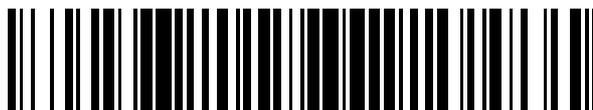


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 998**

51 Int. Cl.:

C08G 18/10 (2006.01)

C08G 18/38 (2006.01)

C08G 18/42 (2006.01)

C08G 18/73 (2006.01)

A61L 15/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2012 E 12702040 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2673310**

54 Título: **Adhesivo para tejidos basado en aspartatos modificados con nitrógeno**

30 Prioridad:

09.02.2011 EP 11153810

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

03.02.2015

73 Titular/es:

**MEDICAL ADHESIVE REVOLUTION GMBH
(100.0%)
Pauwelsstrasse 17
52074 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE y
EGGERT, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 998 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

Adhesivo para tejidos basado en aspartatos modificados con nitrógeno

5 La presente invención se refiere a un sistema de poliurea de forma particular para el sellado, unión, pegado o cubrimiento de tejidos celulares así como un sistema de dosificación para el sistema de poliurea de acuerdo con la invención.

Se pueden adquirir en el mercado materiales diversos que se usan como adhesivos de tejidos. A estos pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (octil-2-cianoacrilato) e histoacriilo Blue® (butil-cianoacrilato). Sin embargo es condición para un pegado eficiente de los cianoacrilatos sustratos secos. Con hemorragias fuertes estos adhesivos fallan.

10 Como alternativas a los cianoacrilatos los adhesivos biológicos como, por ejemplo, BioGlue®, una mezcla de glutaraldehído y albúmina de suero bovino, se encuentran disponibles diversos sistemas basados en colágeno y gelatina (FloSeal®) así como los adhesivos de fibrina (Tissucol). Estos sistemas sirven en primer lugar para detener la hemorragia (hemostasis). Además de los elevados costes los adhesivos de fibrina se caracterizan por un poder adhesivo relativamente débil y una rápida degradación, de modo que se pueden usar solo en pequeñas heridas sobre tejidos no tensionados. Sistemas basados en colágeno y gelatina como FloSeal® sirven exclusivamente para hemostasis. Además debido a que la fibrina y trombina se han obtenido a partir de colágeno y gelatina humanos de origen animal, en sistemas biológicos siempre existe el riesgo de una infección. Los materiales biológicos se deben conservar siempre en frío de modo que un uso en caso de urgencia como, por ejemplo, en zonas de catástrofe, en usos militares, etc. no es posible. Aquí se dispone para el tratamiento de heridas traumáticas de Qui-kClot® o QuikClot ACS+™, que es un granulado mineral, que se usa en caso de urgencia en la herida y conduce a la coagulación mediante extracción de agua. En el caso de QuikClot® se da una reacción exotérmica fuerte que conduce a quemaduras. QuikClot ACS+™ es una gasa en la que está embebida la sal. El sistema se debe presionar sólidamente sobre la herida para detener la hemorragia.

25 Del documento WO 2009/106245 A2 se conoce la preparación y el uso de sistemas de poliurea como adhesivos de tejido. Los sistemas dados a conocer aquí 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 se obtiene mediante reacción de poliisocianatos alifáticos con poliésterpolioles. Los sistemas de poliurea de 2 componentes descritos se pueden usar como adhesivos de tejidos para el sellado de heridas en vendajes humanos y animales. A este respecto se puede obtener un resultado de pegado muy bueno.

30 Del documento WO 2008/076707 se conoce la preparación de ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino que contienen grupos amino secundarios. Para la preparación de éster de ácido aspártico se usa bishexametilentríammina y los ésteres de ácido aspártico preparados se hacen reaccionar con un prepolímero preparado a partir de politetrametilenglicol (MG 650) e isoforondiisocianato. Las poliureas preparadas se usan como agentes de recubrimiento.

35 En el documento EP 2097466 se dan a conocer igualmente ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino que contienen grupos amino secundarios para el uso en agentes de recubrimiento.

40 Para asegurar una buena miscibilidad de ambos componentes del sistema de poliurea la viscosidad de los componentes debería ser a 23°C en la medida de lo posible inferior a 10000 mPas. Prepolímeros con funcionalidades NCO presentan una viscosidad correspondientemente baja inferior a 3. Si se usan tales prepolímeros es necesario usar como segundo componente un éster de ácido aspártico con una funcionalidad amino de más de 2, ya que sino no se puede producir red polimérica alguna. Sin embargo se requiere que el sistema de poliurea o bien un hilo de sutura compuesto por esta presente las propiedades mecánicas deseadas como elasticidad y resistencia. Adicionalmente es desventajoso con el uso de ésteres de ácido aspártico difuncionales que el tiempo de endurecimiento llegue hasta 24 horas, permaneciendo el sistema de poliurea propiamente tras este tiempo en muchos casos pegajoso, por tanto no libre de pegajosidad.

