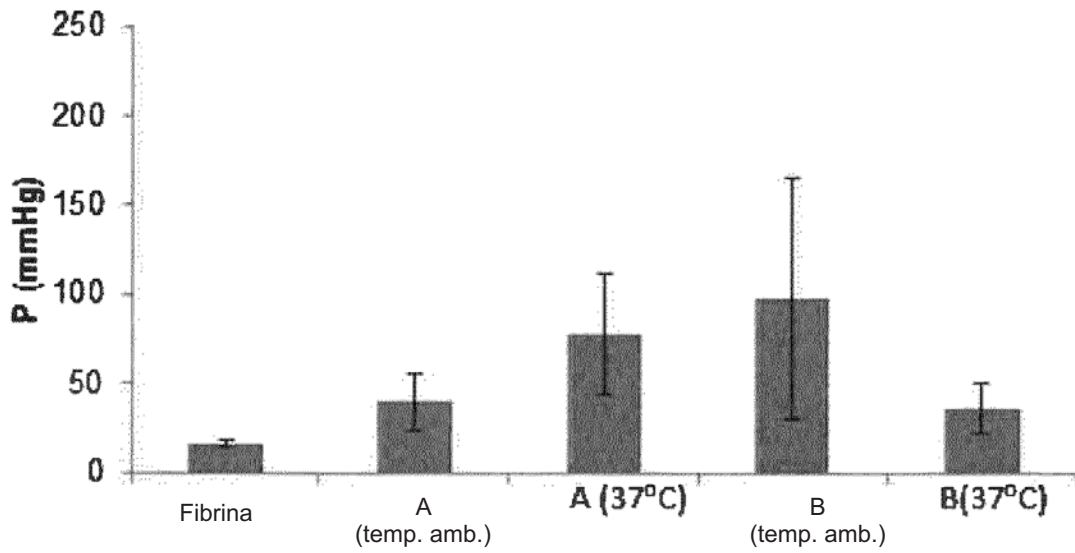


Fig 1

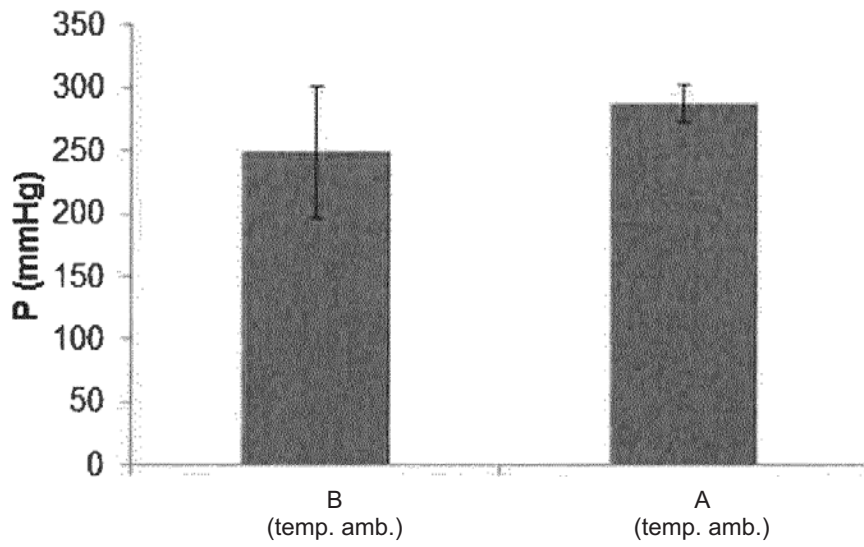


Fig 2

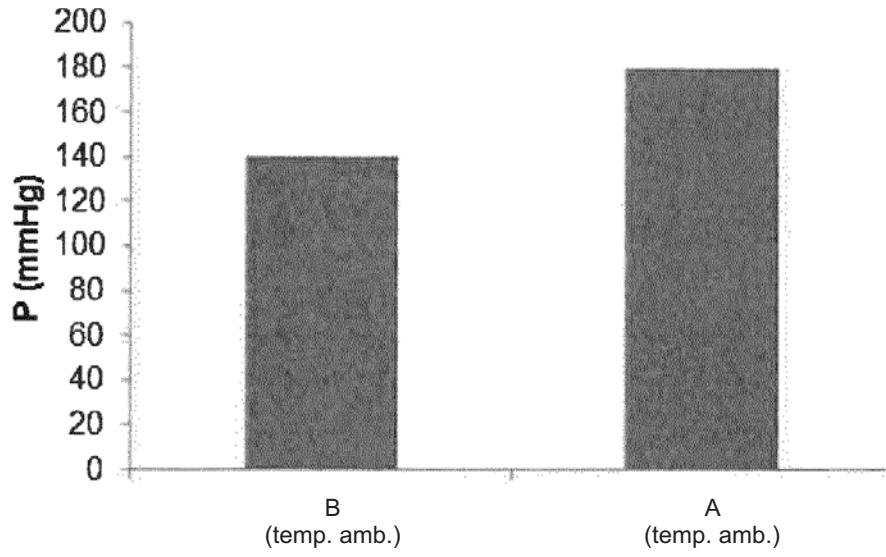


