

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 635**

51 Int. Cl.:

C08G 18/10 (2006.01)

C08G 18/18 (2006.01)

C09J 175/12 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2010 E 10731469 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2454303**

54 Título: **Adhesivo para tejido a base de poliurea**

30 Prioridad:

16.07.2009 EP 09009248

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

11.02.2015

73 Titular/es:

**MEDICAL ADHESIVE REVOLUTION GMBH
(100.0%)**

**Pauwelsstrasse 17
52074 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE;
NEFZGER, HARTMUT y
EGGERT, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 528 635 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 tejido a base de poliurea

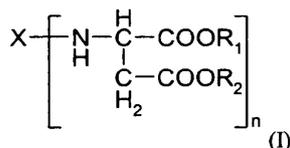
La presente invención se refiere a un sistema de poliurea, al uso de un sistema de poliurea de este tipo para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular y a un sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea de este tipo.

En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo para tejido. A esto pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) y Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). La condición previa para una adhesión eficaz de los cianoacrilatos son bases secas. En caso de hemorragias fuertes no funcionan los adhesivos de este tipo.

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 preferentemente para la detención de la hemorragia (hemostasia). Además de los altos costes, los adhesivos de fibrina se caracterizan por una fuerza adhesiva relativa débil y una degradación rápida, de modo que éstos pueden usarse únicamente en heridas más pequeñas sobre tejido no tensado. Los sistemas a base de colágeno y gelatina tal como FloSeal® sirven exclusivamente para la hemostasia. Además, dado que fibrina y trombina se obtienen de material humano, colágeno y gelatina de material animal, existe en sistemas biológicos siempre el riesgo de una infección. Los materiales biológicos deben almacenarse además en frío, de modo que un uso en la atención de emergencia tal como por ejemplo en zonas de catástrofes, en movilizaciones 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 a la herida en caso de emergencia y allí conduce a la coagulación mediante extracción de agua. En el caso de QuikClot® es esto 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 la hemorragia.

Por el documento EP 2 011 808 A1 se conoce básicamente 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 A) de un prepolímero con funcionalidad isocianato que puede obtenerse mediante reacción de isocianatos alifáticos con polioles y B) de un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino. Adicionalmente o como alternativa a estos componentes pueden estar contenidos también como componente C) productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato con ésteres de ácido aspártico de acuerdo con el componente B). Dado el caso pueden estar presentes también cargas orgánicas D) que presentan una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas.

El éster de ácido aspártico con funcionalidad amino tiene la siguiente fórmula general



en la que X es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff, R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y n es un número entero de al menos 2.

Para la definición de hidrógeno activo de Zerewitinoff se remite a la definición correspondiente en Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart. En el contexto de esta solicitud, por grupos con hidrógeno activo de Zerewitinoff se entiende en particular OH, NH o SH.

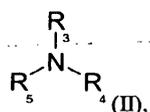
Los sistemas de poliurea de 2 componentes dados a conocer pueden usarse como adhesivo para tejido para el cierre de heridas en asociaciones de células humanas y animales. A este respecto puede conseguirse un muy buen resultado de adhesión. Sin embargo se determinó que no en todos los sistemas dados a conocer, en particular en los sistemas a base de poliéster biodegradables mencionados en los ejemplos de realización es suficientemente alto el tiempo de reacción de la reacción del prepolímero con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino, lo que conduce a tiempos de curado indeseablemente largos de más de 6 min. Por tiempo de curado se entiende a este respecto el tiempo dentro del cual el adhesivo para tejido une entre sí dos piezas de tejido de modo que éstas ya no puedan separarse una de otra mediante tracción ligera, o el tiempo tras el cual se detiene una hemorragia tras aplicar el adhesivo para tejido. El problema con respecto a tiempos de curado largos se produce en particular en sistemas cuyos prepolímeros se basan en poliésteres. Un tiempo de curado bajo de menos de 2 min es necesario sin embargo en particular entonces para evitar por ejemplo una alta pérdida de sangre. Por otro lado, los sistemas no han de reaccionar tampoco demasiado rápido (< 20 s) para garantizar la aplicabilidad.

Por tanto, el objetivo de la invención era mejorar el sistema de 2 componentes del documento EP 2 011 808 de modo que también usando prepolímeros a base de ésteres pudiera realizarse una alta velocidad de reacción con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y con ello un tiempo de curado corto. A este respecto pudo considerarse como condición adicional que el sistema curado según la norma ISO 10993 no debe presentar citotoxicidad en la aplicación en seres humanos.

