(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 523 406**

(51) Int. CI.:

C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/38 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2012 E 12702273 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2673311**

(54) Título: **Adhesivo para tejido a base de aspartatos trifuncionales**

(30) Prioridad:

09.02.2011 EP 11153807

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2014

(73) Titular/es:

BAYER MATERIALSCIENCE AG (100.0%)
51368 Leverkusen, DE

(72) Inventor/es:

HECKROTH, HEIKE y
EGGERT, CHRISTOPH

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Adhesivo para tejido a base de aspartatos trifuncionales

La presente invención se refiere a un compuesto con funcionalidad amino para su uso en un sistema de poliurea que está previsto en particular para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular. Otros objetos de la invención son un sistema de poliurea que comprende el compuesto de acuerdo con la invención así como un sistema de dosificación para el sistema de poliurea de acuerdo con la invención.

En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo para tejidos. A esto pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) y Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). Sin embargo las bases secas son condición previa para la adhesión eficaz de los cianoacrilatos. Este tipo de adhesivos no cumple las exigencias en caso de hemorragias fuertes.

Como alternativas a los cianoacrilatos están a disposición adhesivos biológicos tales como por ejemplo BioGlue®, una mezcla de glutaraldehído y albúmina sérica bovina, diversos sistemas a base de colágeno y gelatina (FloSeal®) así como los adhesivos de fibrina (Tissucol). Estos sistemas sirven en primer lugar para la detención de hemorragia (hemostasia). Junto a los altos costes, los adhesivos de fibrina se caracterizan por una fuerza de adhesión relativamente débil y una rápida degradación, de modo que pueden usarse únicamente en lesiones más pequeñas sobre tejido no tensionado. Los sistemas a base de colágeno y gelatina tales como FloSeal® sirven exclusivamente para la hemostasia. Además, dado que fibrina y trombina se obtienen de material humano y colágeno y gelatina de material animal, existe en sistemas biológicos siempre el riesgo de una infección. Además, los materiales biológicos deben almacenarse de manera refrigerada, de modo que un uso en el suministro de emergencia tal como por ejemplo en zonas de catástrofes, en usos militares etc. no es posible. En este caso está a disposición para el tratamiento de heridas traumáticas QuikClot® o QuikClot ACS+™, que es un granulado mineral que se lleva en caso de emergencia en la herida y allí conduce mediante extracción de agua a la coagulación. En el caso de QuikClot® es ésta una reacción fuertemente exotérmica que conduce a quemaduras. QuikClot ACS+™ es una gasa, en la que está incrustada la sal. El sistema debe presionarse de manera firme sobre la herida para la detención de hemorragia.

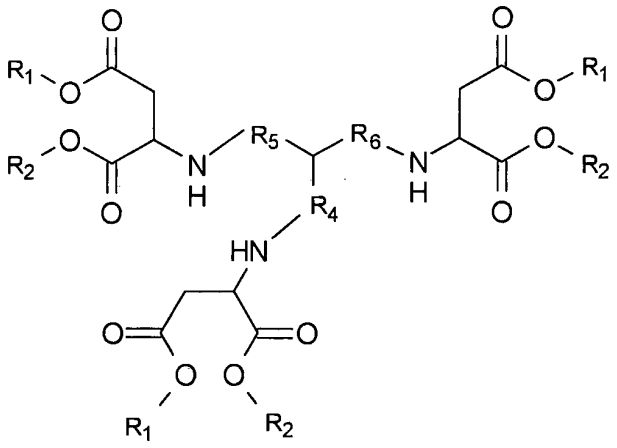
Por el documento WO 2009/106245 A2 se conoce la preparación y el uso de sistemas de poliurea como adhesivo para tejido. Los sistemas dados a conocer en este caso comprenden al menos dos componentes. A este respecto se trata de un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y un prepolímero con funcionalidad isocianato, que puede obtenerse mediante reacción de poliisocianatos alifáticos con poliolésteres. Los sistemas de poliurea de 2 componentes descritos pueden usarse como adhesivo para tejido para el cierre de heridas en estructuras celulares unidas humanas y animales. A este respecto puede conseguirse un resultado de adhesión muy bueno.

El documento WO 2008 076707 describe composiciones de revestimiento que contienen prepolímeros de isocianato y aspartatos a base de productos de reacción de dialquilentriamina y maleato de dietilo.

Para garantizar una buena miscibilidad de los dos componentes del sistema de poliurea, la viscosidad de los componentes a 23 ºC a ser posible debería ser inferior a 10.000 mPas. Los prepolímeros con funcionalidades NCO presentan una viscosidad correspondientemente baja inferior a 3. Cuando se usan prepolímeros de este tipo, es necesario usar como segundo componente un éster de ácido aspártico con una funcionalidad amino superior a 2, dado que en caso contrario no puede prepararse ninguna red polimérica. Sin embargo esto es necesario para que el sistema de poliurea o un cordón de adhesivo que se compone del mismo presente las propiedades mecánicas deseadas tales como elasticidad y resistencia. Además es desventajoso en el uso de ésteres de ácido aspártico difuncionales que el tiempo de curado ascienda a hasta 24 h, permaneciendo pegajoso el sistema de poliurea incluso tras este tiempo en muchos casos, o sea no está libre de pegajosidad.