Fig 3

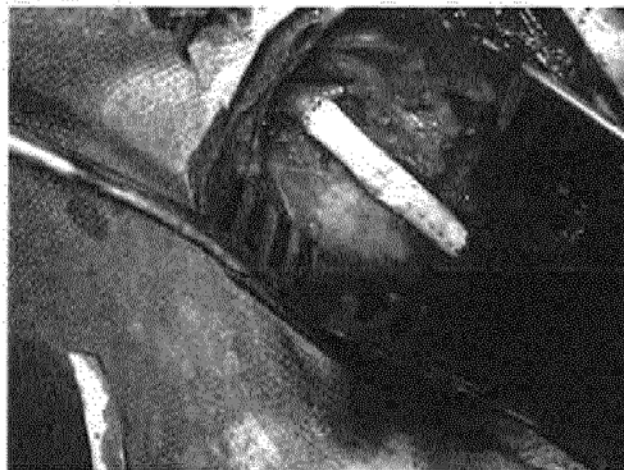


Fig 4

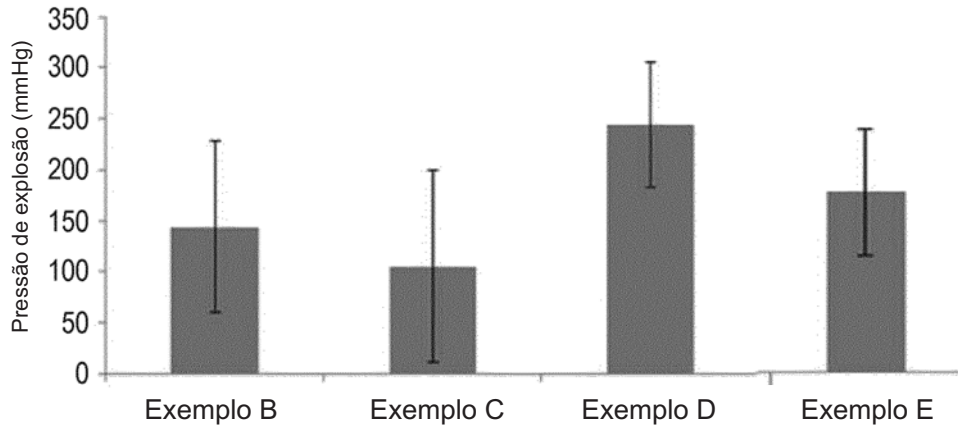


Fig. 5

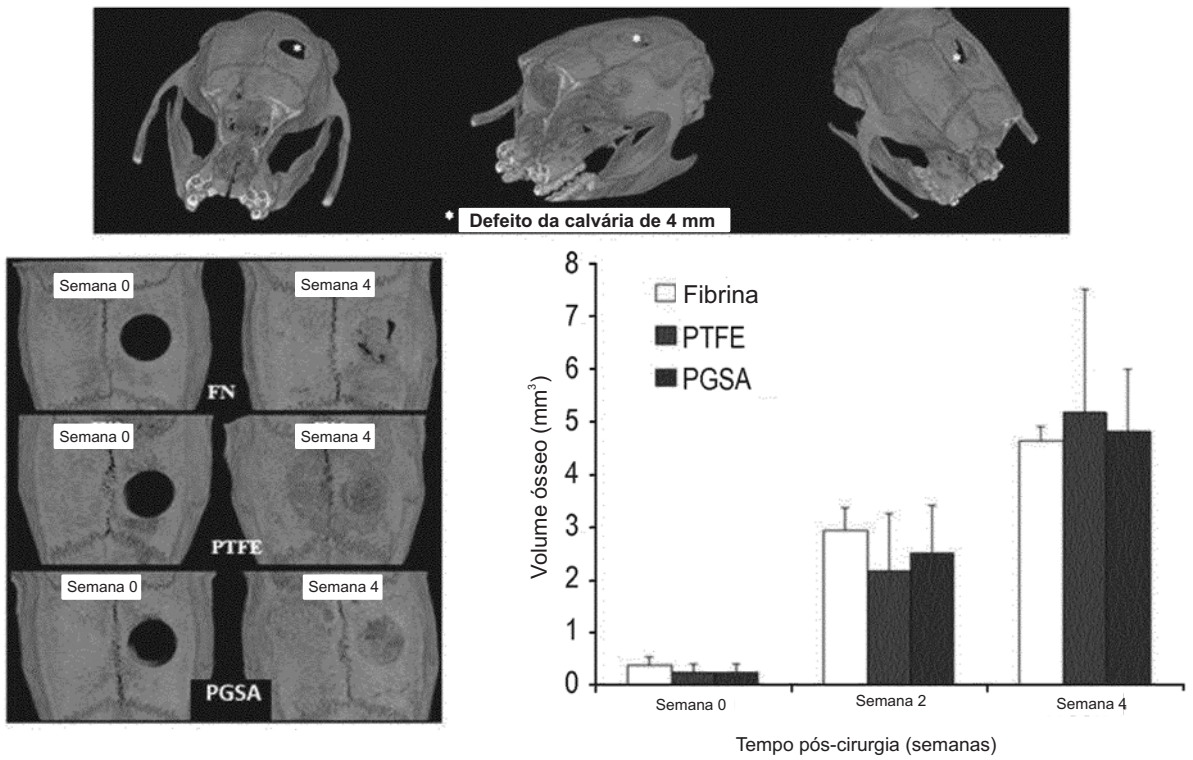


