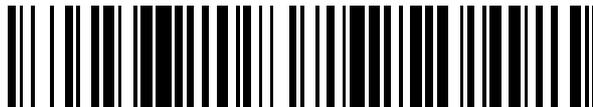


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 054**

51 Int. Cl.:

A61L 24/10 (2006.01)

C09J 189/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2007 E 07702422 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 1984032**

54 Título: **Nuevos adhesivos para aplicaciones médicas**

30 Prioridad:

09.02.2006 DE 102006006904

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

08.04.2016

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE**

72 Inventor/es:

**BEHREND, DETLEF;
SCHMITZ, KLAUS-PETER;
STERNBERG, KATRIN;
SCHMOHL, KATHLEEN;
KRAMER, SVEN y
NIES, BERTHOLD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 566 054 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

Nuevos adhesivos para aplicaciones médicas

5 La invención se refiere a adhesivos, sobre todo adhesivos médicos que son adecuados para la adhesión de tejidos duros y blandos. Se revela un preparado de combinación según la reivindicación 1 de péptidos, oligolactonas terminalmente funcionalizadas y, opcionalmente, catalizadores de una reacción de reticulación entre estos componentes. El término oligolactona comprende en este contexto, en general, "ésteres internos" de ácidos hidroxycarboxílicos y, por lo tanto, también oligoglicolidas, oligolactidas y sus copolímeros.

Estado de la técnica

10 Se denominan heridas interrupciones de continuidad de superficies corporales o superficies interiores corporales. La curación discurre en varias fases que se transforman con fluidez una en otra (proliferación, organización, epitelización). El manejo de heridas en heridas agudas ha alcanzado un alto estado médicamente en pacientes sin riesgo.

15 También resulta difícil aún hoy en día el cuidado agudo de heridas que sangran abundantemente. En este caso, tiene prioridad el peligro de desangramiento. Si debieran utilizarse adhesivos de heridas, existe el peligro de que se arrastren componentes de adhesivo con el torrente sanguíneo y la pegadura entre en un lugar no deseado. Con ello se aumenta el peligro de trombosis.

Puede alcanzarse una hemostasia según el estado de la técnica, por ejemplo, por

- 20 a) desnaturalización de proteínas, por ejemplo, por sales de metales
- b) biopolímeros microporosos o biopolímeros con gran superficie interior. Estos absorben agua, con ello se llega a una concentración de las células sanguíneas así como a factores de coagulación. Han demostrado ser especialmente ventajosos polisacáridos que constan de poli-N-acetil-glucosaminas o quitosano. Estos están contenidos, por ejemplo, en el esqueleto de insectos, pero también en algas. Biopolímeros como gelatina, colágeno, esponjas de fibrina o celulosa oxidada tienen una gran superficie interior. Por la absorción de estas superficies grandes se llega a una concentración de los factores de coagulación.
- 25 c) enzimas, especialmente por trombina o enzimas proteolíticas con efecto similar a la trombina con o sin adición de calcio
- d) factores de coagulación de alta concentración
- e) combinaciones de c) y d)
- 30 f) alginato de calcio
- g) productos de síntesis de aluminosilicato con estructura de microporos.

Los productos de síntesis utilizados hasta el momento para la hemostasia son sobre todo aluminosilicatos alcalinos y alcalinotérreos de distinta composición.

35 Sobre la base de aluminosilicatos alcalinotérreos sintetizados y deshidratados completamente por encima de 400 °C se desarrolló un producto de síntesis por la empresa Z-Medica, EE. UU., para el tratamiento inmediato de heridas de guerra y para la asistencia de emergencia. Por una fuerte reacción exotérmica se extrae agua de la sangre y se llega, de esta manera, a la hemostasia. El producto de síntesis se aplica directamente en forma de granulado a la herida. Se distribuye con la denominación "QuikClot". De manera desventajosa, se describió en este producto que por la reacción exotérmica (temperaturas de hasta 60 °C) se produjeron deterioros del tejido contiguo (Journal of Trauma 54 (2003) 6, 1077-1082).

40 Aluminosilicatos de litio sintéticos (documentos EP 1176991 A1, WO 00/69480) se desarrollaron especialmente para el cuidado de heridas y se distribuyen con el nombre comercial Cerdak. En el caso de Cerdak, se prepara un producto cerámico microporoso empleando altas temperaturas (> 1000 °C) para alcanzar un óptimo cuidado de la herida. Aparte de la preparación en parte costosa, el efecto de fuerza de capilaridad es demasiado escaso para satisfacer todos los requisitos.

45 Un gran problema consiste, además, en una posible cronificación de las heridas, especialmente en pacientes de riesgo. Esto no puede evitarse con seguridad hasta el momento, y el tratamiento de tales heridas es, al igual que antes, muy difícil. En este caso, el cuidado de la herida ya no es suficiente, por lo general, por apósitos. A la cronificación está unida a menudo una colonización de gérmenes de la herida.

50 Solo en Alemania, 4 millones de pacientes sufren heridas abiertas crónicamente. Los costes anuales ascienden de 1,7 a 3,2 mil millones de euros. Para el cuidado de heridas crónicas no se alcanzó hasta el momento ninguna solución satisfactoria.

En total, puede comprobarse que hasta el momento no se alcanzó ninguna solución satisfactoria en todos los aspectos tanto para un cierre rápido, el cuidado de heridas que sangran abundantemente como sobre todo para el cuidado de heridas crónicas.