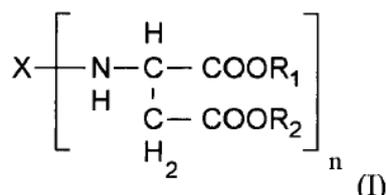
45 Fue por tanto objetivo de la invención proporcionar un sistema de poliurea que presente una buena miscibilidad y reaccione rápidamente con formación de una red de poliurea tridimensional. A este respecto se observó como condición adicional que el sistema endurecido según ISO 10993 no presente en la aplicación en humanos o en animales citotoxicidad alguna.

50 Este objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante un sistema de poliurea, que comprende

como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que se obtienen mediante reacción de isocianatos alifáticos A1) con

polioles A2), que pueden presentar de forma particular un peso molecular numérico medio ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH media de 2 a 6,

5 como componente B) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)



en la que

X es un resto orgánico que contiene una función amino secundaria,

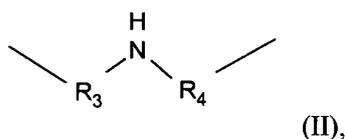
R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos, que no presentan hidrógeno activo de Zerewitinoff y

10 n es número entero de al menos 2.

Los componentes del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se pueden mezclar fácilmente entre sí, ya que presentan a 23 °C una viscosidad de menos de 10.000 mPas. Adicionalmente pueden formar tras la mezcla rápidamente una red de poliurea tridimensional. Esta red se caracteriza por gran elasticidad, resistencia, poder adhesivo y una falta de citotoxicidad. Además la red ya no es pegajosa en poco tiempo, es decir, se encuentra libre de pegajosidad.

Es especialmente preferido en la fórmula (I) que n sea un número entero $\geq 2 \leq 4$ y con muy especial preferencia igual a 2.

Según una forma de realización preferida adicional del sistema de poliurea de acuerdo con la invención X es un resto de fórmula (II)



en la que

R₃, R₄ son respectivamente independientemente uno de otro un resto orgánico, que no presenta hidrógeno activo de Zerewitinoff alguno.

Aquí es especialmente preferidos si R₃, R₄ respectivamente independientemente uno de otro o al mismo tiempo son un resto orgánico saturado lineal o ramificado, dado el caso también sustituido en la cadena con heteroátomos, de forma particular un resto hidrocarburo C1 a C10 lineal o ramificado, saturado, alifático, preferiblemente C2 a C8 y con muy especial preferencia C2 a C6. Tales sistemas de poliurea se endurecen de forma especialmente rápida.

Igualmente es ventajoso un sistema de poliurea que comprende un compuesto de fórmula (I) en el que los restos R₁, R₂ son respectivamente independientemente uno de otro restos orgánicos C1 a C10 lineales o ramificados, preferiblemente C1 a C8, con especial preferencia C2 a C6, con muy especial preferencia C2 a C4 y de forma particular restos hidrocarburo alifáticos. Ejemplos de restos especialmente adecuados son metilo, etilo, propilo y butilo.

Los sistemas de poliurea de acuerdo con la invención se obtienen mediante mezcla de prepolímeros A) con el compuesto B) con funcionalidad amino así como dado el caso los componentes C), D) y/o E). La relación de grupos amino libres o bloqueados a grupos NCO libres es a este respecto preferiblemente de 1:1,5 con especial preferencia 1:1. Se mezclan agua y/o amina a este respecto con el componente B) o C b).

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

10 Como poliisocianatos A1) se pueden usar, por ejemplo, di- o triisocianatos alifáticos o cicloalifáticos monoméricos como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametildiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metano isoméricos o sus mezclas con contenido en isómeros discrecional, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato (nonan-triisocianato), así como alquil-2,6-diisocianatohexanoato (lisindiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

Además de los poliisocianatos A1) monoméricos citados previamente se pueden usar también sus productos secundarios de alto peso molecular con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminoxadiazindiona u oxadiazintriona así como sus mezclas.