Por tanto, el objetivo de la invención era proporcionar un componente reactivo con isocianato para un sistema de poliurea, que pudiera mezclarse bien con un prepolímero con una funcionalidad NCO inferior a 3, que presentara una funcionalidad amino superior a 2 y que pudiera reaccionar con el prepolímero rápidamente con formación de una red de poliurea tridimensional. A este respecto había de prestarse atención como condición adicional a que el sistema curado según la norma ISO 10993 no presentara ninguna citotoxicidad en la aplicación en ser humano o en animal.

Este objetivo se ha conseguido de acuerdo con la invención mediante un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R_1, R_2 respectivamente son, independientemente entre sí, restos orgánicos iguales o distintos, que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff y
R_4, R_5, R_6 respectivamente son, independientemente entre sí, restos orgánicos saturados, lineales o ramificados, dado el caso sustituidos también en la cadena con heteroátomos, que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff.

El compuesto de acuerdo con la invención puede mezclarse fácilmente con un prepolímero, dado que presenta a 23 ºC una viscosidad inferior a 10.000 mPas. Además tiene una funcionalidad amino de 3 y como consecuencia con prepolímeros de una funcionalidad NCO de 2 puede formar rápidamente una red de poliurea tridimensional. Esta red se caracteriza por una alta elasticidad, resistencia, fuerza de adhesión y una falta de citotoxicidad. Además, la red ya no es pegajosa tras un breve tiempo, es decir está libre de pegajosidad.

En la fórmula (I), los restos R_4, R_5, R_6 respectivamente pueden ser, independientemente entre sí, restos de hidrocarburo lineales o ramificados, en particular saturados, alifáticos de C1 a C12, preferentemente de C2 a C10, de manera especialmente preferente de C3 a C8 y de manera muy especialmente preferente de C3 a C6. Los compuestos con funcionalidad amino de este tipo se caracterizan por que curan de manera especialmente rápida con prepolímeros para dar una red de poliurea de fuerte adhesión, elástica y sólida.

De acuerdo con otra forma de realización preferente del compuesto de acuerdo con la invención, los restos R1, R2 respectivamente son, independientemente entre sí, restos lineales o ramificados orgánicos de C1 a C10, preferentemente de C1 a C8, de manera especialmente preferente de C2 a C6, de manera muy especialmente preferente de C2 a C4 y en particular restos de hidrocarburo alifáticos. También este compuesto se caracteriza por una rápida formación de red en una reacción con un prepolímero.

Se prefiere igualmente cuando respectivamente los restos R_1 y R_2 son iguales y/o respectivamente los restos R_4, R_5, R_6 son iguales.

Se prefiere muy especialmente un compuesto de fórmula (I), en la que R_1 y R_2 respectivamente son simultáneamente metilo o etilo y R_4, R_5, R_6 respectivamente son simultáneamente etilo, propilo o butilo.

Otro objeto de la invención es un sistema de poliurea, que comprende
como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de poliisocianatos alifáticos A1) con
polioles A2) que pueden presentar en particular un peso molecular promediado en número de ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH promedio de 2 a 6, como componente B) un compuesto con funcionalidad amino de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula (I)
dado el caso como componente C) cargas orgánicas que pueden presentar en particular una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 ºC en el intervalo de 10 mPas a 6000 mPas,
dado el caso como componente D) productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato de acuerdo con el componente A) con compuestos con funcionalidad amino de acuerdo con el componente B) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente C) y
dado el caso como componente E) agua y/o una amina terciaria.

Los sistemas de poliurea de acuerdo con la invención se obtienen mediante mezclado de los prepolímeros A) con el compuesto con funcionalidad amino B) así como dado el caso los componentes C), D) y/o E). La proporción de grupos amino libres o bloqueados con respecto a grupos NCO libres asciende, a este respecto, preferentemente a 1:1,5, de manera especialmente preferente a 1:1. A este respecto se añaden mezclando agua y/o amina al

componente B) o C.

Los prepolímeros con funcionalidad isocianato A) pueden obtenerse mediante reacción de poliisocianatos A1) con polioles A2) dado el caso con la adición de catalizadores así como coadyuvantes y aditivos.

Como poliisocianatos A1) pueden usarse por ejemplo di- o triisocianatos monoméricos alifáticos o cicloalifáticos tales como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexa-metilendiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de cualquier contenido en isómeros, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato (nonan-triisocianato), así como hexanoato de alquil-2,6-diisocianato (lisindiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

Además de los poliisocianatos monoméricos A1) mencionados anteriormente pueden usarse también sus productos secundarios de peso molecular superior con estructura uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminooxadiazindiona u oxadiazintriona así como sus mezclas.