- El desarrollo de nuevos adhesivos que pueden utilizarse para estos casos problemáticos ha ganado importancia considerablemente en los últimos años. Los adhesivos de heridas utilizados hasta el momento a base de acrilato pueden utilizarse solo sobre heridas superficiales, puesto que los acrilatos no se degradan biológicamente y pueden representar una amenaza tóxica. Por este motivo, el foco se encuentra sobre todo en la biodegradabilidad de los materiales utilizados. Por esta razón, para la preparación de adhesivos desempeñan un gran papel, por ejemplo, polímeros de origen vegetal o animal. Los bivalvos son capaces, por ejemplo, de ocuparse bajo el agua de uniones especialmente sólidas con distintos sustratos portadores. La razón para esto es la formación/excreción de proteínas adhesivas de mejillón (MAP, por sus siglas en inglés). Las MAP constan de una pluralidad de proteínas que pueden variar según el tipo de bivalvo.
- En el estado de la técnica se conocen adhesivos a base de MAP. A este respecto, las MAP se enlazan directamente entre sí, por ejemplo, por catecol oxidasa (documento US 5.015.677). También se conoce la reticulación de MAP polifenólica por polímeros como poli(óxido de alquileno) o polietilenglicol (PEG) (documento WO 94/28937).
- Jobman y col., J. Contr. Rel. 41 (1), 1996, p. 8 describe una combinación de albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés) con una oligolactona terminalmente funcionalizada.
- El documento WO 96/03159 revela adhesivos con polímeros reactivos a base de poli(etilenglicol) (PEG) con BSA. El documento DE 199 58 526 se refiere a un adhesivo de poliuretano.
- El objetivo que debería resolverse por la invención consistió en poner a disposición preparados de combinación alternativos especialmente adecuados como adhesivos de tejido y procedimientos correspondientes para la adhesión de tejidos. A este respecto, resultaron productos que presentan propiedades adhesivas eficientes para tejidos duros y blandos.
- De acuerdo con la invención, este objetivo se resuelve por un preparado de combinación, procedimientos y usos de acuerdo con las características de las reivindicaciones.
- De esta manera, se pone a disposición especialmente una combinación según la reivindicación 1 que comprende
- a) un péptido que comprende al menos dos grupos reactivos seleccionados de un grupo compuesto por hidroxilo y/o amino, y
 - b) una oligolactona terminalmente funcionalizada.
- En el contexto de la presente invención, se denomina péptido a un oligopéptido (con una longitud de 2 a aproximadamente 100 aminoácidos). Preferentemente, el péptido presenta una longitud de 4-100 aminoácidos, especialmente de 10-20 aminoácidos. El péptido puede presentar un peso molecular de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 50 kDa, especialmente de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 50 kDa o de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 20 kDa. Puede estar modificado o sustituido, por ejemplo, glicosilado. Junto a los aminoácidos proteinogénicos habituales, también pueden estar contenidos en el oligopéptido aminoácidos modificados o atípicos como hidroxilisina. El empleo de D-aminoácidos en lugar de L-aminoácidos o adicionalmente a estos es posible y retarda la degradación del péptido.
- Evidentemente, en la combinación de acuerdo con la invención también pueden estar contenidos varios de los distintos péptidos de este tipo. Esta variante no está mencionada expresamente más adelante, pero siempre está comprendida.
- Los grupos amino reactivos pueden ser grupos amino primarios o secundarios. Al menos uno de los grupos amino reactivos del péptido es preferente constituyente de un diaminoácido. Preferentemente, el péptido comprende, por eso, al menos un diaminoácido, preferentemente al menos 2, 3, 4, 5 o más diaminoácidos. Preferentemente, se utilizan péptidos (u oligopéptidos o proteínas) que contienen lisina.
- Otros aminoácidos, como arginina, asparagina, glutamina o histidina, también llevan grupos amino reactivos que pueden reaccionar con las oligolactonas.
- Los grupos amino reactivos, especialmente los grupos amino puestos a disposición por el diaminoácido, son especialmente adecuados para la reacción de reticulación entre péptido y oligolactona. También los grupos hidroxilo en el péptido pueden contribuir a la reacción de reticulación. Preferentemente, el péptido comprende, por eso, al menos un aminoácido con un grupo hidroxilo, así, especialmente, serina, treonina o tirosina. También hidroxilisina o elementos constituyentes del aminoácido polifenólicos, como los que existen en las MAP, pueden aparecer en los péptidos utilizados de acuerdo con la invención. No obstante, una ventaja de la presente invención es que no es necesaria la presencia de estos elementos constituyentes del aminoácido específicos y, con ello, el uso de MAP. Por eso, los péptidos usados pueden prepararse, por ejemplo, sin más de forma recombinante.
- La reticulación que se produce por reacción de las oligolactonas con el péptido depende fundamentalmente de lo alto que sea el porcentaje de los grupos reactivos que están a disposición en el péptido. Pueden alcanzarse propiedades adhesivas de al menos el 10 % a partir de un porcentaje molar de aminoácidos del péptido que llevan

un grupo amino libre (por ejemplo, diaminoácidos como lisina) y/o grupos hidroxilo. Preferentemente, no obstante, el porcentaje de estos aminoácidos es mayor, en al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 % o al menos el 50 % o incluso en al menos del 80 al 100 %. Estos criterios se cumplen por péptidos y proteínas que aparecen naturalmente. Son especialmente adecuadas, por ejemplo, MAP.

