

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 565**

51 Int. Cl.:

**C08G 18/10** (2006.01)

**C08G 18/12** (2006.01)

**C08G 18/73** (2006.01)

**A61L 24/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12714025 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2699614**

54 Título: **Adhesivo para tejido con curado acelerado**

30 Prioridad:

**19.04.2011 EP 11162944**

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

**24.04.2015**

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 2 534 565 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 con curado acelerado

La presente invención se refiere a un sistema de poliurea en particular para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular así como a un sistema de dosificación para el sistema de poliurea de acuerdo con la invención.

En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo para tejido. A esto pertenecen los cianoacrilatos Dermabond<sup>®</sup> (2-cianoacrilato de octilo) y Histoacryl Blue<sup>®</sup> (cianoacrilato de butilo). La condición previa para una adhesión eficaz de los cianoacrilatos son sin embargo 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<sup>®</sup>, una mezcla de glutaraldehído y albúmina sérica bovina, diversos sistemas a base de colágeno y gelatina (FloSeal<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> o QuikClot ACS+<sup>™</sup>, 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<sup>®</sup> es esto una reacción fuertemente exotérmica que conduce a quemaduras. QuikClot ACS+<sup>™</sup> 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 2 275 466 A1 se conoce la preparación y el uso de sistemas de poliurea como adhesivo para tejido. Los sistemas dados a conocer en este caso comprenden un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y un prepolímero con funcionalidad isocianato. Adicionalmente está contenida una amina terciaria. Ésta se usa para elevar la velocidad de curado del sistema de poliurea, dado que esto es considerablemente importante en particular en un uso para la detención de la hemorragia. Los sistemas de poliurea descritos pueden usarse como adhesivo para tejido para el cierre de heridas en asociaciones de células humanas y animales. A este respecto puede conseguirse un resultado de adhesión muy bueno.

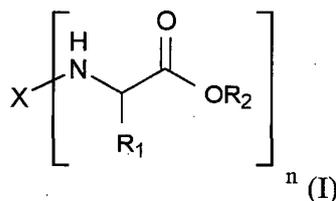
Sin embargo existe el riesgo en los sistemas descritos en el documento EP 2 275 466 A1 de que al menos partes de las aminas usadas para la aceleración del curado puedan eluirse en el organismo. Mediante esto pueden producirse efectos biológicos indeseados.

Por tanto era objetivo de la invención proporcionar un sistema de poliurea con velocidad de curado especialmente alta, en el que no exista el riesgo de una liberación de aminas en el organismo.

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

como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos alifáticos A1) con polioles A2) que pueden presentar en particular un peso molecular numérico medio de  $\geq 400$  g/mol y una funcionalidad OH promedio de 2 a 6,

como componente B) compuestos con funcionalidad amino de fórmula general (I)



en la que

X es un resto orgánico que contiene una función amino terciaria que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,

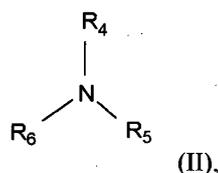
R<sub>1</sub> es un resto CH<sub>2</sub>-COOR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff, un resto alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un resto ciclopentilo, un ciclohexilo o H,

R<sub>2</sub> es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,  
n es 2 o 3.

5 El sistema de poliurea de acuerdo con la invención se caracteriza por una velocidad de curado muy alta, de manera que es adecuado en particular para la detención de hemorragias. Dado que el sistema de acuerdo con la invención tampoco contiene aminas de bajo peso molecular incluidas en la red polimérica, tampoco existe el riesgo de que compuestos de este tipo pudieran eluirse y con ello liberarse en el organismo.

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

10 De acuerdo con una forma de realización preferente del sistema de poliurea de acuerdo con la invención, X es un resto de fórmula (II)



en la que

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff.

15 Se prefiere especialmente en este caso cuando R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente un resto orgánico saturado lineal o ramificado, sustituido dado el caso también en la cadena con heteroátomos, en particular un resto de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, alifático C1 a C10, preferentemente C2 a C8 y de manera especialmente preferente C2 a C6.

20 De manera muy especialmente preferente, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente un resto metilo, etilo, propilo o butilo.

25 Igualmente ventajoso es un sistema de poliurea que comprende un compuesto de fórmula (I) en la que los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y dado el caso R<sub>3</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente un resto orgánico lineal o ramificado C1 a C10, preferentemente C1 a C8, de manera especialmente preferente C2 a C6, de manera muy especialmente preferente C2 a C4 y en particular un resto hidrocarburo alifático. Los ejemplos de restos especialmente adecuados son metilo, etilo, propilo y butilo.

