

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 077**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01)
C08G 18/08 (2006.01)
C09J 175/12 (2006.01)
C08G 18/10 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2009 E 09776953 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2307063**

54 Título: **Adhesivos médicos para cortar hemorragias graves y sellar fugas**

30 Prioridad:

17.07.2008 EP 08012901

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

07.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE;
KÖHLER, BURKHARD y
DÖRR, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 077 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Adhesivos médicos para cortar hemorragias graves y sellar fugas

La presente invención se refiere a adhesivos novedosos que endurecen rápidamente a base de prepolímeros de poliisocianato hidrófilos para el empleo en la asistencia médica de emergencia para cortar hemorragias graves y sellar fugas.

En el mercado están disponibles diversos materiales que se emplean como adhesivos tisulares. A esto pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) e Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). Para una adhesión eficaz de los cianoacrilatos, la condición son bases secas. En caso de hemorragias intensas, el adhesivo falla.

Como alternativa a los cianoacrilatos están disponibles adhesivos biológicos tales como, por ejemplo, BioGlue®, una mezcla de glutaraldehído y albúmina sérica bovina, diversos sistemas basados en colágeno y gelatina (FloSeal®) así como los adhesivos de fibrina (Tissucol). Estos sistemas sirven en primera línea para cortar hemorragias (hemostasia). Además de los elevados costes, los adhesivos de fibrina se caracterizan por un poder adhesivo relativamente débil y una rápida degradación, de tal manera que los mismos se pueden usar solo en caso de lesiones de menor tamaño sobre tejido no tensado. Los sistemas basados en colágeno y gelatina, tales como FloSeal®, sirven exclusivamente para la hemostasia. Además, ya que la fibrina y la trombina se obtienen de material humano, el colágeno y gelatina de material animal, en sistemas biológicos siempre existe el riesgo de una infección. Los materiales biológicos además se tienen que almacenar refrigerados, de tal manera que no es posible un empleo en la asistencia médica de emergencia, tal como, por ejemplo, en zonas de catástrofes, en intervenciones militares, etc. Aquí está disponible para el tratamiento de heridas traumáticas QuikClot® o QuikClot ACS+™ que es un granulado mineral que en caso de emergencia se introduce en la herida y allí conduce, mediante retirada de agua, a la coagulación. En el caso de QuikClot®, esto es una reacción muy exotérmica que conduce a quemaduras. QuikClot® ACS+™ es una gasa en la que está incluida la sal. Para cortar la hemorragia, el sistema se tiene que presionar fuertemente sobre la herida.

A la posible aplicación de prepolímeros de poliuretano como hemostático se hace referencia en los artículos "Isocyanate-terminated urethane prepolymer as bioadhesive material: evaluation of bioadhesion and biocompatibility, *in vitro* and *in vivo* assays" (Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition (2001), 12(7), 707-719) y "Development of a biodegradable bioadhesive containing urethane groups" (Journal of Materials Science: Materials in Medicine (2008), 19(1), 111-120).

Ahora se ha encontrado que se pueden emplear formulaciones de prepolímeros de poliuretano hidrófilos especiales y agentes de endurecimiento con funcionalidad amino de forma excelente como hemostático para cortar hemorragias. Además, las formulaciones presentan una propiedad adhesiva ventajosa, de tal manera que además de cortar la hemorragia se consigue al mismo tiempo fijar la película formada por la formulación sobre el punto lesionado. Además, por ello, en particular en caso de lesiones de mayor tamaño se pueden volver a unir trozos de tejido y fijarse, lo que es ventajoso para el proceso de cicatrización.

El objeto de la presente invención son formulaciones que comprenden

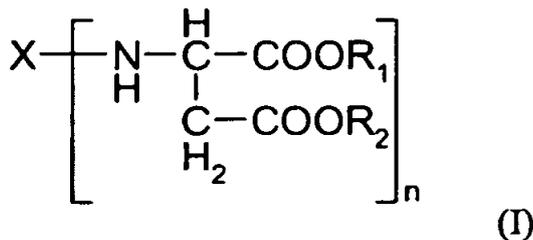
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato obtenibles a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

A2) polioles con pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6,

B) un componente endurecedor que comprende

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



en la que

X es un resto orgánico con valencia n que se obtiene mediante eliminación de los grupos amino

primarios de una amina con valencia n,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff y

n es un número entero de al menos 2

5 y

B2) dado el caso cargas orgánicas que presentan una viscosidad medida según DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas y

10 C) dado el caso 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 B1) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente B2) para el uso para cortar la salida de sangre (hemostático) o líquidos tisulares o para el uso del cierre de fugas en tejidos celulares.

