

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 034**

51 Int. Cl.:

A61L 24/04 (2006.01)

C08G 18/10 (2006.01)

C09J 175/02 (2006.01)

C09J 175/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2009 E 09760773 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2376133**

54 Título: **Adhesivos médicos para cirugía**

30 Prioridad:

12.12.2008 EP 08021576

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 y
KÖHLER, BURKHARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 034 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 alergénico.

15 En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo de tejidos. A éstos pertenecen los cianoacrilatos Dernabond® (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 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.

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.

La combinación de ésteres de ácido aspártico para la reticulación de prepolímeros con la formación de un adhesivo de tejidos fuerte se describe ya en las solicitudes de patentes europeas no publicadas previamente n.º 08012901.8,

08004134.6, 08001290.9 y 07012984.6. En cambio no se mencionan compuestos alternativos para el curado de amina de los prepolímeros.

5 El dotar a los adhesivos de tejidos con principios activos es interesante para diversos sectores. Mediante el uso de analgésicos se reduce o se elimina la sensación de dolor en el sitio que va a tratarse, de manera que puede prescindirse de una inyección subcutánea de un analgésico. Especialmente en el campo de la veterinaria, en la que se usan muy raras veces calmantes en incisiones tópicas tales como castraciones o el *mulesing* en ovejas, está indicado un analgésico integrado en el adhesivo. Mediante la disminución de la sensación de dolor se reduce además el riesgo de un shock traumático.

10 El uso de sustancias de acción antimicrobiana/antiséptica impide una introducción de gérmenes en la herida o provoca una destrucción de bacterias ya existentes. Esto es especialmente interesante en la medicina veterinaria, dado que en este caso sólo en algunos casos puede trabajarse de manera aséptica. Los mismo se aplica para compuestos de acción antimicótica para el tratamiento de infecciones por hongos.

15 Generalmente se entiende por compuestos farmacológicamente activos ciertas sustancias y preparaciones de sustancias que están destinadas a la aplicación en o dentro del cuerpo humano o animal para curar, para aliviar, para prevenir o reconocer enfermedades, afecciones, lesiones corporales o molestias patológicas. Entre éstas se encuentran igualmente sustancias y preparaciones para evitar, eliminar o hacer inocuos a gérmenes patógenos, parásitos o sustancias extrañas para el organismo.

Un adhesivo de tejidos debería:

- formar una fuerte unión con el tejido
- 20 - formar una película transparente
- formar una sutura flexible
- ser fácilmente aplicable debido a una viscosidad regulada y no introducirse en capas de tejido más profundas
- tener, según en cada caso el campo de aplicación, un tiempo de curado de pocos segundos hasta 10 minutos
- no mostrar exotermia esencial en el curado
- 25 - ser biocompatible y no mostrar toxicidad para las células y los tejidos

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.

30 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que mediante una combinación de prepolímeros con funcionalidad isocianato a base de isocianatos alifáticos, tales como aquéllos de las solicitudes de patente europeas no publicadas previamente n.º 08012901.8, 08004134.6, 08001290.9 y 07012984.6, pueden prepararse adhesivos de tejidos con diaminas secundarias especiales derivadas estructuralmente de aminoácidos, que igualmente cumplen las condiciones mencionadas anteriormente.

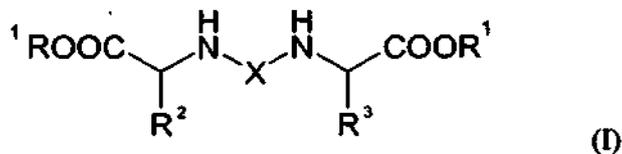
35 Por tanto son objeto de la presente invención sistemas de adhesivo que comprenden

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

40 B1) diaminas secundarias de fórmula general (I)



en la que

X es un resto de hidrocarburo divalente que eventualmente contiene heteroátomos,

R¹ independientemente entre sí son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y

R², R³ independientemente entre sí son restos de hidrocarburo con 1 a 9 átomos de carbono eventualmente sustituidos y/o que contienen heteroátomos o hidrógeno,

5 B2) eventualmente 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 uno o varios compuestos farmacológicamente activos.

