



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 079**

51 Int. Cl.:
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01)
C09J 175/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08773541 .1**
96 Fecha de presentación : **20.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2173782**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **Adhesivos médicos para cirugía.**

30 Prioridad: **03.07.2007 EP 07012984**
09.11.2007 EP 07021764

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **Bayer MaterialScience AG.**
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es: **Heckroth, Heike;**
Köhler, Burkhard y
Dörr, Sebastian

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 079 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

Adhesivos médicos para cirugía

La presente invención se refiere a novedosos adhesivos de curado rápido basados en prepolímeros de poliisocianato hidrófilos para la utilización en cirugía.

- 5 En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por sustituir o por complementar suturas quirúrgicas utilizando adhesivos adecuados. Cada vez se utilizan más los adhesivos, especialmente en el campo de la cirugía plástica, en el que se le da gran importancia a cicatrices finas lo más invisibles posible.
- Los pegamentos de tejidos deben tener una serie de propiedades para ser aceptados como sustituto de las suturas por los cirujanos. A éstas pertenecen una fácil procesabilidad y una viscosidad inicial de manera que el adhesivo no pueda penetrar en capas de tejido más profundas o fluir. En la cirugía clásica se requiere un curado rápido, mientras que en la cirugía plástica será posible una corrección de la sutura adhesiva y, por tanto, la velocidad de curado no debe ser tan rápida (aproximadamente 5 min). La capa adhesiva será una película transparente flexible que no se degrada en un periodo de tiempo inferior a tres semanas. El adhesivo debe ser biocompatible y no debe poseer ni histotoxicidad ni trombogenicidad ni un potencial alergénico.
- 10
- 15 En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se utilizan como pegamento de tejidos. A éstos pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) e Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). Sin embargo, el rápido tiempo de curado, así como la fragilidad del sitio de adhesión, limitan la utilización. Debido a la mala biodegradabilidad, los cianoacrilatos sólo son adecuados para suturas quirúrgicas externas.
- Como alternativa a los cianoacrilatos están disponibles adhesivos biológicos como sustancias basadas en péptidos (BioGlue®) o pegamentos de fibrina (Tissucol). Además de los altos costes, los pegamentos de fibrina destacan por una fuerza adhesiva débil relativa y una rápida degradación, de manera que éste sólo puede aplicarse en incisiones más pequeñas sobre piel no tensada.
- 20
- Todos los adhesivos que contienen isocianato se basan en un diisocianato aromático y un poliol hidrófilo, utilizándose preferiblemente los isocianatos TDI y MDI (documentos US 20030135238, US 20050129733). Ambos pueden llevar sustituyentes aceptores de electrones para elevar la reactividad.
- 25
- Las dificultades hasta la fecha eran la baja resistencia mecánica (documento US 5.156.613), velocidad de curado excesivamente lenta (documento US 4.806.614), la biodegradabilidad excesivamente rápida (documento US 6.123.667), así como el hinchamiento incontrolado (documento US 6.265.016).
- Según la patente de EE.UU. US 20030135238, exclusivamente los prepolímeros de poliuretano con estructura trifuncional o ramificada que también pueden formar hidrogeles representan adhesivos adecuados. El adhesivo debe poder formar a este respecto un enlace covalente con el tejido. Los documentos US 20030135238 y US 20050129733 describen la síntesis de prepolímeros trifuncionales basados en TDI e IPDI (documento US 20030135238) ricos en óxido de etileno que reaccionan con agua o con fluidos de los tejidos dando un hidrogel. El curado suficientemente rápido sólo se consiguió hasta la fecha usando isocianatos aromáticos que, sin embargo, reaccionan con formación de espuma. De esta manera se produce una penetración del adhesivo en la herida y, por tanto, la separación de los bordes de la herida, lo que trae consigo una peor curación con un aumento de la cicatrización. Además, debido a la formación de espuma, se reduce la resistencia mecánica, así como la adhesión de la capa adhesiva. Debido a la alta reactividad de los prepolímeros se produce además una reacción de los restos isocianato con el tejido, produciéndose frecuentemente una desnaturalización reconocible por la coloración blanca del tejido.
- 30
- 35
- 40 Como sustitución de los isocianatos aromáticos se investigó diisocianato de lisina, pero debido a su baja reactividad no reacciona o sólo lentamente con el tejido (documento US 20030135238).
- Los isocianatos alifáticos se fluoraron para elevar la reactividad (documento US 5.173.301), pero mediante esto se produjo espontáneamente una autopolimerización del isocianato.
- 45
- El documento EP-A 0 482 467 describe la síntesis de un adhesivo quirúrgico basado en un isocianato alifático (preferiblemente HDI y un polietilenglicol (Carbowax 400). El curado se realiza con la adición del 80-100% de agua y un carboxilato metálico (octoato de potasio) como catalizador, formándose una espuma que se estabiliza con aceite de silicona.
- 50
- Lo sistemas basados en isocianatos alifáticos sólo muestran una reactividad insuficiente y, por tanto, un tiempo de curado excesivamente lento. Aunque la velocidad de reacción pudo aumentarse mediante la utilización de catalizadores metálicos como se describe en el documento EP-A 0 482 467, se produjo la formación de una espuma,

