

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 020**

51 Int. Cl.:

C08G 18/10 (2006.01)

C09J 175/02 (2006.01)

C09J 175/04 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2009 E 09703443 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2245078**

54 Título: **Adhesivos médicos para cirugía**

30 Prioridad:

24.01.2008 EP 08001290

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

18.02.2013

73 Titular/es:

**BAYER MATERIALSCIENCE AG (100.0%)
51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE;
KÖHLER, BURKHARD y
DÖRR, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 020 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 adhesivos novedosos, de curado rápido a base de prepolímeros de poliisocianato hidrófilos para su uso en cirugía.

- 5 En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por sustituir suturas quirúrgicas por el uso de adhesivos adecuados o por respaldarlas. Especialmente en el campo de la cirugía plástica, en la que se da importancia a las cicatrices finas, lo más invisibles posible, se usan adhesivos cada vez más.

10 Los adhesivos de tejidos deben tener una serie de propiedades para que se acepten en las cirugías como sustituto de la sutura. A éstas pertenecen una procesabilidad fácil y una viscosidad inicial, de modo que el adhesivo no pueda introducirse o discurrir en capas de tejido más profundas. En la cirugía clásica se requiere un curado rápido, mientras que en la cirugía plástica debería ser posible una corrección de la sutura de adhesivo y con ello la velocidad de curado no debe ser demasiado rápida (aproximadamente de 1-5 min). La capa de adhesivo debería ser una película flexible, transparente que no se degradara en un espacio de tiempo inferior a tres semanas. El adhesivo ha de ser biocompatible y no debe tener histotoxicidad ni trombogenicidad ni un potencial alérgico.

- 15 En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo de tejidos. A éstos pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) e Histoacryl Blume® (cianoacrilato de butilo). Sin embargo, el rápido tiempo de curado, así como la fragilidad del sitio de adhesión, limitan el uso. Debido a la mala biodegradabilidad, los cianoacrilatos sólo son adecuados para suturas quirúrgicas externas.

20 Como alternativa a los cianoacrilatos están disponibles adhesivos biológicos tales como sustancias a base de péptidos (BioGlue®) o adhesivos de fibrina (Tissucol). Además de los altos costes, los adhesivos de fibrina se caracterizan por una fuerza adhesiva débil relativa y una rápida degradación, de modo que éste sólo puede aplicarse en incisiones más pequeñas sobre piel no tensada.

25 Todos los adhesivos que contienen isocianato se basan en un diisocianato aromático y un poliol hidrófilo, usándose preferentemente los isocianatos TDI y MDI (documentos US 20030135238, US 20050129733). Ambos pueden llevar sustituyentes aceptores de electrones para elevar la reactividad (WO-A 03/9323).

Las dificultades hasta la fecha eran la baja resistencia mecánica (documento US 5.156.613), la velocidad de curado demasiado lenta (documento US 4.806.614), la biodegradabilidad demasiado rápida (documento US 6.123.667), así como el hinchamiento incontrolado (documento US 6.265.016).

30 Según la patente 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 a base de TDI e IPDI (documento US 20030135238) con alto contenido en óxido de etileno que reaccionan con agua o con fluidos de los tejidos para formar un hidrogel. El curado suficientemente rápido sólo se consiguió hasta la fecha usando isocianatos aromáticos que, sin embargo, reaccionan con formación de espuma. Debido a ello se llega a una introducción del adhesivo en la herida y con ello a la presión de separación de los bordes de la herida, lo que conlleva a 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 llega además a una reacción de los restos isocianato con el tejido, produciéndose frecuentemente una desnaturalización reconocible por la coloración blanca del tejido.

40 Como sustituto de los isocianatos aromáticos se sometió a estudio el lisindiisocianato, que sin embargo 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), sin embargo mediante esto se llegó espontáneamente a una autopolimerización del isocianato.

45 El documento EP-A 0 482 467 describe la síntesis de un adhesivo quirúrgico a base de un isocianato alifático (preferentemente 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 Ciertos sistemas a base de isocianatos alifáticos sólo muestran una reactividad insuficiente y con ello un tiempo de curado demasiado lento. Si bien pudo elevarse la velocidad de reacción mediante el uso de catalizadores metálicos, tal como se describe en el documento EP-A 0 482 467, sin embargo se llegó a la formación de una espuma, con los problemas descritos anteriormente.

