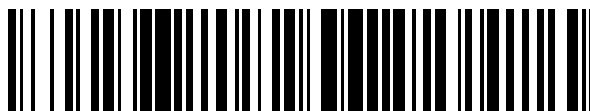


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 935**

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 12715101 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 2699615**

54 Título: **Adhesivo médico para detener hemorragias**

30 Prioridad:

19.04.2011 EP 11162943

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

07.09.2015

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 2 544 935 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 médico para detener hemorragias

La presente invención se refiere a un sistema de poliurea, en particular para detener hemorragias, así como a un sistema de dosificación para el sistema de poliurea según la invención.

5 Están disponibles en el mercado diversos materiales que se usan como adhesivos para tejidos. A los mismos pertenecen los cianoacrilatos Dermabond® (2-cianoacrilato de octilo) e Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). El requisito para un pegado eficaz de los cianoacrilatos es, de todas las maneras, un sustrato seco. En caso de hemorragias fuertes los adhesivos de este tipo no funcionan.

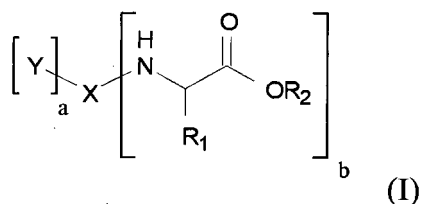
10 Como alternativa a los cianoacrilatos se encuentran a disposición adhesivos biológicos tales como, por ejemplo, BioGlue®, una mezcla de glutaraldehído y albúmina de suero bovino, diversos sistemas basados en colágeno y gelatina (FloSeal®), así como adhesivos de fibrina (Tissucol). Estos sistemas se usan principalmente en la detención de hemorragias (hemostasia). Además de por un alto coste, los adhesivos de fibrina se caracterizan por una fuerza adhesiva relativamente baja y una degradación rápida, de modo que solo pueden usarse en heridas pequeñas en tejido no tensado. Los sistemas basados en colágeno y gelatina tales como FloSeal® se usan exclusivamente para la hemostasia. Además, existe siempre el riesgo de una infección con sistemas biológicos, dado que la fibrina y la trombina se obtienen a partir de material humano y el colágeno y la gelatina a partir de material animal. Los materiales biológicos, además, deben almacenarse en frío, de modo que no es posible su uso en caso de atención urgente tal como, por ejemplo, en zonas afectadas por catástrofes, en caso de movilización militar, etc. Para el tratamiento de heridas traumáticas, se encuentran a disposición, a este respecto, QuikClot® o QuikClot ACS+™, que es un granulado mineral que se aplica en la herida en situaciones de emergencia y en la misma produce la coagulación mediante la eliminación de agua. En el caso de QuikClot®, esta es una reacción fuertemente exotérmica que provoca quemaduras. El QuikClot ACS+™ es una gasa en la que está embebida la sal. El sistema debe presionarse fijamente sobre la herida para lograr la hemostasia.

25 Por el documento EP 2 275 466 A1 se conoce la fabricación y el uso de sistemas de poliurea como adhesivos para tejidos. Los sistemas divulgados en el mismo comprenden un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y un prepolímero con funcionalidad isocianato. Adicionalmente está presente una amina terciaria. Esta se usa para aumentar la velocidad de endurecimiento del sistema de poliurea, dado que esto es de gran importancia particularmente en el uso para la hemostasia. Los sistemas de poliurea descritos pueden usarse como adhesivos de tejidos para cerrar heridas en estructuras celulares humanas y animales. A este respecto, se logra un buen resultado adhesivo. De todas las maneras, en los sistemas descritos en el documento EP 2 275 466 A1 existe el riesgo de que al menos una parte de la amina usada para acelerar el endurecimiento se pueda eluir en el organismo. Con ello pueden aparecer efectos biológicos no deseados.