Preferentemente se usan poliisocianatos A1) del tipo mencionado anteriormente con grupos isocianato exclusivamente unidos de manera alifática o cicloalifática o sus mezclas.

Igualmente se prefiere cuando se usan poliisocianatos A1) del tipo citado anteriormente con una funcionalidad NCO promedio de 1,5 a 2,5, preferentemente de 1,6 a 2,4, más preferentemente de 1,7 a 2,3, de manera muy especialmente preferente de 1,8 a 2,2 y en particular de 2.

De manera muy especialmente preferente se usa hexametilendiisocianato como poliisocianato A1).

De acuerdo con una forma de realización preferente del sistema de poliurea de acuerdo con la invención está previsto que los polioles A2) sean poliolésteres y/o polioléster-éteres y/o polioléteres. En particular se prefieren a este respecto polioléster-éteres y/o polioléteres con una proporción de óxido de etileno entre el 60 % y el 90 % en peso.

Se prefiere también cuando los polioles A2) presentan un peso molecular promediado en número de 4000 g/mol a 8500 g/mol.

Los polioléter-ésteres adecuados se preparan de manera correspondiente al estado de la técnica preferentemente mediante policondensación de ácidos policarboxílicos, anhídridos de ácidos policarboxílicos, así como ésteres de ácidos policarboxílicos con alcoholes altamente volátiles, preferentemente monooles de C1 a C6, tales como metanol, etanol, propanol o butanol, con poliol en exceso molar, de bajo peso molecular y/o de peso molecular superior; usándose como poliol polioles que contienen grupos éter dado el caso en mezclas con otros polioles libres de grupos éter.

Lógicamente pueden usarse para la síntesis de poliéter-ésteres también mezclas de los polioles de peso molecular superior y de los polioles de bajo peso molecular.

Tales polioles de bajo peso molecular en exceso molar son polioles con masas molares de 62 a 299 Dalton, con 2 a 12 átomos de C y funcionalidades hidroxilo de al menos 2, que pueden ser además ramificados o no ramificados y sus grupos hidroxilo son primarios o secundarios. Estos polioles de bajo peso molecular pueden presentar también grupos éteres. Los representantes típicos son etilenglicol, propanodiol-1,2, propanodiol-1,3, butanodiol-1,4, butanodiol-2,3, 2-metil-propanodiol-1,3, pentanodiol-1,5, hexanodiol-1,6, 3-metil-pentanodiol-1,5, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol, ciclohexanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol y homólogos superiores, dipropilenglicol, tripropilenglicol y homólogos superiores, glicerina, 1,1,1-trimetilolpropano, así como oligo-tetrahidrofuranos con grupos terminales hidroxilo. Lógicamente pueden usarse dentro de este grupo también mezclas.

Los polioles de peso molecular superior en exceso molar son polioles con masas molares de 300 a 3000 Dalton, que pueden obtenerse mediante polimerización con apertura de anillo de epóxidos, preferentemente óxido de etileno y/o de propileno, así como mediante polimerización con apertura de anillo catalizada con ácido de tetrahidrofurano. Para la polimerización con apertura de anillo de epóxidos pueden usarse o bien hidróxidos alcalinos o catalizadores de cianuro de doble metal.

Como iniciadores para la polimerización de epóxidos con apertura de anillo pueden usarse todas las moléculas al menos bifuncionales del grupo de las aminas y de los polioles de bajo peso molecular mencionados anteriormente. Los representantes típicos son 1,1,1-trimetilolpropano, glicerina, o-TDA, etilendiamina, propilenglicol-1,2, etc. así como agua, incluyendo sus mezclas. Lógicamente pueden usarse también mezclas dentro del grupo de los polioles de peso molecular superior en exceso.

La estructura de los polioles de peso molecular superior, en tanto que se trate de poli(óxidos de alquileno) con grupos hidroxilo terminales de óxido de etileno y/o propileno, puede realizarse estadísticamente o a modo de bloque, pudiendo estar contenidos también bloques mixtos.

Los ácidos policarboxílicos son ácidos carboxílicos tanto alifáticos como aromáticos que pueden ser tanto cíclicos, lineales, ramificados o no ramificados y que pueden presentar entre 4 y 24 átomos de C.

Los ejemplos son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido 1,10-decandicarboxílico, ácido 1,12-dodecandicarboxílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Se prefieren ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebácico, ácido láctico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Se prefieren especialmente ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico.

Además, el grupo de los ácidos policarboxílicos comprende también ácidos hidroxicarboxílicos, o sus anhídridos internos, tales como por ejemplo caprolactona, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido ricinoleico, etc. Conjuntamente están comprendidos además también ácidos monocarboxílicos, en particular aquéllos que disponen de más de 10 átomos de C, tales como ácido graso de aceite de soja, ácido graso de aceite de palma y ácido graso de aceite de cacahuete, no sobrepasando el 10 % en peso su proporción en toda la mezcla de reacción que constituye el polioléter-éster y adicionalmente se compensa la funcionalidad mínima acompañante debido a ello mediante el uso conjunto de polioles al menos trifuncionales, ya sea por parte de los polioles de bajo peso molecular o de los polioles de alto peso molecular.