Una idoneidad fundamental de los ésteres de ácido aspártico para la reticulación de prepolímeros se conoce por completo en el estado de la técnica en el contexto de revestimientos de superficie y se describe, por ejemplo, en los documentos EP-A 1 081 171 o DE-A 102 46 708.

La solicitud de patente europea no publicada previamente n.º 07021764.1 describe ya adhesivos para heridas a base de una combinación de prepolímeros de poliisocianato hidrófilos y aspartatos como endurecedor. Sin embargo, estos sistemas pueden dosificarse y aplicarse en parte difícilmente, dado que es necesario sólo poco aspartato con respecto al prepolímero que va a curarse. Esto puede mejorarse mediante un alargamiento previo del aspartato con prepolímero de NCO.

Sin embargo se ha encontrado ahora que este problema puede alcanzarse o respaldarse mediante cargas especiales en lugar de o adicionalmente al uso del aspartato alargado previamente.

Por tanto son objeto de la presente invención sistemas de adhesivo que comprenden

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

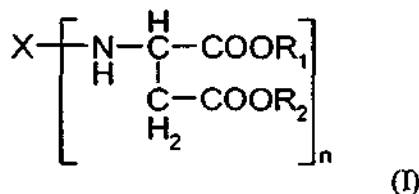
A1) isocianatos alifáticos y

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

y

B) un componente endurecedor que comprende

B1) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)



en la que

X es un resto orgánico n-valente que se obtiene mediante la separación 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

B2) cargas orgánicas que presentan una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23°C en el intervalo de 10 mPas a 6000 mPas

y

C) eventualmente productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato según la definición del componente A) con ésteres de ácido aspártico según el componente B1) y/o cargas orgánicas según el componente B2).

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 preferentemente OH, NH o SH.

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

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

En A1) pueden usarse como isocianatos, por ejemplo, di o triisocianatos alifáticos o cicloalifáticos monoméricos tales 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 cualquier contenido de isómero, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato (nonantriisocianato), así como 2,6-diisocianatohexanoatos de alquilo (lisindiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

Además de los isocianatos monoméricos mencionados anteriormente también pueden usarse sus productos secuenciales de mayor peso molecular con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminooxadiazindiona u oxadiazintriona, así como sus mezclas.

5 En A1) se usan preferentemente isocianatos del tipo mencionado anteriormente con grupos isocianato exclusivamente unidos alifática o cicloalifáticamente o sus mezclas.

Los isocianatos o mezclas de isocianatos usados en A1) tienen preferentemente una funcionalidad NCO promedio de 2 a 4, de manera especialmente preferente de 2 a 2,6 y de manera muy especialmente preferente de 2 a 2,4. En una forma de realización especialmente preferente en A1) se usa hexametilendiisocianato.

10 Para la síntesis del prepolímero en A2) pueden usarse 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, poliésterpolioles, poliacrilatopolioles, poliuretanolioles, policarbonatopolioles, poliéterpolioles, poliéster-poliacrilatopolioles, poliuretano-poliacrilatopolioles, poliuretano-poliésterpolioles, poliuretano-poliéterpolioles, poliuretano-policarbonatopolioles, poliéster-policarbonatopolioles o sus mezclas discretionales entre sí.

Los polioles usados en A2) tienen preferentemente una funcionalidad OH promedio de 3 a 4

15 Los polioles utilizados en A2) tienen además preferentemente un peso molecular promediado en número de 400 g/mol a 20000 g/mol, de manera especialmente preferente de 2000 g/mol a 10000 g/mol y de manera muy especialmente preferente de 4000 a 8500.

Los poliéterpolioles son preferentemente poliéteres de poli(óxido de alquileo) a base de óxido de etileno y eventualmente óxido de propileno.

20 Estos poliéterpolioles se basan preferentemente en moléculas iniciadoras difuncionales o de funcionalidad superior tales como alcoholes o aminas difuncionales o de funcionalidad superior.

Son ejemplos de tales iniciadores agua (considerada como un diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerol, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoníaco o etilendiamina.

25 Los poliéteres de poli(óxido de alquileo) preferidos se corresponden con los del tipo y modo mencionado anteriormente y presentan un contenido en unidades a base de óxido de etileno del 50% al 100% en mol, preferentemente del 60% al 90% en mol, con respecto a las cantidades contenidas totales de unidades de óxido de alquileo.