Según una forma de realización preferente de la invención, R² y/o R³ tienen el significado mencionado anteriormente, pero no son CH₂-COOR¹.

10 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.

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.

15 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.

20 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.

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

25 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 diisocianato de hexametileno.

30 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

35 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 alquileno) a base de óxido de etileno y eventualmente óxido de propileno.

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

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

45 Los poliéteres de poli(óxido de alquileno) 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 y de manera muy especialmente preferente del 70% al 80% en mol, con respecto a la cantidad contenida total de unidades de óxido de alquileno.

50 Son poliésterpolioles preferidos los policondensados en sí conocidos a partir 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.

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.

5 Además, también pueden usarse polioles tales como trimetilolpropano, glicerol, eritritol, pentaeritritol, trimetilolbenceno o isocianurato de trishidroxietilo.

10 Como ácidos dicarboxílicos pueden usarse ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido tetrahidroftálico, ácido hexahidroftálico, ácido ciclohexandicarboxílico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebácico, 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 que la funcionalidad promedio del polioli que va a esterificarse sea > de 2, adicionalmente también pueden usarse conjuntamente ácidos monocarboxílicos, tales como ácido benzoico y ácido hexancarboxílico.

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

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

20 Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodiolos, 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.

25 Son 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.

30 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.

35 Eventualmente, durante la preparación pueden añadirse estabilizadores tales como cloruro de benzoilo, cloruro de isoftaloilo, 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.

40 X en la fórmula (I) puede ser un resto de hidrocarburo divalente alifático o cicloalifático que puede llevar en la cadena C-C heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido/no sustituido. Una sustitución en el nitrógeno puede ser un grupo alquilo, preferentemente metilo, etilo o propilo. Preferentemente, X en la fórmula (I) es una cadena alquílica con 4 a 7 átomos de carbono.

45 R^2 y R^3 se derivan preferentemente de aminoácidos naturales de fórmula general R^2 -CH(NH₂)-COOH o R^3 -CH(NH₂)-COOH del grupo alanina, leucina, valina, t-leucina, isoleucina, fenilalanina, dihidroxifenilalanina (dopa), tirosina, histidina, metionina, prolina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, lisina, serina y treonina.

50 De manera especialmente preferente, R^2 y R^3 son con ello independientemente entre sí -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, restos fenilo, 2,3-dihidroxifenilo, alquilo o cicloalquilo con 1 a 9, preferentemente de 1 a 4 átomos de C, que presentan en la cadena o en los extremos de la cadena un heteroátomo del grupo azufre, oxígeno y nitrógeno eventualmente como parte de un grupo funcional. Ciertas funciones hidroxilo, amino y carboxilo terminales, lógicamente, también pueden estar alquiladas.

De manera muy especialmente preferente, R^2 y R^3 son independientemente entre sí -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃.

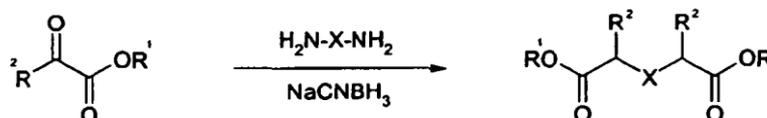
En principio, R^2 y R^3 en el contexto de los intervalos mencionados anteriormente pueden variar independientemente entre sí, siendo preferentemente sin embargo $R^2 = R^3$.

En principio es insignificante para el funcionamiento de la presente invención la configuración del estereocentro que se encuentra en la posición α con respecto al grupo amino o R^2/R^3 . Si para la preparación de las diaminas secundarias de fórmula (I) sirven aminoácidos o sus ésteres como materiales de partida, entonces pueden usarse éstos respectivamente de manera enantioméricamente pura o como mezclas racémicas.