La preparación del polioléter-éster se realiza de manera correspondiente al estado de la técnica a temperaturas elevadas en el intervalo de 120 ºC a 250 ºC, en primer lugar a presión normal, más tarde con aplicación de vacío de 0,1 kPa a 10 kPa, preferentemente, sin embargo no necesariamente usando un catalizador de esterificación o transesterificación, completándose la reacción tanto que el índice de acidez disminuya hasta valores de 0,05 mg de KOH/g a 10 mg de KOH/g, preferentemente de 0,1 mg de KOH/g a 3 mg de KOH/g y de manera especialmente preferente de 0,15 mg de KOH/g a 2,5 mg de KOH/g.

Además, en el contexto de la fase de presión normal antes de la aplicación de vacío puede usarse un gas inerte. Lógicamente, como alternativa o para fases individuales de la esterificación pueden usarse también disolventes líquidos o gaseosos. Por ejemplo puede descargarse el agua de reacción usando nitrógeno como gas portador al igual que usando un disolvente azeotrópico, tal como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, dioxano, etc.

Lógicamente pueden usarse también mezclas de polioléteres con poliolésteres en proporciones discrecionales.

Los polioléteres son preferentemente poli(óxido de alquileno)-poliéter a base de óxido de etileno y dado el caso óxido de propileno.

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

Los ejemplos de tales iniciadores son agua (tomada como diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoníaco o etilendiamina.

Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodioles, 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.

Los 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-trimetilpentanodiol-1,3, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A y dioles modificados con lactona del tipo mencionado anteriormente.

Para la preparación del prepolímero A) puede hacerse reaccionar el poliisocianato A1) con el poliol A2) con una proporción de NCO/OH de preferentemente 4:1 a 12:1, de manera especialmente preferente 8:1 y a continuación puede separarse la proporción de poliisocianato que no ha reaccionado por medio de procedimientos adecuados. Habitualmente se usa para ello la destilación en capa fina, obteniéndose prepolímeros con contenidos en monómeros residuales inferiores al 1 % en peso, preferentemente inferiores al 0,1 % en peso, de manera muy especialmente preferente inferiores al 0,03 % en peso.

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

La temperatura de reacción en la preparación de los prepolímeros A) asciende a este respecto a preferentemente de 20 ºC a 120 ºC y más preferentemente de 60 ºC a 100 ºC.

Los prepolímeros preparados tienen un contenido en NCO promedio medido según la norma DIN EN ISO 11909 del 2 % al 10 % en peso, preferentemente del 2,5 % al 8 % en peso.

De acuerdo con otra forma de realización del sistema de poliurea de acuerdo con la invención pueden presentar los prepolímeros A) una funcionalidad NCO promedio de 1,5 a 2,5, preferentemente de 1,6 a 2,4, más preferentemente

de 1,7 a 2,3, de manera muy especialmente preferente de 1,8 a 2,2 y en particular de 2.

En caso de las cargas orgánicas del componente C) puede tratarse preferentemente de compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular de polioléteres con unidades de óxido de etileno que se repiten.

Es ventajoso también cuando las cargas del componente C) presentan una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3, preferentemente de 1,8 a 2,2 y de manera especialmente preferente de 2.

Por ejemplo pueden usarse como cargas orgánicas polietilenglicoles líquidos a 23 ºC tales como de PEG 200 a PEG 600, sus mono- o dialquiléteres tales como PEG 500 dimetiléter, poliéter- y poliolésteres 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).

La viscosidad de las cargas orgánicas medida según la norma DIN 53019 a 23 ºC asciende a preferentemente de 50 mPas a 4000 mPas, de manera especialmente preferente de 50 mPas a 2000 mPas.

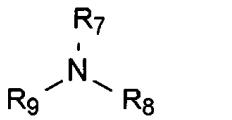
En una forma de realización preferente del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se usan como cargas orgánicas polietilenglicoles. Éstos tienen preferentemente un peso molecular promediado en número de 100 g/mol a 1000 g/mol, de manera especialmente preferente de 200 g/mol a 400 g/mol.

Para reducir posteriormente el peso equivalente promedio de los compuestos usados en total para la reticulación del prepolímero con respecto a los grupos reactivos con NCO, es posible preparar adicionalmente productos de reacción de los prepolímeros A) con el compuesto con funcionalidad amino B) y/o las cargas orgánicas C), siempre que éstas tengan funcionalidad amino o hidroxilo, en una reacción previa separada y entonces usarlos como componente endurecedor de peso molecular superior.

Preferentemente se ajustan 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.