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

30 Como poliisocianatos A1) 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-trimetilhexa-metilendiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metanos isoméricos o sus mezclas de cualquier contenido de isómeros, 1,4-ciclohexilendiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octanodiisocianato (nonano-triisocianato), 2-isocianatoetil-6-isocianatocaproato, así como 2,6-diisocianatohexanoato de alquilo (lisindiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

35 Además de los poliisocianatos monoméricos A1) 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.

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

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

De manera muy especialmente preferente se usa hexametildiisocianato como poliisocianato A1.

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

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

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

10 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.

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

20 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.

25 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-trimetilolpropano, 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.

30 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.

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

35 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.

40 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.

45 La preparación del poliéter-ésterpoliol se realiza preferentemente 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 0,1 kPa a 10 kPa, 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 mg de KOH/g a 10 mg de KOH/g, preferentemente de 0,1 mg de KOH/g a 3 mg de KOH/g y de manera especialmente preferente de 0,15 mg de KOH/g a 2,5 mg de KOH/g.

55 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.

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

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

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

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

- 10 Igualmente pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodíoles, con pesos moleculares promediados en número  $M_n$  de 400 g/mol 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 díoles.

- 15 Se consideran ejemplos de díoles 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-bishidroximetilciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetilpentanodiol-1,3, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A y díoles modificados con lactonas del tipo mencionado anteriormente.

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

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

- 25 La temperatura de reacción durante la preparación de los prepolímeros A) asciende, a este respecto, preferentemente a de 20 °C a 120 °C y más preferentemente a de 60 °C a 100 °C.

Los prepolímeros preparados tienen un contenido de 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 De acuerdo con otra forma de realización del sistema de poliurea de acuerdo con la invención pueden presentar los prepolímeros A) una funcionalidad NCO promedio de 1,5 a 2,5, preferentemente de 1,6 a 2,4, más preferentemente de 1,7 a 2,3, de manera muy especialmente preferente de 1,8 a 2,2 y en particular de 2.

- 35 En el perfeccionamiento de la invención está previsto que el sistema de poliurea comprenda adicionalmente cargas orgánicas C). Éstas pueden presentar en particular una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 mPas a 20.000 mPas, preferentemente de 50 mPas a 4000 mPas y de manera especialmente preferente de 50 mPas a 2000 mPas.

En el caso de las cargas orgánicas del componente C) puede tratarse preferentemente de compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular de polioléteres.

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

- 40 Por ejemplo, como cargas orgánicas C) 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 Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE) así como glicerina y sus derivados líquidos tales como por ejemplo triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, DE).

- 45 En otra forma de realización preferente del sistema de poliurea de acuerdo con la invención se usan como cargas orgánicas polietilenglicoles. Éstos tienen preferentemente un peso molecular numérico medio de 100 g/mol a 1000 g/mol y de manera especialmente preferente de 200 g/mol a 400 g/mol.

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

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.

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 más grandes. Debido a ello, para la aplicación pueden usarse sistemas de dosificación de 2 cámaras comercialmente disponibles para obtener un sistema 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.

5

Lógicamente pueden introducirse en los sistemas de poliurea también principios farmacológicamente activos tales como analgésicos con y sin acción antiinflamatoria, antiflogísticos, sustancias de acción antimicrobiana, antimicóticos, sustancias de acción antiparasitaria como componente D).

10 El sistema de poliurea de acuerdo con la invención puede obtenerse mediante mezclado de los prepolímeros A) con el compuesto con funcionalidad amino B) así como dado el caso los componentes C) y D). La proporción de grupos amino libres o bloqueados con respecto a grupos NCO libres asciende a este respecto preferentemente a 1:1,5, de manera especialmente preferente 1:1.

15 El sistema de poliurea de acuerdo con la invención es adecuado especialmente para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular y en particular para la detención de la salida de sangre o fluidos tisulares o para el cierre de fugas en tejido celular. De manera muy especialmente preferente éste puede usarse para su uso o para la preparación de un medio para el cierre, a unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular humano o animal. Con su ayuda pueden prepararse cordones de adhesivo de curado rápido, que se adhieren fuertemente al tejido, transparentes, flexibles y biocompatibles.

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

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

25 Ejemplos:

Procedimientos:

Pesos moleculares

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

30

Contenidos de NCO

se determinaron, si no se menciona expresamente lo contrario, de manera volumétrica de acuerdo con la norma DIN-EN ISO 11909.

40 Viscosidades

se determinaron según la norma ISO 3219 a 23 °C.

Contenidos de monómeros residuales:

se determinaron según la norma DIN ISO 17025.