35 En el documento WO2010/006714 A1 se describe en sistemas de poliurea que comprenden al menos dos componentes. A este respecto se trata de un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino y un prepolímero con funcionalidad isocianato. Los sistemas de poliurea de 2 componentes descritos pueden usarse para detener hemorragias, pudiendo detenerse el flujo de sangre dentro de un periodo de minuto y medio a dos minutos. Es deseable, no obstante, para muchas heridas, poder lograr una hemostasia en un periodo claramente inferior, para reducir de este modo la pérdida de sangre y aumentar las esperanzas de vida del paciente. Simultáneamente es importante, también, que el sistema de poliurea sea fácil de aplicar por parte del usuario, es decir, su tiempo de manipulación es claramente superior al tiempo de endurecimiento.

Un objetivo de la invención era, por lo tanto, proporcionar un sistema de poliurea que posibilite una detención de la hemorragia particularmente rápida y que no exista con el mismo el riesgo de una liberación de aminas de bajo peso molecular.

45 Este objetivo se logra según 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 particularmente un peso molecular promedio en número ≥ 400 g/mol y una funcionalidad OH promedio de 2 a 6, como componente B) compuestos con funcionalidad amino de la fórmula general (I)



50 en la que

- X es un resto orgánico que contiene una función amino secundaria,
- Y es un resto orgánico que contiene un grupo amino terciario que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff,
- 5 R_1 es un resto CH_2-COOR_3 , en el que R_3 es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff, es un resto alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un resto ciclopentilo, un resto ciclohexilo o H,
- R_2 es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff,
- a es 1 o 2,
- b es 1 o 2,

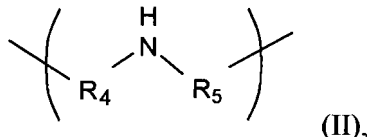
10 y a + b es = 2 o 3.

El sistema de poliurea según la invención se caracteriza porque también en presencia de cantidades grandes de líquido puede detener la hemorragia y, sin embargo, presenta un tiempo de manipulación de aproximadamente 3 min. En presencia de cantidades reducidas de líquido el sistema actúa como un pegamento de tejidos que pega y también obtura las heridas.

15 Dado que el sistema según la invención tampoco contiene ninguna amina de bajo peso molecular unida a la red polimérica, no existe el riesgo de que los compuestos de este tipo se eluyan y, con ello, se puedan liberar en el organismo.

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

20 Según una forma de realización preferente del sistema de poliurea según la invención, X es un resto de la fórmula (II)

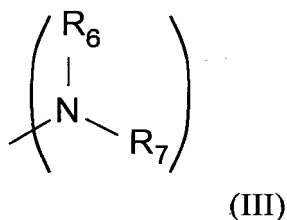


en la que

25 R_4 , R_5 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff.

Es particularmente preferente, a este respecto, cuando R_4 , R_5 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico saturado, lineal o ramificado, dado el caso también sustituido en la cadena con heteroátomos, en particular un resto hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, alifático, C1 a C10, preferentemente C2 a C8, de modo particularmente preferente C2 a C6 y de modo muy particularmente preferente un resto metilo, etilo, propilo o butilo.

30 Según otra forma de realización preferente de la invención está previsto que Y sea un resto orgánico de la fórmula general (III)



en la que

35 R_6 , R_7 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff.

A este respecto es particularmente presente cuando R_6 , R_7 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto metilo, etilo o propilo.

5 También es ventajoso un sistema de poliurea que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la que los restos R_1 , R_2 y dado el caso R_3 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico lineal o ramificado C1 a C10, preferentemente C1 a C8, de modo particularmente preferente C2 a C6, de modo muy particularmente preferente C2 a C4 y especialmente un resto hidrocarburo alifático. Los ejemplos de restos particularmente adecuados son metilo, etilo, propilo y butilo.