5 R^1 es preferentemente un resto alquilo C_1 a C_{10} , de manera especialmente preferente metilo o etilo.

En una forma de realización preferente de la invención es $R^1 =$ metilo, basándose X en 1,5-diaminopentano como amina n-valente.

La preparación de las diaminas secundarias del componente B1) puede realizarse por ejemplo de manera conocida mediante aminación reductora del correspondiente oxoacetato con una amina primaria difuncional (ecuación 1).

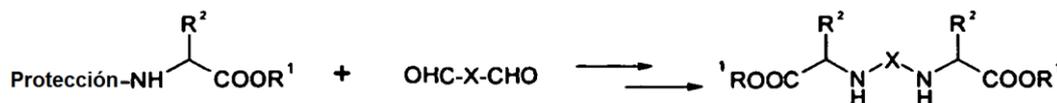


Ecuación (1)

10 Son aminas primarias difuncionales preferentes $X(\text{NH}_2)_2$ etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 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-hexahidrotolulendiamina, 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 unidos alifáticamente con un peso molecular promediado en número M_n de 148 g/mol a 6000 g/mol.

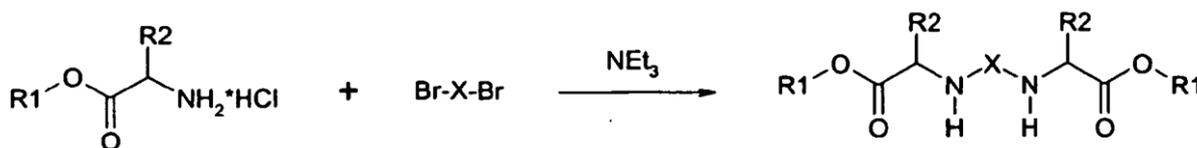
15 Son aminas primarias difuncionales especialmente preferentes 1,3-diaminopropano, 1,3-diaminobutano, 1,5-diaminopentano y 1,6-diaminohexano.

20 Igualmente puede realizarse la preparación mediante reacción del éster del aminoácido protegido con el correspondiente dialdehído a través de la diimina y posterior desprotección (ecuación 2).



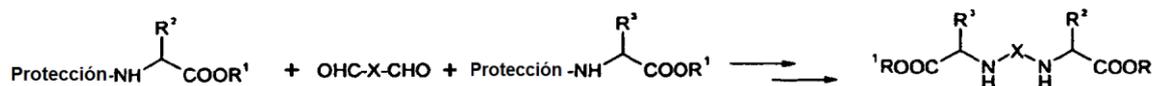
Ecuación (2)

Los productos pueden obtenerse según en cada caso la longitud de cadena x también mediante reacción del correspondiente clorhidrato del éster del aminoácido con un compuesto de dibromoalquilo:



Ecuación (3)

25 La reacción puede realizarse igualmente de modo que se genera un producto final asimétrico (ecuación 4):



Ecuación (4)

En la ecuación (2, 3 y 4) se usan como productos de partida ésteres de aminoácidos naturales y no naturales. Para impedir una ciclación intramolecular, se protegen en el extremo N-terminal los ésteres de aminoácidos. Como grupos protectores pueden usarse todos los sistemas adecuados conocidos para el químico (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z)).

- 5 X puede ser con el uso de los dialdehídos o dibromuros OHC-X-CHO o Br-X-Br una cadena alquílica con 2 a 6, preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono.

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

- 10 Por ejemplo pueden usarse como cargas orgánicas polietilenglicoles líquidos tales como de PEG 200 a PEG 600, sus mono o dialquíleteres tales como dimetiléter de PEG 500, poliéterpolioles y poliésterpolioles líquidos, poliésteres líquidos tales como por ejemplo Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE) así como glicerina y sus derivados líquidos tales como por ejemplo triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, DE).