Este objetivo se consiguió de acuerdo con la invención debido a que a los sistemas de poliurea conocidos por el documento EP 2 011 808 A1 se añadió agua y/o amina terciaria.

Se determinó que ya mediante la adición única o bien de agua o de amina terciaria se eleva claramente la velocidad de reacción del prepolímero con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y con ello se reduce el tiempo de curado. De manera sorprendente aumenta el tiempo de curado aún más fuertemente cuando se añaden conjuntamente tanto agua como amina terciaria. Así se eleva la velocidad de reacción otra vez en aproximadamente de 1, 3 veces cuando se usa una combinación de agua y amina terciaria en lugar de una correspondiente cantidad únicamente de una de las dos sustancias.

De acuerdo con una forma de realización preferente, el sistema de poliurea contiene aminas terciarias de fórmula general



en la que R_3 , R_4 , R_5 independientemente entre sí pueden ser restos alquilo o heteroalquilo con heteroátomos en la cadena de alquilo o en su extremo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno que los porta pueden formar un heterociclo alifático, insaturado o aromático que puede contener dado el caso otros heteroátomos.

Se prefieren especialmente aminas terciarias seleccionadas del grupo trietanolamina, tetrakis(2-hidroxiethyl)etilendiamina, *N,N*-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanoamina, 2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]etanol así como 3,3',3''-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triil)tris(*N,N*-dimetilpropano-1-amina).

La concentración del agua en el sistema de poliurea puede ascender en particular a del 0,2 % al 2,0 % en peso. Con la adición del 0,2 % en peso de agua se eleva la velocidad de reacción promedio en el factor de 2. Cuando se añade un 2,0 % en peso de agua se produce un aumento de la velocidad de reacción en el factor de 8.

Al sistema de poliurea pueden añadirse en particular del 0,1 % al 1,0 % en peso de amina terciaria. A este respecto, una adición del 0,1 % en peso produce una duplicación de la velocidad de reacción promedio y la adición del 1,0 % en peso conduce a un aumento en el factor de 2,5.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, X es un resto orgánico dado el caso ramificado o lineal con 1 a 20, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y de manera especialmente preferente un resto C3, C4, C5 o C6 que porta opcionalmente heteroátomos.

Los polioles A2) pueden contener preferentemente poliésteres y/o poliéster-poliéter-polioles y/o poliésteres, en particular con una proporción de óxido de etileno entre el 60 % y el 90 % en peso.

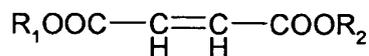
Preferentemente, los polioles A2) pueden presentar un peso molecular numérico medio de 2000 a 8500 g/mol.

En el caso de las cargas orgánicas del componente C) puede tratarse preferentemente de compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular de poliésteres. A este respecto pueden tener las cargas del componente C) una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3, preferentemente de 1,8 a 2,2 y en particular preferentemente de 2. Las cargas del componente C) pueden presentar, en otra forma de realización preferente, unidades de óxido de etileno que se repiten.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de los sistemas de poliurea para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular, en particular para la detención de la salida de sangre o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejido celular. Así se ha demostrado que los sistemas de poliurea de acuerdo con la invención son especialmente muy adecuados para la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular humano o animal. Con su ayuda pueden fabricarse cordones adhesivos de rápida curación, que se adhieren fuertemente al tejido, transparentes, flexibles y biocompatibles.

El objeto de la invención en tercer lugar es un sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea de acuerdo con la invención que contiene en una cámara el componente A) y en la otra cámara los componentes B) y E), así como dado el caso los componentes B), D) + E) así como dado el caso los componentes C) y D) con dado el caso E) del sistema de poliurea.

La preparación de los ésteres de poli(ácido aspártico) con funcionalidad amino B1) se realiza de manera conocida mediante la reacción de las correspondientes aminas primarias al menos difuncionales $X(NH_2)_n$ con ésteres de ácido maleico o fumárico de fórmula general



- 5 Los ésteres de ácido maleico o fumárico preferentes son éster dimetilico de ácido maleico, éster dietílico de ácido maleico, éster dibutilico de ácido maleico y los correspondientes ésteres de ácido fumárico.