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

De acuerdo con otra forma de realización preferente del sistema de poliurea de acuerdo con la invención está previsto que el componente E) contenga una amina terciaria de fórmula general (II)



(II)

en la que

R_7, R_8, R_9 pueden ser, independientemente entre sí, restos alquilo o heteroalquilo con heteroátomos en la cadena alquilo o en sus extremos, o R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno que los une pueden formar un heterociclo alifático, insaturado o aromático que puede contener dado el caso otros heteroátomos.

Estos sistemas de poliurea se caracterizan por un curado especialmente rápido.

En caso de los compuestos usados en el componente E) puede tratarse de manera muy especialmente preferente de amina terciaria seleccionada del grupo trietanolamina, tetraquis-(2-hidroxietil)-etilendiamina, *N*,*N*-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanoamina, 2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-etanol, 3,3',3"-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triil)tris(*N*,*N*-dimetil-propan-1-amina).

Las velocidades de curado muy especialmente altas pueden conseguirse también cuando el componente E) contiene del 0,2 % al 2,0 % en peso de agua y/o del 0,1 % al 1,0 % en peso de la amina terciaria.

Lógicamente pueden incorporarse en los sistemas de poliurea también principios activos farmacológicos tales como analgésicos con y sin acción antiinflamatoria, antiflogísticos, sustancias de acción antimicrobiana, antimicóticos, sustancias de acción antiparasitaria.

El sistema de poliurea de acuerdo con la invención es adecuado especialmente para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular y en particular para la detención de la salida de sangre o fluidos tisulares o el cierre de fugas en tejido celular. De manera muy especialmente preferente puede usarse para el uso o para la preparación de un agente para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular humano o animal. Con su ayuda

pueden prepararse cordones de adhesivo que curan rápidamente, que se adhieren fuertemente al tejido, transparentes, flexibles y biocompatibles.

Aún otro objeto de la invención es un sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea de acuerdo con la invención, en el que en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara están contenidos el componente B) y dado el caso los componentes C), D) y E) del sistema de poliurea. Un sistema de dosificación de este tipo es adecuado en particular para aplicar el sistema de poliurea como adhesivo sobre el tejido.

Ejemplos:

La invención se explica en más detalle a continuación por medio de los ejemplos.

Procedimientos:

Peso molecular: los pesos moleculares se determinaron por medio de cromatografía de permeación en gel (CPG) tal como sigue: la calibración se realiza con patrones de poliestireno con pesos moleculares de Mp 1.000.000 a 162. Como eluyente se usó tetrahidrofurano por análisis. Los siguientes parámetros se mantuvieron en la medición doble: desgasificación: desgasificador - en línea; caudal: 1 ml/min; tiempo de análisis: 45 minutos; detectores: refractómetro y detector UV; volumen de inyección: 100 µl - 200 µl. El cálculo de los valores promedio de masa molar M_w; M_n y M_p así como la polidispersidad M_w/M_n se realizó de manera soportada por software. Los puntos de línea base y límites de evaluación se determinaron de manera correspondiente a la norma DIN 55672 parte 1.

Contenido en NCO: el contenido en NCO se determinó, si no se menciona expresamente lo contrario, de manera volumétrica de acuerdo con la norma DIN-EN ISO 11909.

Viscosidad: la viscosidad se determinó según la norma ISO 3219 a 23 ºC.

Contenido en monómeros residual: el contenido en monómeros residual se determinó según la norma DIN ISO 17025.

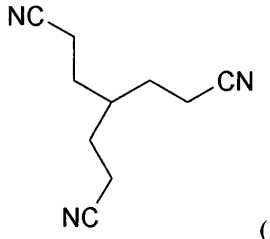
RMN: los espectros de RMN se registraron con un aparato Bruker DRX 700.

Sustancias:

Polietilenglicol 600 (Aldrich)

Síntesis de 2,2'-(4-(3-(1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-ilamino)propil)heptan-1,7-diil)bis(azandiil)disuccinato de tetraetilo (3)

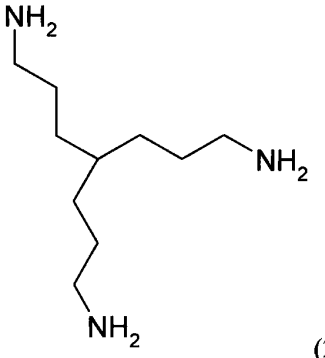
4-(2-Cianoetil)heptanodinitrilo (1)



(1)

Una mezcla de 12,2 g (55,4 mmol) de 4-(2-cianoetil)-4-nitroheptanodinitrilo y 18 ml de hidruro de tributilestaño se calentó con 2,78 g de azo-bis-(isobutironitrilo) (AIBN) en 250 ml de acetonitrilo durante la noche hasta reflujo. Tras la eliminación del disolvente a vacío se agitó el producto con n-hexano y se cristalizó con una mezcla de n-hexano y diclorometano. Se obtuvieron 8,25 g (85 %) del producto como sólido incoloro.