- 15 Se usan preferiblemente poliisocianatos A1) del tipo citado previamente exclusivamente con grupos isocianato unidos alifática o cicloalifáticamente o sus mezclas.

Se prefiere igualmente usar poliisocianatos A1) del tipo anterior con una funcionalidad NCO media de 1,5 a 2,5, preferiblemente de 1,6 a 2,4, más preferiblemente de 1,7 a 2,3, con muy especial preferencia de 1,8 a 2,2 y de forma particular de 2.

- 20 Se usa con muy especial preferencia hexametildiisocianato como poliisocianato A1).

Según una forma de realización preferida del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se prevé que los polioles A2) sean poliesterpolioles y/o poliéster-poliéter-polioles y/o polieterpolioles. De forma particular se prefieren a este respecto poliéster-poliéter-polioles y/o polieterpolioles con una proporción de óxido de etileno entre 60 y 90 % en peso.

- 25 Se prefiere también que los polioles A2) presenten un peso molecular numérico medio de 4000 a 8500 g/mol.

30 Polieteresterpolioles adecuados se preparan en correspondencia al estado de la técnica preferiblemente mediante policondensación a partir de ácidos policarboxílicos, anhídridos de ácidos policarboxílicos así como ésteres de ácidos policarboxílicos con alcoholes volátiles, preferiblemente monooles C1 a C6, como metanol, etanol, propanol o butanol, con poliol en exceso molar, de bajo peso molecular y/o alto peso molecular; usándose como poliol polioles que contienen grupos éter dado el caso en mezclas con otros polioles sin grupos éter.

Evidentemente se pueden usar para la síntesis de polieterésteres también mezclas de polioles de alto peso molecular y de bajo peso molecular.

35 Tales polioles de bajo peso molecular en exceso molar son polioles con pesos moleculares de 62 a 299 Dalton, con 2 a 12 átomos de C y funcionalidades hidroxilo de al menos 2, que adicionalmente pueden estar ramificados o no ramificados y sus grupos hidroxilo son primarios o secundarios. Estos polioles de bajo peso molecular pueden presentar también grupos éter. Son representantes típicos 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 oligotetrahidrofuranos grupo terminales hidroxilo. Evidentemente se pueden usar dentro de estos grupos también mezclas.

45 Polioles de alto peso molecular en exceso molar son polioles con pesos moleculares de 300 a 3000 Dalton, que se pueden obtener mediante polimerización con apertura de anillo de epóxidos, preferiblemente de óxido de etileno y/o óxido de propileno, así como mediante polimerización con apertura de anillo catalizada con ácido de tetrahidrofurano. Para la polimerización con apertura de anillo de epóxidos se pueden usar bien hidróxidos alcalinos o bien catalizadores de cianuro bimetálico.

Como iniciadores para polimerizaciones de epóxido con apertura de anillo se pueden usar todas las moléculas al menos bifuncionales del grupo de aminas y de polioles de bajo peso molecular anteriormente citados.

Representantes típicos son 1,1,1-trimetilpropano, glicerina, o-TDA, etilendiamina, propilenglicol-1,2. etc. así como agua, incluyendo sus mezclas. Evidentemente se pueden usar dentro del grupo de polioles de alto peso molecular en exceso también mezclas.

5 La estructura de polioles de alto peso molecular, en tanto se trate de poli(óxidos de alquileo) terminados con grupos hidroxilo de óxido de etileno y/o óxido de propileno, puede ser aleatoria o en bloques, pudiendo contener también bloques mixtos.

Ácidos poli(carboxílicos) son tanto ácidos carboxílicos alifáticos como también aromáticos, que pueden ser tanto cíclicos, lineales, ramificados o no ramificados y que pueden presentar entre 4 y 24 átomos de C.

10 Son ejemplos ácidos succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido 1,10-decanodicarboxílico, ácido 1,12-dodecanodicarboxílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Son preferidos ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebácico, ácido láctico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Son especialmente preferidos ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico.

15 Adicionalmente el grupo de ácidos poli(carboxílicos) comprende también ácidos hidroxicarboxílicos o bien sus anhídridos internos como, por ejemplo, caprolactona, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido ricínico y similares. Estas comprendidos adicionalmente también ácidos monocarboxílicos, de forma particular aquellos que disponen de más de 10 átomos de C, como ácido graso de aceite de soja, ácido graso de aceite de palma y ácido graso de aceite de cacahuete, no superando su proporción en toda la mezcla de reacción que constituye el polieteresterpoliol 10 % en peso y adicionalmente la funcionalidad mínima incorporada por estos mediante uso conjunto de polioles al menos trifuncionales, se equilibra por parte de los polioles de bajo peso molecular o de alto peso molecular.