Las aminas $X(NH_2)_n$ primarias al menos difuncionales preferentes son etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,3-diaminopentano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 2,5-diamino-2,5-dimetilhexano, 2,2,4 y/o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano, 1,11-diaminoundecano, 1,12-diaminododecano, 1-amino-3,3,5-trimetil-5-aminometil-ciclohexano, 2,4 y/o 2,6-hexahidrotolulendiamina, 2,4' y/o 4,4'-diamino-diciclohexilmetano, 3,3'-dimetil-4,4'-diamino-diciclohexil-metano, 2,4,4'-triamino-5-metil-diciclohexilmetano y poliéteraminas con grupos amino primarios alifáticamente unidos con un peso molecular numérico medio M_n de 148 a 6000 g/mol.

- 15 Ciertas aminas primarias al menos difuncionales especialmente preferentes son 1,3-diaminopentano 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 1,13-diamino-4,7,10-trioxatridecano. Se prefiere muy especialmente 2-metil-1,5-diaminopentano.

En una forma de realización preferente de la invención son $R_1 = R_2 =$ etilo, basándose X en 2-metil-1,5-diaminopentano como amina n-valente.

- 20 La preparación de los ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino A) a partir de los materiales de partida mencionados se realiza según el documento DE-A 69 311 633 preferentemente dentro del intervalo de temperatura de 0 °C a 100 °C, usándose los materiales de partida en proporciones cuantitativas tales que por cada grupo amino primario se suprime al menos un doble enlace, preferentemente de manera exacta un doble enlace olefínico, pudiéndose separar mediante destilación a continuación de la reacción los materiales de partida dado el caso usados en exceso. La reacción puede realizarse en sustancia o en presencia de disolventes adecuados tales como metanol, etanol, propanol o dioxano o mezclas de disolventes de este tipo.

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

- 30 Los sistemas de acuerdo con la invención tienen inmediatamente tras el mezclado de los componentes individuales entre sí una viscosidad de cizallamiento a 23 °C medida según la norma DIN 53019 de preferentemente 500 a 20000 mPas, de manera especialmente preferente de 500 a 8000 mPas.

Los prepolímeros con funcionalidad isocianato usados en A) pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos A1) con polioles B2), dado el caso con adición de catalizadores, así como coadyuvantes y aditivos.

- 35 Como isocianatos pueden usarse por ejemplo di o triisocianatos alifáticos o cicloalifáticos monoméricos tales como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), 2,2,4 y/o 2,4,4-trimetilhexametilendiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de cualquier contenido de isómero, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato (nonantriisocianato), así como 2,6-diisocianatohexanoato de alquilo (lisindiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

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

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

- 45 De manera muy especialmente preferente se usa en A) hexametilendiisocianato.

Los polioles usados en A) pueden ser tanto poliéteres como poliéter-ésteres. Los prepolímeros sintetizados a partir de esto son líquidos a temperatura ambiente y presentan una viscosidad de cizallamiento a 23 °C medida según la norma DIN 53019 de 200 a 10.000 mPas, preferentemente de 400 a 6000 mPas.

- 50 Tales poliéter-ésterpolioles 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 muy volátiles, preferentemente monooles C1 a C6, tales como metanol, etanol, propanol o butanol, con polirol en exceso molar, de bajo peso molecular y/o de mayor peso molecular; usándose como polirol 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 mayor peso molecular y de los polioles de bajo peso molecular.

5 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 éter. 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-trimetilpropano, así como oligo-tetrahidrofuranos con grupos terminales hidroxilo. Lógicamente pueden usarse dentro de este grupo también mezclas.

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

20 Como iniciadores para las polimerizaciones 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-trimetilpropano, glicerina, o-TDA, etilendiamina, propilenglicol-1,2, etc. así como agua, incluyendo sus mezclas. Lógicamente pueden usarse dentro del grupo de los polioles de mayor peso molecular en exceso también mezclas.

La estructura de los polioles de mayor peso molecular, en tanto que se trate de óxidos de polialquileno terminados en grupos hidroxilo de óxido de etileno y/u óxido de propileno, puede realizarse estadísticamente o a modo de bloque, pudiendo estar contenidos también bloques mixtos.

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

30 Ciertos ejemplos son ácido 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. 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.

