

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 837**

51 Int. Cl.:

C09J 175/04 (2006.01)

C08G 18/18 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2008 E 08781444 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2176370**

54 Título: **Adhesivos biodegradables hidrófilos**

30 Prioridad:

23.07.2007 US 781539

20.05.2008 US 123927

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

27.08.2013

73 Titular/es:

**COHERA MEDICAL, INC. (100.0%)
209 SANDUSKY STREET
PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15212, US**

72 Inventor/es:

**SMITH, JASON y
BECKMAN, ERIC**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 420 837 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 biodegradables hidrófilos

Campo de la invención

La invención se refiere a la adherencia de tejidos biológicos.

5 **Antecedentes de la invención**

Los adhesivos de tejidos biológicos y sintéticos se han desarrollado como alternativas a las suturas y las grapas para adherir tejidos biológicos. Ejemplos de adhesivos de tejidos biológicos incluyen colas de fibrina. Ejemplos de adhesivos de tejidos sintéticos incluyen cianoacrilatos, prepolimeros de uretano, y gelatina-resorcinol-formaldehído. Las aplicaciones de adhesivos a tejido biológico van desde adhesión de tejido blando (conectivo) a adhesión de tejido duro (calcificado). Los adhesivos de tejido blando se utilizan tanto externa como internamente para cerrar heridas y sellar. Adhesivos de tejido duro se utilizan en aplicaciones que incluyen unir materiales prostéticos a dientes y hueso.

10 El documento EP 0 542 073 describe una dispersión adhesiva preparada de un poliesterdiol, ácido de dimetilol propiónico, butano diol, trimetilol propano, diisocianato de toluileno, diisocianato de hexametileno, y una sal sódica de un aducto de Michael de ácido acrílico y etilen diamina.

15 El adhesivo sin embargo está esencialmente libre de grupos de isocianato sin reaccionar y por ello no cura con humedad.

Campo de la invención

20 Se describe un adhesivo que incluye el producto de reacción de: (a) un componente de isocianato que tiene una funcionalidad media de al menos 2; (b) un componente de hidrógeno activo que tiene una funcionalidad media superior a 2,1; y (c) un componente de sal iónica que tiene una funcionalidad de hidroxilo o amino media, o una combinación de los mismos de al menos 1. El adhesivo es curable con humedad y biodegradable, y puede ser aplicado a tejidos biológicos blandos o duros.

El término "componente" se refiere a compuestos solos y a mezclas de diferentes compuestos.

25 El adhesivo también puede incluir un catalizador, disolvente diluyente volátil, diluyente no volátil o una combinación de los mismos. El término diluyente "volátil" se refiere a un diluyente que tiene un punto de ebullición, a presión atmosférica, de menos de o igual a 40 °C. Por el contrario un diluyente "no volátil" se refiere a un diluyente que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica superior a 40 °C. En algunas realizaciones el adhesivo puede proporcionarse en forma de una composición pulverizable.

30 La inclusión de una sal iónica, que reacciona con el componente de isocianato de la composición y por tanto resulta incorporado covalentemente en el adhesivo, aumenta la hidrofiliidad del adhesivo con respecto a un adhesivo que carece de sal iónica. La hidrofiliidad aumentada, por su parte, puede aumentar la fuerza de enlace entre el adhesivo y el tejido biológico. También puede mejorar la solubilidad de otros agentes hidrófilos, tal como compuestos que contienen grupos hidroxilo, que podrían aumentar más la hidrofiliidad total del adhesivo.

35 Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la descripción más adelante. Otras características, objetos y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción, el dibujo y las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1 es un dibujo esquemático de un aparato de ensayos utilizado para medir la fortaleza de enlace del adhesivo.

Descripción detallada

40 Se describen adhesivos adecuados para su aplicación a tejidos biológicos blandos y duros que incluyen el producto de reacción de: (a) un componente de isocianato que tiene una funcionalidad media de al menos 2; (b) un componente de hidrógeno activo que tiene una funcionalidad media superior a 2,1; y (c) un componente de sal iónica que tiene una funcionalidad de hidroxilo o amino media, o una combinación de los mismos de al menos 1. Tras su aplicación a tejidos biológicos en presencia de humedad, el adhesivo se reticula para formar una red polimérica: La red reticulada se biodegrada con el tiempo. Por ejemplo puede ser biodegradable en un periodo de tiempo durante el cual ocurre la curación. Puede, por ejemplo, permanecer intacta para adherir el tejido de una laceración o una incisión hasta que la curación ha progresado suficientemente de modo que la herida o la incisión o permanezca cerrada: esto puede ocurrir durante un periodo de días o meses, por ejemplo, dependiendo del adhesivo.