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

10 Como poliisocianatos A1) pueden usarse, por ejemplo, di- o triisocianatos monoméricos alifáticos o cicloalifáticos tales como 1,4-butilendiisocianato (BDI), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), isofoendiisocianato (IPDI), 2,2,4-y/o 2,4,4-trimetilhexametildiisocianato, los bis-(4,4'-isocianatociclohexil)-metano isoméricos o sus mezclas de contenido isomérico discrecional, 1,4-ciclohexildiisocianato, 4-isocianatometil-1,8-octanodiisocianato (nonanotriisocianato), 6-isocianatocaproato de 2-isocianatoetilo, así como 2,6-diisocianatohexanoato de alquilo (lisinadiisocianato) con grupos alquilo C1-C8.

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

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

Es también preferente cuando se usan poliisocianatos A1) del tipo anterior 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 modo muy particularmente preferente de 1,8 a 2,2 y especialmente de 2.

De modo muy particularmente preferente se usa hexametildiisocianato como poliisocianato A1).

25 Según otra forma de realización preferente del sistema de poliurea según la invención está previsto que los polioles A2) sean poliesterpolioles y/o poliesterpolieterpolioles y/o polieterpolioles. A este respecto son especialmente preferentes poliesterpolieterpolioles y/o polieterpolioles con una proporción de óxido de etileno de entre el 60 y el 90 % en peso.

30 También es preferente cuando los polioles A2) presentan un peso molecular promedio en número de 4000 a 8500 g/mol.

35 Los polieteresterpolioles adecuados se obtienen, según el estado de la técnica, preferentemente mediante condensación de poli(ácidos carboxílicos), anhídridos de poli(ácidos carboxílicos), así como ésteres de poli(ácidos carboxílicos) con alcoholes volátiles, preferentemente monooles C1 a C6, tales como metanol, etanol, propanol o butanol, con poliol de bajo peso molecular y/o de alto peso molecular en exceso molar; usándose polioles que contienen grupos éter, dado el caso en mezclas con otros polioles exentos de grupos éter, como poliol.

Naturalmente, para la síntesis de poliésteres pueden usarse también mezclas de los polioles de alto peso molecular y de bajo peso molecular.

40 Dichos polioles de bajo peso molecular en exceso molar son polioles con masas moleculares de 62 a 299 daltons, con 2 a 12 átomos de C y funcionalidades hidroxilo de al menos 2, que además pueden ser ramificados o no ramificados y sus grupos hidroxilo primarios o secundarios. Estos polioles de bajo peso molecular también pueden presentar 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 oligotetrahidrofuranos con grupos hidroxilo terminales. Naturalmente pueden usarse dentro de estos grupos también mezclas.

50 Polioles de alto peso molecular en exceso molar son polioles con masas moleculares de 300 a 3000 daltons, que pueden obtenerse mediante polimerización con apertura de anillo de epóxidos, preferentemente óxido de etileno y/o de propileno, así como mediante polimerización con apertura de anillo catalizada con ácidos de tetrahidrofurano. Para la polimerización con apertura de anillo de epóxidos pueden usarse bien hidróxidos alcalinos o bien catalizadores de cianuro bimetálico.

Como iniciadores para polimerizaciones epoxídicas 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. Representantes típicos son 1,1,1-trimetilolpropano, glicerina, o-TDA, etilendiamino, propilenglicol-1,2, etc., así como

agua, incluidas sus mezclas. Naturalmente también pueden usarse mezclas dentro del grupo de los polioles de alto peso molecular en exceso.

La formación de los polioles de alto peso molecular, siempre que se trate de poli(óxidos de alquileo) terminados en grupos hidroxilo constituidos por óxido de etileno y/o de propileno, puede realizarse estadísticamente o en forma de bloques, pudiendo estar presentes también bloques mixtos.

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

Los ejemplos son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido 1,10-decanodicarboxílico, ácido 1,12-dodecanodicarboxílico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Son preferentes ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebáico, ácido láctico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, ácido piromelítico. Son particularmente preferentes ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico.