30 Son poliésterpolioles preferidos los policondensados en sí conocidos de di, así como eventualmente tri y tetraoles, y ácidos dicarboxílicos, así como eventualmente 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.

35 Son ejemplos de dioles adecuados etilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, adicionalmente 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, butanodiol(1,3), butanodiol(1,4), hexanodiol(1,6) e isómeros, neopentilglicol o éster neopentilglicólico de ácido hidroxipiválico, prefiriéndose hexanodiol(1,6) e isómeros, butanodiol(1,4), neopentilglicol y éster neopentilglicólico de ácido hidroxipiválico. Además, también pueden usarse polioles tales como trimetilolpropano, glicerol, eritritol, pentaeritritol, trimetilolbenceno o isocianurato de trishidroxietilo.

40 Como ácidos dicarboxílicos pueden usarse ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido tetrahidroftálico, ácido hexahidroftálico, ácido ciclohexandicarboxílico, 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.

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

Son ácidos preferidos ácidos alifáticos o aromáticos del tipo mencionado anteriormente. Se prefieren especialmente ácido adípico, ácido isoftálico y ácido ftálico.

50 Ácidos hidroxicarboxílicos que pueden usarse conjuntamente como participantes de reacción en la preparación de un poliésterpoliol con grupos hidroxilo terminales son, por ejemplo, ácido hidroxicaproico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxidecanoico, ácido hidroxisteárico y similares. Son lactonas adecuadas caprolactona, butirolactona y homólogos. Se prefiere caprolactona.

Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodíoles, con pesos moleculares promediados en número M_n de 400 g/mol a 8000 g/mol, preferentemente de 600 g/mol a 3000

g/mol. Éstos pueden obtenerse mediante reacción de derivados de ácido carbónico, tales como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno, con polioles, preferentemente dioles.

Se consideran ejemplos de dioles de este tipo 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 mencionado anteriormente.

Para la síntesis del prepolímero se usan preferentemente poliéterpolioles del tipo mencionado anteriormente.

Para la preparación del prepolímero, los compuestos del componente A1) se hacen reaccionar con los del componente A2) en una proporción de NCO/OH de preferentemente 4:1 a 12:1, de manera especialmente preferente 8:1 y a continuación se separa la proporción de compuestos del componente A1) que no hayan reaccionado mediante procedimientos adecuados. Para esto se usa normalmente la destilación en capa fina, obteniéndose productos pobres en monómeros residuales con contenidos de monómeros residuales inferiores al 1% en peso, preferentemente inferiores al 0,5% en peso, de manera muy especialmente preferente inferiores al 0,1% en peso.

Eventualmente, durante la preparación pueden añadirse estabilizadores tales 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°C a 120°C, preferentemente de 60°C a 100°C.

Preferentemente en la fórmula (I):

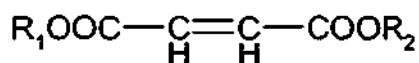
R_1, R_2 son restos orgánicos iguales o distintos eventualmente ramificados o cíclicos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff, con 1 a 20, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, de manera especialmente preferente grupos metilo o etilo,

n es un número entero de 2 a 4 y

X es un resto orgánico n -valente eventualmente ramificado o cíclico con 2 a 20, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono que se obtiene mediante la separación de los grupos amino primarios de una amina primaria n -valente.

Lógicamente pueden usarse también mezclas de varios ésteres de ácido aspártico, de modo que n en la fórmula (I) puede representar también un valor promedio no de números enteros.

La preparación de los ésteres de poli(ácido aspártico) con funcionalidad amino B1) se realiza de manera conocida mediante la reacción de las correspondientes aminas primarias al menos difuncionales $X(NH_2)_n$ con ésteres de ácido maleico o fumárico de fórmula general



Son ésteres de ácido maleico o fumárico preferidos éster dimetilico de ácido maleico, éster dietílico de ácido maleico, éster dibutilico de ácido maleico y los correspondientes ésteres de ácido fumárico.