50 El componente de isocianato tiene una funcionalidad media de isocianato de al menos 2, y puede ser de al menos 3. El término "media" refleja el hecho de que el componente de isocianato multi-funcional, como se explica en el campo de la invención, arriba, puede incluir múltiples tipos de isocianatos, incluyendo isocianatos con diferentes

funcionalidades: Isocianatos adecuados son hidrófilos, e incluyen aquellos que derivan de amino ácidos y derivados de amino ácido. Ejemplos específicos incluyen diisocianato de lisina ("LDI") y derivados del mismo (por ejemplo ésteres de alquilo tal como ésteres de metilo o etilo) y triisocianato de lisina ("LTI") y derivados del mismo (por ejemplo ésteres de alquilo tal como ésteres de metilo o etilo). También pueden utilizarse derivados de dipéptidos. Por ejemplo, la lisina puede combinarse en un dipéptido con otro amino ácido (por ejemplo, valina o glicina).

El componente de hidrógeno activo incluye uno o más reactivos con hidrógeno activo. El componente tiene una funcionalidad media superior a 2,1. De nuevo, el término "media" refleja el hecho de que el componente de hidrógeno activo, como se explica en el campo de la invención, arriba, puede incluir múltiples tipos de reactivos de hidrógeno activo, incluyendo reactivos con diferentes funcionalidades: Algunos o todos los reactivos de hidrógeno activo pueden tener un peso equivalente inferior a 100. El término "peso equivalente" se refiere a peso molecular dividido por funcionalidad. Así por ejemplo el glicerol, que tiene un peso molecular de 92 y una funcionalidad hidroxilo "f" de 3, tiene un peso equivalente de aproximadamente 31.

Ejemplos de componentes de hidrógeno activo adecuados incluyen componentes hidroxilo funcionales, componentes amino funcionales, componentes tiol funcionales, componentes ácido carboxílico funcionales, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, algunos o todos los grupos funcionales pueden ser grupos primarios.

Una clase de componentes de hidrógeno activo adecuada incluye alcoholes multifuncionales seleccionados de entre glicerol, di-glicerol, eritritol, pentaeritritol, xilitol, arabitol, fucitol, ribitol, sorbitol, manitol, y combinaciones de los mismos. También son adecuados derivados hidroxialquílicos y ésteres de cualquiera de estos alcoholes tal como pentaeritritol etoxilado.

Otra clase de componentes de hidrógeno activo adecuada incluye derivados hidroxialquílicos de ácidos carboxílicos o dicarboxílicos C₃-C₁₀ (por ejemplo ácido dimetilol propiónico, ácido dimetilol butírico, y combinaciones de los mismos) y derivados hidroxialquílicos de hidrocarburos C₃-C₁₀ (por ejemplo trimetilol propano).

El componente de hidrógeno activo también puede ser una hidroxialquil amina (por ejemplo, trietanolamina), un di-, tri-, o tetraalquilen glicol, o una combinación de los mismos. También son adecuados compuestos con funcionalidad hidroxil seleccionados de entre sacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, sucrosa o lactosa), oligosacáridos, polisacáridos, ésteres de los mismos, y combinaciones de los mismos.

La sal iónica incluye uno o más grupos funcionales hidroxilo y/o amino. Consecuentemente, es capaz de reaccionar con el componente con funcionalidad isocianato de la mezcla de reacción, y de este modo incorporarse covalentemente al adhesivo. Ejemplos de sales adecuadas incluyen compuestos que contienen amonio, haluros, sulfonatos, fosfonatos, carboxilatos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen haluros de amonio (por ejemplo cloruro de etil trietanol amonio y cloruro de bis(2-hidroxietil)dimetil amonio, haluros de colina (por ejemplo, cloruro de colina), y combinaciones de los mismos.