25 La preparación de polieteresterpoliol se realiza en correspondencia al estado de la técnica a temperatura elevada en el intervalo de 120 a 250 °C, en primer lugar a presión normal, luego con disposición de vacío de 1 a 100 mbar, preferiblemente, pero no necesariamente con uso de un catalizador de esterificación o transesterificación, completándose la reacción de modo que el índice de ácido baja a valores de 0,05 a 10 mg de KOH/g, preferiblemente de 0,1 a 3 mg de KOH/g y con especial preferencia de 0,15 a 2,5 mg de KOH/g.

30 Adicionalmente se puede usar en el marco de la fase de presión normal antes de la disposición de vacío un gas inerte. Evidentemente se tiene en cuenta el uso alternativo o para fases individuales de la esterificación también agentes de arrastre líquidos o en forma de gas. Por ejemplo se puede repartir igualmente el agua de reacción con uso de nitrógeno como gas portador, como con uso de un agente de arrastre azeotrópico como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, etc.

Evidentemente se pueden usar también mezclas de polieterpolioles con poliesterpolioles en relaciones discretionales.

Polieterpolioles son preferiblemente poli(óxido de alquileo)-poliéter basados en óxido de etileno y dado el caso óxido de propileno.

35 Estos polieterpolioles se basan preferiblemente en moléculas iniciadores difuncionales o de funcionalidad superior como alcoholes o aminas difuncionales o de funcionalidad superior.

Ejemplos de tales iniciadores son agua (concebido como diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoniaco o etilendiamina.

40 Igualmente se pueden usar policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferiblemente policarbonatodiolos, con pesos moleculares numérico medio M_n de 400 a 8000 g/mol, preferiblemente de 600 a 3000 g/mol. Estos se pueden obtener mediante reacción de derivados de ácido carbónico como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno, con polioles, preferiblemente dioles.

45 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 citado previamente.

Para la preparación del prepolímero A) se puede hacer reaccionar el poliisocianato A1) con el polioliol A2) con una relación de NCO/OH preferiblemente de 4:1 a 12:1, con especial preferencia de 8:1 y a continuación se separa la

proporción de poliisocianato no reaccionado mediante procedimientos adecuados. Normalmente se usa a tal efecto la destilación en película delgada, obteniéndose prepolímeros con contenidos en monómero residual de menos de 1 % en peso, preferiblemente menos de 0,1 % en peso, con muy especial preferencia menos de 0,03 % en peso.

5 Dado el caso se pueden añadir durante la preparación estabilizadores como cloruro de benzoilo, cloruro de isoftaloilo, fosfato de dibutilo, ácido 3-cloropropiónico o tosilato de metilo.

La temperatura de reacción en la preparación de prepolímeros A) es a este respecto preferiblemente de 20 a 120 °C y más preferiblemente de 60 a 100 °C.

Los prepolímeros preparados presentan un contenido en NCO medio medido según norma DIN EN ISO 11909 de 2 a 10 % en peso, preferiblemente de 2,5 a 8 % en peso.

10 Según una forma de realización adicional del sistema de poliurea de acuerdo con la invención los prepolímeros A) pueden presentar una funcionalidad NCO media de 1,5 a 2,5, preferiblemente de 1,6 a 2,4, más preferiblemente de 1,7 a 2,3, con muy especial preferencia de 1,8 a 2,2 y de forma particular de 2.

Las cargas orgánicas del componente C) pueden tratarse preferiblemente de compuestos con funcionalidad hidroxil, de forma particular de polieterpolioles con unidades de óxido de etileno repetidas.

15 Es también que las cargas del componente C) presenten una funcionalidad OH media de 1,5 a 3, preferiblemente de 1,8 a 2,2 y con especial preferencia de 2.

20 A modo de ejemplo se pueden usar como cargas orgánicas polietilenglicoles líquidos a 23 °C como PEG 200 a PEG 600, sus mono- o dialquileteres como PEG 500 dimetiléter, polieter- y poliesterpolioles líquidos, poliésteres líquidos como, por ejemplo, Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE) así como glicerina y sus derivados líquidos como, por ejemplo, triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, DE).

La viscosidad de las cargas orgánicas medida según norma DIN 53019 a 23° C es preferiblemente de 50 a 4000 mPas, con especial preferencia de 50 a 2000 mPas.