Asimismo, un objetivo de la presente invención es el uso de las formulaciones que se han mencionado anteriormente para la producción de un agente para cortar la salida de sangre (hemostático) o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejidos celulares.

15 El corte esencial para la invención de la salida de líquido o sangre o el cierre de fugas en tejidos tisulares se puede llevar a cabo tanto *in vivo* como *in vitro*.

Para la definición de hidrógeno con actividad Zerewitinoff se hace referencia a Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart. Preferentemente, por grupos con hidrógeno con actividad Zerewitinoff se entiende OH, NH o SH.

20 Por tejido o tejido celular en el marco de la presente invención se entienden conjuntos celulares que están compuestos de células con la misma forma y rendimiento tales como tejidos de cobertura (piel), tejido epitelial, miocardio, tejido conectivo o de soporte, músculos, nervios y cartílago. A esto pertenecen, entre otras cosas, también todos los órganos estructurados a partir de conjuntos de células tales como hígado, riñón, pulmón, corazón, etc.

25 Los prepolímeros con funcionalidad isocianato empleados en A) se pueden obtener mediante reacción de isocianatos con polioles con funcionalidad hidroxil, dado el caso con adición de catalizadores así como coadyuvantes y aditivos.

30 En A1) se pueden emplear como isocianatos, por ejemplo, di- o triisocianatos alifáticos o cicloalifáticos monoméricos tales como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isoforonadiisocianato (IPDI), 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametildiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de contenido de isómeros discrecional, 1,4-ciclohexildiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octanodiisocianato (nonan-triisocianato), así como alquil-2,6-diisocianatohexanoatos (lisinadiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

35 Además de los isocianatos monoméricos que se han mencionado anteriormente se puede emplear también sus productos secundarios de mayor peso molecular con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminoxadiazindiona u oxadiazintriona así como sus mezclas.

Preferentemente se emplean en A1) isocianatos del tipo que se ha mencionado anteriormente con grupos isocianato unidos exclusivamente de forma alifática o cicloalifática o sus mezclas.

40 Los isocianatos o mezclas de isocianatos empleados en A1) tienen, preferentemente, una funcionalidad de NCO media de 2 a 4, de forma particularmente preferente de 2 a 2,6 y, de forma muy particularmente preferente, de 2 a 2,4.

En una forma realización particularmente preferente se emplea en A1) hexametildiisocianato.

45 Para la estructuración del prepolímero, en A2) se pueden emplear básicamente todos los compuestos polihidroxi conocidos en sí por el experto con dos o más funciones OH por molécula. Estos pueden ser, por ejemplo, poliésteres, poliácridatopolioles, poliuretánopolioles, policarbonatopolioles, poliésteres, poliésterpoliacridatopolioles, poliuretánopoliacridatopolioles, poliuretánopolioles, poliuretánopolioles, poliuretánopolioles, poliuretánopolioles, poliésterpolicarbonato polioles o sus mezclas discrecionales.

Los polioles empleados en A2) tienen preferentemente una funcionalidad OH media de 3 a 4.

50 Además, los polioles empleados en A2) tienen preferentemente un peso molecular promedio en número de 400 a 20000 g/mol, de forma particularmente de 2000 a 10000 g/mol y, de forma muy particularmente preferente, de 4000 a 8500.

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

Estos poliésteres se basan preferentemente en moléculas iniciadoras difuncionales o de mayor funcionalidad, tales como alcoholes o aminas bifuncionales o de mayor funcionalidad.

5 Son ejemplos de tales iniciadores agua (comprendido como diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerol, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoníaco o etilendiamina. Los poliésteres de poli(óxido de alquileo) preferentes se corresponden con aquellos del tipo que se ha mencionado anteriormente y presentan un contenido de unidades basadas en óxido de etileno del 50 al 100 %, preferentemente del 60 al 90 % en relación con las cantidades contenidas en total de unidades de óxido de alquileo.