5 No obstante, también pueden utilizarse péptidos especialmente adecuados más cortos que pueden prepararse de manera ligeramente artificial. En una forma de realización especialmente preferente de la invención, aproximadamente el 50 % de los aminoácidos del péptido son lisina y/o aproximadamente el 50 % de los aminoácidos del péptido son tirosina. Estos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como unidad de dipéptido que se repite. No obstante, también es posible otra sucesión o el alojamiento de otros aminoácidos, especialmente de
10 arginina, asparagina, glutamina o histidina (en lugar de lisina o adicionalmente), serina o treonina (en lugar de tirosina o adicionalmente). Resulta especialmente preferente una longitud del péptido de aproximadamente 10-20 aminoácidos. Podrían lograrse resultados excelentes, por ejemplo, con péptidos con una longitud de 10-20 aminoácidos que constaran de unidades de dipéptido que se repiten de lisina y tirosina ([Lys-Tyr]_n o [Tyr-Lys]_n, n = 5 a n = 10).

15 El agente de reticulación utilizado en el contexto de la presente invención es una oligolactona funcionalizada. Se denominan oligolactonas, en el contexto de la invención, a "ésteres internos" de ácidos hidroxicarboxílicos y, por lo tanto, en un sentido más amplio, también a oligoglicolidas, oligolactidas y sus copolímeros que, como se conoce en el estado de la técnica, pueden prepararse por polimerización con apertura de anillo. Por oligolactonas terminalmente funcionalizadas se entienden polímeros de ácidos hidroxicarboxílicos con un alcohol central al menos
20 bivalente, estando esterificados los grupos hidroxilo del alcohol con lactonas o lactidas o glicolidas por apertura de anillo y llevando los extremos libres del poliéster grupos funcionales reactivos. En el esquema de reacción 1 está representado un ejemplo.

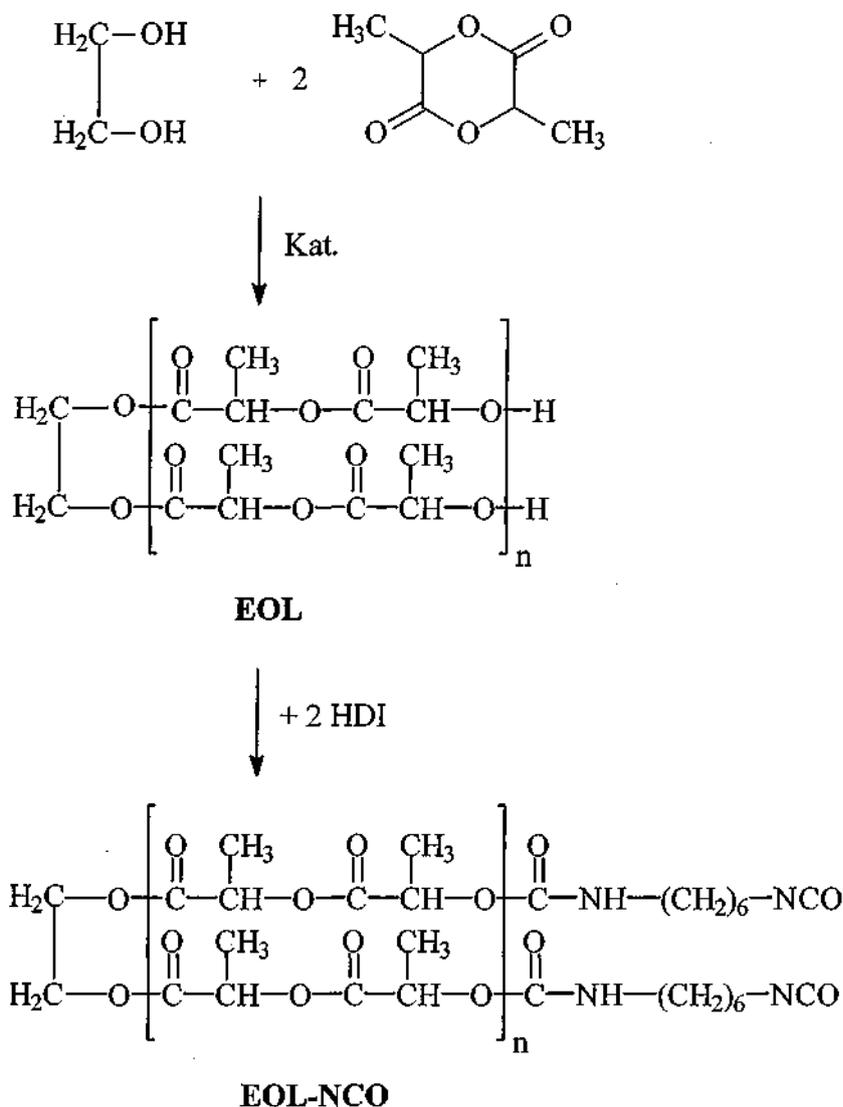
Se usa una oligolactona terminalmente funcionalizada. Preferentemente, la oligolactona presenta grupos isocianato terminales.

25 También es posible una funcionalización con grupos aldehído o epóxido, y el producto obtenido puede lograr un efecto adhesivo en la combinación de acuerdo con la invención. Se comprobó sorprendentemente que por la funcionalización de las oligolactonas con isocianato se alcanzó tanto una solidez aumentada del polímero como una mayor fuerza adhesiva.