Son aminas $X(NH_2)_n$ primarias al menos difuncionales preferidas etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,3-diaminopentano, 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-hexahidrotoluilendiamina, 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 promediado en número M_n de 148 a 6000 g/mol. Ciertas aminas primarias al menos difuncionales especialmente preferidas son 1,3-diaminopentano 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 1,13-diamino-4,7,10-trioxatridecano. Se prefiere muy especialmente 2-metil-1,5-diaminopentano.

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

La preparación de los ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino B1) a partir de los materiales de partida mencionados se realiza según el documento DE-A 69 311 633 preferentemente dentro del intervalo de temperatura de 0°C a 100°C, usándose los materiales de partida en proporciones cuantitativas tales que por cada grupo amino primario se suprime al menos un doble enlace, preferentemente de manera exacta un doble enlace olefínico, pudiéndose separar mediante destilación a continuación de la reacción los materiales de partida eventualmente usados en exceso. La reacción puede realizarse en sustancia o en presencia de disolventes adecuados tales como metanol, etanol, propanol o dioxano o mezclas de disolventes de este tipo.

Las cargas líquidas orgánicas usadas en B2) son no citotóxicas preferentemente según la medición de citotoxicidad según la norma ISO 10993.

5 Como cargas orgánicas pueden usarse entre otros polietilenglicoles tales como de PEG 200 a PEG 600, sus mono o dialquiléteres tales como dimetiléter de PEG 500, poliéterpolioles y poliésterpolioles, poliésteres tales como Ultramoll, Lanxess GmbH, DE así como glicerina y sus derivados tales como triacetina Lanxess GmbH, DE, siempre que satisfagan la viscosidad según la reivindicación.

10 Preferentemente, en el caso de cargas orgánicas del componente B2) se trata de compuestos hidroxifuncionales o aminofuncionales, preferentemente compuestos puramente hidroxifuncionales. Se prefieren especialmente polioles. Ciertos polioles preferidos son poliéterpolioles y/o poliésterpolioles, de manera especialmente preferente poliéterpolioles.

Las cargas orgánicas preferentes del componente B2) tienen preferentemente funcionalidades OH promedio de 1,5 a 3, de manera especialmente preferente de 1,8 a 2,2, de manera muy especialmente preferente 2,0.

Las cargas orgánicas preferentes del componente B2) tienen preferentemente unidades derivadas de óxido de etileno que se repiten.

15 La viscosidad de las cargas orgánicas del componente B2) asciende preferentemente a de 50 mPas a 4000 mPas a 23°C medida según la norma DIN 53019.

En una forma de realización preferente de la invención se usan como cargas orgánicas del componente B2) polietilenglicoles. Éstos tienen preferentemente un peso molecular promediado en número de 100 g/mol a 1000 g/mol, de manera especialmente preferente de 200 g/mol a 400 g/mol.

20 La proporción en peso de B1) con respecto a B2) asciende a de 1:0,5 a 1:20, preferentemente de 1:0,5 a 1:12.

La proporción en peso del componente B2) con respecto a la cantidad total de la mezcla de B1, B2 y A se encuentra en el intervalo de preferentemente el 1% al 60%.

25 Para reducir posteriormente el peso equivalente promedio de los compuestos usados en total para la reticulación de los prepolímeros con respecto a los grupos reactivos con NCO, es posible preparar adicionalmente a los compuestos usados en B1) y B2) también los productos de reacción aminofuncionales o hidroxifuncionales de prepolímeros con funcionalidad isocianato con ésteres de ácido aspártico y/o cargas orgánicas B2), siempre que éstas sean aminofuncionales o hidroxifuncionales, en una reacción previa separada y entonces usarlos como componente endurecedor C) de peso molecular superior.

30 Preferentemente se usan, en el alargamiento previo, proporciones de grupos reactivos con isocianato con respecto a grupos isocianato de 50 con respecto a 1 a 1,5 con respecto a 1, de manera especialmente preferente de 15 con respecto a 1 a 4 con respecto a 1.

35 El prepolímero con funcionalidad isocianato que va a usarse para esto puede corresponder a este respecto a aquél del componente A) o sin embargo también puede sintetizarse de forma diferente a partir de los componentes tal como se enumeran como posibles constituyentes de los prepolímeros con funcionalidad isocianato en el contexto de esta solicitud.