- 15 Preferentemente, en el caso de cargas orgánicas del componente B2) se trata de compuestos hidroxifuncionales. Ciertos compuestos hidroxifuncionales preferentes 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.

- 20 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.

- 25 La proporción en peso de B1) con respecto a B2) asciende a de 1:0 a 1:20, preferentemente de 1:0 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 del 0% al 100%, preferentemente del 0% al 60%.

Ciertos principios farmacológicamente activos pueden ser entre otros, pero no exclusivamente :

- 30 a) analgésicos con y sin acción antiinflamatoria
 b) antiflogísticos
 c) sustancias de acción antimicrobiana
 d) antimicóticos
 e) sustancias de acción antiparasitaria

- 35 El principio activo es soluble preferentemente a temperatura ambiente en el componente de endurecedor B1), sin embargo puede usarse también de manera suspendida en B1). En una forma de realización preferente de la invención se disuelve o se suspende el principio activo en una mezcla de endurecedor B1) y carga B2), usándose como B2) preferentemente polietilenglicoles con un peso molecular promediado en peso de 100 g/mol a 1000 g/mol, de manera especialmente preferente de 200 g/mol a 400 g/mol.

- 40 La concentración del principio activo añadido se ajusta a las dosis necesarias terapéuticamente y se encuentra en del 0,001% en peso al 10% en peso, preferentemente en del 0,01% en peso al 5% en peso con respecto a la cantidad total de todos los componentes no volátiles del sistema de adhesivo.

Todos los principios activos que pueden usarse se caracterizan porque no disponen de grupos funcionales reactivos con NCO, o porque la reacción de grupos funcionales eventualmente existentes con el prepolímero de isocianato es claramente más lenta en comparación con la reacción de diamina y NCO.

- 45 Son analgésicos que cumplen esta exigencia anestésicos locales tales como ambucaína, amilocaína, arecaidina, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, butacaína, butetamina, bupivacaína, butoxicaína, clorprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetocaína, dimetisoquina, etidocaína, fomocaína, p-aminobenzoato de isobitulo, leucinocaína, lidocaína, meperidina, mepivacaína, metabutoxicaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, fenacaína, piperocaína, piridocaína, pramoxina, procaina, procainamida, proparacaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, tetracaína, tolicaína, trimecaína, tropacocaína, amolanona, cinnamoilcocaína, paretoxicaína, propiocaína, mirtecaína y propanocaína.

Igualmente pueden usarse analgésicos opioides tales como morfina y sus derivados (por ejemplo codeína, diamorfina, dihidrocodeína, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, nalbufina, pentazocina), petidina, levometadona, tilidina y tramadol.

5 Igualmente pueden usarse antiflogísticos no esteroideos (AINE) tales como ácido acetilsalicílico, acemetacina, dexketoprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, diflunisal, piritramida, etofenamato, felbinaco, flurbiprofeno, ácido flufenámico, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, lonazolaco, lornoxicam, ácido mefenámico, meloxicam, naproxeno, piroxicam, ácido tiaprofénico, tenoxicam, fenilbutazona, propifenazona, fenazona y etoricoxib. Lógicamente pueden usarse igualmente otros analgésicos tales como azapropazona, metamizol, nabumetona, nefopam, oxacefrol, paracetamol así como la amitriptilina de acción analgésica.

10 Además de los analgésicos mencionados que pueden tener una acción antiinflamatoria, pueden usarse adicionalmente compuestos de acción puramente antiflogística. A esto pertenece la clase de los glucocorticoides tales como por ejemplo cortisona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, budesonida, alotetrahydrocortisona, fludrocortisona, fluprednisolona, propionato de fluticasona, etc.

15 Como sustancias de acción antiséptica pueden usarse entre otros los siguientes compuestos: triclosán (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter), clorhexidina y sus sales, octenidina, cloramfenicol, florfenicol, clorquinaldol, yodo, povidona yodada, hexaclorofeno, merbromina, PHMB, plata que se encuentra de manera nanocristalina así como sales de plata y cobre.

