

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 279**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/04** (2006.01)

**C08G 18/10** (2006.01)

**C09J 175/02** (2006.01)

**C09J 175/04** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2009 E 09718362 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2262546**

54 Título: **Adhesivos médicos para cirugía con compuestos bioactivos**

30 Prioridad:

**06.03.2008 EP 08004134**

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

**20.02.2013**

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 2 396 279 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 con compuestos bioactivos

La presente invención se refiere a adhesivos novedosos, de curado rápido a base de prepolímeros de poliisocianato hidrófilos para su uso en cirugía, que contienen principios farmacológicamente activos.

5 En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por sustituir suturas quirúrgicas por el uso de adhesivos adecuados o por respaldarlo. 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 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 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 Los adhesivos que contienen isocianato descritos en los documentos US 20030135238 y US 20050129733 se basan en un isocianato aromático y un poliol hidrófilo, usándose preferentemente los isocianatos TDI y MDI. Los dos pueden llevar, para elevar la reactividad, sustituyentes que sustraen electrones (documento WO-A 03/9323).

30 El curado del adhesivo descrito en los mismos con principios activos es interesante ahora 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 medicina 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.

35 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. Lo mismo se aplica para compuestos de acción antimicótica.

40 La aplicación de compuestos bioactivos sobre la piel intacta se conoce por el experto en forma de apósitos de principios activos autoadhesivos y se describen entre otros en los documentos WO 2005/046654, WO 2005/046653 y WO 2004/110428. Sin embargo, el compuesto activo no está integrado en este caso en el adhesivo. El documento WO 2006/102385 y EP-A 1719530 mencionan generalmente el uso de agentes bioactivos en la aplicación de cianoacrilatos y poliuretano como adhesivos quirúrgicos.

Las patentes US 5.684.042, US 5.753.699, US 5.762.919, US 5.783.177, US 5.811.091, US 6.902.594 y EPA 1508601 describen cianoacrilatos, en los que se usan como sustancia de acción antimicrobiana yodo o complejos de yodo tales como polivinilpirrolidona yodada.

45 El documento US 2003/0007947 describe el uso de antimicóticos en adhesivos de cianoacrilato para el tratamiento de candidiasis oral, el documento US 2003/0007948 se refiere a candidiasis cutánea.

Se encontró ahora que los adhesivos para heridas descritos en las solicitudes de patente europeas no publicadas previamente n.º 07021764.1 y n.º 08001290.9 a base de una combinación de prepolímeros de poliisocianato alifáticos hidrófilos y aspartatos como endurecedor, pueden curarse igualmente con principios activos y las películas adhesivas que resultan así permiten una liberación de los principios activos.

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

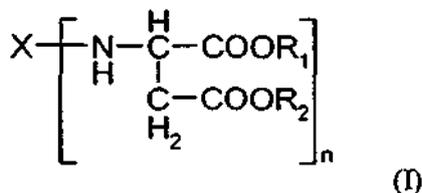
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

A2) polioles con pesos moleculares numéricos medios de  $\geq 400$  g/mol y funcionalidades OH promedio de 2 a 6

B) un componente endurecedor que comprende

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



5

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,

10

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 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

15

C) dado el caso 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).

y

D) al menos un compuesto farmacológicamente activo, caracterizado porque se trata de un adhesivo de tejidos para tejido humano o animal.

20

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 cartilagos. A éstos también pertenecen, entre otros, todos los órganos constituidos por asociaciones de células tales como hígado, riñón, pulmón, corazón, etc.

25

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.

30

Los analgésicos son sustancias calmantes de distinta estructura química y modo de acción.

Los antiflogísticos son sustancias antiinflamatorias.

Las sustancias de acción antimicrobiana/antisépticos son compuestos que pueden inhibir el crecimiento de determinados microorganismos tales como por ejemplo bacterias, hongos, algas y protozoos y/o pueden destruir a éstos.

35

Los antimicóticos son fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos.

Los compuestos de acción antiparasitaria son principios activos que destruyen a los parásitos o inhiben o impiden su crecimiento así como la anidación en tejido humano o animal.