Además, el grupo de los poli(ácidos carboxílicos) comprende también ácidos hidrocarboxílicos, o sus anhídridos internos, tales como, por ejemplo, caprolactona, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido ricinoleico, etc. Además, también están comprendidos ácidos monocarboxílicos, en particular los 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 la mezcla de reacción total que constituye el polieteresterpoliol el 10 % en peso y adicionalmente compensándose la carencia de funcionalidad acompañante mediante el uso conjunto de polioles al menos trifuncionales, ya sea en lo que se refiere a los polioles de bajo peso molecular o de alto peso molecular.

La preparación del polieteresterpoliol se realiza preferente según el estado de la técnica a temperatura aumentada en el intervalo de 120 a 250 °C, en primer lugar a presión normal, después con la aplicación de vacío de 1 a 100 hPa, preferentemente, pero no necesariamente usando un catalizador de esterificación o de transesterificación, completándose la reacción hasta que el índice de acidez se reduzca a valores de 0,05 a 10 mg de KOH/g, preferentemente de 0,1 a 3 mg de KOH/g y de modo particularmente preferente de 0,15 a 2,5 mg de KOH/g.

Además, en el marco de la fase a presión normal antes de la aplicación de vacío, puede usarse un gas inerte. Naturalmente, pueden usarse alternativamente o para fases individuales de la esterificación también agentes de arrastre líquidos o gaseosos. Por ejemplo, el agua de reacción puede descargarse también usando nitrógeno como gas portador, así como usando un agente de arrastre azeotrópico, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, etc.

Naturalmente también pueden usarse mezclas de polieterpolioles con poliesterpolioles en relaciones discrecionales.

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

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

Ejemplos de dichos iniciadores son agua (concebida como diol), etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina, TMP, sorbitol, pentaeritritol, trietanolamina, amoníaco o etilendiamina.

También pueden usarse policarbonatos que presentan grupos hidroxilo, preferentemente policarbonatodíoles con pesos moleculares promedio en número M_n de 400 a 8000 g/mol, preferentemente de 600 a 3000 g/mol. Éstos pueden obtenerse mediante la reacción de derivados de ácido carbónico tales como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno con polioles, preferentemente díoles.

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-bis(hidroximetil)ciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetilpentanodiol-1,3, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A o díoles modificados con lactona del tipo mencionado anteriormente.

Para la preparación del prepolímero A) puede hacerse reaccionar el poliisocianato A1) con el poliol A2) en una relación NCO/OH de preferentemente 4:1 a 12:1, de modo particularmente preferente 8:1 y a continuación separar la proporción de poliisocianatos sin reaccionar por medio de procedimientos adecuados. Habitualmente, para ello, se usa la destilación en capa fina, obteniéndose prepolímeros con un contenido monomérico residual inferior al 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,1 % en peso, de modo muy particularmente preferente inferior al 0,03 % en peso.

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

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

5 Según otra forma de realización del sistema de poliurea según la invención, los prepolímeros A) pueden presentar 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 modo muy particularmente preferente de 1,8 a 2,2 y especialmente de 2.

Para perfeccionar la invención está previsto que el sistema de poliurea comprenda adicionalmente cargas orgánicas C). Estas pueden presentar especialmente una viscosidad medida según la norma DIN 53019 a 23 °C en el intervalo de 10 a 20.000 mPas, preferentemente de 50 a 4000 mPas y de modo particularmente preferente de 50 a 2000 mPas.

10 Las cargas orgánicas del componente C) pueden ser preferentemente compuestos con funcionalidad hidroxilo, en particular polietilpolioles.

También es ventajoso cuando las cargas del componente C) presenten una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3, preferentemente de 1,8 a 2,2 y de modo particularmente preferente de 2.