30 La oligolactona es una oligolactida de etilenglicol (EOL, por sus siglas en inglés), como está representado en el esquema de reacción 1. A este respecto, es n = 1 (en la reacción de 1 parte de etilenglicol con 2 partes de lactida, es decir, 1/2 es M = 350,3 g/mol). Con el número cada vez mayor de unidades, aumenta la viscosidad de la oligolactona y del adhesivo obtenido en el contexto de una reacción con los péptidos. Se logró un óptimo manejo con oligolactonas (n = 1), puesto que, con ello, estaba garantizado un buen procesamiento en un escaso porcentaje de disolvente. Además, se proveyeron otros derivados de etilenglicol como oligoglicolida de etilenglicol (EOG, por sus
35 siglas en inglés, 1/2, M = 294,2 g/mol) de grupos isocianato terminales. También con estos derivados se obtuvieron buenas propiedades adhesivas.

De manera análoga, es posible también el uso de otras oligolactonas, por ejemplo, a base de productos de polimerización de glicerol y pentaeritritol. De esta manera, se producen, por ejemplo, en la reacción de oligolactida de pentaeritritol (POL, por sus siglas en inglés, 1/4, M = 712,6 g/mol), oligolactida de glicerol (GOL, por sus siglas en
40 inglés, 1/0,5, M = 164,1 g/mol) y oligolactida-co-glicolida de glicerol (GOLG, por sus siglas en inglés, 1/1/3, M = 584,4 g/mol) con diisocianato de hexametileno (HDI, por sus siglas en inglés) los siguientes productos con grupos isocianato terminales: POL-NCO, EOG-NCO y GOLG-NCO.

Esquema de reacción 1



Evidentemente, en la combinación de acuerdo con la invención también pueden estar contenidas varias oligolactonas distintas. Esta variante no está mencionada expresamente más adelante, pero siempre está comprendida.

5

Como catalizador para la preparación de las oligolactonas pueden utilizarse compuestos metálicos, por ejemplo, compuestos de zinc o de estaño (H. R. Kricheldorf, H. R., Kreiser-Saunders, I., Boettcher, C.: "Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study", en: Polymer Vol. 36 N.º 6, pp. 1253-1259, 1995; Kreiser-Saunders, I., Kricheldorf, H. R.: "Polylactones: 39a. Zn lactate-catalyzed copolymerisation of L-lactide with glycolide or ε-caprolactone", en: Macromol. Chem. Phys. 199, 1081-1087, 1998; Kricheldorf, H. R., Kreiser-Saunders, I., Damrau, D. O: "Resorbable Initiators for Polymerization of Lactones", en: Macromol. Symp. 144, 269-276, 1999; Kricheldorf, H. R., Kreiser-Saunders, I.: "Polylactides-Synthesis, Characterization and Medical Application", en: 103, 85-102, 1996).

10

Ejemplos son sales de zinc o de estaño(II) de ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, octoato de zinc(II), etilhexoato de zinc(II), acetato de estaño(II), octoato de estaño(II), etilhexoato de estaño(II) y laurato de estaño(II), y sales de dialquilestaño(IV) de ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, diacetato de dibutilestaño, dilaurato de dibutilestaño, maleato de dibutilestaño y diacetato de dioctilestaño. Además, también pueden usarse sales de hierro(III) como, por ejemplo, cloruro de hierro(III).

15

Para aumentar la biocompatibilidad, se eliminan preferentemente los catalizadores de esta reacción antes del uso de oligolactonas, de manera que existen en cantidades por debajo del 0,1 %, preferentemente por debajo del 0,01 %. Se conocen procedimientos para esto en el estado de la técnica (documentos EP1497340, EP1221454).

20

De manera alternativa o adicional, se utilizan, sobre todo para la preparación de productos médicos, los compuestos de zinc o compuestos de hierro más biocompatibles.

5 Las oligolactonas pueden reaccionarse con diisocianatos, por ejemplo, con diisocianato de hexametileno, para preparar oligolactonas con grupos isocianato terminales. Preferentemente, para la reacción se usan isocianatos alifáticos, puesto que pueden formar en sí diaminas carcinógenas de diisocianatos aromáticos. En una reacción estequiométrica no es necesaria una purificación. En caso necesario, no obstante, puede llevarse a cabo una purificación, por ejemplo, por destilación.

10 Siempre y cuando se desee una pegadura rápida, se usa en el contexto de la combinación de acuerdo con la invención además como componente c) un catalizador de la reacción entre péptido y oligolactona. Esto tiene sentido especialmente para fines médicos. Especialmente, el catalizador acelera considerablemente la reacción de los péptidos que contienen grupos hidroxilo y/o grupos amino libres (preferentemente diaminoácidos) con los grupos isocianato de las oligolactonas.

15 A este respecto, los catalizadores aceleran la velocidad de reacción de una reacción química sin consumirse en sí. Una tal aceleración considerable (por ejemplo, en torno al factor 10-100) tiene sentido, dependiendo también de las materias primas, especialmente en el empleo médico, por ejemplo, en el pegado de heridas que sangran. No obstante, también puede ser preferente una velocidad de reacción más lenta, por ejemplo en el pegado de huesos, para permitir al principio un encaje con la posibilidad de una corrección posterior. Especialmente en el empleo de oligopéptidos con un alto porcentaje (al menos el 30 %, preferentemente al menos el 50 %) de aminoácidos con grupos amino reactivos, preferentemente diaminoácidos, la velocidad de reacción incluso sin catalizador es tan alta que este no es necesario para una pegadura rápida. Con catalizador se alcanza una pegadura especialmente rápida con estos péptidos.