40

Los prepolímeros con funcionalidad isocianato usados en A) pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos con polioles hidroxifuncionales, dado el caso 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 diisocianato de 1,4-butileno (BDI), diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), diisocianato de isoforona (IPDI), diisocianato de 2,2,4 y/o 2,4,4-trimetilhexametileno, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de cualquier contenido de isómero, diisocianato de 1,4-ciclohexileno, diisocianato de 4-isocianatometil-1,8-

octano (trisisocianato de nonano), así como 2,6-diisocianatohexanoatos de alquilo (diisocianato de lisina) con grupos alquilo C1-C8.

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

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.

10 En una forma de realización especialmente preferente en A1) se usa diisocianato de hexametileno.

15 Para la síntesis del prepolímero en A2) pueden usarse en principio todos los compuestos polihidroxicos en sí conocidos para el experto con 2 o más funciones OH por molécula. Éstos pueden ser, por ejemplo, poliésterpolioles, poliácridatopolioles, poliuretanolioles, policarbonatopolioles, poliéterpolioles, poliéster-poliácridatopolioles, poliuretano-poliácridatopolioles, poliuretano-poliésterpolioles, poliuretano-poliéterpolioles, poliuretano-policarbonatopolioles, poliéster-policarbonatopolioles o sus mezclas arbitrarias entre sí.

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

Los polioles usados en A2) tienen además preferentemente un peso molecular numérico medio 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.

20 Los poliéterpolioles son preferentemente poliéteres de poli(óxido de alquileo) a base de óxido de etileno y dado el caso 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.

25 Ciertos ejemplos de tales iniciadores son agua (considerada como un diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerol, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoniaco o etilendiamina.

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 Ciertos poliésterpolioles preferidos son 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.

35 Ciertos ejemplos de dioles adecuados son etilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, adicionalmente 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 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.

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.

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

50 Ciertos 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. Ciertas lactonas adecuadas son

caprolactona, butirolactona y homólogos. Se prefiere caprolactona.

Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodiolos, con pesos moleculares numéricos medios  $M_n$  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.

Ciertos 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 mencionado anteriormente.

10 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) sin reaccionar 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.

Dado el caso, 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.

20 Preferentemente en la fórmula (I):

$R_1, R_2$  son restos orgánicos iguales o distintos dado el caso ramificados o cíclicos con 1 a 20, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,

$n$  es un número entero de 2 a 4 y

25  $X$  es un resto orgánico  $n$ -valente dado el caso 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.

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



Ciertos ésteres de ácido maleico o fumárico preferidos son éster dimetílico de ácido maleico, éster dietílico de ácido maleico, éster dibutilílico de ácido maleico y los correspondientes ésteres de ácido fumárico.

35 Ciertas aminas  $X(NH_2)_n$  primarias al menos difuncionales preferidas son 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 numérico medio  $M_n$  de 148 a 6000 g/mol.

40 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.

Preferentemente  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente entre sí restos alquilo  $C_1$  a  $C_{10}$ , de manera especialmente preferente restos metilo o etilo.

45 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.

Preferentemente,  $n$  es en la fórmula (I) para la descripción de la valencia de la amina  $n$ -valente un número entero de 2 a 6, de manera especialmente preferente de 2 a 4.

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 suprima 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 dado el caso 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.
- 5 Las cargas líquidas orgánicas usadas en B2) son preferentemente según la medición de citotoxicidad según la norma ISO 10993 no citotóxicas.
- 10 Por ejemplo pueden usarse como cargas orgánicas polietilenglicoles líquidos tales como de PEG 200 a PEG 600, sus mono o dialquileteres tales como dimetiléter de PEG 500, poliéterpolioles y poliésterpolioles líquidos, poliésteres líquidos tales como por ejemplo Ultramol (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 o con funcionalidad amino. Ciertos compuestos puramente 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 numérico medio 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 %.
- 30 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 de peso molecular superior C).
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- Ciertos principios farmacológicamente activos pueden ser entre otros, pero no exclusivamente :
- a) analgésicos con y sin acción antiinflamatoria
  - b) antiflogísticos
  - c) sustancias de acción antimicrobiana
  - 50 d) antimicóticos

## e) sustancias de acción antiparasitaria

5 El principio activo es soluble preferentemente a temperatura ambiente en el componente de endurecedor B, sin embargo puede usarse también de manera suspendida en B. 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.