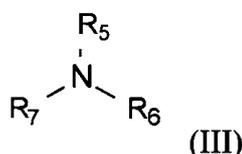
25 En una forma de realización preferida del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se usan como cargas orgánicas polietilenglicoles. Estos presentan preferiblemente un peso molecular numérico medio de 100 a 1000 g/mol, con especial preferencia de 200 a 400 g/mol.

30 Para reducir adicionalmente el peso equivalente medio de los compuestos usados para la reticulación de prepolímero, referido a los grupos reactivos frente a NCO, es posible producir productos de reacción adicionales de prepolímeros A) con el compuesto B) con funcionalidad amino y/o las cargas orgánicas C), en tanto estos sean de funcionalidad amino o hidroxil, se produzcan en una preparación por separado y luego se usen como componente endurecedor de alto peso molecular.

Se prefieren en la pre-prolongación relaciones de grupos reactivos frente a isocianato respecto a grupos isocianato de 50 a 1 hasta 1,5 a 1, con especial preferencia de 15 a 1 hasta 4 a 1.

35 Es ventaja de esta modificación mediante pre-prolongación que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente endurecedor sea modificable en grandes márgenes. De este modo se pueden usar para la aplicación sistemas de dosificación de 2 cámaras disponibles comercialmente, para obtener un sistema adhesivo, que se puede ajustar en las relaciones pertinentes de volúmenes de cámara a la relación deseada de grupos reactivos frente a NCO respecto a grupos NCO.

Según una forma de realización preferida adicional del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se prevé que el componente E) contenga una amina terciaria de fórmula general (III)



en la que

R₅, R₆, R₇ pueden ser independientemente unos de otros restos alquilo o heteroalquilo con heteroátomos en la cadena alquilo o en sus extremos, o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno que los portan pueden formar un heterociclo alifático, insaturado o aromático, que puede contener dado el caso otros heteroátomos.

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

Los compuestos usados en el componente E) pueden tratarse con muy especial preferencia de aminas terciarias seleccionadas del grupo de trietanolamina, tetraquis(2-hidroxi)etilendiamina, N,N-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina, 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).

Se pueden conseguir también velocidades de endurecimiento muy especialmente altas si el componente E) contiene de 0,2 a 2,0 % en peso de agua y/o de 0,1 a 1,0 % en peso de la amina terciaria.

Evidentemente en el sistema de poliurea pueden estar comprendidos también principios activos farmacológicos como analgésicos con y sin efecto antiinflamatorio, antiflogísticos, sustancias de efecto antimicrobiano, antimicóticos, sustancias de efecto antiparasitario.

El sistema de poliurea de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para el sellado, unión, pegado o taponamiento de tejidos celulares y de forma particular para detener la salida de sangre o líquidos de tejidos o el sellado de fugas en tejido celular. Se puede usar con muy especial preferencia para el uso o para la preparación de un agente para el sellado, unión, pegado o taponamiento de tejido celular humano o animal. Con su ayuda se pueden preparar hilos para suturas por pegado de endurecimiento rápido, que se adhieren fuertemente al tejido, transparentes, flexibles y biocompatibles.

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

Ejemplos:

Procedimientos:

Peso molecular: los pesos moleculares se determinaron mediante cromatografía de exclusión molecular (GPC) como sigue: la calibración se realiza con patrones de poliestireno con pesos moleculares de M_p 1.000.000 a 162. Como eluyente se usó tetrahidrofurano p.A. Se cumplieron los siguientes parámetros en la medida doble: desgasificación: Online - Degasser; flujo: 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 medios de peso molecular M_w; M_n y M_p así como la polidispersidad M_w/M_n se realizó con soporte de software. Los puntos de la línea base y límites de valoración se confirmaron en correspondencia con la norma DIN 55672 parte 1.

Contenido en NCO: si no se indica expresamente de otro modo, determinado volumétricamente según la norma DIN-EN ISO 11909.

Viscosidad: se determina según norma ISO 3219 a 23° C.

Contenido en monómero residual: se realizó según norma DIN ISO 17025

RMN: se determinó con un equipo Bruker DRX 700.