20 Además pueden usarse como sustancias de acción antimicrobiana antibióticos de la clase de las β -lactamas (por ejemplo penicilina y sus derivados, cefalosporinas), de las tetraciclinas (por ejemplo demeclociclina, doxiciclina, oxitetraciclinas, minociclina, tetraciclina), de los macrólidos (por ejemplo eritromicina, josamicina, espiramicina), de las lincosamidas (por ejemplo clindamicina, lincomicina), de las oxazolidinonas (por ejemplo linezolid), de los inhibidores de la girasa (por ejemplo danofloxacino, difloxacino, enrofloxacino, ibafloxacino, marbofloxacino, ácido nalidíxico, pefloxacino, fleroxacino, levofloxacino) y de los péptidos cíclicos (por ejemplo bicozamicina). Igualmente pueden usarse rifamicina, rifaximina, metenammina; mupirocina, ácido fusídico, flumequina y los derivados del nitroimidazol (por ejemplo metronidazol, nimorazol, tinidazol), del nitrofurano (furaltadona, nifurpirinol, nihidrazonas, nitrofurantoina), de la sulfonamida (por ejemplo sulfabromometazina, sulfacetamida, sulfacoloropiridazinas, sulfadiazinas etc.) así como inhibidores de la β -lactamasa tales como el ácido clavulánico.

25 Como sustancias de acción antimicótica pueden usarse todos los azolderivados que inhiben la biosíntesis de ergosterol, tales como por ejemplo clotrimazol, fluconazol, miconazol, bifonazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol etc. Otros antimicóticos que pueden administrarse localmente son amorolfina, ciclopirox, timol y sus derivados así como naftifina. Igualmente puede usarse la clase de los alquilparabenos.

A los compuestos de acción antiparasitaria pertenecen entre otros los ectoparasiticidas ciflutrina y lindano, distintos azolderivados tales como por ejemplo dimetridazol y metronidazol así como quinina.

En caso necesario puede teñirse el componente endurecedor.

35 Los sistemas de adhesivo según la invención se obtienen mediante mezclado del prepolímero A con la diamina secundaria del componente B). La proporción de grupos amino con respecto a grupos NCO libres asciende preferentemente a de 1: 1,5 a 1:1, de manera especialmente preferente 1:1.

40 Los sistemas de adhesivo según la invención tienen inmediatamente tras el 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 2000 mPas a 8000 mPas y de manera muy especialmente preferente de 2500 mPas a 5000 mPas.

El tiempo a 23°C hasta que se consigue un curado del adhesivo sin adhesividad de la superficie asciende normalmente a 30 s a 10 min., preferentemente de 1 min. a 8 min., de manera especialmente preferente de 1 min. a 5 min.

45 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.

50 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.

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:

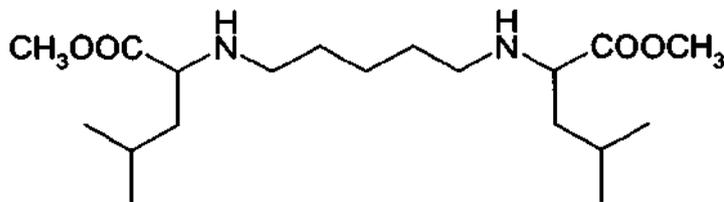
5 Siempre que no se indique de manera diferente, todos los datos de porcentaje se refieren al peso.

Como sustituto de tejido se usó carne de vacuno. 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.

Ejemplo 1, (prepolímero A-1)

10 Se dispusieron 465 g de HDI y 2,35 g de cloruro de benzoilo 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 71% y un contenido de óxido de propileno del 29% (respectivamente con respecto al contenido total en óxido de alquileo) 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
15 contenido de monómero residual ascendió a < 0,03% de HDI.