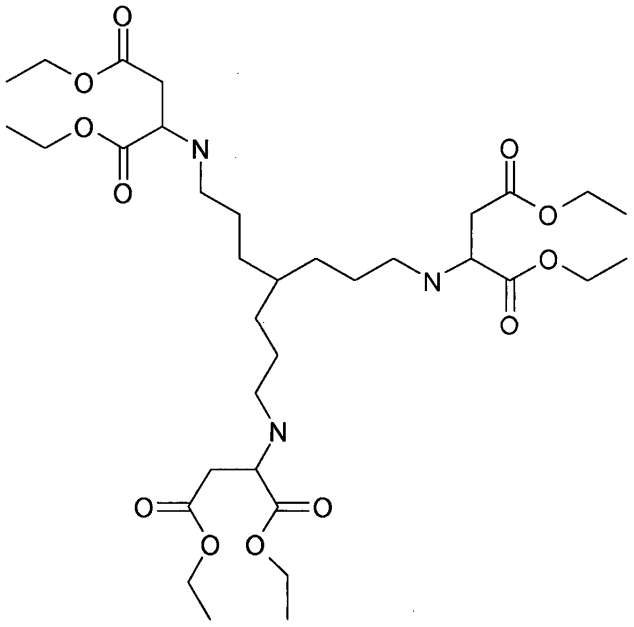
4-(3-Aminopropil)heptano-1,7-diamina (2)



(2)

Se hidrogenaron 8 g (45,7 mmol) de 4-(2-cianoetil)heptanodinitrilo en 100 ml de disolución de amoníaco metanólica 7 N durante 5 h a 130 ºC y 10000 kPa de presión de hidrógeno. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con metanol. Tras eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 7,5 g del producto bruto y sin purificación posterior se usan en la siguiente etapa.

2,2'-(4-(3-(1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-ilamino)propil)heptan-1,7-diil)bis(azandiil)disuccinato de tetraetilo (3)



(3)

A una disolución de 7,5 g (40 mmol) de 4-(3-aminopropil)heptano-1,7-diamina en 100 ml de etanol se proporcionaron 25,7 g (150 mmol) de maleato de dietilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 60 ºC. Tras eliminación del disolvente a vacío se purificó el producto mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:1, después diclorometano/metanol 10:1). Se obtuvieron 15,5 g (39 %) del producto como aceite amarillo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz): δ = 1,27 (t, 9H), 1,28 (m, 6H), 1,29 (t, 9H), 1,42 (m, 6H) 1,72 (s, 3NH), 2,48 (m, 1H), 2,61, (m, 6H), 2,64 (dd, 6H), 3,60 (t, 3H), 4,19 (c, 6H), 4,2 (c, 6H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 700 MHz): 13,93, 13,99, 26,9, 30,6, 36,9, 37,9, 48,3, 57,6, 60,4, 60,9, 170,6, 173,4.

Síntesis de prepolímero A

Se calentaron 212,5 g (1,8 mol) de ácido succínico con 1591,5 g de polietilenglicol 600 (2,6 mol) con agitación hasta 235 ºC. A este respecto se separó por destilación durante 8,5 h el agua producida. A continuación se añadieron 100 ppm de cloruro de estaño(II) y se calentaron durante otras 9 h a vacío (1,5 kPa) en el separador de agua hasta 235 ºC.

Se dispusieron 672 g de HDI (4 mol) con el 0,1 % en peso de cloruro de benzoílo y se calentaron hasta 80 ºC. A continuación se dosificaron con agitación 788 g del poliéster durante 1 h y se agitó posteriormente hasta alcanzar un contenido en NCO constante a 80 ºC. El HDI en exceso se separó a 140 ºC y 0,01 kPa por medio de evaporador de capa fina. El prepolímero obtenido tenía un contenido en NCO del 3,5 % y una viscosidad de 4700 mPas/23 ºC. El

contenido en monómeros residual ascendía a < 0,03 % de HDI.

Síntesis de prepolímero B

De manera análoga al prepolímero B se preparó un prepolímero a partir de 263 g (1,8 mol) de ácido adípico y 1591,5 g de polietilenglicol 600 (2,6 mol). El prepolímero obtenido tenía un contenido en NCO del 5,93 % y una viscosidad de 1450 mPas/23 ºC. El contenido en monómeros residual ascendía a < 0,03 % de HDI.

Síntesis de prepolímero C

Se dispusieron 465 g de HDI y 2,35 g de cloruro de benzoílo en un matraz de cuatro cuellos de 1 l. En el intervalo de 2 h se añadieron a 80 ºC 931,8 g de un poliéter con un contenido en óxido de etileno del 71 % y un contenido en óxido de propileno del 29 % (respectivamente con respecto al contenido total de óxido de alquileno) y se agitaron posteriormente durante 1 h. A continuación se separó por destilación el HDI en exceso mediante destilación en capa fina a 130 ºC y 0,01 kPa. Se obtuvieron 980 g (71 %) de un prepolímero con un contenido en NCO del 2,37 % y una viscosidad de 4500 mPas/23 ºC. El contenido en monómeros residual ascendía a < 0,03 % de HDI.