Sustancias:

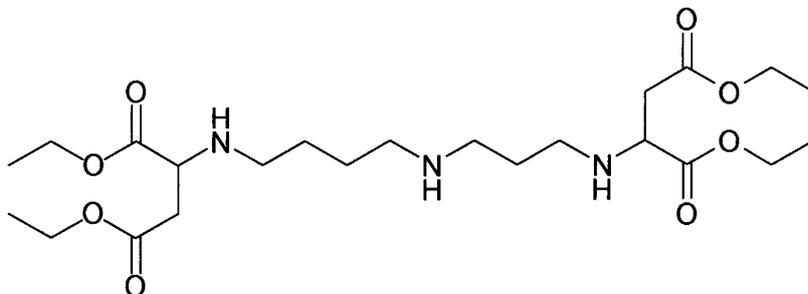
HDI: Hexametildiisocianato (Bayer MaterialScience AG)

Polietilenglicol 600 (Aldrich)

Polietilenglicol 400 (Aldrich)

Polietilenglicol 200 (Aldrich)

Síntesis de 4-oxo-3-oxa-7,11,16-triazaoctadecan-6,17,18-tricarboxilato de trietilo (aspartato de espermidina) (1)



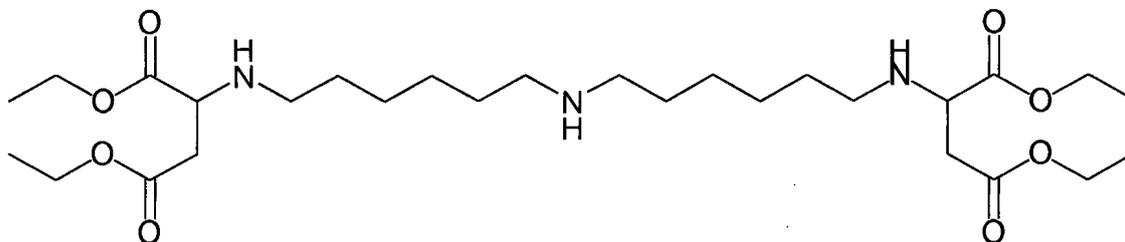
5

A una solución de 5 g (34,5 mmol) de espermidina en 5 ml de THF se añadieron 11,9 g (69 mmol) de éster dietílico de ácido maleico. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 60 °C. Tras la separación del disolvente a vacío se obtuvo el producto cuantitativamente como líquido amarillo.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz): δ = 1,27 (t, 6H), 1,29 (t, 6H), 1,49 (a, 3NH), 1,62 (m, 6H) 2,62 (m, 12H), 3,60 (t, 2H), 4,13 (c, 4H), 4,2 (c, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 700 MHz): 13,7, 27,3, 27,4, 29,8, 37,6, 46,1, 47,4, 47,7, 49,3, 57,3, 59,9, 60,1, 170,9, 173,1.

Síntesis de 4-oxo-3-oxa-7,14,21-triazatricosan-6,22,23-tricarboxilato de trietilo (2)

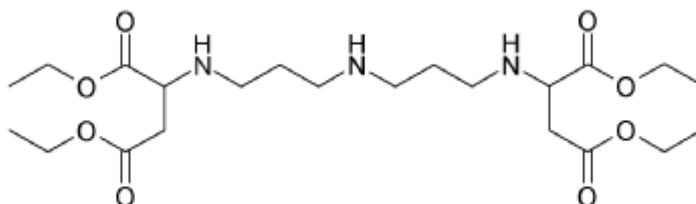


15 De forma análoga a (1) se obtuvieron a partir de 154 g (0,72 mol) de bis(hexametileno)-triamina y 246 g (1,42 mol) de éster dietílico de ácido maleico 400 g del producto como líquido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz): δ = 1,27 (t, 6H), 1,29 (t, 6H), 1,34 (m, 8H), 1,49 (a, 3NH), 2,59 (m, 12H), 3,70 (t, 2H), 4,11 (c, 4H), 4,2 (c, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 700 MHz): 14,1, 26,8, 27,1, 30,0, 30,1, 38,1, 47,9, 50,1, 57,8, 60,3, 60,8, 170,7, 172,7.

4-Oxo-3-oxa-7,11,15-triazaheptadecan-6,16,17-tricarboxilato de trietilo (3)



20

De forma análoga a (1) se obtuvieron a partir de 3,9 g (0,03 mol) de bis(3-aminopropil)amina y 10,33 g (0,06 mol) de éster dietílico de ácido maleico 14,23 g del producto como líquido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz): δ = 1.26 (t, 6H), 1.27 (t, 6H), 1.49 (a, 3NH), 1.62 (m, 4H), 2.61 (m, 12H), 3.60 (t, 2H), 4.15 (c, 4H), 4.19 (c, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 700 MHz): 14.2, 14.4, 27.9, 30.3, 38.1, 46.5, 48.1, 49.9, 57.8, 60.4, 61.0, 170.8, 173.2.