15 Por ejemplo, pueden usarse como cargas orgánicas C) polietilenglicoles líquidos a 23 °C tales como PEG 200 a PEG 600, sus mono- o dialquiléteres tales como PEG 500-dimetiléter, poliéter- y poliésterpolioles líquidos, poliésteres líquidos tales como, por ejemplo, Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, Alemania), así como glicerina y sus derivados líquidos tales como, por ejemplo, triacetina (Lanxess AG, Leverkusen, Alemania).

20 En otra forma de realización preferente del sistema de poliurea según la invención se usan como cargas orgánicas polietilenglicoles. Estos tienen preferentemente un peso molecular promedio en número de 100 a 1000 g/mol y de modo particularmente preferente de 200 a 400 g/mol.

25 Para reducir adicionalmente el peso molecular promedio de, en total, compuestos usados para la reticulación de prepolímeros con respecto a los grupos reactivos frente a 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 estos tengan funcionalidad amino o hidroxilo, en una reacción previa aparte y después usarlos como componente endurecedor de alto peso molecular.

Preferentemente se ajustan en el alargamiento previo relaciones de grupos reactivos frente a isocianatos con respecto a grupos isocianato de 50 a 1 hasta 1,5 a 1, de modo particularmente de 15 a 1 hasta 4 a 1.

30 La ventaja de esta modificación mediante un alargamiento previo es que el peso equivalente y el volumen equivalente del componente endurecedor puede modificarse en intervalos amplios. Para ello pueden usarse para la aplicación sistemas de dosificación de 2 cámaras disponibles comercialmente para obtener un sistema que pueda ajustarse en el caso de relaciones existentes de los volúmenes de las cámaras en la relación deseada de grupos reactivos frente a NCO con respecto a grupos NCO.

35 Naturalmente pueden introducirse en los sistemas de poliurea también principios activos farmacológicamente activos tales como analgésicos con y sin efecto antiinflamatorio, antiflogísticos, sustancias con actividad antimicrobiana, antimicóticos, sustancias que actúan antiparasitariamente como componente D).

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

40 El sistema de poliurea según la invención es adecuado particularmente para sellar, unir, pegar o cubrir tejidos celulares y especialmente para detener hemorragias o el escape de líquidos tisulares o para sellar fugas en tejidos celulares. De modo muy particularmente preferente puede usarse para el uso o para la preparación de un medio para detener hemorragias y/o para sellar vasos sanguíneos. Con su uso pueden producirse costuras pegadas estancas a líquidos, de rápido endurecimiento, pegadas fuertemente al tejido, transparentes, flexibles y biocompatibles.

45 Otro objeto más de la invención es el sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según la invención, en el que en la primera 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 especialmente para aplicar el sistema de poliurea al tejido.

50 La invención se explicará a continuación en detalle por medio de ejemplos.

Ejemplos

Procedimientos:

5	Pesos moleculares	se determinaron por medio de cromatografía de permeación en gel (GPC) tal como sigue: La calibración se realiza con patrones de poliestireno con pesos moleculares Mp de 1.000.000 a 162. Como eluyente se usó tetrahidrofurano p.A. Los parámetros siguientes se observaron 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 ml – 200 ml. El cálculo de los valores promedios de masa molecular Mw; Mn y Mp, así como la polidispersidad Mw/Mn se realizó con apoyo informático. Los puntos de línea base y los límites de evaluación se fijaron de forma correspondiente a la norma DIN 55672 parte 1.
10	Contenido de NCO	mientras no se indique expresamente lo contrario, se determinó volumétricamente según la norma DIN-EN ISO 11909.
	Viscosidad	se determinó según la norma ISO 3219 a 23 °C.
	Contenido mono- mérico residual	se determinó según la norma DIN ISO 17025.
	Espectro de RMN:	se determinó con un aparato Bruker DRX 400.