35 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. Están comprendidos conjuntamente 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 su proporción en toda la mezcla de reacción que constituye el poliéter-ésterpoliol un 10 % en peso y compensándose adicionalmente la funcionalidad mínima que acompaña debido a ello mediante uso conjunto de polioles al menos trifuncionales, ya sea en partes de los polioles de bajo peso molecular o de los polioles de alto peso molecular.

40 La preparación del poliéter-ésterpoliol se realiza de manera correspondiente al estado de la técnica a temperaturas elevadas en el intervalo de 120 °C a 250 °C, en primer lugar con presión normal, posteriormente con aplicación de vacío de 1 a 100 mbar, preferentemente, sin embargo no necesariamente usando un catalizador de esterificación o de transesterificación, completándose la reacción hasta que se reduzca el índice de acidez hasta valores de 0,05 a 10 mg de KOH/g, preferentemente de 0,1 a 3 mg de KOH/g y de manera especialmente preferente de 0,15 a 2,5 mg de KOH/g.

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

50 Lógicamente pueden usarse también mezclas de poliéteres con poliésteres en proporciones discrecionales.

Los poliésteres usados son preferentemente hidrófilos. Preferentemente, la proporción en masa que puede atribuirse al óxido de etileno de todo el componente A) asciende preferentemente a del 40 % al 95 % en peso, de manera especialmente preferente del 60 % al 90 % en peso.

55 Los polioles usados tienen preferentemente una funcionalidad OH promedio de 2 a 4 y un peso molecular numérico medio de 400 a 20000 g/mol, de manera especialmente preferente de 2000 a 10000 g/mol y de manera muy especialmente preferente de 4000 a 8500.

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

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

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

Los poliéteres de poli(óxido de alquileo) preferidos se corresponden con los del tipo y modo mencionado anteriormente y presentan un contenido en unidades a base de óxido de etileno del 50 % al 100 %, preferentemente del 60 % al 90 %, con respecto a las cantidades contenidas en total de unidades de óxido de alquileo.

- 10 Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodiolos, con pesos moleculares promediados en número M_n de 400 a 8000 g/mol, preferentemente de 600 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.

- 15 Se consideran ejemplos de dioles de este tipo etilenglicol, 1,2 y 1,3-propanodiol, 1,3 y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentilglicol, 1,4-bis(hidroximetil)ciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A y dioles modificados con lactonas del tipo mencionado anteriormente.

Para la síntesis del prepolímero se usan preferentemente polioléteres del tipo mencionado anteriormente.

- 20 Para la preparación del prepolímero se hacen reaccionar el isocianato con el poliol con una proporción de NCO/OH de preferentemente 4:1 a 12:1, de manera especialmente preferente de 8:1 y a continuación se separa la proporción de isocianatos que no han reaccionado por medio de procedimientos adecuados. Habitualmente se usa para ello la destilación en capa fina, obteniéndose productos con bajo contenido en monómeros residuales 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.

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

La temperatura de reacción asciende, a este respecto, a de 20 °C a 120 °C, preferentemente de 60 °C a 100 °C.

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.

- 30 Las cargas líquidas orgánicas usadas en D) son no citotóxicas preferentemente de acuerdo con la medición de citotoxicidad según la norma ISO 10993.

- 35 Por ejemplo, como cargas orgánicas pueden usarse polietilenglicoles líquidos a 23 °C tales como PEG 200 a PEG 600, sus mono o dialquiléteres tales como dimetiléter de PEG 500, polioléteres y poliésteres líquidos, poliésteres líquidos tales como por ejemplo Ultramol (Lanxess AG, Leverkusen, DE) así como glicerina y sus derivados líquidos tales como por ejemplo triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, DE).

Preferentemente, en el caso de cargas orgánicas del componente C) se trata de compuestos con funcionalidad hidroxilo o funcionalidad amino, preferentemente con funcionalidad hidroxilo únicamente. Se prefieren especialmente polioles. Ciertos polioles preferentes son poliéter y/o poliésteres, de manera especialmente preferente polioléteres.

- 40 Las cargas orgánicas preferentes tienen preferentemente funcionalidades OH promedio de 1,5 a 3, de manera especialmente preferente de 1,8 a 2,2, de manera muy especialmente preferente 2,0.

Las cargas orgánicas preferentes del componente tienen preferentemente unidades derivadas de óxido de etileno que se repiten.