Síntesis de prepolímero A

- 5 Se calentaron 212,5 g (1,8 mol) de ácido succínico con 1591,5 g de polietilenglicol 600 (2,6 mol) con agitación a 235° C. A este respecto se separó por destilación durante 8,5 h el agua que se genera. A continuación se incorporaron 100 ppm de cloruro de estaño (II) y se calentaron durante otras 9 horas a vacío (15 mbar) en el condensador de agua.

- 10 Se dispusieron 672 g de HDI (4 mol) con 0,1 % en peso de cloruro de benzoilo y se calentó hasta 80° C. A continuación se dosificaron con agitación 788 g del poliéster previamente preparado durante 1 h y se agitó hasta la consecución de un contenido en NCO constante a 80 °C. El HDI en exceso se separó a 140 °C y 0,13 mbar mediante evaporador de película delgada. El prepolímero obtenido tenía un contenido en NCO de 3,5 % y una viscosidad de 4700 mPas/23° C. El contenido en monómero residual fue < 0,03 % de HDI.

Síntesis de prepolímero B

- 15 De forma análoga al prepolímero A se preparó a partir de 263 g (1,8 mol) de ácido adípico y 1591,5 g de polietilenglicol 600 (2,6 mol) el poliéster correspondiente y se hizo reaccionar con HDI dando el prepolímero. El prepolímero que se genera presentaba un contenido en NCO de 5,93 % y una viscosidad de 1450 mPas/23° C. El contenido en monómero residual fue < 0,03 % de HDI.

Ejemplo comparativo de éster trifuncional: síntesis de prepolímero C

- 20 De forma análoga al prepolímero A se hicieron reaccionar 236,2 g (2 mol) de ácido succínico, 800 g de polietilenglicol 400 (2 mol) y 29,84 g de glicerina (0,324 mol) dando el éster correspondiente. El prepolímero de HDI obtenido de este modo presentaba un contenido en NCO de 3,2 % y una viscosidad de 50.100 mPas/23° C. El contenido en monómero residual fue < 0,03 % de HDI.

Ejemplo comparativo de éster trifuncional: síntesis de prepolímero D

- 25 De forma análoga al prepolímero A se hicieron reaccionar 141,7 g (1,2 mol) de ácido succínico, 720 g de polietilenglicol 200 (1,2 mol) y 25,42 g de glicerina (0,276 mol) dando el éster correspondiente. El prepolímero de HDI obtenido de este modo presentaba un contenido en NCO de 2,7 % y una viscosidad de 42.500 mPas/23° C. El contenido en monómero residual fue < 0,03 % de HDI.

Preparación del adhesivo de tejido

- 30 Se agitaron bien 4 g del prepolímero respectivo con una cantidad equivalente del compuesto 3 con funcionalidad amino producido en un recipiente. El sistema de poliurea se aplicó inmediatamente después sobre el tejido muscular que se va a pegar como capa fina. Como tiempo de procesamiento se determinó a este respecto el tiempo dentro del cual el sistema de poliurea poseía viscosidad tan baja que se pudo aplicar sin problemas sobre el tejido.

- 35 El tiempo después del cual el sistema de poliurea ya no era adhesivo (tiempo sin pegajosidad) se midió mediante ensayo de adherencia con una varilla de vidrio. Para ello se puso en contacto la varilla de vidrio con la capa del sistema de poliurea. Si esta ya no permanecía pegada se preveía el sistema como libre de pegajosidad. Adicionalmente se determinó el poder adhesivo pintando dos piezas de tejido muscular (1 = 4 cm, h = 0,3 cm, b = 1 cm) en los extremos 1 cm de ancho con el sistema de poliurea y se pegaron de forma solapada. El poder adhesivo del sistema de poliurea se comprobó respectivamente mediante tracción.

40

	Endurecedor	Tiempo de procesamiento	Tiempo sin pegajosidad	Poder adhesivo
Prepolímero A	1	1 min 40 s	3 min	++
Prepolímero A	2	1 min	2 min	++
Prepolímero A	3	1 min 50 s	3 min	++
Prepolímero B	1	1 min	2 min 30 s	+
Prepolímero B	2	1 min	2 min	+
Prepolímero B	3	1 min	2 min 30 s	+
Prepolímero B (ejemplo comparativo 1)	6	8 min	> 30 min	+
++: muy bien; +: bien				

Ejemplo comparativo: prepolímero difuncional + endurecedor difuncional

- 5 En lugar del endurecedor 2 descrito se usó el 2,2'-[(2-metilpentan-1,5-diil)diimino]dibutandioato de tetraetilo (6) descrito en el documento EP 2 145 634. El tiempo de procesamiento con prepolímero B fue de 8 min. El adhesivo tampoco se encontraba después de 30 minutos libre de pegajosidad.