con los problemas anteriormente descritos.

La idoneidad fundamental de los ésteres de ácido aspártico para la reticulación de prepolímeros es muy conocida en el estado de la técnica en el marco de recubrimientos superficiales y se describe, por ejemplo, en los documentos EP-A 1 081 171 o DE-A 102 46 708.

5 El objetivo en el que se basa la presente invención consistió pues en preparar un pegamento de tejidos que:

- formara un fuerte enlace con el tejido
- formara una película transparente
- formara una sutura flexible
- fuera fácilmente aplicable debido a una viscosidad regulada y no pudiera penetrar en capas de tejido más profundas
- dependiendo del campo de aplicación tuviera un tiempo de curado de pocos segundos hasta 10 minutos
- no mostrara exotermia esencial en el curado
- fuera biocompatible y no mostrara, así como sus productos de degradación, toxicidad para las células y los tejidos

15 Por tejido se entiende en el marco de la presente invención asociaciones de células que están compuestas por células de la misma forma y función como tejido superficial (piel), tejido epitelial, miocardio, tejido conjuntivo o de estroma, músculos, nervios y cartílago. A éstos también pertenecen, entre otros, todos los órganos constituidos por asociaciones de células como hígado, riñón, pulmón, corazón, etc.

20 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que este objetivo pudo alcanzarse mediante una combinación de prepolímeros con funcionalidad isocianato basados en isocianatos alifáticos con ésteres de ácido aspártico aminofuncionales.

Por tanto, es objeto de la presente invención el uso de sistemas de adhesivos que comprenden

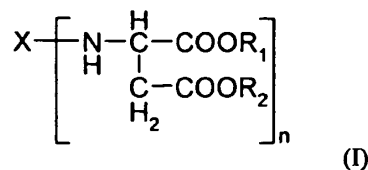
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

25 A2) polioles con pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6

y

B) ésteres de ácido aspártico aminofuncionales de fórmula general (I)



en la que

30 X es un resto orgánico n-valente que se obtiene mediante eliminación de los grupos amino primarios de una amina n-valente,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y

n es un número entero de al menos 2

y/o

35 C) productos de reacción aminofuncionales de prepolímeros con funcionalidad isocianato con ésteres de ácido aspártico según el componente B)

para la preparación de un agente para cerrar o unir tejido de células.

Los sistemas según la invención pueden ser de dos o varios componentes. Se prefieren los de dos componentes, comprendiendo preferiblemente un componente el componente A) y el segundo componente los constituyentes B) y/o C).