Ejemplo 2, (2,2'-(pentan-1,5-diilbis(azandiil))bis(4-metilpentanoato) de dimetilo) (1)

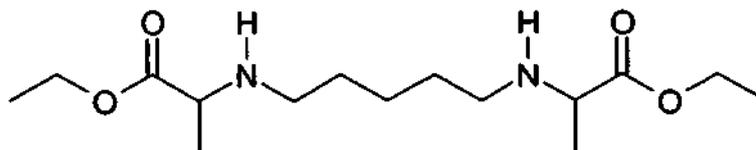


20 Se hicieron reaccionar 2 mol de éster metílico de leucina protegido con Z con 1 mol de glutardialdehído agitando durante tres días en metanol a temperatura ambiente para obtener diimina. Ésta se hidrogenó a continuación en Pd/C en metanol. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,91 (d, 6H), 0,94 (d, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,48 (m, 8H), 1,69 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,72 (s, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 22,3, 22,5, 24,7, 24,8, 29,9, 42,7, 48,0, 51,4, 59,9, 176,5

Ejemplo 3, (2,2'-(pentan-1,5-diildiimino)dipropanoato de dietilo) (2)

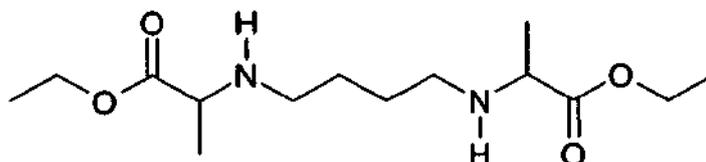


25 Se disolvieron 5 g de éster etílico del ácido pirúvico (2 eq.) en 100 ml de etanol absoluto y se mezclaron con 15,9 g de 1,5-diaminopentano. Con enfriamiento con hielo se añadieron 21,2 g (2 eq.) de cianoborohidruro de sodio. Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. Tras la hidrólisis se extrajo el producto con cloruro de metileno. A continuación se realiza una purificación mediante cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo 1:6). Se obtuvieron 3 g del producto como líquido amarillo.
30

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,11 (d, 6H), 1,18 (t, 6H), 1,22 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 4,08 (c, 4H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14,2, 18,8, 24,8, 29,6, 47,7, 56,6, 61,4, 174,6

Ejemplo 4, (2,2'-(butan-1,4-diildiimino)dipropanoato de dietilo) (3)

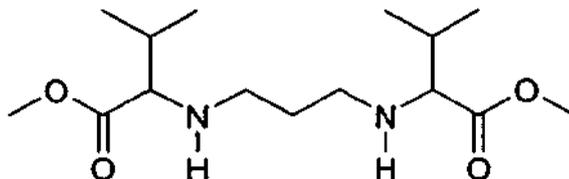


De manera análoga al ejemplo 2 se obtuvieron a partir de 5 g de éster etílico del ácido pirúvico y 13,7 g de 1,4-diaminobutano 3,5 g del producto como líquido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,30 (d, 6H), 1,31 (t, 6H), 1,58 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,41 (c, 2H), 4,21 (c, 4H).

5 RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14,2, 18,4, 27,5, 47,5, 56,6, 60,4, 175,4.

Ejemplo 5, (2,2'-(propan-1,3-diildiimino)bis(3-metilbutanoato de dimetilo) (4)

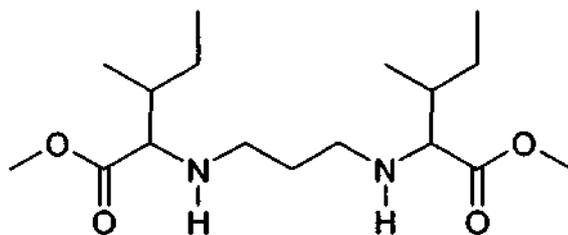


10 Se disolvieron 5,36 g de 1,3-dibromopropano (1 eq.) en 25 ml de metanol y se mezclaron con 10,74 g (2 eq.) de trietilamina. A continuación se añadieron 8,9 g (1 eq.) de clorhidrato del éster 1-valinmetílico. La mezcla de reacción se calentó durante cinco días a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se suspendió la mezcla en diclorometano y se extrajo varias veces con agua. Tras secar sobre sulfato de magnesio se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 4,2 g del producto como líquido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,90 (d, 6H), 0,96 (d, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 3,71 (s, 6H).