Medida de la citotoxicidad de un adhesivo preparado con (2)

- 10 El prepolímero A se endureció con una cantidad 2 equivalente. La citotoxicidad se midió según ISO 10993-5:2009 con células L929. No tuvo lugar reducción de la viabilidad celular. El sistema no se clasificó por tanto como citotóxico.

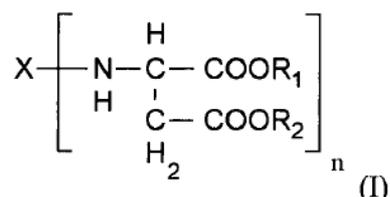
REIVINDICACIONES

1. Sistema de poliurea para el sellado, la unión, el pegado o el taponamiento de tejidos celulares, que comprende

5 como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que se obtienen mediante reacción de isocianatos alifáticos A1) con

polioles A2), que pueden presentar de forma particular un peso molecular numérico medio ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH media de 2 a 6,

como componente B) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)



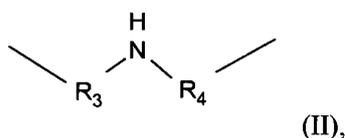
10 en la que

X es un resto orgánico que contiene una función amino secundaria,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos, que no presentan hidrógeno activo de Zerewitinoff y

n es número entero de al menos 2.

2. Sistema de poliurea según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un resto de fórmula (II)



15

en la que

R₃, R₄ son respectivamente independientemente uno de otro un resto orgánico, que no presenta hidrógeno activo de Zerewitinoff alguno.

20 3. Sistema de poliurea según la reivindicación 2, caracterizado porque R₃, R₄ respectivamente independientemente uno de otro o al mismo tiempo son un resto orgánico saturado lineal o ramificado, dado el caso también sustituido en la cadena con heteroátomos, de forma particular un resto hidrocarburo C1 a C10 lineal o ramificado, saturado, alifático, preferiblemente C2 a C8 y con especial preferencia C2 a C6.

25 4. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los restos R₁, R₂ son respectivamente independientemente uno de otro restos orgánicos C1 a C10 lineales o ramificados, preferiblemente C1 a C8, con especial preferencia C2 a C6, con muy especial preferencia C2 a C4 y de forma particular restos hidrocarburo alifáticos.

5. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los polioles A2) contienen poliésterpolioles y/o poliéster-poliéter-polioles y/o polieterpolioles y de forma particular poliéster-poliéter-polioles y/o polieterpolioles con una proporción de óxido de etileno entre el 60 y el 90 % en peso.

30 6. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los polioles A2) presentan un peso molecular numérico medio de 4000 a 8500 g/mol.

7. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque como componente C) comprende cargas orgánicas que pueden presentar de forma particular una viscosidad medida según DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 20.000 mPas.
- 5 8. Sistema de poliurea según la reivindicación 7, caracterizado porque las cargas orgánicas son compuestos con funcionalidad hidroxil.
9. Sistema de poliurea según la reivindicación 8, caracterizado porque los compuestos con funcionalidad hidroxil son polieterpolioles.
- 10 10. Sistema de poliurea según las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado porque los compuestos con funcionalidad hidroxil presentan una funcionalidad OH media de 1,5 a 3, preferiblemente de 1,8 a 2,2 y de forma particular preferiblemente de 2.
11. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque como componente D) contiene agua y/o una amina terciaria, seleccionándose la amina terciaria de forma particular del grupo de trietanolamina, tetraquis(2-hidroxietil) etilendiamina, N,N-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina, 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).
- 15 12. Sistema de poliurea según la reivindicación 11, caracterizado porque 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.
13. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque como componente E) comprende compuestos farmacológicamente activos, de forma particular analgésicos con o sin efecto antiinflamatorio, antiflogísticos, sustancias de efecto antimicrobiano o antimicóticos.
- 20 14. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la detención de hemorragias o de salida de líquidos de tejidos o el sellado de fugas en el tejido celular.
15. Sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque en una cámara está contenido el componente A y en la otra cámara el componente B) así como dado el caso los componentes C), D) y E) del sistema de poliurea.