Fig. 6

Liberação de hidroclorotiazida a partir de um disco carregado a 25%

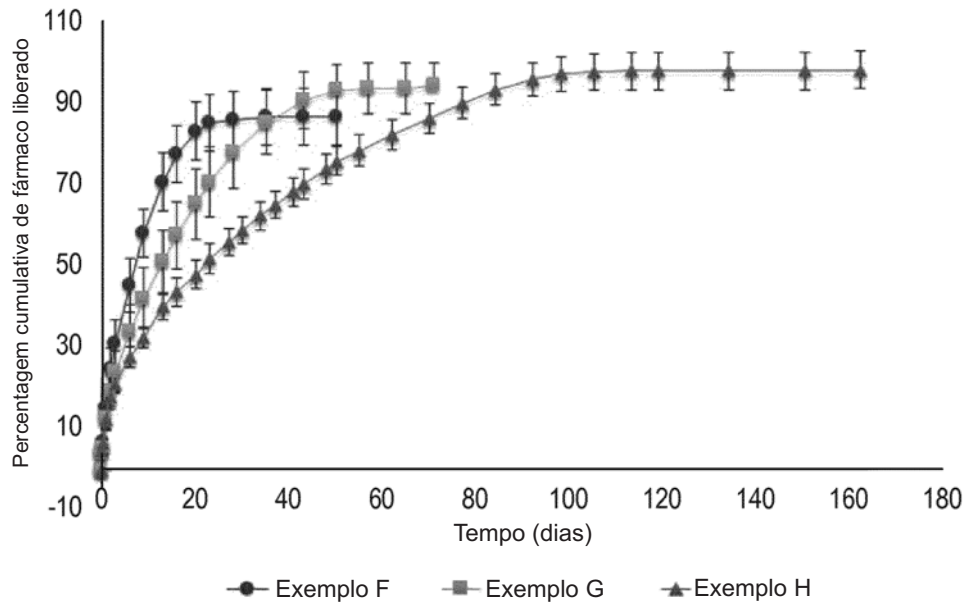


Fig. 7