- 5 Para la definición de hidrógeno activo de Zerewitinoff se remite a Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart. Por grupos con hidrógeno activo de Zerewitinoff se entiende preferiblemente OH, NH o SH.

Los prepolímeros con funcionalidad isocianato utilizados en A) pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos con polioles hidroxifuncionales, dado el caso con adición de catalizadores, así como coadyuvantes y aditivos.

- 10 En A1) pueden utilizarse como isocianatos, por ejemplo, di o triisocianatos alifáticos o cicloalifáticos monoméricos como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametildiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de contenido de isómero discrecional, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octanodiisocianato (nonanotriisocianato), así como alquil-2,6-diisocianatohexanoatos (diisocianato de lisina) con grupos alquilo C₁-C₈.

- 15 Además de los isocianatos monoméricos previamente mencionados también pueden utilizarse sus productos de reacción de mayor peso molecular con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminooxadiazindiona u oxadiazintriona, así como sus mezclas.

En A1) se utilizan preferiblemente isocianatos del tipo previamente mencionado con grupos isocianato unidos exclusivamente alifática o cicloalifáticamente o sus mezclas.

- 20 Los isocianatos o mezclas de isocianatos utilizados en A1) tienen preferiblemente una funcionalidad NCO media de 2 a 4, con especial preferencia 2 a 2,6 y de manera muy especialmente preferida 2 a 2,4.

En una forma de realización especialmente preferida en A1) se utiliza hexametildiisocianato.

- 25 Para la síntesis del prepolímero en A2) pueden utilizarse en principio todos los compuestos polihidroxílicos en sí conocidos para el experto con 2 o más funciones OH por molécula. Éstos pueden ser, por ejemplo, poliésteres, polirolacrilatos, poliuretanos, polirolcarbonatos, poliroléteres, poliéster-polirolacrilatos, poliuretano-polirolacrilatos, poliuretano-polirolésteres, poliuretano-poliroléteres, poliuretano-polirolcarbonatos, poliéster-polirolcarbonatos o sus mezclas discretionales entre sí.

Los polioles utilizados en A2) tienen preferiblemente una funcionalidad OH promedio de 3 a 4

Los polioles utilizados en A2) tienen además preferiblemente un peso molecular promedio en número de 400 a 20000 g/mol, con especial preferencia 2000 a 10000 g/mol, y de manera muy especialmente preferida 4000 a 8500.

- 30 Los poliroléteres son preferiblemente poli(óxidos de alquileo)-poliéteres basados en óxido de etileno y dado el caso óxido de propileno.

Estos poliroléteres se basan preferiblemente en moléculas iniciadoras difuncionales o de funcionalidad superior como alcoholes o aminas difuncionales o de funcionalidad superior.

- 35 Ejemplos de tales iniciadores son agua (considerada como un diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoniaco o etilendiamina.

Los poli(óxidos de alquileo)-poliéteres preferidos se corresponden con los del tipo previamente mencionado y presentan un contenido de unidades basadas en óxido de etileno del 50 al 100%, preferiblemente del 60 al 90% referido a las cantidades contenidas totales de unidades de óxidos de alquileo.

- 40 Son polirolésteres preferidos los policondensados en sí conocidos a partir de di, así como dado el caso tri y tetraoles, y ácidos dicarboxílicos, así como dado el caso tri y tetracarboxílicos, o ácidos hidroxicarboxílicos o lactonas. En lugar de los ácidos policarboxílicos libres también pueden usarse los anhídridos de ácido policarboxílico correspondientes o ésteres de ácido policarboxílico correspondientes de alcoholes inferiores para la preparación de los poliésteres.

- 45 Ejemplos de dioles adecuados son etilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polialquilenglicoles como polietilenglicol, además de 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, (1,3-)butanodiol, (1,4-)butanodiol, (1,6-)hexanodiol e isómeros, neopentilglicol o éster neopentilglicólico de ácido hidroxipiválico, prefiriéndose (1,6-)hexanodiol e isómeros, (1,4-)butanodiol, neopentilglicol y éster neopentilglicólico de ácido hidroxipiválico. Además, también pueden utilizarse polioles como trimetilolpropano, glicerina, eritritol, pentaeritritol, trimetilolbenceno o isocianurato de trishidroxietilo.