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

- 45 En una forma de realización preferente de la invención se usan como cargas orgánicas polietilenglicoles. Éstos tienen preferentemente un peso molecular numérico medio de 100 a 1000 g/mol, de manera especialmente preferente de 200 a 400 g/mol.

La proporción en peso del componente de carga D) con respecto al componente de aspartato B) asciende a de 0 : 1 a 20 : 1, preferentemente de 0 : 1 a 12 : 1.

- 50

La proporción en peso de la carga con respecto a la cantidad total de la mezcla de D) y B) se encuentra en el intervalo del 0 % al 100 %, preferentemente del 0 % al 60 %.

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

10 Preferentemente se usan, en el alargamiento previo, proporciones de grupos reactivos con isocianato con respecto a grupos isocianato de 50 con respecto a 1 a 1,5 con respecto a 1, de manera especialmente preferente de 15 con respecto a 1 a 4 con respecto a 1.

15 El prepolímero con funcionalidad isocianato que va a usarse para esto puede corresponder a este respecto a aquél del componente A) o sin embargo también puede sintetizarse de forma diferente a partir de los componentes tal como se enumeran como posibles partes constituyentes de los prepolímeros con funcionalidad isocianato en el contexto de esta solicitud.

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

Lógicamente pueden introducirse en la formulación de adhesivo también principios farmacológicamente activos tales como

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

Esto se describe de manera precisa en la solicitud de patente no publicada previamente BMS 08 1 029, lo que se convierte por el presente documento por referencia en el objeto de la presente solicitud.

30 Ejemplos

PEG 600: polietilenglicol de masa 600

Por el tiempo de procesamiento se entiende el tiempo dentro del cual puede aplicarse la mezcla de polímero aún por medio de un sistema de dosificación con mezcladoras estáticas.

Ejemplo 1 (aspartato A)

35 A 2 mol de maleato de dietilo bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron lentamente gota a gota 1 mol de 2-metil-1,5-diaminopentano de manera que la temperatura de reacción no superara los 60 °C. A continuación se calentó hasta 60 °C hasta que ya no pudo detectarse más maleato de dietilo en la mezcla de reacción. El producto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 2 (poliéster A)

40 De una mezcla agitada compuesta de 24,7 g de ácido adípico y 281,4 g de PEG 600 se separó agua por destilación durante 12 h a 210-220 °C a presión atmosférica. A continuación se añadieron 30 mg de cloruro de estaño (II) a la mezcla y se separó agua por destilación a vacío durante otras 24 h, hasta que la mezcla presentaba un índice de acidez inferior a 1.

Ejemplo 3 (poliéster B)

45 De una mezcla agitada compuesta de 24,7 g de ácido adípico y 152,3 g de PEG 600 se separó agua por destilación durante 12 h a 210-220 °C a presión atmosférica. A continuación se añadieron 30 mg de cloruro de estaño (II) a la mezcla y se separó agua por destilación a vacío durante otras 24 h, hasta que la mezcla presentaba un índice de acidez inferior a 1.

La deshidratación de los poliésteres usados se realiza mediante agitación durante una hora a 80 °C y 0,13 mbar.

Ejemplo 4 (prepolímero A)

5 Se dispusieron 680 g de HDI y 1,08 g de cloruro de benzoílo en un matraz de 4 cuellos de 1 l. En el transcurso de 2 h se añadieron a 80 °C 400 g del poliéster deshidratado A y se agitó posteriormente durante 1 hora. A continuación se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,13 mbar el HDI en exceso. Se obtuvo el prepolímero con un contenido en NCO del 5,83 %. El contenido en monómeros residuales ascendía a < 0,03 % de HDI.

Ejemplo 5 (prepolímero B)

10 Se dispusieron 240 g de HDI y 0,53 g de cloruro de benzoílo en un matraz de 4 cuellos de 1 l. En el transcurso de 2 h se añadieron a 80 °C 287,3 g del poliéster deshidratado B y se agitó posteriormente durante 1 hora. A continuación se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,13 mbar el HDI en exceso. Se obtuvo el prepolímero con un contenido en NCO del 3,83 %. El contenido en monómeros residuales ascendía a < 0,03 % de HDI.

Ejemplo 6

15 A 8 g del prepolímero A se añadieron 2,6 g de aspartato A con cantidades distintas de agua y amina y se midió el tiempo de procesamiento.