Liberação de HCT a partir de um disco carregado a 25%

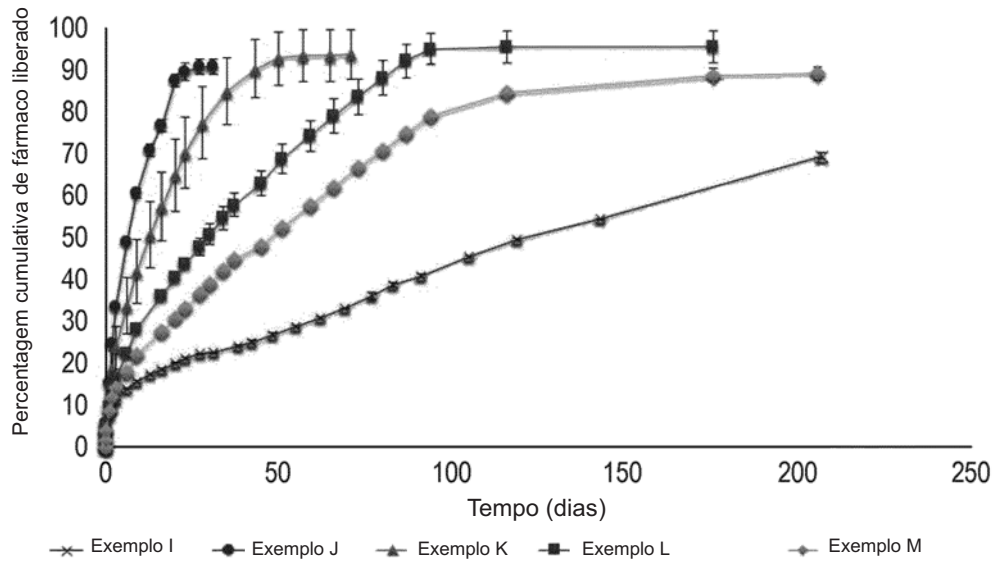


Fig. 8

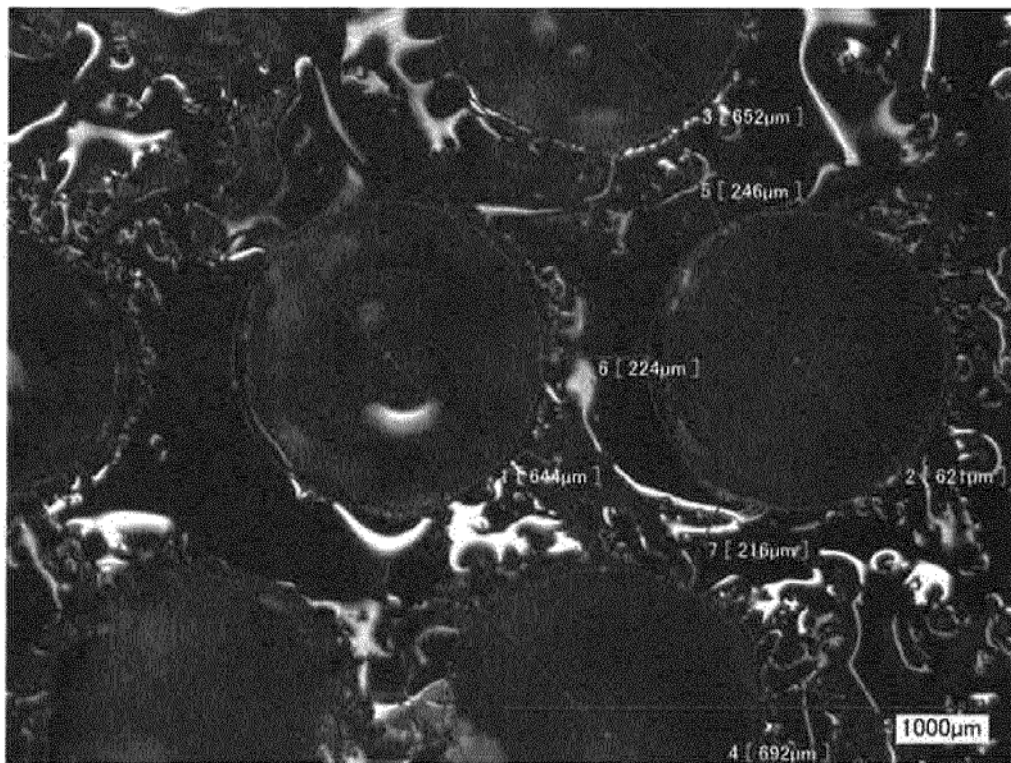


Fig. 9