Espectros de RMN

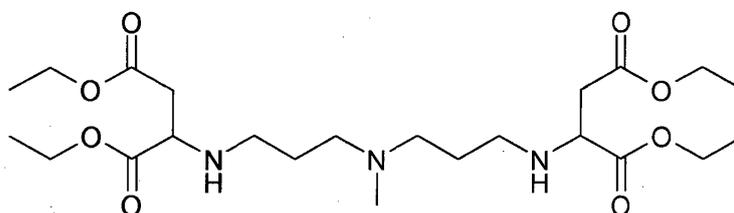
se registraron con un aparato Bruker DRX 700.

Sustancias:

HDI: hexametildiisocianato (Bayer MaterialScience AG)

45 Todos los otros productos químicos se adquirieron por las firmas Aldrich y Fluka.

**Síntesis de 11-metil-4-oxo-3-oxa-7,11,15-triazaheptadecan-6,16,17-tricarboxilato de trietilo (1)**

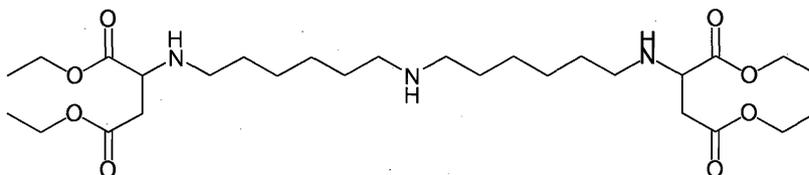


A 8,7 g (0,06 mol) de N,N'-bis-(aminopropil)metilamina se añadieron 20,66 g (0,12 mol) de maleato de dietilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 60 °C. El producto se obtuvo cuantitativamente como líquido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 1,29 (t, 12H), 1,67 (t, 4H), 1,89 (a, 2NH), 2,2 (s, 3H) 2,34 (t, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 3,60 (t, 2H), 4,13 (c, 4H), 4,18 (c, 4H).

5 RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): 13,9, 27,5, 37,9, 41,9, 46,3, 55,6, 57,6, 60,4, 60,7, 170,6, 173,4.

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

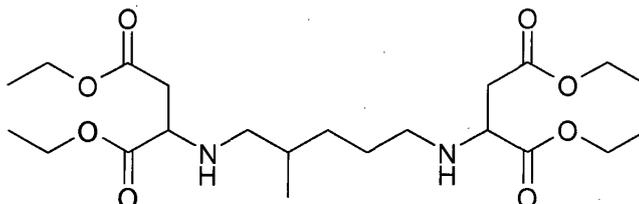


De manera análoga a (2) se obtuvieron a partir de 154 g (0,72 mol) de bis(hexameten)-triamina y 246 g (1,42 mol) de maleato de dietilo 400 g del producto como líquido amarillo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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.

#### 2,2'-[(2-Metilpentano-1,5-dii)diimino]dibutanodioato de tetraetilo (3)



15 A 2 mol de maleato de dietilo se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno lentamente 1 mol de 2-metil-1,5-diaminopentano, de modo que la temperatura de reacción no sobrepase 60 °C. A continuación se calentó hasta 60 °C tanto tiempo hasta que ya no pudo detectarse maleato de dietilo en la mezcla de reacción. El producto se obtuvo cuantitativamente como líquido amarillo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 0,89 (d, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,27 (t, 6 H), 1,32 (t, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,5 (a, 2NH), 2,51 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,26 (c, 4H).

#### Síntesis de prepolímero A

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

#### Síntesis de prepolímero B

30 Se calentaron 263 g (1,8 mol) de ácido adípico con 1591,5 g de polietilenglicol 600 (2,6 mol) con agitación hasta 235 °C. A este respecto se separó por destilación durante 8,5 h el agua producida. A continuación se añadieron 100 ppm de cloruro de estaño (II) y se calentaron durante otras 9 h a vacío (1,5 kPa) en el separador de agua hasta 235 °C.

35 Se dispusieron 672 g de HDI (4 mol) con el 0,1 % en peso de cloruro de benzoilo y se calentaron hasta 80 °C. A continuación se dosificaron con agitación 788 g del poliéster preparado previamente durante 1 h y se agitó posteriormente hasta alcanzar un contenido de NCO constante a 80 °C. El HDI en exceso se separó a 140 °C y 0,01 kPa por medio de evaporador de capa fina. El prepolímero obtenido tenía un contenido de NCO del 3,5 % y una viscosidad de 4700 mPas/23 °C. El contenido de monómeros residuales ascendía a < 0,03 % de HDI.