Trietanolamina [%]	Agua [%]	Tiempo de procesamiento
/	/	11 min 20 s
/	0,02	5 min 20 s
/	0,2	1 min 40 s
0,06	/	10 min 10 s
0,6	/	9 min 50 s
0,6	0,02	4 min 40 s
0,6	0,2	1 min 15 s

Ejemplo 7

A 8 g de prepolímero B se añadieron 1,71 g de aspartato A con cantidades distintas de agua y amina y se midió el tiempo de procesamiento.

Trietanolamina [%]	Agua [%]	Tiempo de procesamiento
/	/	20 min
/	0,02	8 min 30 s
/	0,2	2 min 20 s
0,06	/	18 min
0,6	/	13 min 50 s
0,6	0,02	6 min 30 s
0,6	0,2	2 min

20

Ejemplo 8

A 8 g de un prepolímero de poliéster-HDI trifuncional preparado de manera análoga al prepolímero A con un contenido en NCO del 2,37 % se añadieron 1,08 g de aspartato A con cantidades distintas de agua y amina y se midió el tiempo de procesamiento.

25

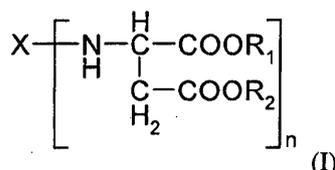
ES 2 528 635 T3

Trietanolamina [%]	Agua [%]	Tiempo de procesamiento
/	/	9 min 50
/	0,02	5 min 40 s
/	0,2	1 min 40 s
0,06	/	6 min 50 s
0,6	/	5 min 50 s
0,6	0,02	4 min
0,6	0,2	50 s

En ninguno de los casos se observó una modificación de la fuerza adhesiva sobre tejido muscular.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de poliurea para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular humano o animal, que comprende como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos alifáticos A1) con polioles A2) que presentan un peso molecular numérico medio de ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH promedio de 2 a 6 como componente B) ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)



10 en la que

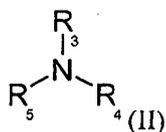
X es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,
 R_1 , R_2 son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff y
 n es un número entero de al menos 2

y

- 15 dado el caso como componente C) cargas orgánicas que presentan en particular una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas y dado el caso como componente D) productos de reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato de acuerdo con la definición del componente A) con ésteres de ácido aspártico de acuerdo con el componente B) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente C)

20 **caracterizado porque** contiene como componente E) agua y/o amina terciaria.

2. Sistema de poliurea según la reivindicación 1, **caracterizado porque** contiene aminas terciarias de fórmula general (II)



en la que

- 25 R_3 , R_4 , R_5 independientemente entre sí pueden ser restos alquilo o heteroalquilo con heteroátomos en la cadena de alquilo o en su extremo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno que los porta pueden formar un heterociclo alifático, insaturado o aromático que puede contener dado el caso otros heteroátomos.

3. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la amina terciaria se selecciona del grupo de trietanolamina, tetrakis(2-hidroxi)etilendiamina, *N,N*-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanoamina, 2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]etanol así como 3,3',3''-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triil)tris(*N,N*-dimetilpropano-1-amina).

4. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** contiene del 0,2 al 2,0 % en peso de agua y/o del 0,1 al 1,0 % en peso de amina terciaria.

5. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** X es un resto orgánico dado el caso ramificado o lineal con 1 a 20, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y de manera especialmente preferente un resto C3, C4, C5 o C6 que porta opcionalmente heteroátomos.

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

7. Sistema de poliurea según la reivindicación 6, **caracterizado porque** los polioles usados para la preparación del componente A) presentan un peso molecular numérico medio de 4000 a 8500 g/mol.

8. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** en el caso de las cargas orgánicas del componente C) se trata de compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular de poliésteres.

9. Sistema de poliurea según la reivindicación 8, **caracterizado porque** las cargas del componente C) presentan una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3, preferentemente de 1,8 a 2,2 y en particular preferentemente de 2.
10. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado porque** las cargas del componente C) presentan unidades de óxido de etileno que se repiten.
- 5 11. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la detención de la salida de sangre o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejido celular.
12. Uso de un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un agente para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular, en particular para la detención de la salida de sangre o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejido celular.
- 10 13. Sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara están contenidos los componentes B) y E), B), D) + E) así como dado el caso los componentes C) y D) y dado el caso E) del sistema de poliurea.