El adhesivo puede incluir además un catalizador. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen aminas terciarias (por ejemplo aminas alifáticas terciarias) y compuestos organometálicos (por ejemplo sales de bismuto y quelatos de zirconio). Ejemplos específicos incluyen 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano ("DABCO"), 2,2' dimorpholin dietil éter ("DMDEE"), dialurato de dibutilestaño ("DBTDL"), 2-etilhexanoato de bismuto, y combinaciones de los mismos. La cantidad de catalizador se selecciona en base a los reactivos particulares.

El adhesivo también puede incluir un agente modificador de reología en forma de un disolvente, un diluyente no volátil y/o un diluyente volátil. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), glima, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de diluyentes no volátiles adecuados incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), carbonato de propileno, diglima, diacetatos de polietilen glicol, dicarbonatos de polietilen glicol, dimetilisorbida, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de diluyentes volátiles adecuados incluyen hidrocarburos, perfluoroalcanos, hidrofluoroalcanos, dióxido de carbono, y combinaciones de los mismos. Un único reactivo puede cumplir múltiples funciones. Así, por ejemplo, el DMSO puede funcionar tanto como un disolvente como como diluyente no volátil. La cantidad de agente modificador de reología se selecciona basado en los constituyentes del adhesivo y la aplicación particular para la cual el adhesivo es utilizado.

Los adhesivos pueden incluir también uno o más estabilizadores. Ejemplos incluyen antioxidantes (por ejemplo, BHT y BHA), sequestrantes de agua (por ejemplo, haluros de acilo o arilo, y anhídridos), ácidos de Bronsted, y similares.

El tiempo de curado del adhesivo puede ser variado para cumplir con las necesidades de la aplicación particular para la cual se está utilizando el adhesivo. Por ejemplo tiempos de curando que van desde, por ejemplo, aproximadamente un minuto a aproximadamente 45 minutos pueden lograrse combinando el adhesivo con una cantidad de solución alcalina acuosa (por ejemplo NaOH o KOH acuosa) justo antes de la aplicación. Normalmente, la cantidad de agua adicionada al adhesivo está entre 50 y 200 % de la cantidad requerida para reaccionar con todos los grupos isocianato libres en el adhesivo, mientras que la cantidad de base está entre aproximadamente 100 a 200 % de la cantidad requerida para neutralizar el ácido (por ejemplo H₂SO₄) incluido en la preparación del adhesivo.

En algunas realizaciones, el adhesivo se proporciona en forma de composición pulverizable. Dichos adhesivos tienen normalmente viscosidades, medidas a 25 °C, de orden no superior a 5000 cP (por ejemplo entre 1 y 3000 cP).

Los adhesivos son útiles en diversas aplicaciones. Pueden utilizarse para adherir sustancias a materiales en las siguientes categorías generales, así como para adherir entre sí estos materiales:

- 5 (1) Tejidos blandos (por ejemplo, músculo, grasa, piel, fascia, tendones, y similares);
- (2) Tejido duro (por ejemplo, hueso, cartílago, y similares);
- (3) Materiales derivados biológicamente (por ejemplo, matrices extracelulares, submucosa de intestino delgado, colágeno, implantes de ingeniería de tejidos, y similares);
- 10 (4) Materiales sintéticos (por ejemplo películas o mallas fabricadas de polímeros tal como poliéster, polipropileno, y similares);
- (5) Implantes de metal e inorgánicos (por ejemplo prótesis ortopédicas, recambios de articulaciones, sustitutos de hueso de hidroxiapatita, y similares);
- (6) Transplantes de tejido (por ejemplo, aloinjerto, xenoinjerto, autoinjerto, y similares).

15 Por ejemplo, los adhesivos pueden utilizarse en lugar de suturas y grapas para pegar tejido blando durante cirugía o como parte de un protocolo de reparación de heridas. Alternativamente, los adhesivos pueden ser utilizados para adherir una película o malla polimérica (por ejemplo una malla de polipropileno) a tejido, por ejemplo, con el propósito de reparar roturas de tejido blando como hernias. En esta aplicación el adhesivo puede formularse para curar rápidamente (por ejemplo en 5 minutos desde su aplicación), por ejemplo combinando el adhesivo con una solución alcalina acuosa justo antes de su uso. El adhesivo sustituye suturas y grapas tradicionalmente utilizadas para unir mallas sintéticas a músculo.