20 Con las combinaciones de acuerdo con la invención puede realizarse preferentemente una pegadura sólida en el margen de tiempo de aproximadamente 30 segundos a 15 minutos, mejor de aproximadamente 1 a 5 minutos. No obstante, en este tiempo no tiene que estar realizada una reacción completa de todos los componentes, es decir, una polimerización en masa completa, sino que es suficiente si se alcanza una solidez en la que estén fijados los sustratos pegados, por ejemplo, pegar entre sí márgenes de herida sin desplazarse. La reacción transcurre fundamentalmente de manera completa con la combinación de acuerdo con la invención con catalizador en un período de aproximadamente 3-60 minutos, preferentemente de aproximadamente 3-10 minutos, sin catalizador el período para un transcurso fundamentalmente completo de la reacción asciende de aproximadamente 30 minutos a varios días, preferentemente aproximadamente 30-120 minutos.

30 Como catalizador puede utilizarse, por ejemplo, una amina básica, una amidina, de manera ventajosa 2,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropirimidina, una amina terciaria, de manera ventajosa trietilamina, tributilamina, dimetilbencilamina, N-metil-, N-etil-, N-ciclohexilmorfolina, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, N,N,N',N'-diaminoetileter, bis-(dimetilaminopropil)urea, dimetilpiperazina, 1,2-dimetilimidazol, 1-aza-biciclo-(3,3,0)-octano y preferentemente 1,4-diaza-biciclo-(2,2,2)-octano y/o una alcanolamina, como trietanolamina, triisopropanolamina, N-metil- y N-etil-dietanolamina y di-metiletanolamina, preferentemente 1,4-diaza[2,2,2]bicyclooctano (DABCO). Preferentemente, el catalizador es 1,4-diaza[2,2,2]bicyclooctano (DABCO).

40 En una forma de realización preferente, la combinación de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 comprende

- a) un oligopéptido que contiene al menos uno, preferentemente dos o más diaminoácidos y/o grupos hidroxilo,
- b) una oligolactona terminalmente funcionalizada con isocianatos y
- c) un catalizador para la reacción del oligopéptido con la oligolactona.

En otra forma de realización puede estar contenido además adicionalmente

45 d) un prolongador de cadena para la polimerización en masa (seleccionado de un grupo que comprende dioles, diaminas, oligolactonas como EOL, EOG, GOL, GOLG, POL)

en la combinación de acuerdo con la invención. No obstante, la presencia de un tal prolongador de cadena adicional no es estrictamente necesaria.

Especialmente, en la combinación de acuerdo con la invención están contenidos los siguientes componentes individuales:

50 a) oligopéptidos que contienen al menos un diaminoácido y
 b) oligolactonas terminalmente funcionalizadas y
 c) catalizadores, los cuales aceleran considerablemente la reacción de los componentes iniciales que contienen grupos hidroxilo con los isocianatos.

55 Las combinaciones de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente colágeno o aplicarse sobre una matriz de colágeno. Preferentemente, sirven para la fijación de colágeno. Los componentes de la invención así como

otros aditivos pueden aplicarse en distintas capas sobre una matriz de colágeno. Además, en la combinación de acuerdo con la invención también pueden estar contenidos hidrolizados de colágeno como, por ejemplo, gelatina, y proteínas como albúmina.

5 Por lo general, los componentes individuales de la combinación existen separados entre sí, especialmente los componentes a y b existen separados entre sí. No obstante, también puede realizarse una premezcla de componentes que prepara el uso, por ejemplo, péptido y catalizador pueden estar ya mezclados. De manera ventajosa, solamente se mezclan, en este caso, oligolactona y péptido si se desea la reacción entre ambos. No obstante, si el catalizador solamente se añade directamente antes de la aplicación, una mezcla que comprende tanto péptido como oligolactona también puede ser almacenable aún hasta cierto punto.

10 En el producto pueden estar alojados uno o varios componentes (juntos o separados) en uno o varios disolventes. Para aplicaciones médicas, el disolvente es biocompatible en pequeñas concentraciones. Puede ser un disolvente orgánico como DMSO.

15 En una forma de realización, se usa como disolvente una mezcla de DMSO y agua, ascendiendo el porcentaje de agua a aproximadamente el 5-20 %, preferentemente a aproximadamente el 8-12 % o a aproximadamente el 10 %. Especialmente, se disuelve el péptido (y, en caso necesario, el catalizador) en el disolvente acuoso o que contiene agua. En este caso, en la reacción de todos los componentes formando CO₂ se produce un compuesto con estructura de célula abierta similar a la espuma, como se conoce de la química del poliuretano clásica. En el uso de una mezcla de disolventes orgánicos con acuosos se utiliza preferentemente menos péptido que con disolventes orgánicos, como se describe a continuación. La estructura similar a la espuma obtenida con esta forma de
20 realización forma en aplicaciones médicas un buen medio para una colonización con células. Precisamente la permeabilidad del compuesto que se produce contribuye a la biofuncionalidad. En la aplicación como espuma, el material resulta especialmente adecuado para el cierre de heridas, por ejemplo, en grandes hemorragias que rezuman o en el llenado de defectos de tejidos, preferentemente defectos de tejidos blandos.

25 Especialmente para la aplicación en heridas que sangran difusamente resulta adecuada también una forma de aplicación de la combinación de acuerdo con la invención como aerosol.

En una forma de realización, el producto está ya en una jeringa de dos componentes, preferentemente ya con extrusor mezclador adjunto, preparado para la aplicación, comprendiendo el un componente el péptido y, en caso necesario, el catalizador y el otro componente la oligolactona. Esto permite una dosificación especialmente exacta y un manejo sencillo. Preferentemente, es una jeringa de doble cámara, por ejemplo, de tipo Mixpac (Mixpac Systems AG, Rotkreuz, Suiza).
30

De manera alternativa, la combinación o sus constituyentes pueden alojarse directamente antes del uso en un disolvente.