Preparación del adhesivo para tejido

Se mezclaron bien con agitación 4 g del respectivo prepolímero con una cantidad equivalente del compuesto con funcionalidad amino preparado 3 en un vaso de precipitados. El sistema de poliurea se aplicó directamente después de esto sobre el tejido muscular que va a pegarse como capa fina. Como tiempo de procesamiento se determinó a este respecto el tiempo, dentro del cual el sistema de poliurea tenía aún una baja viscosidad de modo que pudiera aplicarse sin problemas sobre el tejido.

El tiempo tras el cual el sistema de poliurea ya no era pegajoso (*tack free time*, tiempo libre de pegajosidad) se midió mediante ensayos de adherencia con una varilla de vidrio. Para ello se llevó a contacto la varilla de vidrio con la capa del sistema de poliurea. Si éste ya no permanecía adherido, se consideraba el sistema como libre de pegajosidad. Adicionalmente se determinó la fuerza de adhesión, cubriéndose dos piezas de tejido muscular (1 = 4 cm, h = 0,3 cm, b = 1 cm) de 1 cm de ancho en los extremos con el sistema de poliurea y pegándose de manera solapante. La fuerza de adhesión del sistema de poliurea se comprobó respectivamente mediante tracción.

	Endurecedor	Tiempo de procesamiento	Tiempo libre de pegajosidad	Fuerza de adhesión
Prepolímero A	3	1 min 30 s	2 min	++
Prepolímero B	3	1 min	2 min	+
Prepolímero B (ejemplo comparativo 1)	4	8 min	> 30 min	+
Prepolímero A	5	3 min	5 min	++
++: muy bueno; +: bueno				

Ejemplo comparativo 1: prepolímero difuncional + endurecedor difuncional

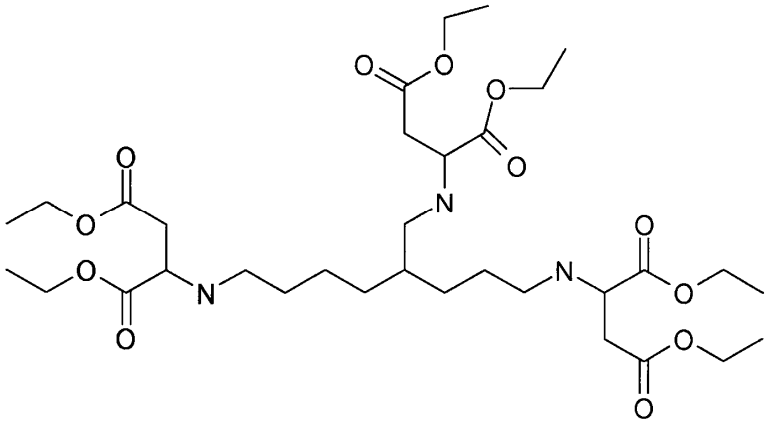
En lugar del compuesto con funcionalidad amino preparado 3 se hizo reaccionar el 2,2'-[(2-metilpentan-1,5-diil)diimino]dibutanodioato de tetraetilo (4) descrito en el documento EP 2 145 634 con el prepolímero B. El tiempo de procesamiento ascendía en este caso a 8 min. El sistema de poliurea no estaba aún libre de pegajosidad tampoco tras 10 min.

Medición de la citotoxicidad de un adhesivo preparado con (3)

El prepolímero C se hizo reaccionar con una cantidad equivalente de 3. La citotoxicidad se midió de acuerdo con la norma ISO 10993-5:2009 con células L929. No tuvo lugar ninguna reducción de la viabilidad celular. El sistema de poliurea no se clasifica con ello como citotóxico.

Ejemplo comparativo 2: citotoxicidad de un endurecedor trifuncional de estructura similar

2-[(8-[(1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-il)amino]-4-{[(1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-il)amino]metil}octil)amino]butanodioato de dietilo (5)



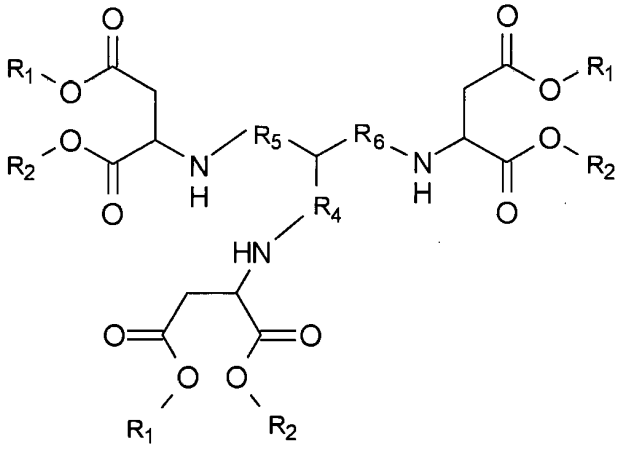
A 115,3 g (0,6 mol) de triaminononano se añadieron gota a gota 346 g (2 mol) de maleato de dietilo. La mezcla de reacción se calentó durante 3 días hasta 60 ºC, hasta que ya no puedo detectarse maleato (reactivo de Bayer).