5 Como ácidos dicarboxílicos pueden utilizarse ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido tetrahidroftálico, ácido hexahidroftálico, ácido ciclohexanodicarboxílico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido glutárico, ácido tetracloroftálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido itacónico, ácido malónico, ácido subérico, ácido 2-metilsuccínico, ácido 3,3-dietilglutárico y/o ácido 2,2-dimetilsuccínico. Como fuentes de ácido también pueden usarse los anhídridos correspondientes.

Siempre y cuando la funcionalidad promedio del poliol que va a esterificarse sea > 2 , adicionalmente también pueden usarse conjuntamente ácidos monocarboxílicos como ácido benzoico y ácido hexanocarboxílico.

Los ácidos preferidos son ácidos alifáticos o aromáticos del tipo previamente mencionado. Se prefieren especialmente ácido adípico, ácido isoftálico y ácido ftálico.

10 Los ácidos hidroxicarboxílicos que pueden usarse conjuntamente como participantes de reacción en la preparación de un poliéster con grupos hidroxilo en posición terminal son, por ejemplo, ácido hidroxicaproico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxidecanoico, ácido hidroxisteárico y similares. Las lactonas adecuadas son caprolactona, butirrolactona y homólogos. Se prefiere caprolactona.

15 También pueden utilizarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferiblemente polidiolcarbonatos, con pesos moleculares promedio en número M_n de 400 a 8000 g/mol, preferiblemente de 600 a 3000 g/mol. Éstos pueden obtenerse mediante reacción de derivados de ácido carbónico, como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno, con polioles, preferiblemente dioles.

20 Ejemplos de dioles de este tipo son etilenglicol, 1,2- y 1,3-propanodiol, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentilglicol, 1,4-bishidroximetilciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A y dioles modificados con lactonas del tipo previamente mencionado.

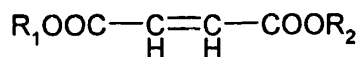
Para la síntesis del prepolímero se utilizan preferiblemente poliésteres del tipo previamente mencionado.

25 Para la preparación del prepolímero, los compuestos del componente A1) se hacen reaccionar con los del componente A2) en una relación de NCO/OH de preferiblemente 4:1 a 12:1, con especial preferencia 8:1, y a continuación se separa la proporción de compuestos del componente A1) sin reaccionar mediante procedimientos adecuados. Para esto se usa normalmente la destilación de película, obteniéndose productos pobres en monómeros residuales con contenidos de monómeros residuales inferiores al 1% en peso, preferiblemente inferiores al 0,5% en peso, de manera muy especialmente preferida inferiores al 0,1% en peso.

30 Dado el caso, durante la preparación pueden añadirse estabilizadores como cloruro de benzoílo, cloruro de isoftaloílo, fosfato de dibutilo, ácido 3-cloropropiónico o tosilato de metilo.

La temperatura de reacción asciende a este respecto a 20 a 120°C, preferiblemente a 60 a 100°C.

La preparación del éster de ácido poliaspártico aminofuncional B) se realiza de manera conocida mediante reacción de las aminas $X(NH_2)_n$ primarias al menos difuncionales correspondientes con ésteres de ácido maleico o fumárico de fórmula general



35 Los ésteres de ácido maleico o fumárico preferidos son éster dimetílico de ácido maleico, éster dietílico de ácido maleico, éster dibutílico de ácido maleico y los ésteres de ácido fumárico correspondientes.