40 La ventaja de esta modificación mediante el alargamiento previo es que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente endurecedor pueden modificarse en límites claros. Debido a ello, para la aplicación pueden usarse sistemas de dosificación de 2 cámaras comercialmente disponibles para obtener un sistema de adhesivo que con las proporciones de volúmenes de cámara existentes se ajusten a la proporción deseada de grupos reactivos con NCO con respecto a grupos NCO.

Los sistemas de adhesivos de 2 componentes según la invención se obtienen mediante la mezcla del prepolímero con el componente endurecedor B) o C). La proporción de grupos NH reactivos con NCO con respecto a grupos NCO libres asciende preferentemente a 1:1,5 a 1:1, de manera especialmente preferente a 1:1.

45 Los sistemas de adhesivos de 2 componentes según la invención poseen inmediatamente después del mezclado de los componentes individuales entre sí una viscosidad de cizallamiento a 23°C de preferentemente 1000 mPas a 10000 mPas, de manera especialmente preferente de 1000 mPas a 8000 mPas, y de manera muy especialmente preferente de 1000 a 4000 mPas.

La velocidad a 23°C hasta que se alcanza una reticulación y curado completos del adhesivo asciende normalmente a de 30 s a 10 min, preferentemente de 1 min a 8 min, de manera especialmente preferente de 1 min a 5 min

50 Otro objeto de la invención son las películas adhesivas que pueden obtenerse a partir de los sistemas de adhesivo según la invención así como las piezas de material compuesto fabricadas a partir de los mismos.

En una forma de realización preferente se usan los sistemas de adhesivo según la invención como adhesivo de tejidos para el cierre de heridas en asociaciones celulares humanas o animales, de modo puede prescindirse en gran medida de unas grapas o suturas para el cierre.

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

Por tanto es también un objeto de la presente invención un procedimiento para el cierre o la unión de tejidos celulares, caracterizado porque se usan los sistemas de adhesivo según la invención.

10 Igualmente es objeto de la invención además el uso de tales sistemas de adhesivo para la fabricación de un agente para el cierre o la unión de tejidos celulares, así como los sistemas de dosificación de 2 cámaras necesarios para la aplicación que comprenden los componentes según la invención del sistema de adhesivo.

Ejemplos:

Siempre que no se indique de manera diferente, todos los datos de porcentaje se refieren al peso.

15 Para la adhesión *in vitro* se usó como tejido carne de vacuno o de cerdo. Se cubrieron respectivamente dos piezas de carne (l = 4 cm, h = 0,3 cm, a = 1 cm) en los extremos 1 cm de ancho con el adhesivo y se pegaron de manera solapante. Se sometió a prueba la estabilidad de la capa adhesiva respectivamente mediante tracción.

PEG= Polietilenglicol

Ejemplo 1, (prepolímero A-1)

20 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% (respectivamente con respecto al contenido total en óxido de alquileno) iniciado con TMP (trifuncional) y se agitó 1 h. A continuación, el HDI en exceso se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130°C y 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 (aspartato B)

25 A 2 mol 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 hasta 60°C hasta que ya no pudo detectarse más maleato de dietilo en la mezcla de reacción. El producto se purificó mediante destilación.

30 Ejemplo 2a (componente aspartato alargado previamente de manera parcial 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-toluensulfónico 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 poliéter de polipropilenglicol difuncional con un peso molecular promedio de 2000 g/mol y se agitó durante 1 h. A continuación, el HDI en exceso se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130°C y 13,3 Pa. El prepolímero obtenido tenía un contenido en NCO del 3,7%.

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

40 Ejemplos para la adhesión de tejido:

Ejemplo 3a Adhesión *in vitro* de tejido muscular

45 En la cámara que tiene capacidad para 1 ml de un sistema de pulverización de 2 componentes comercial se introdujo 1 g del aspartato alargado previamente del ejemplo 2a. La segunda cámara que tiene capacidad para 4 ml se llenó con 4 g del prepolímero A. Los componentes se presionaron apretando hacia abajo el pistón mediante una mezcladora estática dispuesta con aplicador correspondiente y se aplicaron finamente sobre el tejido. Se realizó en el intervalo de 2 min una fuerte adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse una de otra las piezas de tejido sin rotura de fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 3 minutos.