20 El adhesivo y la malla o película podrían proporcionarse separadamente (por ejemplo en forma de kit) y entonces combinarse en el momento de su uso. Por ejemplo, en el momento de utilizarse, el adhesivo podría ser aplicado a todo o a una parte de una o ambas caras de la superficie de una malla o película. Alternativamente, el adhesivo se podría aplicar al tejido, seguido de la aplicación de la malla o película. También pueden utilizarse múltiples capas de malla o película, adheridas unas a otras utilizando el adhesivo. Asimismo sería posible combinar el adhesivo y la malla o película antes de su uso. Por ejemplo, el adhesivo podría ser incorporado a la malla o película, o aplicado a todo o a una parte de una o ambas caras de la superficie de la malla o película.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Cloruro de colina (CC), trimetilol propano (TMP), y pentaeritritol etoxilado (EP) en dimetil sulfóxido (DMSO) con 2-etilhexanoato de bismuto (BIS) y dimorfolino dietil éter (DMDEE)

35 Se mezclaron 1,96 g de TMP (14,6 mmol, -OH 43,8 mmol), 0,60 g de CC (4,3 mmol, -OH 4,3 mmol), 0,46 g de EP (1,7 mmol, -OH 6,8 mmol), y 7,34 g de DMSO en un pequeño recipiente de vidrio a presión a 60 °C hasta que todos los componentes se disolvieron totalmente. Después, se añadieron 11,88 g de LDI (56,0 mmol, -NCO 112,0 mmol) y el contenido se mezcló a 60 °C durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, seguido de la adición de 33,3 mg de BIS, 222 µl de DMDEE, y 1,9 mg de tinte FD&C Blue#1. El recipiente se mezcló durante 30 minutos en el baño de hielo, y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de esto, se añadieron 11,1 µl de ácido sulfúrico y 20,8 mg de hidroxitolueno butirado para mejor vida útil y se mezclaron durante 15 minutos. El líquido viscoso (-500 cP a 25 °C) se almacenó a temperatura ambiente. El adhesivo se pulverizó sobre tejido de músculo bovino utilizando un dispositivo de administración dirigido por aire comprimido. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. Después de ~ 5-10 minutos los tejidos se había unido fuertemente.

Ejemplo 2

TMP, CC, y EP en DMSO y 1,1,1,3,3-pentafluoropropano (HCF-245fa) con BIS y DMDEE

45 Se mezclaron 1,96 g de TMP (14,6 mmol, -OH 43,8 mmol), 0,60 g de CC (4,3 mmol, -OH 4,3 mmol), 0,46 g de EP (1,7 mmol, -OH 6,8 mmol), y 2,70 g de DMSO en un pequeño recipiente de vidrio a presión a 60 °C hasta que todos los componentes se disolvieron totalmente. Después, se añadieron 11,88 g de LDI (56,0 mmol, -NCO 112,0 mmol) y los contenidos se mezclaron a 60 °C durante 30 minutos. El recipiente cerrado se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, se añadieron 9,49 g de HCF-245fa, y el recipiente se mezcló hasta su homogeneización. Aún en hielo, se añadieron 26,4 mg de BIS, 176 µl de DMDEE, y 1,5 mg de tinte FD&C Blue#1 y el recipiente se mezcló durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, seguido de adición de 7,3 µl de ácido sulfúrico y 13,7 mg de hidroxitolueno butirado para mejor vida útil. El recipiente se mezcló durante 30 minutos a temperatura ambiente y el líquido viscoso se almacenó a 4 °C. El líquido viscoso (< 5000 cP a 25 °C) se extendió sobre tejido de músculo bovino y después de un minuto de incubación, los tejidos se habían unido entre sí.

Ejemplo 3

Xilitol y CC en DMSO y HCF-245fa con BIS y DMDEE

Se mezclaron xilitol y CC en una relación de 2:1 (p/p) de xilitol:CC a 70 °C hasta que formaron una fase líquida homogénea. El líquido se enfrió y 1,50 g de mezcla xilitol/CC (xilitol: 6,6 mmol, -OH 32,9 mmol; CC: 4,3 mmol, -OH 4,3 mmol) se combinaron con 7,73 g de LDI (36,4 mmol, -NCO 72,9 mmol) y 2,52 g de DMSO en un recipiente cerrado, pequeño de vidrio a presión. El recipiente se calentó a 70 °C y se mezcló durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, seguido de la adición de 5,04 g de HFC-245fa y mezclado a temperatura ambiente durante 10 minutos. El recipiente se incubó en hielo durante 10 minutos. Se añadió BIS en tres alícuotas totalizando 35,3 mg, con 10 minutos de mezclado entre las adiciones. Se añadieron 111 µl de DMDEE en la última adición de BIS. Después de esto, el recipiente se mezcló a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se almacenó a 4 °C. El adhesivo se extendió sobre tejido de músculo bovino. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. Después de ~ 5-10 minutos los tejidos se habían unido fuertemente.