10 Los poliésteres preferidos son los policondensados en sí conocidos de di- así como dado el caso tri- y tetraoles y ácidos di- así como dado el caso tri- y tetracarboxílicos o ácidos hidroxicarboxílicos o lactonas. En lugar de los ácidos policarboxílicos libres se pueden usar también los correspondientes anhídridos de ácidos policarboxílicos o los correspondientes ésteres de ácidos policarboxílicos de alcoholes inferiores para la preparación de los poliésteres.

15 Son ejemplos de dioles adecuados etilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polialquilenglicoles, tales como polietilenglicol, además 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, butanodiol(1,3), butanodiol(1,4), hexanodiol(1,6) e isómeros, neopentilglicol o éster de neopentilglicol de ácido hidroxipiválico, prefiriéndose hexanodiol(1,6) e isómeros, butanodiol(1,4), neopentilglicol y éster de neopentilglicol de ácido hidroxipiválico. Además se pueden emplear también polioles tales como trimetilolpropano, glicerol, eritritol, pentaeritritol, trimetilolbenceno o isocianurato de trishidroxietilo.

20 Como ácidos dicarboxílicos se pueden emplear ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido tetrahidroftálico, ácido hexahidroftálico, ácido ciclohexanodicarboxílico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido glutárico, ácido tetracloroftálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido itacónico, ácido malónico, ácido subérico, ácido 2-metilsuccínico, ácido 3,3-dietilglutárico y/o ácido 2,2-dimetilsuccínico. Como fuente de ácido se pueden emplear también los correspondientes anhídridos.

25 Siempre que la funcionalidad media del poliol que se tiene que esterificar sea > 2 , adicionalmente se pueden usar también ácidos monocarboxílicos tales como ácido benzoico y ácido hexanocarboxílico.

Los ácidos preferentes son ácidos alifáticos o aromáticos del tipo que se ha mencionado anteriormente. Se prefieren en particular ácido adípico, ácido isoftálico y ácido ftálico.

30 Los ácidos hidroxicarboxílicos que se pueden usar también como intervientes en la reacción durante la preparación de un poliéster con grupos hidroxilo terminales son, por ejemplo, ácido hidroxicaipoico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxidecanoico, ácido hidroxisteárico y similares. Las lactonas adecuadas son caprolactona, butirólactona y homólogos. Se prefiere la caprolactona.

35 Asimismo se pueden emplear policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodioles con pesos moleculares promedio en número M_n de 400 a 8000 g/mol, preferentemente de 600 a 3000 g/mol. Se pueden obtener los mismos mediante reacción de derivados de ácido carbónico tales como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno con polioles, preferentemente dioles.

40 Son ejemplos de tales dioles 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-trimetilpentandiol-1,3, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A y dioles modificados con lactona del tipo que se ha mencionado anteriormente.

Preferentemente se emplean para la estructuración del prepolímero poliésteres del tipo que se ha mencionado anteriormente.

45 Para la preparación del prepolímero, los compuestos del componente A1) se hacen reaccionar con los del componente A2) con una proporción NCO/OH de, preferentemente 4:1 a 20:1, de forma particularmente preferente 8:1 y, a continuación, la parte de compuestos que no han reaccionado del componente A1) se separa mediante procedimientos adecuados. Para esto, habitualmente se usa la destilación en capa fina, obteniéndose productos pobres en monómero residual con contenidos de monómeros residuales de menos del 1 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso, de forma muy particularmente preferente menos del 0,1 % en peso.

50 Dado el caso, durante o después de la preparación se pueden añadir estabilizantes tales como cloruro de benzoilo, cloruro de isoftaloilo, fosfato de dibutilo, ácido 3-cloropropionico o tosilato de metilo.

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

Preferentemente en la Fórmula (I) son:

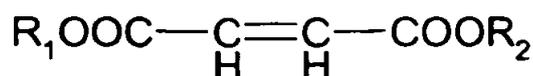
R₁, R₂ restos orgánicos iguales o distintos, dado el caso ramificados o cíclicos con 1 a 20, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff,

n un número entero de 2 a 4 y

5 X un resto orgánico, con valencia n, dado el caso orgánico ramificado o cíclico con 2 a 20, preferentemente 5 a 10 átomos de carbono que se obtiene mediante retirada de los grupos amino primarios de una amina primaria con valencia n.