Ejemplo 3b Adhesión *in vitro* de piel

5 La mezcla del ejemplo 3a se aplicó en una superficie de 2x2 cm de tamaño en el lomo rasurado de un cerdo y se observó el comportamiento de adhesión durante el espacio de tiempo de una semana. Un curado para dar una película transparente se produjo en el intervalo de 3 min La película no mostraba tampoco tras una semana ningún descascarillado ni modificación.

Ejemplo 4a Adhesión *in vitro* de tejido muscular

10 Se mezclaron bien 0,45 g de PEG 200 (60 mPas/20°C) con 0,55 g de aspartato B y se aplicaron con 4 g del prepolímero A tal como se describió en el ejemplo 3a. Un curado con una fuerte adhesión asociada con ello se realizó en el intervalo de 2 min Mediante tracción no pudieron separarse una de otra las piezas de tejido sin rotura de fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 3 minutos.

Ejemplo 4b Adhesión *in vitro* de piel

15 La mezcla del ejemplo 4a se aplicó en una superficie de 2x2 cm de tamaño en el lomo rasurado de un cerdo y se observó el comportamiento de adhesión durante el espacio de tiempo de una semana. Un curado para dar una película transparente se produjo en el intervalo de 3 min La película no mostraba tampoco tras una semana ningún descascarillado ni modificación.

Ejemplo comparativo 5 Adhesión *in vitro* de la piel

20 Se mezclaron bien 0,55 g de aspartato B con 4 g del prepolímero A y se aplicaron en una superficie de 2x2 cm de tamaño en el lomo rasurado de un cerdo. El comportamiento de adhesión se observó durante el espacio de tiempo de una semana. Un curado para dar una película transparente se produjo en el intervalo de 3 min La película mostró tras 4 días un ligero descascarillado en los bordes. En la correspondiente adhesión *in vitro* de tejido se produjo un curado con adhesión fuerte en el intervalo de 2 min Mediante tracción no pudieron separarse una de otra las piezas de tejido sin rotura de fibras.

Ejemplo 6 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

25 Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 6 g de PEG 200 (60 mPas/20°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados. La mezcla de reacción se aplicó finamente inmediatamente después en el tejido que iba a pegarse. Un curado con una fuerte adhesión asociada con ello se produjo en el intervalo de 2 min Mediante tracción no pudieron separarse una de otra las piezas de tejido sin rotura de fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 3 minutos.

Ejemplo 7 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

35 Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 12 g de PEG 200 (60 mPas/20°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una adhesión mediana. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra de manera intacta.

Ejemplo 8 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 18 g de PEG 200 (60 mPas/20°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min únicamente una adhesión débil entre las dos piezas de tejido.

Ejemplo 9 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

40 Se mezclaron bien 0,45 g de PEG 400 (120 mPas/20°C) con 0,55 g de aspartato B y se aplicaron con 4 g del prepolímero A tal como se describió en el ejemplo 3a. Se produjo tras 2 min una buena adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse una de otra las piezas de tejido sin rotura de fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 10 minutos.

Ejemplo 10 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

45 Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 3,45 g de PEG 400 (120 mPas/20°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados, y se aplicaron finamente sobre el tejido que va a pegarse. Se produjo tras 2 min una adhesión mediana. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra de manera intacta. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 10 minutos.

Ejemplo 11 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

Se mezclaron bien 0,45 g de PEG 600 (180 mPas/25°C) con 0,55 g de aspartato B y se aplicaron con 4 g del prepolímero A tal como se describió en el ejemplo 3a. Se produjo tras 2 min una buena adhesión. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra con ligero daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 10 minutos.

Ejemplo 12 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 3,45 g de PEG 600 (180 mPas/25°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una adhesión mediana. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 10 minutos.

Ejemplo 13 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 6 g de PEG 600 (180 mPas/25°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 3 min una ligera adhesión. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 10 minutos.

Ejemplo 14 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,55 g de aspartato B y 3,45 g de un poliéter de peso molecular 218 con una proporción de óxido de propileno del 65% y de funcionalidad 2 (80 mPas/20°C) en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una buena adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido o sobre la piel se produjo en un espacio de tiempo de 3 minutos un curado completo con formación de una película transparente.