Ejemplo 4

TMP, CC y EP en carbonato de propileno (PC) y HCF-245fa con BIS y DMDEE

Se mezclaron 0,98 g de TMP (7,3 mmol, -OH 21,9 mmol), 0,30 g de CC (2,2 mmol, -OH 2,2 mmol), 0,23 g de EP (0,9 mmol, -OH 3,4 mmol), y 2,24 g de PC en un pequeño recipiente de vidrio a presión a 70 °C hasta que todos los componentes se disolvieron totalmente. Después, se añadieron 5,94 g de LDI (28,0 mmol, -NCO 56,0 mmol) y los contenidos se mezclaron a 70 °C durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se añadió HFC-245fa en dos alícuotas iguales totalizando 5,21 g con aproximadamente 10 minutos de mezclado entre ellas. Se añadió BIS en 3 alícuotas totalizando 29,1 mg con 10 minutos de mezclado entre las adiciones. 97 µl de DMDEE se añadieron con la última adición de BIS. Después de esto, el recipiente se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se almacenó a 4 °C. El adhesivo se extendió sobre tejido de músculo bovino. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. En minutos las piezas de tejido se habían unido fuertemente.

Ejemplo 5

TMP, CC y EP en isosorbida dietil éter (IDE) y HCF-245fa con BIS y DMDEE

Se mezclaron 0,98 g de TMP (7,3 mmol, -OH 21,9 mmol), 0,30 g de CC (2,2 mmol, -OH 2,2 mmol), 0,23 g de EP (0,9 mmol, -OH 3,4 mmol), y 2,24 g de IDE en un pequeño recipiente de vidrio a presión a 70 °C hasta que todos los componentes se disolvieron totalmente. Después, se añadieron 5,94 g de LDI (28,0 mmol, -NCO 56,0 mmol) y el contenido se mezcló a 70 °C durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se añadió HFC-245fa en dos alícuotas iguales totalizando 5,21 g con aproximadamente 10 minutos de mezclado entre ellas. Se añadió BIS en 3 alícuotas totalizando 29,1 mg con 10 minutos de mezclado entre las adiciones. 97 µl de DMDEE se añadieron con la última adición de BIS. Después de esto, el recipiente se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se almacenó a 4 °C. El adhesivo se extendió sobre tejido de músculo bovino. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. Después de ~ 5-10 minutos los tejidos se habían unido fuertemente.

Ejemplo 6

TMP, xilitol, CC y EP en DMSO y HCF-245fa con BIS y DMDEE

Se mezclaron xilitol y CC en una relación de 2:1 (p/p) de xilitol:CC a 70 °C hasta que formaron una fase líquida homogénea. El líquido se enfrió y se combinaron 0,38 g de mezcla xilitol/CC (xilitol: 1,6 mmol, -OH 8,2 mmol; CC: 0,9 mmol, -OH 0,9 mmol) con 1,14 g de TMP (8,5 mmol, -HO 25,5 mmol), 7,27 g de LDI (34,3 mmol, -NCO 68,5 mmol), y 0,74 g de DMSO en un recipiente pequeño de vidrio a presión a 60 °C durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, se añadieron 5,14 g de HFC-245fa y el recipiente se mezcló a temperatura ambiente durante 20 minutos. El recipiente se incubó en hielo durante 10 minutos. Se añadió BIS en 3 alícuotas totalizando 28,5 mg con 10 minutos de mezclado entre las adiciones. 90 µl de DMDEE se añadieron con la última adición de BIS. Después de esto, el recipiente se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se almacenó a 4 °C. El adhesivo se extendió sobre tejido de músculo bovino y después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. En minutos las piezas de tejido se habían unido fuertemente.