15 Sustancias:

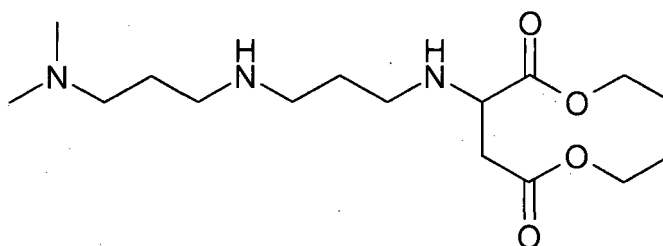
HDI: Hexametildiisocinato (Bayer MaterialScience AG)

Todos los productos químicos restantes se adquirieron en las empresas Aldrich y Fluka.

Prepolímero A

20 Se dispusieron 465 g de HDI y 2,35 g de cloruro de benzoilo en un matraz de 1 l de cuatro bocas. En un periodo 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 % (en cada caso con respecto al contenido total de óxido de alquileo) iniciado con glicerina y se agitó durante 1 h. A continuación, mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,13 hPa, se separó por destilación el HDI en exceso. Se obtuvieron 980 g (71 %) del prepolímero con un contenido de NCO del 2,53 %. El contenido monomérico residual fue < 0,03 % de HDI.

25 N-(3-[[3-(Dimetilamino)propil]amino]propil)asparagato de dietilo (1)



30 A 9,6 g (0,06 mol) de N,N'-dimetildipropilentríamina se añadieron gota a gota 10,33 g (0,06 mol) de maleato de dietilo. A continuación se calentó la mezcla de reacción tres días a 60 °C, hasta que no se pudo detectar ya nada de maleato de dietilo en la mezcla de reacción. El producto se obtuvo cuantitativamente como un líquido amarillo claro.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,26 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,67 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,30 (dd, 2H), 2,67 (m, 8H), 3,61 (t, 1H), 4,15 (c, 2H), 4,20 (c, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz): 14,5, 18,5, 28,2, 30,3, 38,1, 45,8, 46,5, 48,2, 49,6, 57,5, 58,0, 59,7, 60,6, 171,2, 173,6.

35 2,2'-[(2-Metilpentano-1,5-diil)diimino]dibutanodioato de tetraetilo (2)

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

40 Fabricación del adhesivo para tejidos

5 Se agitaron bien 4 g del prepolímero A con una cantidad equivalente en un recipiente. El sistema de poliurea se aplicó inmediatamente después sobre el tejido muscular que se deseaba pegar en forma de una capa fina. El tiempo de manipulación fue de 2 min 50 s. Como tiempo de manipulación se determinó, a este respecto, el periodo dentro del cual el sistema de poliurea poseía aún una viscosidad demasiado reducida, de modo que pudiera aplicarse sobre el tejido sin problemas.

Adicionalmente se determinó la fuerza de adhesión recubriendo dos piezas de tejido muscular (longitud = 4 cm, altura = 0,3 cm, anchura = 1 cm) en los extremos con 1 cm con el sistema de poliurea. La fuerza de pegado del sistema de poliurea se evaluó después de 2 min mediante tracción. Tuvo lugar una adhesión fuerte.

Ensayo de hemostasia in vitro

- 10 Para examinar el efecto de hemostasia se sujetó un trozo de tejido muscular de aproximadamente 5 x 10 cm de tamaño y 1 cm de espesor en un dispositivo constituido por tres pinzas fijadas a una barra de soporte. Durante la aplicación del adhesivo se bombeó desde abajo agua al tejido por medio de una jeringa de 100 ml, de modo que esta emergiera hacia arriba en forma de chorro desde el tejido. Se midió el tiempo hasta que no surgió ya nada de humedad desde la superficie del trozo de tejido. En el uso del sistema de poliurea según la invención, este fue el
- 15 caso después de aproximadamente 5-10 segundos, es decir, en este periodo se había formado una capa que impedía la salida adicional de líquido desde la superficie del tejido. El líquido surgió, en vez de ello, desde los bordes del tejido no recubiertos con poliurea y hacia abajo. No fue posible soltar el adhesivo sin dañar el tejido muscular.