Ejemplos comparativos para la adhesión *in vitro* de tejido muscular:**Ejemplo 15**

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,55 g de aspartato B y 3,45 g de un poliésterpoliol con una proporción de óxido de etileno del 52% y una proporción de óxido de propileno del 35% y de funcionalidad 3 (3460 mPas/ 25°C) en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 3 min una adhesión mediana, tras 6 min una buena adhesión. Mediante tracción pudieron separarse las piezas de tejido una de otra con ligero daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido o sobre la piel no se produjo en un espacio de tiempo de 10 minutos ningún curado completo.

Ejemplo 16

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,55 g de aspartato B y 3,45 g de un poliéter de peso molecular 3005 con una proporción de óxido de etileno del 55% y una proporción de óxido de propileno del 45% y de funcionalidad 3 (550 mPas/25°C) en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que va a pegarse. Se realiza tras 3 min una fuerte adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. Con la aplicación sobre la superficie del tejido o sobre la piel no se realizó en un espacio de tiempo de 10 minutos ningún curado completo.

Ejemplo 17

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,55 g de aspartato B y 3,45 g de un poliéter de peso molecular 673 con una proporción de óxido de propileno del 3,6%, una proporción de óxido de etileno del 96,4% y de funcionalidad 3 (700 mPas/25°C) en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una buena adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido o sobre la piel no se produjo en un espacio de tiempo de 5 minutos ningún curado completo.

Ejemplo 18

Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,55 g de aspartato B y 3,45 g de un poliéter de peso molecular 4549 con una proporción de óxido de propileno del 27,3%, una proporción de óxido de etileno del 72,7% y de funcionalidad 3 (1070 mPas/25°C) en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una adhesión mediana. Mediante tracción no pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido o sobre la piel no se produjo en un espacio de tiempo de 10 minutos ningún curado completo.

Ejemplo 19 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

5 Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 0,45 g de dimetiléter de PEG 500 (19 mPas/25°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 2 min una fuerte adhesión. Mediante tracción no pudieron separarse las piezas de tejido una de otra sin daño de las fibras. En la aplicación sobre la superficie del tejido se produjo un curado completo con formación de una película transparente en el intervalo de 5 minutos.

Ejemplo 20 Adhesión *in vitro* de tejido muscular

10 Se mezclaron bien agitando 4 g del prepolímero A con una mezcla de 3,45 g de dimetiléter de PEG 500 (19 mPas/25°C) y 0,55 g de aspartato B en un vaso de precipitados y se aplicaron finamente sobre el tejido que iba a pegarse. Se produjo tras 5 min sólo una adhesión débil. En la aplicación sobre la superficie del tejido no se produjo ningún curado en el intervalo de 10 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Sistemas de adhesivo que comprenden

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

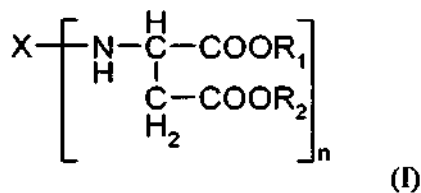
A1) isocianatos alifáticos y

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

y

B) un componente endurecedor que comprende

B1) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)



10

en la que

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

15 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

B2) cargas orgánicas con una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23°C en el intervalo de 10 mPas a 6000 mPas

20

y

C) eventualmente productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato según la definición del componente A) con ésteres de ácido aspártico según el componente B1) y/o cargas orgánicas según el componente B2).

25

2. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 1, **caracterizados porque** los polioles usados en A2) presentan pesos moleculares promediados en número de 4000 g/mol a 8500 g/mol.

3. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados porque** en A2) se usan poliéteres de poli(óxido de alquileo).

4. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** como cargas orgánicas del componente B2) se usan poliéterpolioles.

30 5. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** se trata de un adhesivo de tejidos para tejido humano o animal.

6. Procedimiento para la preparación de sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los componentes A) y B) eventualmente C) se mezclan entre sí en una proporción de grupos reactivos con NCO con respecto a grupos NCO libres de 1:1,5 a 1:1.

35 7. Sistemas de adhesivo que pueden obtenerse según el procedimiento según la reivindicación 6.

8. Uso de sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7 para la fabricación de un agente para el cierre o la unión de tejidos celulares.

9. Películas adhesivas y piezas de material compuesto que pueden obtenerse usando sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7.

40 10. Sistema de dosificación de 2 cámaras que comprende un sistema de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7, en el que una cámara comprende el prepolímero del componente A) y la otra comprende el componente endurecedor B) y eventualmente C).