40 Las aminas $X(NH_2)_n$ primarias al menos difuncionales preferidas son etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 2,5-diamino-2,5-dimetilhexano, 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano, 1,11-diaminoundecano, 1,12-diaminododecano, 1-amino-3,3,5-trimetil-5-aminometil-ciclohexano, 2,4- y/o 2,6-hexahidrotoluidendiamina, 2,4'- y/o 4,4'-diamino-diciclohexilmetano, 3,3'-dimetil-4,4'-diamino-diciclohexil-metano, 2,4,4'-triamino-5-metil-diciclohexilmetano y poliéteraminas con grupos amino primarios alifáticamente unidos con un peso molecular promedio en número M_n de 148 a 6000 g/mol.

45 Las aminas primarias al menos difuncionales especialmente preferidas son 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano, 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano.

Preferiblemente, R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, restos alquilo C_1 a C_{10} , con especial preferencia restos

metilo o etilo.

En una forma de realización preferida de la invención, $R_1 = R_2 =$ etilo, basándose X en o adicionalmente a 2-metil-1,5-diaminopentano como amina n-valente.

5 Preferiblemente, n en la fórmula (I) para la descripción de la amina n-valente es un número entero de 2 a 6, con especial preferencia 2 a 4.

10 La preparación del éster de ácido aspártico aminofuncional B) a partir de los materiales de partida mencionados se realiza según el documento DE 69 311 633 preferiblemente dentro del intervalo de temperatura de 0 a 100°C, utilizándose los materiales de partida en relaciones cuantitativas tales que por cada grupo amino primario se suprima al menos un doble enlace, preferiblemente exactamente un doble enlace olefínico, pudiendo separarse a continuación de la reacción mediante destilación los materiales de partida dado el caso utilizados en exceso. La reacción puede realizarse en sustancia o en presencia de disolventes adecuados como metanol, etanol, propanol o dioxano o mezclas de disolventes de este tipo.

15 Para reducir el peso equivalente de grupos amino, en lugar de o adicionalmente a los ésteres de ácido aspártico utilizados en B) también es posible preparar los productos de reacción aminofuncionales de prepolímeros con funcionalidad isocianato con los ésteres de ácido aspártico en una reacción previa separada de los dos componentes y luego utilizarlos como componente de endurecedor aminofuncional C) de mayor peso molecular.

A este respecto se utilizan preferiblemente relaciones de grupos reactivos con isocianato con respecto a grupos isocianato de 50 con respecto a 1 a 1,5 con respecto a 1, con especial preferencia 15 con respecto a 1 a 4 con respecto a 1.

20 El prepolímero con funcionalidad isocianato que va a utilizarse para esto puede corresponderse a este respecto con aquél del componente A) o bien también sintetizarse de forma diferente a partir de los componentes como se enumeran como posibles constituyentes de los prepolímeros con funcionalidad isocianato en el marco de esta solicitud.

25 La ventaja de esta modificación mediante la extensión previa del componente B) es que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente de endurecedor amínico pueden modificarse dentro de límites claros. De esta manera, para la aplicación pueden utilizarse sistemas de dosificación de 2 cámaras comercialmente disponibles para obtener un sistema adhesivo que con las relaciones de volúmenes de cámara existentes se ajusten a la relación deseada de grupos amino con respecto a grupos NCO.

30 Los sistemas adhesivos según la invención se obtienen mediante la mezcla del prepolímero con los ésteres de ácido aspártico aminofuncionales de los componentes B) y/o C). La relación de grupos amino con respecto a grupos NCO libres asciende preferiblemente a 1:1,5 a 1:1, con especial preferencia a 1:1.

Los sistemas adhesivos según la invención poseen inmediatamente después del mezclado de los componentes individuales entre sí una viscosidad de cizallamiento a 23°C de preferiblemente 1000 a 10000 mPas, con especial preferencia 2000 a 8000 mPas, y de manera muy especialmente preferida 2500 a 5000 mPas.

35 La velocidad a 23°C hasta que se alcanza una reticulación y curado completo del adhesivo asciende normalmente a 30 s a 10 min, preferiblemente a 1 min a 8 min, con especial preferencia a 1 min a 5 min.