La preparación del éster de ácido poliaspártico con funcionalidad amino B1) se realiza de forma conocida mediante reacción de las correspondientes aminas primarias, al menos difuncionales X(NH₂)_n con ésteres de ácido maleico o fumárico de Fórmula general

10



Son ésteres de ácido maleico o fumárico preferentes éster de dimetilo de ácido maleico, éster de dietilo de ácido maleico, éster de dibutilo de ácido maleico y los correspondientes ésteres de ácido fumárico.

15 Son aminas primarias al menos difuncionales X(NH₂)_n preferentes etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,3-diaminopentano, 1,5-diaminopentano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 2,6-diamino-2,5-dimetilhexano, 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetil-1,6-diaminohexano, 1,11-diaminoundecano, 1,12-diaminododecano, 1-amino-3,3,5-trimetil-5-aminometil-ciclohexano, 2,4- y/o 2,6-hexahidrotoluilendiamina, 2,4'- y/o 4,4'-diamino-diciclohexilmetano, 3,3'-dimetil-4,4'-diamino-diciclohexil-metano, 2,4,4'-triamino-5-metil-diciclohexilmetano y polieteramias con grupos amino primarios unidos de forma alifática con un peso molecular promedio en número M_n de 148 a 6000 g/mol.

20

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

25 Preferentemente, R₁ y R₂ son independientemente entre sí restos alquilo C₁ a C₁₀, de forma particularmente preferente restos metilo o etilo.

En una forma de realización preferente de la invención R₁ = R₂ = etilo, basándose X en 2-metil-1,5-diaminopentano como amina con valencia n.

Preferentemente, n en Fórmula (I) para la descripción de la valencia de la amina con valencia n es un número entero de 2 a 6, de forma particularmente preferente de 2 a 4.

30 La preparación de los ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino B1) a partir de los materiales de partida mencionados se realiza según el documento DE-A 69 311 633 preferentemente dentro del intervalo de temperaturas de 0 a 100 °C, empleándose los materiales de partida en tales proporciones de cantidades que a cada grupo amino primario le corresponde al menos un, preferentemente exactamente un doble enlace olefínico, pudiéndose separar mediante destilación después de la reacción los materiales de partida empleados dado el caso en exceso. La
35 reacción se puede realizar en sustancia o en presencia de disolventes adecuados, tales como metanol, etanol, propanol o dioxano o mezcla de tales disolventes.

Las cargas líquidas orgánicas empleadas en B2), preferentemente, no son citotóxicas de acuerdo con la medición de citotoxicidad según ISO 10993.

40 Por ejemplo, como cargas orgánicas se pueden emplear polietilenglicoles líquidos tales como PEG 200 a PEG 600, sus mono- o dialquileteres tales PEG 500 éter de dimetilo, polioléteres y poliolésteres líquidos, poliésteres líquidos, tales como, por ejemplo, Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE) así como glicerol y sus derivados líquidos tales como, por ejemplo, triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, DE).

45 Preferentemente, en el caso de las cargas orgánicas del componente B2) se trata de compuestos con funcionalidad hidroxilo o amino, preferentemente con funcionalidad puramente hidroxilo. Son compuestos con funcionalidad puramente hidroxilo preferentes polioléteres y/o poliolésteres, de forma particularmente preferente polioléteres.

Las cargas orgánicas preferentes del componente B2) poseen preferentemente funcionalidades OH medias de 1,5 a 3, de forma particularmente preferente de 1,8 a 2,2, de forma muy particularmente preferente de 2,0.

Las cargas orgánicas preferentes del componente B2) poseen preferentemente unidades repetitivas derivadas de óxido de etileno.

50

La viscosidad de las cargas orgánicas del componente B2) asciende, preferentemente, a de 50 a 4000 mPas a 23 °C medida según DIN 53019.

5 En una forma de realización preferente de la invención se emplean como cargas orgánicas del componente B2) polietilenglicoles. Los mismos tienen, preferentemente, un peso molecular promedio en número de 100 a 1000 g/mol, de forma particularmente preferente de 200 a 400 g/mol.

La proporción en peso de B1) a B2) asciende a 1:0 a 1:20, preferentemente de 1:0 a 1:12.