#### Preparación del adhesivo para tejido

Se mezclaron bien con agitación 4 g del respectivo prepolímero con una cantidad equivalente de la mezcla de 1 con

4-oxo-3-oxa-7,14,21-triazatricosan-6,22,23-tricarboxilato de trietilo 2 o con 2,2'-[(2-metilpentan-1,5-diil)diimino]dibutanodioato de tetraetilo 3 descritos en BMS 111002 en un vaso de precipitados. El sistema de poliurea se aplicó directamente después de esto sobre el tejido muscular que va a pegarse como capa fina. Como tiempo de procesamiento se determinó a este respecto el tiempo, dentro del cual el sistema de adhesivo tenía aún una baja viscosidad de modo que pudiera aplicarse sin problemas sobre el tejido.

5

	Endurecedor	Proporción de los endurecedores	Tiempo de procesamiento [s]
Prepolímero A (HXH 100)	<b>3 puro</b>	/	240
Prepolímero A	<b>3 con 1</b>	0,9:0,1	108
Prepolímero A	<b>3 con 1</b>	0,80:0,20	60
Prepolímero A	<b>3 con 1</b>	0,70:0,30	45
Prepolímero A	<b>3 con 1</b>	0,60:0,40	20
Prepolímero A	<b>3 con 1</b>	0,50:0,50	20
Prepolímero B	<b>2</b>	/	120
Prepolímero B	<b>2 con 1</b>	0,90:0,10	82
Prepolímero B	<b>2 con 1</b>	0,80:0,20	60
Prepolímero B	<b>2 con 1</b>	0,70:0,30	35
Prepolímero B	<b>2 con 1</b>	0,60:0,40	29
Prepolímero B	<b>2 con 1</b>	0,50:0,50	20

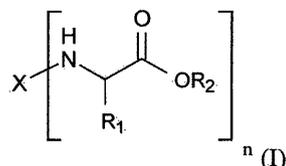
Los resultados expuestos en la tabla mencionada anteriormente muestran que los sistemas de poliurea de acuerdo con la invención presentan una velocidad de curado muy alta. Además, los sistemas tienen también una buena eficacia de adhesión. Dado que los sistemas de acuerdo con la invención tampoco contienen aminas de bajo peso molecular introducidas en la red polimérica, tampoco existe el riesgo de que los compuestos de este tipo puedan eluirse y con ello liberarse en el organismo.

10

## REIVINDICACIONES

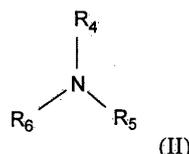
## 1. Sistema de poliurea que comprende

5 como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos alifáticos A1) con polioles A2), como componente B) compuestos con funcionalidad amino de fórmula general (I)



en la que

10 X es un resto orgánico que contiene una función amino terciaria que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,  
 R<sub>1</sub> es un resto CH<sub>2</sub>-COOR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff, un resto alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un resto ciclopentilo, un resto ciclohexilo o H,  
 R<sub>2</sub> es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff,  
 n es 2 o 3.

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

en la que

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno activo de Zerewitinoff.

3. Sistema de poliurea según la reivindicación 2, **caracterizado por que** R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente lineales o ramificados.

4. Sistema de poliurea según la reivindicación 3, **caracterizado por que** R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente un resto metilo, etilo, propilo o butilo, siendo al menos uno de los restos R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> un resto metileno, etileno, propileno o butileno.

5. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y dado el caso R<sub>3</sub> respectivamente son independientemente entre sí o simultáneamente un resto orgánico C1 a C10 lineal o ramificado.

6. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** los polioles A2) contienen poliésteres y/o poliéster-poliéter-polioles y/o poliésteres.

7. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** los polioles A2) 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 por que** comprende como componente C) cargas orgánicas.

9. Sistema de poliurea según la reivindicación 8, **caracterizado por que** las cargas orgánicas son compuestos con funcionalidad hidroxilo.

10. Sistema de poliurea según la reivindicación 9, **caracterizado por que** los compuestos con funcionalidad hidroxilo son poliésteres.

11. Sistema de poliurea según las reivindicaciones 9 o 10, **caracterizado por que** los compuestos con funcionalidad hidroxilo presentan una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3.

12. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por que** comprende como

componente D) compuestos farmacológicamente activos.

13. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 12 para el cierre, la unión, la adhesión o la cobertura de tejido celular, para la detención de la salida de sangre o líquidos tisulares o para el cierre de fugas en tejido celular.

- 5 14. Sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado por que** en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara están contenidos los componentes B) así como dado el caso los componentes C) y D) del sistema de poliurea.