35 Preferentemente, los constituyentes de la combinación existen ya en una relación de cantidad que es apropiada para su uso y ahorra una dosis complicada de los ingredientes. El porcentaje de los péptidos en la combinación puede ascender, por ejemplo, a aproximadamente el 20-70 % (las indicaciones porcentuales hacen referencia al % en peso con respecto a la masa total sin disolvente), preferentemente a aproximadamente el 30-70 %, a aproximadamente el 40-70 %, a aproximadamente el 50-70 % o a aproximadamente el 60-70 %. El porcentaje de las oligolactonas puede ascender, por ejemplo, a aproximadamente el 30-80 %, preferentemente a aproximadamente el 30-70 %, a aproximadamente el 30-60 %, a aproximadamente el 30-50 % o a aproximadamente el 30-40 %. El porcentaje de
40 catalizador de la reacción entre péptido y oligolactona asciende a aproximadamente el 0-10 %, preferentemente a aproximadamente el 1-8 %, a aproximadamente el 2-6 % o a aproximadamente el 3-5 %.

45 Estas relaciones de cantidades pueden adaptarse con respecto a la aplicación deseada. A este respecto, una cantidad proporcionalmente mayor de oligolactona da como resultado un grado de reticulación más alto. Además, se incluyen de manera aumentada en la reticulación grupos amino e hidroxilo reactivos de sustratos que van a pegarse si existe un menor porcentaje de péptido. Es posible una optimización por experimentos.

50 La combinación puede contener otros aditivos y adyuvantes, por ejemplo, agentes de relleno como colágeno, albúmina, ácido hialurónico o semejantes. Preferentemente, el porcentaje total de péptido y oligolactona asciende a aproximadamente el 50-100 %, especialmente a aproximadamente el 50-90 %. También pueden estar contenidas las sustancias que promueven la curación de heridas, por ejemplo, factores de crecimiento, o sustancias antibióticas. Si se modifican, por ejemplo, principios activos antimicrobianos que contienen aminoácidos por influencia de los componentes de acuerdo con la invención y se fijan a superficies, se produce un equipamiento antimicrobiano. Modificaciones de este tipo son de interés sobre todo para el cuidado de heridas infectadas.

55 La combinación de acuerdo con la invención representa un nuevo adhesivo médico eficaz. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención es un producto médico que es adecuado para la adhesión de órganos, tejidos, dientes y/o huesos. No obstante, es igualmente posible una clasificación como preparado farmacéutico dependiendo de la legislación nacional. Los términos producto médico y preparado farmacéutico son intercambiables para los fines de la descripción de la invención.

Preferentemente, los componentes ya existen, por eso, en una relación adecuada para la mezcla (véase arriba) y están empaquetados de manera estéril, por ejemplo, en una jeringa de dos componentes, preferentemente con extrusor mezclador adjunto. Pero, de manera alternativa, también puede realizarse previamente la mezcla de los componentes en caso de que tenga prioridad la rapidez de la pegadura.

5 Puede alcanzarse una esterilización de la combinación de acuerdo con la invención o de sus componentes individuales, de manera ventajosa, sin modificación de estructura, por ejemplo, por filtración estéril de soluciones. No obstante, resulta preferente una esterilización por radiación gamma, puesto que esta puede realizarse ya de manera empaquetada y, por lo tanto, no es necesario un llenado aséptico. Pudo mostrarse que en la esterilización gamma se mantiene la estructura de las lactonas funcionalizadas.

10 El pegado de tejidos blandos y duros se realiza por una reticulación *in situ* de oligopéptidos con oligolactonas reactivas terminalmente funcionalizadas, preferentemente con grupos isocianato. A este respecto, la reticulación se realiza por enlaces covalentes en los que se incluyen, preferentemente, los grupos amino libres de los péptidos adhesivos. A este respecto, se produce un cierre de herida cuya solidez es significativamente mayor que en el uso del adhesivo de fibrina convencional establecido clínicamente. La adherencia al tejido se alcanza, además, por la
15 reacción de los grupos reactivos terminales con las proteínas del tejido. Investigaciones vitalidad celular dieron por resultado una buena biocompatibilidad del producto de reticulación.

Además, los adhesivos de acuerdo con la invención son bastante más sencillos de manejar. No existen requisitos especiales en el almacenamiento, como en adhesivos de fibrina congelados, es decir, la combinación de acuerdo con la invención puede almacenarse no solo a 4 °C, sino también a temperatura ambiente. Los adhesivos de
20 acuerdo con la invención son una alternativa tanto para la electrocoagulación como para el cierre de heridas con aguja e hilo.

Por la invención también se pone a disposición un compuesto en el que los componentes de la combinación de acuerdo con la invención están mezclados entre sí y los péptidos están reticulados entre sí por las oligolactonas. Preferentemente, también están reticulados grupos reactivos de los sustratos que van a pegarse, como grupos
25 hidroxilo y grupos amino libres.

Por eso, también es objeto de la invención un adhesivo y/o un medio para la hemostasia que contenga la combinación anteriormente mencionada. Puesto que a menudo tiene sentido una pegadura rápida en respuestas médicas, se utiliza preferentemente una combinación con catalizador. Un componente de este adhesivo/medio son los oligopéptidos, un segundo componente son oligolactonas funcionalizadas terminales, y como tercer componente operan catalizadores, que aceleran considerablemente la reacción de los componentes iniciales que contienen
30 grupos hidroxilo con los isocianatos.