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.

10 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 dado el caso existentes con el prepolímero de isocianato es claramente más lenta en comparación con la reacción de aspartato y NCO.

15 Ciertos analgésicos que cumplen esta exigencia son 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, oxetazaina, fenacaína, piperocaína, piridocaína, pramoxina, procaína, procainamida, proparacaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, tetracaína, tolicaína, tricaína, trimecaína, tropacocaína, amolanona, cinnamoilcocaína, paretoxicaina, propiocaína, mirtecaína y propanocaína.

20 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.

25 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.

30 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, alotetrahidrocortisona, fludrocortisona, fluprednisolona, propionato de fluticasona, etc.

35 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.

40 Además pueden usarse como sustancias de acción antimicrobiana antibióticos de la clase de las  $\beta$ -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 linezolidina), de los inhibidores de la girasa (por ejemplo danofloxacina, difloxacina, enrofloxacina, ibafloxacina, marbofloxacina, ácido nalidíxico, pefloxacina, fleroxacina, levofloxacina) 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, sulfacloropiridazinas, sulfadiazinas etc.) así como inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa tales como el ácido clavulánico.

45 Como sustancias de acción antimicóticas 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.

55 Los sistemas de adhesivos de 2 componentes según la invención se obtienen mediante la mezcla del prepolímero con el componente endurecedor B) o C). En el componente A), B) o C) se encuentra el componente biológicamente

activo D), preferentemente en 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.

5 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 2500 a 5000 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.

10 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.

15 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.

Igualmente es objeto de la invención además el uso de tales sistemas de adhesivo para la fabricación de un medio 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:**

20 Siempre que no se indique lo contrario, todos los datos de porcentaje se refieren al peso.

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

25 **Ejemplo 1, (prepolímero A)**

30 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 63 % y un contenido de óxido de propileno del 37 % (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 contenido de monómero residual ascendió a < 0,03 % de HDI.

**Ejemplo 2 (aspartato B)**

35 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.

**Ejemplos para la adhesión de tejido con principios activos:**

**Ejemplo 3 Adhesión *in vitro* de tejido muscular**

40 Se mezclaron bien 0,45 g de PEG 200 con 0,55 g de aspartato B y un 2-5 % del principio activo. La disolución de mezcló con agitación con 4 g del prepolímero A y se aplicó sobre el tejido. Se examinaron el tiempo de tratamiento y la acción adhesiva sobre la carne así como la formación de película sobre la piel.

Tabla 1

Principio activo	Tiempo de trabajo	Intensidad de adhesión <sup>1</sup> [tras 4 min.]	Tiempo de curado, formación de película [min. hasta que desaparece la adhesividad de la superficie]
ninguno	1 min. 10 s	++	3
Lidocaína	1 min. 30 s	++	4
Acemetacina	1 min. 30 s	+	7

(continuación)

Principio activo	Tiempo de trabajo	Intensidad de adhesión <sup>1</sup> [tras 4 min.]	Tiempo de curado, formación de película [min. hasta que desaparece la adhesividad de la superficie]
Benzocaína	1 min. 30 s	+	6
Tetracaína	1 min. 40 s	+	7
Fenilbutazona	1 min. 30 s	+	8
Paracetamol	1 min. 30 s	+	7
Ibuprofeno	1 min. 30 s	++	6
Eritromicina	1 min. 30 s	++	6
Ácido nalidíxico <sup>2</sup>	1 min. 30 s	++	5
Clorhexidina	30 s	++	3
Triclosán (Irgasán)	1 min. 30 s	++	5
Timol	1 min. 30 s	++	5
Fluconazol	3 min.	[3]	15
Metronidazol <sup>2</sup>	2 min.	++	5
Cortisona <sup>2</sup>	1 min. 20 s	++	5
Furaldatona <sup>2</sup>	1 min. 30 s	+	4
Sulfacetamida	1 min. 15 s	++	5
Enrofloxacina <sup>2</sup>	1 min.	++	4
Cloranfenicol	1 min. 30 s	++	5
Tetraciclina	1 min. 15 s	++	4
Ácido acetilsalicílico	1 min 30 s	++	4
Amitriptilina	1 min 20 s	++	3 min. 30 s
Bupivacaína	1 min 30 s	+	6
Tramadol	1 min 20 s	++	4