Otro objeto de la invención son las películas adhesivas que pueden obtenerse a partir de los sistemas de adhesivos según la invención, así como las piezas laminadas fabricadas a partir ellas.

40 En una forma de realización preferida, los sistemas de adhesivos según la invención se usan como pegamento de tejidos para el cierre de heridas en tejidos de células humanos o animales de manera que pueda prescindirse en gran medida de una unión con grapas o suturas para el cierre.

El pegamento de tejidos según la invención puede aplicarse tanto *in vivo* como también *in vitro*, prefiriéndose la aplicación *in vivo*, por ejemplo, para el tratamiento de heridas después de accidentes u operaciones.

Ejemplos:

Siempre y cuando no se especifique de otra forma, todos los datos en porcentaje se refieren al peso.

45 Como sustituto de tejido se usó carne de vacuno. Se pintaron respectivamente dos trozos de carne ($l = 4$ cm, $h = 0,3$ cm, $a = 1$ cm) en los extremos con 1 cm de ancho de pegamento y se pegaron solapándose. La estabilidad de la capa adhesiva se comprobó respectivamente mediante tracción.

Desmophen® DE 550 U: propilenglicol iniciado con trimetilolpropano

DE 1470 EV: N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxiopropil)etilendiamina

Ejemplo 1 (Prepolímero A-1)

5 Se dispusieron 465 g de HDI y 2,35 g de cloruro de benzoílo en un matraz de 4 bocas de 1 l. En el transcurso de 2 h se añadieron a 80°C 931,8 g de un poliéter con un contenido de óxido de etileno del 63% y un contenido de óxido de propileno del 37% (referido respectivamente al contenido de óxido de alquileo total) iniciado con TMP (trifuncional) y se agitó 1 h. A continuación, el HDI en exceso se separó por destilación mediante destilación de película a 130°C y 0,1 Torr (13,3 Pa). Se obtuvieron 980 g (71%) del prepolímero con un contenido de NCO del 2,53%. El contenido de monómero residual ascendió a < 0,03% de HDI.

Ejemplo 2 (Prepolímero A-2)

10 Se dispusieron 119 g de Desmodur I (IPDI) y 0,52 g de cloruro de benzoílo en un matraz de 4 bocas de 1 l. En el transcurso de 2 h se añadieron a 80°C 180,3 g de un poliéter con un contenido de óxido de etileno del 63% y un contenido de óxido de propileno del 37% (referido respectivamente al contenido de óxido de alquileo total) iniciado con glicerina (trifuncional) y se agitó 1 h. A continuación, el IPDI en exceso se separó por destilación mediante destilación de película a 130°C y 0,1 Torr (13,3 Pa). Se obtuvieron 130 g (81%) del prepolímero con un contenido de NCO del 2,56%. El contenido de monómero residual ascendió a < 0,03% de HDI.

Ejemplo 3 (Aspartato B)

20 A 2 moles de maleato de dietilo bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron lentamente gota a gota 1 mol de 2-metil-1,5-diaminopentano de manera que la temperatura de reacción no superara los 60°C. A continuación se calentó a 60°C hasta que ya no pudo detectarse más maleato de dietilo en la mezcla de reacción.

Ejemplo 3a (Componente de aspartato extendido previamente parcialmente con prepolímero con funcionalidad isocianato)

25 Se dispusieron 1000 g de HDI (hexametilendiisocianato), 1 g de cloruro de benzoílo y 1 g de éster metílico de ácido *para*-toluenosulfónico en un matraz de 4 bocas de 1 l con agitación. En el transcurso de 3 horas se añadieron a 80°C 1000 g de un polipropilenglicol-poliéter difuncional con un peso molecular medio de 2000 g/mol y se agitó 1 h. A continuación, el HDI en exceso se separó por destilación mediante destilación de película a 130°C y 0,1 Torr (13,3 Pa). El prepolímero obtenido tenía un contenido de NCO del 3,7%.