Ejemplo 7

Glicerol, xilitol, y CC en DMSO y HCF-245fa con BIS y DMDEE

Se mezclaron 0,77 g de glicerol (8,4 mmol, -OH 25,1 mmol), 0,55 g de xilitol (3,6 mmol, -OH 18,1 mmol), 0,27 g de CC (1,9 mmol, -OH 1,9 mmol), 9,60 g de LDI (45,2 mmol, -NCO 90,5 mmol), y 1,87 g de DMSO en un recipiente pequeño de vidrio a presión a 70 °C durante 30 minutos. El recipiente se incubó en un baño de hielo durante 15 minutos, se añadieron 5,64 g de HFC-245fa, y el recipiente se mezcló en hielo hasta homogeneización. Después de esto, se añadieron 32,9 mg de BIS y 89 µl de DMDEE. EL recipiente se agitó en hielo durante 1 hora y se almacenó entonces a 4 °C. El adhesivo se extendió sobre tejido de músculo bovino. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. En minutos las piezas de tejido se habían unido fuertemente.

Ejemplo 8

Trietanolamina y CC en DMSO con BIS y DMDEE

Se mezclaron 1,00 g de TEA (6,7 mmol, -OH 20,1 mmol), 0,31 g de CC (2,2 mmol, -OH 2,2 mmol) y 4,00 g de DMSO a 70 °C en un vial de 20 mL hasta que se convirtió en una sola fase. La solución se enfrió a temperatura ambiente

después de lo cual se añadieron 4,74 g de LDI. La solución se mezcló durante 10 minutos y después se transfirió a un baño de hielo. Se añadió BIS en 2 alícuotas iguales totalizando 15,1 mg, con 10 minutos de mezclado en el baño de hielo entre adiciones. 50 µl de DMDEE se adicionaron con la última adición de BIS. La formulación se mezcló en el baño de hielo durante 10 minutos adicionales, seguido por 40 minutos a temperatura ambiente. El líquido viscoso se extendió sobre tejido de músculo bovino. Después de un minuto de incubación, las piezas de tejido se presionaron juntas. En 5-10 minutos los tejidos se habían unido fuertemente uno al otro.

Ejemplo 9

TMP y cloruro de bis(hidroxietyl)dimetil amonio (BHDMAC) en DMSO y pentafluorobutano + heptafluoropentano (HFC365 + HFC-227) con BIS y DMDEE

0,93 g de TMP (7,3 mmol) y 0,36 g de BHDMAC (2,1 mmol) se disolvieron en 1,27 g de DMSO a 50 °C en un tubo de vidrio de alta presión de 75 cc con un tapón de rosca Teflón®. La solución se enfrió entonces a temperatura ambiente, y se añadieron 49,7 µl de una solución de 0,1 g/ml de BIS en DMSO con agitación. A continuación, se añadieron 5,67 g de LDI metil éster (26,75 mmol), tras lo cual la temperatura aumentó rápidamente a 70-80 °C, y entonces disminuyó. Después de 10 minutos se añadieron 24,8 µl adicionales de la solución de BIS. Diez minutos después de la última adición de BIS, la espectroscopía de infra-rojo del producto mostró las bandas características del uretano secundario NH (3250 cm⁻¹), el grupo NCO (2245-2255 cm⁻¹), las bandas I y II de amida (1714 y 1533cm⁻¹), y el éster LDI (1741 cm⁻¹). El producto se enfrió a aproximadamente 7 °C en un baño de hielo, después de lo cual se añadieron 4,45 g de una mezcla 93:7 de HFC-365 y HFC-227. La mezcla resultante se agitó después magnéticamente hasta conseguir una sola fase clara. A continuación, se añadieron 82,8 µl de DMDEE con agitación. Finalmente se añadieron 128 µl de una solución de 0,216 cc/3,79 cc de ácido sulfúrico y DMSO para formar el adhesivo.

0,5335 g del adhesivo fueron combinados con 10,1 µl de una solución de 0,1446 g de KOH en 10,7327 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 37 minutos.

Ejemplo 10

Se repitió el Ejemplo 9 excepto que 1,0095 g del adhesivo se combinaron con 19,1 µl de una solución de 0,2048 g de KOH en 5,0878 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 37 minutos.

Ejemplo 11

Se repitió el Ejemplo 9 excepto que 0,999 g del adhesivo se combinaron con 18,9 µl de una solución de 0,2057 g de KOH en 3,8263 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 7 minutos.

Ejemplo 12

Se repitió el Ejemplo 9 excepto que 1,099 g del adhesivo se combinaron con 38,1 µl de una solución de 0,2057 g de KOH en 3,8263 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 1,5 minutos.