La proporción en peso del componente B2 en relación con la cantidad total de la mezcla de B1, B2 y A se encuentra en el intervalo del 0 al 100 %, preferentemente del 0 al 60 %.

10 Para reducir adicionalmente el peso de equivalentes medio de los compuestos empleados en total para la reticulación del prepolímero en relación con los grupos con reactividad NCO es posible preparar, adicionalmente a los compuestos empleados en B1) y B2), también los productos de reacción con funcionalidad amino o hidroxilo de prepolímeros con funcionalidad isocianato con ésteres de ácido aspártico y/o cargas orgánicas B2), siempre que los mismos tengan funcionalidad amino o hidroxilo, en una reacción previa independiente y emplearlos entonces como componente endurecedor de mayor peso molecular C).

15 Preferentemente se emplean durante la prolongación previa proporciones de grupos reactivos con isocianato a grupos isocianato desde 50 a 1 hasta 1,5 a 1, de forma particularmente preferente desde 15 a 1 hasta 4 a 1.

20 El prepolímero con funcionalidad isocianato que se debe emplear para esto se puede corresponder, a este respecto, con aquel del componente A) o también, difiriendo de esto, estar estructurado de los componentes tal como están enumerados como posibles constituyentes de los prepolímeros con funcionalidad isocianato en el marco de la presente solicitud.

25 La ventaja de esta modificación mediante prolongación previa es que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente endurecedor se pueden modificar dentro de límites claros. Por ello se pueden emplear para la administración sistemas de dosificación de 2 cámaras disponibles en el mercado para obtener un sistema de adhesivo que, con proporciones existentes de los volúmenes de las cámaras, se puede ajustar hasta la proporción deseada de grupos con reactividad NCO en relación con grupos NCO.

En caso necesario se puede colorear uno de los dos componentes.

30 Las formulaciones esenciales para la invención se obtienen mediante mezcla del prepolímero con el componente endurecedor B) o C). En el componente B) o C) se puede encontrar también un componente con actividad biológica D). La proporción de grupos NH con reactividad NCO en relación con grupos NCO libres asciende preferentemente a de 1:1,5 a 1:1, de forma particularmente preferente a 1:1.

Las formulaciones esenciales para la invención poseen, inmediatamente después de la mezcla de los componentes individuales entre sí, una viscosidad de cizalla a 23 °C de preferentemente 1000 a 10000 mPas, de forma particularmente preferente de 2000 a 8000 mPas y, de forma muy particularmente preferente, de 2500 a 5000 mPas.

35 La velocidad a 23 °C hasta que se ha alcanzado una reticulación y un endurecimiento completos del adhesivo normalmente asciende a de 30 s a 10 min, preferentemente de 1 min a 8 min.

Las formulaciones esenciales para la invención se pueden aplicar tanto para cortar la salida de sangre y líquidos tisulares como para sellar fugas en el organismo humano o animal y como adhesivo tisular, prefiriéndose la aplicación *in vivo*, por ejemplo, para el tratamiento de emergencia en politraumatismos después de accidentes o cirugías.

40 Ejemplos:

Siempre que no se indique de otro modo, todas las indicaciones de porcentajes se refieren al peso.

PEG = polietilenglicol

Ejemplo 1 (Prepolímero A)

45 Se dispusieron 465 g de HDI y 2,35 g de cloruro de benzoilo en un matraz de cuatro bocas de 1 l. En el intervalo de 2 h se añadieron a 80 °C 931,8 g de un poliéter con un contenido de óxido de etileno del 71 % y un contenido de óxido de propileno del 29 % (respectivamente en relación con el contenido total de óxido de alquileno) iniciado sobre TMP (con funcionalidad 3) y se continuó agitando durante 1 h. A continuación, mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,1 Torr se eliminó mediante destilación el exceso de HDI. Se obtuvieron 980 g (71 %) de prepolímero con un contenido de NCO del 2,53 %. El contenido de monómero residual ascendió a < 0,03 % de HDI.

50

Ejemplo 2 (Aspartato B)

5 A 2 mol de maleato de dietilo se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno lentamente 1 mol de 2-metil-1,5-diaminopentano, de tal manera que la temperatura de la reacción no superó los 60 °C. A continuación se calentó a 60 °C hasta que ya no se pudo comprobar nada de maleato de dietilo en la mezcla de reacción. El producto se purificó mediante destilación.