Una ventaja de este adhesivo es que es biodegradable por reacción del compuesto que resulta de la combinación. Por el enlazado de secuencias de péptidos que contienen los aminoácidos relevantes para un efecto adhesivo, se produce una pegadura muy sólida que, sin embargo, puede resorberse en el transcurso del proceso de curación. Resultan especialmente ventajosas la fase de endurecimiento inicial, unida a las elevadas propiedades adhesivas, y la resorción lenta dependiente del tiempo en el cuerpo en procesos de curación avanzados.
35

Preferentemente, el adhesivo se resorbe (se biodegrada) en el plazo de aproximadamente un año, preferentemente en un período de aproximadamente 28 días a aproximadamente 6 meses. El mecanismo de resorción puede ser, por ejemplo, hidrolíticamente o enzimáticamente. Especialmente, los oligopéptidos pueden dividirse y llevarse
40 fragmentos individuales y segregarse. De manera alternativa, también pueden insertarse fragmentos o aminoácidos en el tejido en regeneración.

En una forma de realización, la invención pone a disposición un procedimiento *in vitro* para la adhesión en el que los componentes de la combinación de acuerdo con la invención o del producto médico de acuerdo con la invención se ponen en contacto entre sí y con al menos un sustrato que va a adherirse, preferentemente al menos dos, que
45 presenta grupos hidroxilo y/o grupos amino reactivos. En el procedimiento de adhesión, la unión de los sustratos se realiza preferentemente por una reticulación de grupos hidroxilo y/o grupos amino de los oligopéptidos y de los sustratos por las oligolactonas. La invención también se refiere al uso de los productos médicos para el cierre de heridas, especialmente para el sellado de superficies de heridas.

A este respecto, preferentemente al menos uno de los sustratos es un órgano, tejido, compartimento de diente (esmalte, dentina y/o cemento dental) y/o hueso. Preferentemente, los sustratos son márgenes de heridas que tienen que pegarse. No obstante, de manera alternativa, también puede tratarse, por ejemplo, de sustratos orgánicos o inorgánicos que van a pegarse entre sí que no son ningún tejido, por ejemplo, superficies de plástico o de cerámica. Una aplicación médica es concebible, por ejemplo, en el pegado de implantes.
50

Igualmente, es objeto de la invención en procedimiento de adhesión llevado a cabo en un medio acuoso usando la combinación anteriormente mencionada.
55

Igualmente, es posible utilizar como sustratos no solo sustratos macroscópicos, sino también otros reactivos que contienen grupos amino y/o grupos hidroxilo, por ejemplo, péptidos, otros principios activos y/o células. Estos

pueden unirse entre sí, pero también a portadores sólidos. Con ello, se posibilita el uso de la combinación de acuerdo con la invención para la unión de péptidos y/o reactivos que contienen grupos amino y/o grupos hidroxilo, y/o células a superficies que contienen grupos amino o están funcionalizadas con grupos amino o grupos hidroxilo. Por lo tanto, pueden prepararse, por ejemplo, diagnósticos con una unión covalente entre un portador, por ejemplo, una placa de ELISA, y un péptido utilizable para el diagnóstico. Especialmente en reactivos muy caros, esto da como resultado una considerable reducción de costes. Se mejora la sensibilidad de las reacciones de detección. Puesto que pueden utilizarse procesos de lavado más intensos, se aumenta la especificidad de la reacción de detección. De igual modo, superficies que contienen grupos reactivos pueden revestirse de principios activos usando la combinación de acuerdo con la invención, por ejemplo, principios activos antibióticos o sustancias que promueven o inhiben el sistema inmunológico.

Preferentemente, se usa la combinación de acuerdo con la invención o el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de un producto médico. El producto médico es especialmente un producto para el pegado de órganos, tejidos y/o huesos.

En una forma de realización, se trata de un producto médico para la adhesión de tejidos blandos. Entre estos figuran, por ejemplo, órganos, vasos sanguíneos o tejido parenquimatoso. Una aplicación especialmente preferente se encuentra en el pegado de márgenes de heridas. También resulta especialmente adecuada para la adhesión de rupturas de distintos órganos, como hígado, riñón o bazo.

Con el producto médico de acuerdo con la invención también es posible el cuidado de heridas producidas quirúrgicamente, por ejemplo, tras la eliminación de tumores. Para el cierre de heridas, por ejemplo, en grandes hemorragias que rezuman, sirve especialmente un producto en el que como disolvente, como se ha descrito anteriormente en detalle, se utilice una mezcla de DMSO y agua.

Las ventajas de la combinación de acuerdo con la invención posibilitan la aplicación en casos especialmente difíciles, especialmente también en el cuidado de heridas crónicas. En tales heridas, se produce tras el cuidado quirúrgico necesario una fuerte tensión de tracción que dificulta la curación de la herida. La elevada solidez del cierre de heridas de acuerdo con la invención posibilita también en estos casos un sellado sólido e impide infecciones de la herida. Tras la conclusión de la reacción de reticulación, puede recurrirse a vendajes de compresión sobre las heridas cerradas de esta manera para impedir la formación de edema.

Los adhesivos pueden aprovecharse para la fijación de implantes, por ejemplo, prótesis vasculares, implantes biodegradables, catéteres, estents y otros materiales. Una posibilidad es, por ejemplo, la fijación de una malla para hernias a la pared abdominal. En una forma de realización ventajosa, se almacenan principios activos farmacéuticos en el sistema adhesivo previsto para la fijación de implantes para impedir, de esta manera, infecciones, prevenir el crecimiento celular no deseado y acelerar la curación. Con ayuda de los principios activos farmacéuticos almacenados pueden ajustarse entre sí resorción y curación.