Ejemplo 13

Se repitió el Ejemplo 9 excepto que 1,0968 g del adhesivo se combinaron con 41,5 µl de una solución de 0,1446 g de KOH en 10,7327 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 4 minutos.

Ejemplo 14

Se repitió el Ejemplo 9 excepto que 0,9979 g del adhesivo se combinaron con 37,7 µl de una solución de 0,0463 g de KOH en 6,9065 g de agua desionizada para curar el adhesivo. Se midió y determinó el tiempo de curación que fue de 7 minutos.

Ejemplo 15

Una muestra de bistec de falda se obtuvo de una tienda de comestibles local, de la cual se cortó una muestra redonda de 12,5 cm con un cúter. En el centro de esta muestra se practicó una incisión de 3 cm utilizando un cúter o escalpelo. Una muestra de 3 cm x 5 cm de malla de polipropileno Prolene (Ethicon Inc.) se colocó sobre la incisión (con la longitud de 5 cm siendo paralela a la incisión).

En este punto, aproximadamente 2 gramos del adhesivo del Ejemplo 9 se pesaron en una balanza de pesado de plástico, seguido de una cantidad de una solución de agua desionizada de 0,2057 g de KOH/3,8263 g igual a 19 µl/g de adhesivo. La mezcla se agitó durante 15 segundos y después se extendió alrededor de los bordes de la malla utilizando una espátula. Después de 30 minutos la fuerza de la unión entre el adhesivo, la malla, y el bistec se midió como se describe abajo.

5 La fuerza de unión se midió utilizando un aparato de ensayo presentando un soporte de ensayo motorizado Mark-10 ESM equipado con un calibrador de fuerza digital con capacidad de 200 libras. El calibrador de fuerza se sujetó a la carcasa superior móvil del soporte de ensayo en un modo tal que la fuerza hacia abajo aplicada a través de un aplicador de fuerza (un hemisferio redondo de goma midiendo aproximadamente 2 pulgadas de diámetro) pudo ser medida. El aparato de ensayo se muestra esquemáticamente en la Fig. 1.

10 El conjunto de bistec/malla/adhesivo se situó con la malla hacia abajo en un soporte circular que se ancló a la placa de abajo del soporte de ensayo. El soporte circular proveía seis puntos de anclaje alrededor del borde de la pieza de bistec mientras que permitía a la porción central ser desviada libremente hacia abajo mediante el aplicador de fuerza. El aplicador de fuerza se movía hacia abajo a una velocidad de 2 pulgadas/minuto hasta que al menos un sitio sujeto por adhesivo se despegó del tejido del bistec. La fuerza aplicada en este punto se midió y registró. Para este experimento, una fuerza de 25 N separó la malla del bistec mediante ruptura de la unión adhesiva.

Ejemplo 16

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando una malla suave (Soft Mesh) de Bard, Inc, en lugar de la malla de polipropileno Prolene. Se requirió una fuerza de 30 N para separar la malla del bistec por medio de la ruptura de la unión adhesiva.

Ejemplo 17

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 16 excepto que el adhesivo se aplicó sólo en las cuatro esquinas de la malla. Se requirió una fuerza de 35 N para separar la malla del bistec por medio de la ruptura de la unión adhesiva.

REIVINDICACIONES

1.- Un adhesivo que comprende el producto de reacción de:

(a) un componente de isocianato que tiene una funcionalidad media de al menos 2;

5 (b) un componente de hidrógeno activo que tiene una funcionalidad media superior a 2,1; y (c) un componente de sal iónica que tiene una funcionalidad de hidroxilo o amino media, o de una combinación de los mismos, de al menos 1, en el que el adhesivo es curable con humedad y biodegradable.

2.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el componente de isocianato se selecciona del grupo que consiste en diisocianato de lisina y derivados del mismo, triisocianato de lisina y derivados del mismo y combinaciones de los mismos

10

3.- Un adhesivo según la reivindicación 1, en el que el componente de hidrógeno activo comprende un componente con funcionalidad hidroxilo.

4.- Un adhesivo según la reivindicación 1, en el que cada componente de hidrógeno activo tiene un peso equivalente inferior a 100.