<sup>1</sup>La intensidad de adhesión se determinó mediante tracción. (++) las piezas de carne no pudieron separarse una de otra sin desgarro de las fibras, (+): con tracción desgarro en la capa adhesiva,  
<sup>2</sup>Suspensión  
<sup>3</sup>El adhesivo no estaba curado aún

**Ejemplo 4: liberación del principio activo**

Para la determinación cuantitativa de la liberación del principio activo se racleó una película transparente de 200 µm de espesor compuesta de 4 g del prepolímero A, 0,45 g de PEG 200, 0,55 g de aspartato B y 250 mg de principio activo. De esto se cortó una pieza grande de 5 x 5 cm (peso: 0,5 g) y se cubrió en una placa Petri con 20 g de disolución fisiológica de cloruro de sodio y se guardó durante 2 h a 37 °C en la incubadora. La determinación cuantitativa se realizó mediante HPLC-UV/EM (columna de HPLC: Inertsil ODS 3 5 µ 120 A 125 mm\*2,1 mm 60 °C; eluyente A: 25 mmol de acetato de amonio en agua, eluyente B: 25 mmol de acetato de amonio en metanol). La cantidad de principio activo liberada está indicada en la tabla 2.

Tabla 2

Principio activo	Liberación en mg/l	Cantidad de principio activo liberada [%]
Lidocaína	570	45,6
Ácido acetilsalicílico	320	25,6
Fenilbutazona	355	28,4
Paracetamol <sup>[1]</sup>	136	27,2
Cortisona <sup>[1]</sup>	230	46
Ácido nalidíxico <sup>[1]</sup>	110	22

(continuación)

<b>Principio activo</b>	<b>Liberación en mg/l</b>	<b>Cantidad de principio activo liberada [%]</b>
Tetraciclina	547	43,8
Cloranfenicol	646	51,7
[1] se usan en el ejemplo 4 100 mg de principio activo en lugar de 250 mg		

## REIVINDICACIONES

## 1. Sistemas de adhesivo que comprenden

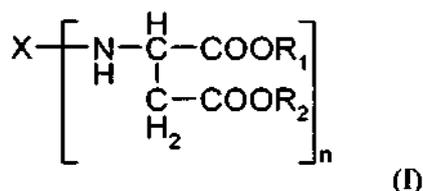
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

5 A2) polioles con pesos moleculares numéricos medios de  $\geq 400$  g/mol y funcionalidades OH promedio de 2 a 6

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,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y

15 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

20 C) dado el caso productos de reacción con funcionalidad amino 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).

y

D) al menos un compuesto farmacológicamente activo,

**caracterizados porque** se trata de un adhesivo de tejidos para tejido humano o animal.

25 2. Sistemas de adhesivo según la reivindicación 1, **caracterizados porque** los polioles usados en A2) presentan pesos moleculares numéricos medios 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 alqueno).

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

5. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** como principios activos farmacológicamente activos se usan analgésicos con o sin acción antiinflamatoria, antiflogísticos, sustancias de acción antimicrobiana o antimicóticos.

35 6. Sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** en lugar del componente de endurecedor B) se usa exclusivamente para el curado de los prepolímeros usados en A) los productos de reacción según C).

7. Procedimiento para la preparación de sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los componentes A), B), D) y dado el caso 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

40 8. Sistemas de adhesivo que pueden obtenerse según el procedimiento según la reivindicación 7.

9. Uso de sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8 para la preparación de un medio para el cierre o la unión de tejidos celulares.

10. Películas adhesivas y piezas de material compuesto que pueden obtenerse usando sistemas de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 6 u 8.

5 11. Sistema de dosificación de 2 cámaras que comprende un sistema de adhesivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una cámara comprende el prepolímero del componente A) y la otra comprende el componente de endurecedor B), componente de principio activo D) y dado el caso C).