Ejemplo 3 (Aplicación de las formulaciones esenciales para la invención para cortar hemorragias graves y sellar fugas)

10 La administración de las formulaciones esenciales para la invención se realizó mediante un aplicador disponible en el mercado de dos cámaras con mezcladora estática. A este respecto, una de las cámaras contenía una mezcla de 0,45 g de PEG 200 y 0,55 g de aspartato B. La segunda cámara contenía 4 g del prepolímero A. Mediante presión hacia abajo del punzón se produjo un entremezclado de ambos componentes.

Ensayos *in vivo* con respecto a la hemostasia – modelo animal rata

15 El ensayo se llevó a cabo con una rata Wistar que pesaba 350 g. La inducción anestésica se realizó con éter de dietilo y a continuación por vía intraperitoneal ketamina/xilazina. A continuación se intubó la tráquea con un catéter venoso de calibre 14. La respiración asistida se llevó a cabo con una mezcla de oxígeno-aire (FiO₂=0,5). La rata se fijó sobre una base calentada. La preparación quirúrgica se llevó a cabo asépticamente y con infiltración local de lidocaína.

El abdomen se abrió mediante laparotomía longitudinal y transversal anterior, de tal manera que se obtuvo un acceso adicional al hígado y al bazo.

20 Ejemplo 3a – Hemorragia difusa

La superficie del hígado se lesionó mediante papel de lija, de tal manera que se produjo una hemorragia difusa. La formulación esencial para la invención se aplicó sobre la superficie del hígado. Después de aproximadamente 2 minutos había endurecido la película y se había cortado la hemorragia de la superficie del hígado.

Ejemplo 3b – Resección del hígado

25 Se retiró la punta del lóbulo hepático izquierdo. Por ello se produjo una superficie de corte que tenía un recorrido transversal a través de tejido hepático de aproximadamente 1 cm² con intensa hemorragia. La formulación esencial para la invención se aplicó y se cortó la hemorragia en el intervalo de 2 minutos.

Ejemplo 3c – Punción pulmonar

30 La caja torácica se abrió mediante esternotomía medial y se amplió con una toracotomía lateral derecha. En el lóbulo central del pulmón derecho se recortó la punta, de tal manera que se produjo una superficie de herida de un tamaño de aproximadamente 1 cm². A este respecto se produjo una hemorragia venosa intensa así como una arterial intensa. Además se había cortado un bronquio de tamaño medio, por lo que se produjo una fuga de aire. Se aplicó el adhesivo tisular sobre la superficie de la herida del pulmón y cortó inmediatamente la hemorragia venosa así como la arterial. En la fuga de aire se produjo una gran burbuja de aire en el adhesivo que estalló y continuó existiendo una fístula de aire. Después de aproximadamente 1 minuto se aplicó de nuevo una gota del adhesivo sobre la fuga de aire y se presionó firmemente con una espátula de plástico. Por ello quedó sellada la fuga de aire.

Después de en total 3 minutos se había endurecido la película y había cortado exitosamente las hemorragias y sellado la fuga de aire.

Ejemplo 3d – Punción de la aorta ascendente

40 Se preparó la aorta ascendente y se presentó. La aorta ascendente se puncionó generosamente con una aguja de 0,5 mm de grosor, de tal manera que se produjo una hemorragia con salpicadura. La formulación esencial para la invención se aplicó sobre la hemorragia y se presionó ligeramente con una espátula de plástica sobre el orificio. La hemorragia se detuvo en el intervalo de 2 minutos.

Ensayos *in vivo* con respecto a la hemostasia – modelo animal cerdo

45 El ensayo se llevó a cabo en un cerdo doméstico hembra de 30 kg con anestesia inhalada por máscara. La incisión cutánea se realizó ventralmente al músculo esternocleidomastoideo en el lado izquierdo. La arteria carótida se preparó en la zona del bulbo. La arteria carótida se representa con un diámetro de aproximadamente 5-6 mm.