Medición de la citotoxicidad del adhesivo curado

Se mezclaron bien con agitación 4 g del prepolímero C con una cantidad equivalente de (5) en un vaso precipitado y se curaron. El adhesivo de midió de acuerdo con la norma ISO 10993-5:2009 con células L929. La viabilidad celular se redujo hasta el 4 % (alta citotoxicidad).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R_1, R_2 respectivamente son, independientemente entre sí, restos orgánicos iguales o distintos, que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff y
R_4, R_5, R_6 respectivamente son, independientemente entre sí, restos orgánicos saturados, lineales o ramificados, dado el caso sustituidos también en la cadena con heteroátomos, que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por que** los restos R_4, R_5, R_6 respectivamente son, independientemente entre sí, restos de hidrocarburo lineales o ramificados, en particular saturados, alifáticos de C1 a C12, preferentemente de C2 a C10, de manera especialmente preferente de C3 a C8 y de manera muy especialmente preferente de C3 a C6.

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** los restos R_1, R_2 respectivamente son, independientemente entre sí, restos lineales o ramificados orgánicos de C1 a C10, preferentemente de C1 a C8, de manera especialmente preferente de C2 a C6, de manera muy especialmente preferente de C2 a C4 y en particular restos de hidrocarburo alifáticos.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** respectivamente los restos R_1 y R_2 son iguales y/o respectivamente los restos R_4, R_5, R_6 son iguales.

5. Sistema de poliurea que comprende
como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de poliisocianatos alifáticos A1) con
polioles A2) que pueden presentar en particular un peso molecular promediado en número de ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH promedio de 2 a 6,
como componente B) compuesto con funcionalidad amino de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4,
dado el caso como componente C) cargas orgánicas que pueden presentar en particular una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 ºC en el intervalo de 10 a 6000 mPas,
dado el caso como componente D) productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato de acuerdo con el componente A) con compuestos con funcionalidad amino de acuerdo con el componente B) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente C) y
dado el caso como componente E) agua y/o una amina terciaria.

6. Sistema de poliurea según la reivindicación 5, **caracterizado por que** los polioles A2) contienen poliolésteres y/o polioléster-éteres y/o polioléteres, en particular polioléster-éteres y/o polioléteres con una parte de óxido de etileno entre el 60 % y el 90 % en peso.

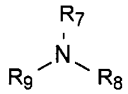
7. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 o 6, **caracterizado por que** los polioles A2) presentan un peso molecular promediado en número de 4000 a 8500 g/mol.

8. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado por que** los prepolímeros A) presentan una funcionalidad NCO promedio de 1,5 a 2,5, preferentemente de 1,6 a 2,4, más preferentemente de 1,7 a 2,3, de manera muy especialmente preferente de 1,8 a 2,2 y en particular de 2.

9. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizado por que** en caso de las cargas orgánicas del componente C) se trata de compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular de polioléteres con unidades de óxido de etileno que se repiten.

10. Sistema de poliurea según la reivindicación 9, **caracterizado por que** las cargas del componente C) presentan una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3, preferentemente de 1,8 a 2,2 y de manera especialmente preferente de 2.

11. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizado por que** el componente E) contiene una amina terciaria de fórmula general (II)



(II)

en la que

R_7, R_8, R_9 pueden ser, independientemente entre sí, restos alquilo o heteroalquilo con heteroátomos en la cadena de alquilo o en su extremo, o R_7 y R_8 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva pueden formar un heterociclo alifático, insaturado o aromático que dado el caso puede contener otros heteroátomos.

12. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 11, **caracterizado por que** la amina terciaria se selecciona del grupo de trietanolamina, tetraquis-(2-hidroxietil)-etilendiamina, *N*,*N*-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanoamina, 2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}etanol, 3,3',3"-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triil)tris(*N*,*N*-dimetil-propan-1-amina).

13. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 12, **caracterizado por que** el componente E) contiene del 0,2 % al 2,0 % en peso de agua y/o del 0,1 % al 1,0 % en peso de la amina terciaria.

14. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 13 para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular, en particular para la detención de la salida de sangre o fluidos tisulares o el cierre de fugas en tejido celular.

15. Sistema de poliurea según la reivindicación 14 para su uso para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular humano o animal.

16. Sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 5 a 15, **caracterizado por que** en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara están contenidos los componentes B) y dado el caso los componentes C), D) y E) del sistema de poliurea.