30 200 g del prepolímero se dosificaron con agitación a temperatura ambiente a 291 g del aspartato B) de 2-metil-1,5-diaminopentano a un matraz de cuatro bocas de 1 l. Se agitó dos horas hasta que por espectroscopía IR ya no se detectaron más grupos isocianato. El producto obtenido tenía una viscosidad de 3740 mPas y un peso equivalente de NH de 460 g/eq.

Ejemplo 3b (Componente de aspartato extendido previamente parcialmente con prepolímero con funcionalidad isocianato)

35 Se dispusieron 1000 g de HDI (hexametilendiisocianato), 1 g de cloruro de benzoílo y 1 g de éster metílico de ácido *para*-toluenosulfónico en un matraz de 4 bocas de 1 l con agitación. En el transcurso de 3 horas se añadieron a 80°C 1000 g de un polipropilenglicol-poliéter difuncional con un peso molecular medio de 8000 g/mol y se agitó 1 h. A continuación, el HDI en exceso se separó por destilación mediante destilación de película a 130°C y 0,1 Torr (13,3 Pa). El prepolímero obtenido tenía un contenido de NCO del 1,66%.

40 200 g del prepolímero se dosificaron con agitación a temperatura ambiente a 244 g del aspartato B) de 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano a un matraz de cuatro bocas de 1 l. Se agitó dos horas hasta que por espectroscopía IR ya no se detectaron más grupos isocianato. El producto obtenido tenía una viscosidad de 3940 mPas y un peso equivalente de NH de 460 g/eq.

Ejemplo 3c (Componente de aspartato extendido previamente parcialmente con el prepolímero A-1 con funcionalidad isocianato)

45 200 g del prepolímero de A-1 se dosificaron con agitación a temperatura ambiente a 200 g del aspartato B) de 2-metil-1,5-diaminopentano a un matraz de cuatro bocas de 1 l. Se agitó dos horas hasta que por espectroscopía IR ya no se detectaron más grupos isocianato. El producto obtenido tenía una viscosidad de 11700 mPas y un peso equivalente de NH de 543 g/eq.

Ejemplo 4 Pegamento de tejidos

Se agitaron bien 10 g del prepolímero A-1 con cantidades equivalentes del éster de ácido aspártico aminofuncional (Aspartato B) en un vaso de precipitados. La mezcla de reacción se aplicó finamente inmediatamente después sobre el tejido que iba a pegarse.

Amina utilizada referida al Aspartato B	Tiempo de procesamiento	Tiempo de curado (pegado sobre carne)
2-Metil-1,5-diaminopentano	5 min	1 min
2,4,4-Trimetil-1,6-diaminohexano	10 min	1 min
4,7,10-Trioxa-1,13-tridecanodiamina	6 min	1-5 min
3,3'-Diamino-N-metildipropilamina	15 s	Tiempo de procesamiento excesivamente rápido para la aplicación
1,4-Bis-(3-aminopropiloxi)-butano	6 min	1-5 min
1,3-Diamino-2,2-dimetilpropano	> 1 h	/
1,3-Bis-(aminometil)-ciclohexano	8 min	1-5 min
1,7-Diaminoheptano	4 min	1-5 min
1,3-Diaminopropano	3 min	1-5 min
Isoforondiamina (IPDA)	> 1 h	/
3a	6 min	1-5 min
3b	6 min	1-5 min
3c	7 min	1,5 min

5 **Ejemplo 5 Pegamento de tejidos**

Se agitaron bien 10 g del prepolímero A-2 con cantidades equivalentes del éster de ácido aspártico aminofuncional (Aspartato B) en un vaso de precipitados. La mezcla de reacción se aplicó finamente inmediatamente después sobre el tejido que iba a pegarse. Tuvo lugar el curado para dar una película transparente con un fuerte pegado asociado al mismo.