15 RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 18,7, 19,2, 19,7, 31,4, 46,6, 51,1, 67,4, 175,4.

Ejemplo 6, (2,2'-(propan-1,3-diildiimino)bis(3-metilpentanoato de dimetilo) (5)

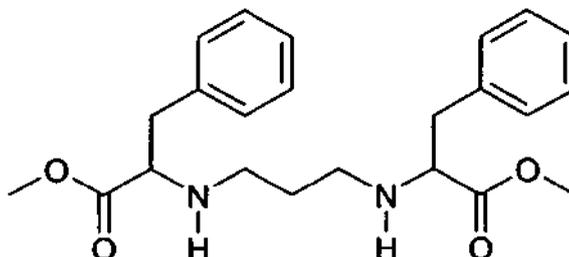


De manera análoga al ejemplo 4 se prepararon a partir de 5,2 g de 1,3-dibromopropano, 10,43 g de trietilamina y 9,36 g de clorhidrato del éster metílico de L-isoleucina 4,5 g del producto como líquido amarillo.

20 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,89 (d, 6H), 0,94 (d, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,02 (d, 2H), 3,71 (s, 6H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 11,4, 11,7, 15,6, 25,7, 38,4, 47,3, 51,3, 66,2, 175,6.

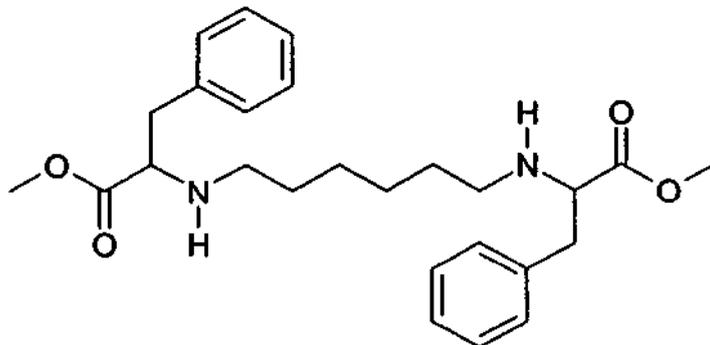
Ejemplo 7, (2,2'-(propan-1,3-diildiimino)bis(3-fenilpropanoato)de dimetilo) (6)



25 De manera análoga al ejemplo 4 se obtuvieron a partir de 4,86 g de 1,3-dibromopropano, 9,75 g de trietilamina y 10,39 g de clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina 3,8 g del producto como líquido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo 1:6).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,59 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,43 (d, 2H), 3,61 (s, 6H), 7,22 (m, 10H).

30 RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 41,1, 46,5, 51,5, 62,8, 63,2, 126,1, 128,3, 129,2, 137,3, 174,9.

Ejemplo 8, (2,2'-(hexan-1,6-diildiimino)bis(3-fenilpropanoato) de dimetilo) (6)

5 De manera análoga al ejemplo 4 se obtuvieron a partir de 5,65 g de 1,6-dibromohexano, 9,37 g de trietilamina y 9,99 g de clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina 3,1 g del producto como líquido amarillo tras la purificación mediante cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo 1:6).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,22 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,48 (d, 2H), 3,69 (s, 6H), 7,19 (m, 10H).