15

5.- Un adhesivo según la reivindicación 1, en el que el componente de hidrógeno activo consta esencialmente de componentes que tienen grupos hidroxilo primarios, grupos amino primarios y combinaciones de los mismos

6.- Un adhesivo según la reivindicación 1, en el que el componente de hidrógeno activo se selecciona del grupo que consiste en glicerol, di-glicerol, eritritol, pentaeritritol, xilitol, arabitol, fucitol, ribitol, sorbitol, manitol, derivados hidroxialquílicos de los mismos, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos

20

7.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el componente de hidrógeno activo comprende un derivado hidroxialquílico de un ácido carboxílico o dicarboxílico C₃-C₁₀, o en el que el componente de hidrógeno activo comprende un derivado hidroxialquílico de un hidrocarburo C₃-C₁₀, o en el que el componente de hidrógeno activo comprende una hidroxialquil amina, o en el que el componente de hidrógeno activo comprende un di-, tri- o tetraalquilen glicol, o una combinación de los mismos.

25

8.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el componente de hidrógeno activo se selecciona del grupo que consiste en sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos.

9.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el componente de sal iónica se selecciona del grupo que consiste en amoniatos, haluros, sulfonatos, fosfonatos, carboxilatos y combinaciones de los mismos.

30

10.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el adhesivo comprende además un catalizador, un disolvente, un diluyente no volátil, o un diluyente volátil, solos o en combinación.

11.- Un adhesivo según la reivindicación 1 en el que el adhesivo comprende

(A) el producto de reacción de:

(a) un componente de isocianato que tiene una funcionalidad media de al menos 2;

(b) un componente con funcionalidad hidroxilo que tiene una funcionalidad media superior a 2,1; y

35

(c) un componente de sal iónica que tiene una funcionalidad de hidroxilo o de amino media, o una combinación de los mismos, de al menos 1

(B) un disolvente, un diluyente no volátil o una combinación de los mismos; y

(C) un diluyente volátil seleccionado del grupo que consiste en hidrofluoroalcanos, perfluoroalcanos y combinaciones de los mismos.

40

12.- El adhesivo según la reivindicación 1 o según la reivindicación 11 para su uso en la adherencia de tejido biológico, en el que el adhesivo es para ser aplicado al tejido.

13. El adhesivo para el uso de la reivindicación 12 en el que el tejido comprende tejido blando.

45

14. El adhesivo para el uso de la reivindicación 12 que comprende combinar el adhesivo con una solución alcalina acuosa antes de aplicar el adhesivo al tejido, o que comprende adherir una malla o película de polímero al tejido con el adhesivo, o que comprende reparar una rotura de tejido blando mediante la adhesión con el adhesivo de una malla o película de polímero al tejido blando en la vecindad de la rotura.

15. Un kit que comprende (a) una malla o película de polímero y (b) el adhesivo curable con humedad y biodegradable de la reivindicación 1 o de la reivindicación 11.

16. Un artículo que comprende (a) una malla o película de polímero y (b) el adhesivo curable con humedad y biodegradable de la reivindicación 1 o de la reivindicación 11 proporcionado sobre o dentro de la malla o película de polímero.

5

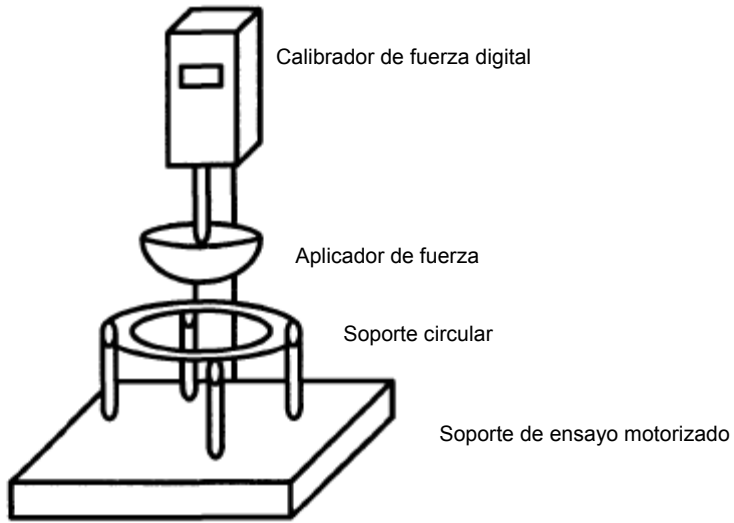


FIG. 1