10 **Ejemplos de referencia:**

1. En la aplicación del prepolímero A sobre el tejido no tuvo lugar el curado y, por tanto, el pegado.
2. Una mezcla de 10 g del Prepolímero A con 1% (0,1 g) de octoato de sodio y distintas cantidades (10 al 200%) de agua condujo en la aplicación sobre carne según el documento EP 0482467 a la formación de espuma sobre el tejido. No se observó adhesión.
3. Una mezcla de 10 g del Prepolímero A con cantidades equivalentes de trietanolamina o DE 1470 EV como se usa frecuentemente para el curado tampoco condujo en la aplicación sobre carne a ningún pegado.
4. Una mezcla de 10 g del Prepolímero A con cantidades equivalentes de Desmophen DE 550 U como polioli normalmente usado para la reticulación condujo concretamente ocasionalmente a un curado sobre el tejido, pero no a un pegado.
5. El prepolímero A se preparó como se describe en el Ejemplo 1 con IPDI en lugar de HDI. El prepolímero obtenido se mezcló según el documento US 20030 135 238 con cantidades de agua del 10% - 200% referido al prepolímero y se aplicó sobre el tejido. No se observó pegado.
6. El prepolímero A se preparó como se describe en el Ejemplo 1 con TDI en lugar de HDI. El prepolímero obtenido se mezcló según los documentos US 20030135238 y US 20050129733 con diferentes cantidades de agua y se aplicó sobre carne. Tuvo lugar un fuerte pegado con formación de espuma.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de sistemas de adhesivos que comprenden

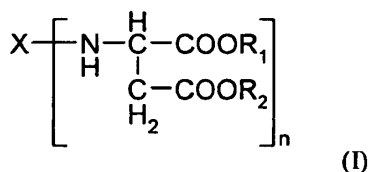
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

5 A2) polioles con pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6

así como

B) ésteres de ácido aspártico aminofuncionales de fórmula general (I)



10 en la que

X es un resto orgánico n-valente que se obtiene mediante eliminación de los grupos amino primarios de una amina n-valente,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y

n es un número entero de al menos 2

15 y/o

C) productos de reacción aminofuncionales de prepolímeros con funcionalidad isocianato con ésteres de ácido aspártico según el componente B)

para la preparación de un agente para cerrar o unir tejido de células.

20 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque los isocianatos utilizados en A1) presentan grupos isocianato unidos exclusivamente alifática o cicloalifáticamente.

3.- Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los isocianatos utilizados en A1) presentan una funcionalidad NCO media de 2 a 2,4.

4.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los polioles utilizados en A2) presentan pesos moleculares promedio en número de 4000 a 8500 g/mol.

25 5.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los polioles utilizados en A2) presentan funcionalidades OH promedio de 3 a 4

6.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en A2) se utilizan poli(óxidos de alquileo)-poliéteres.

30 7.- Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque los poli(óxidos de alquileo)-poliéteres utilizados en A2) presentan un contenido de unidades basadas en óxido de etileno del 60 al 90% en peso referido a las cantidades contenidas totales de unidades de óxidos de alquileo.

8.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se utilizan los ésteres de ácido aspártico de fórmula (I) de B), en la que

35 X se deriva de 4-diaminobutano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 2,2,4- o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano como aminas n-valentes

R₁, R₂ son, independientemente entre sí, un resto alquilo C₁ a C₁₀ y

n = 2.

9.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque para el curado amínico de los prepolímeros utilizados en A) en lugar de los ésteres de ácido aspártico del componente B) se utilizan exclusivamente los productos de reacción según C).

- 5 10.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la productos de reacción del componente C) pueden obtenerse mediante reacción de los prepolímeros con los ésteres de ácido aspártico en una relación de grupos reactivos con isocianato con respecto a grupos isocianato de 15 con respecto a 1 a 4 con respecto a 1.