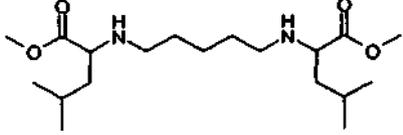
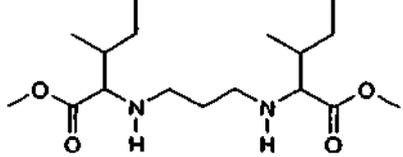
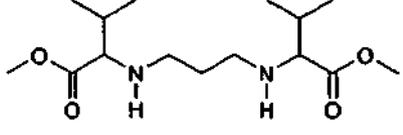
RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ = 29,9, 36,5, 39,6, 51,4, 63,9, 69,8, 126,0, 128,3, 129,1, 138,8, 174,5.

Ejemplo 9, (adhesivo de tejidos)

10 Se agitó bien en un vaso de precipitados 1 g del prepolímero A-1 con una cantidad equivalente de 2,2'-(pentano-1,5-diilbis(azandiil))bis(4-metilpentanoato) de dimetilo. La mezcla de reacción se aplicó finamente inmediatamente después en el tejido que iba a pegarse. En el transcurso de 1 min. se produjo un curado que dio una película transparente con una fuerte acción de adhesión asociada a ello. La superficie del adhesivo ya no era adhesiva tras 2 min.

Compuesto	Tiempo de tratamiento	Fuerza adhesiva
	42 s	-
	33 s	-
	4 min.	-
	4 min.	-

(continuación)

Compuesto	Tiempo de tratamiento	Fuerza adhesiva
	4 min.	++
	3 min.	++
	4 min.	++
++: fuerza adhesiva intensa, el tejido se rompe con la tracción -: fuerza adhesiva débil, la sutura de adhesivo se despega del tejido		

REIVINDICACIONES

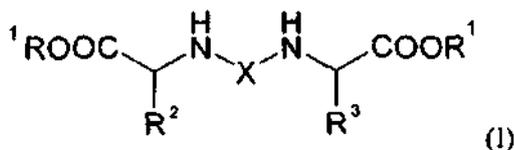
1. Sistemas de adhesivo que comprenden

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

B1) diaminas secundarias de fórmula general (I)



en la que

10 X es un resto de hidrocarburo divalente que eventualmente contiene heteroátomos, R^1 independientemente entre sí son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y R^2R^3 independientemente entre sí son restos de hidrocarburo con 1 a 9 átomos de carbono eventualmente sustituidos y/o que contienen heteroátomos o hidrógeno,

15 B2) eventualmente 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 uno o varios compuestos farmacológicamente activos,

caracterizados porque se trata de un adhesivo de tejidos para tejidos humanos o animales.

20 2. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 1, **caracterizados porque** los isocianatos usados en A1) presentan grupos isocianato unidos exclusivamente alifática o cicloalifáticamente.

3. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados porque** los isocianatos usados en A1) presentan una funcionalidad NCO promedio de 2 a 2,4.

4. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** los polioles usados en A2) presentan pesos moleculares promediados en número de 4000 g/mol a 8500 g/mol.

25 5. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** los polioles usados en A2) presentan funcionalidades OH promedio de 3 a 4.

6. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** en A2) se usan poliéteres de poli(óxido de alquileno).

30 7. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 6, **caracterizados porque** los poliéteres de poli(óxido de alquileno) usados en A2) presentan un contenido en unidades a base de óxido de etileno del 60% al 90% en mol con respecto a las cantidades contenidas totales de unidades de óxido de alquileno.

35 8. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados porque** en la fórmula (I) X es una cadena alquílica con 4 a 7 átomos de carbono, R^2 y R^3 independientemente entre sí son $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, restos fenilo, 2,3-dihidroxifenilo, alquilo o cicloalquilo con 1 a 9 átomos de C, que presentan en la cadena o en los extremos de la cadena un heteroátomo del grupo azufre, oxígeno y nitrógeno eventualmente como parte de un grupo funcional, y R^1 es un resto alquilo C_1 a C_{10} .

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