Ejemplo comparativo: ensayo de hemostasia

- 20 Con fines de comparación se mezcló el prepolímero A con una cantidad equivalente de 2,2'-[(2-metilpentano-1,5-diil)diimino]dibutanodioato de tetraetilo y se examinó del mismo modo en el tejido muscular. En este caso se logró una hermetización del tejido solo después de aproximadamente minuto y medio.

Los ensayos descritos anteriormente muestran claramente que el sistema de poliurea según la invención es adecuado para la detección particularmente rápida de hemorragias.

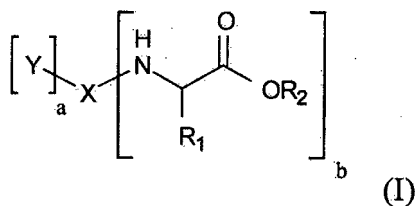
REIVINDICACIONES

1. Sistema de poliurea que comprende

como componente A) prepolímeros con funcionalidad isocianato que pueden obtenerse mediante reacción de isocianatos alifáticos A1)

- 5 con polioles A2),

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



en la que

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

- 10 Y es un resto orgánico que contiene un grupo amino terciario que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff,

R₁ es un resto CH₂-COOR₃, en el que R₃ es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff, un resto alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un resto ciclopentilo, un resto ciclohexilo o H,

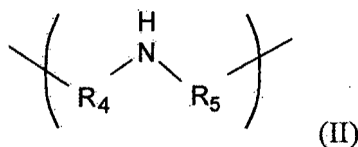
- 15 R₂ es un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff,

a es 1 o 2,

b es 1 o 2,

y a + b es = 2 o 3.

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



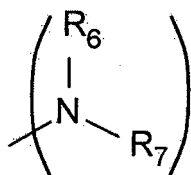
20

en la que

R₄, R₅ en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff.

- 25 3. Sistema de poliurea según la reivindicación 2, **caracterizado porque** R₄, R₅ en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico saturado, lineal o ramificado, dado el caso también sustituido en la cadena con heteroátomos.

4. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Y es un resto orgánico de la fórmula general (III)



(III)

en la que

R_6 , R_7 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto orgánico que no presenta ningún hidrógeno con actividad de Zerewitinoff.

- 5 5. Sistema de poliurea según la reivindicación 4, **caracterizado porque** R_6 , R_7 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto metileno, etileno, propileno, butileno, metilo, etilo o propilo.
6. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** los restos R_1 , R_2 y dado el caso R_3 en cada caso independientemente uno de otro o simultáneamente son un resto C1 a C10 lineal o ramificado.
- 10 7. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** los polioles A2) contienen poliesterpolioles y/o poliesterpolioleterpolioles y/o polieterpolioles y particularmente poliesterpolioleterpolioles y/o polieterpolioles con una proporción de óxido de etileno entre el 60 y el 90 % en peso.
8. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** los polioles A2) presentan un peso molecular promedio en número de 4000 a 8500 g/mol.
- 15 9. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** como componente C) comprende cargas orgánicas.
10. Sistema de poliurea según la reivindicación 9, **caracterizado porque** las cargas orgánicas son compuestos con funcionalidad hidroxil.
- 20 11. Sistema de poliurea según la reivindicación 10, **caracterizado porque** los compuestos con funcionalidad hidroxil son polieterpolioles.
12. Sistema de poliurea según las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado porque** los compuestos con funcionalidad hidroxil presentan una funcionalidad OH promedio de 1,5 a 3.
13. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** como componente D) comprende compuestos farmacológicamente activos.
- 25 14. Sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 13 para sellar, unir, pegar u obturar tejidos celulares, para detener hemorragias o el escape de líquidos tisulares o para sellar fugas en tejidos celulares.
15. Sistema de dosificación con dos cámaras para un sistema de poliurea según una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** en una cámara está presente el componente A) y en la otra cámara está presente el componente B), así como dado el caso los componentes C) y D) del sistema de poliurea.