Ejemplo 3e – Hemorragia arterial pequeña

50 Con ayuda de un bisturí se abrió la arteria carótida en la región del bulbo mediante una preparación cuidadosa, de tal manera que se produjo una pequeña hemorragia con salpicadura arterial. Después de breve enjuagado de la

5 cánula de mezcla se aplicaron aproximadamente 4 ml de la formulación esencial para la invención sobre la fuente de la hemorragia y se comprimió mediante compresión por tejido circundante, sobre todo por el músculo esternocleidomastoideo. La hemorragia se detuvo después de aproximadamente 1 ½ min. El tejido circundante estaba adherido sobre la arteria carótida. Sobre la arteria carótida se pudo palpar distalmente en relación con el lugar de la incisión un pulso.

Ejemplo 3f – Hemorragia arterial grave

10 Con ayuda de una tijera vascular se abrió la arteria carótida a lo largo de la mitad de la circunferencia. En este caso se produjo una grave hemorragia arterial con salpicadura. Se aplicaron 5 ml de la formulación esencial para la invención sobre el lugar de la hemorragia y se comprimió con el tejido circundante a lo largo de aproximadamente 2 min. La hemorragia se detuvo después de 2 minutos.

Ejemplo 3g – Hemorragia venosa

15 La vena auricular derecha se abrió con ayuda de un bisturí a lo largo de aproximadamente 10 mm longitudinalmente, por lo que se produjo una intensa hemorragia. Se aplicó la formulación esencial para la invención sin compresión. Después de aproximadamente 1 minuto se produjo la detención de la hemorragia.

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones que comprenden

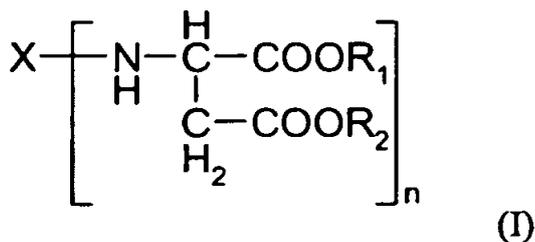
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato obtenibles a partir de

A1) isocianatos alifáticos y

5 A2) polioles con pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6,

B) un componente endurecedor que comprende

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



10 en la que

X es un resto orgánico con valencia n que se obtiene mediante eliminación de los grupos amino primarios de una amina con valencia n,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff y

15 n es un número entero de al menos 2

y dado el caso

B2) cargas orgánicas que presentan una viscosidad medida según DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas y

20 C) dado el caso 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 B1) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente B2) para el uso para cortar la salida de sangre o líquidos tisulares o para el uso del cierre de fugas en tejidos celulares.

2. Uso de formulaciones que comprenden

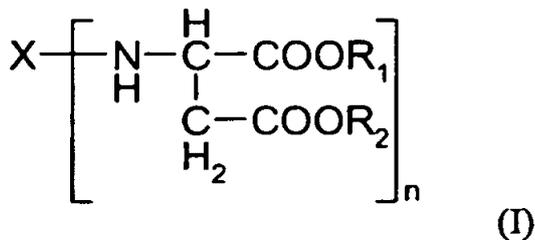
A) prepolímeros con funcionalidad isocianato obtenibles a partir de

25 A1) isocianatos alifáticos y

A2) polioles con pesos moleculares promedio en número de ≥ 400 g/mol y funcionalidades OH medias de 2 a 6,

B) un componente endurecedor que comprende

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



30 en la que

X es un resto orgánico con valencia n que se obtiene mediante eliminación de los grupos amino primarios de una amina con valencia n,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan ningún hidrógeno con actividad Zerewitinoff y

35 n es un número entero de al menos 2

y dado el caso

B2) cargas orgánicas que presentan una viscosidad medida según DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 6000 mPas y

- 5 C) dado el caso 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 B1) y/o cargas orgánicas de acuerdo con el componente B2) para la preparación de un agente para cortar la salida de sangre o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejidos celulares.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** los polioles empleados en A2) presentan pesos moleculares promedio en número de 4000 a 8500 g/mol.
- 10 4. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado porque** en A2) se emplean poliéteres de poli(óxido de alquileno).
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el poliéter de poli(óxido de alquileno) presenta un contenido de unidades basadas en óxido de etileno del 60 al 90 % en relación con la cantidad contenida en total de unidades de óxido de alquileno.
- 15 6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** como cargas orgánicas del componente B2) se emplean polioléteres.
7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado porque** se trata de un adhesivo tisular para tejido humano o animal.
8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado porque** se trata de una aplicación *in vivo*.