Una aplicación ventajosa de este adhesivo es el sellado flexible que puede resorberse en un cierto período de anastomosis y parches en vasos o sobre órganos huecos. Los adhesivos también son adecuados para la fijación de dispositivos de liberación de fármacos y de estructuras portadoras o membranas porosas para el empleo potencial en la medicina regenerativa (ingeniería de tejidos).

Otros usos de acuerdo con la invención son:

- como medio de primeros auxilios tras accidentes
- para saneamiento de heridas en heridas infectadas
- en la cirugía plástica, reconstructiva y/o cosmética, especialmente para la prevención de la formación de cicatrices que se induce en la sutura de heridas
- cierre e sellado de fugas de aire y de líquido, por ejemplo, sellado de hemorragias del canal de puntos de sutura en la cirugía vascular, en operaciones de revascularización quirúrgica arteriales o para el sellado de fugas pulmonares en la cirugía torácica.

De manera sorprendente, se descubrió que los productos médicos desarrollados también pueden usarse de manera excelente para la adhesión de tejidos duros, por ejemplo, para el pegado de huesos. Para la adhesión de huesos así como para la integración rápida de implantes, especialmente en el área de los huesos, resulta de fundamental importancia la aceptación del material implantado por las células óseas. Esto es aplicable también, naturalmente, al adhesivo usado. Por la rápida colonización con osteoblastos y su posterior maduración se promueve la reconstitución ósea y se acorta el proceso de curación. Por eso, los implantes se elaboran preferentemente con superficies microestructuradas. El adhesivo de tejido de acuerdo con la invención contiene esta estructura y favorece la reconstitución ósea. Para la producción de colágeno, que es imprescindible para la curación del hueso, son necesarios los aminoácidos lisina y prolina. La lisina está contenida en el punto adhesivo a gran escala. De esto resulta una influencia positiva de la formación de hueso. La matriz extracelular formada se reconoce por integrinas como, por ejemplo, $\alpha 1\beta 1$ o $\alpha 3\beta 1$, mediante la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp). Con ello se pone en marcha una

cascada de señalización que provoca modificaciones en el citoesqueleto de la célula y conmuta entre estado de proliferación y estado de diferenciación. La matriz proteica formada sirve además para el almacenamiento de sales de calcio.

5 Posibilita la aplicación en roturas complicadas y el encaje de astillas de hueso. Precisamente en la operación de roturas complicadas resultan de gran importancia las ventajas de la elevada fuerza adhesiva de acuerdo con la invención. Por eso, el producto médico de acuerdo con la invención sirve preferentemente para la fijación de fracturas conminutas, por ejemplo, en el área craneofacial o las extremidades, especialmente en fractura de la cabeza radial.

10 Además, la combinación de acuerdo con la invención, por la elevada resistencia a la tracción, también es adecuada especialmente para la preparación de productos médicos para la fijación de músculos, ligamentos y tendones a huesos. En esta forma de realización, el uso de un catalizador de la reacción entre péptido y oligolactona es especialmente recomendable para alcanzar un endurecimiento rápido.

15 Otra posibilidad de aplicación se encuentra en el área de la odontología, por ejemplo, en el pegado de empastes y coronas o en rellenos de construcción. También es posible la fijación elástica de postes radiculares con el producto médico de acuerdo con la invención en lugar del "sellador" clásico a base de metacrilatos de metilo o cementos de ionómero de vidrio.

20 La viscosidad y fluidez de la combinación usada puede adaptarse dependiendo, por ejemplo, de la longitud de la herida que tiene que fijarse y la profundidad de la brecha de la herida o de los sustratos que van a pegarse. Junto a la longitud de los péptidos y oligolactonas usados, la cantidad de disolvente también tiene una influencia sobre estos parámetros. También pueden usarse aditivos como agentes tixotrópicos, por ejemplo, fosfatos de calcio nanodispersos (por ejemplo, beta-fosfato tricálcico (beta-TCP)) o ácidos silícicos nanodispersos para la adaptación de la viscosidad y fluidez. Típicamente, se usa un producto médico con viscosidad más elevada para la adhesión de tejidos duros que para la adhesión de tejidos blandos. También por razones biológicas y mecánicas, resulta especialmente ventajoso para el uso como adhesivo de tejidos duros si la combinación de acuerdo con la invención comprende, adicionalmente a los componentes descritos anteriormente en detalle, polvo de fosfato de calcio, cuyo porcentaje puede ajustarse a la aplicación deseada.

30 La invención se refiere en otro aspecto a una combinación de acuerdo con la invención como la descrita anteriormente o a un producto médico de acuerdo con la invención como el descrito anteriormente para el uso en un procedimiento para la adhesión de órganos, tejidos, compartimentos de diente y/o huesos, o en un procedimiento para el pegado de márgenes de herida, o en un procedimiento para el cierre de heridas o fugas o en un procedimiento para la adhesión de tejidos duros o blandos.

La invención debería explicarse a continuación mediante los ejemplos de realización, sin estar limitada a estos ejemplos.

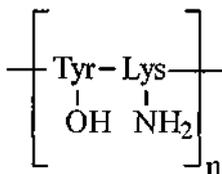
Leyenda

- 35 Fig. 1: Disposición para la investigación de la resistencia adhesiva en el pegado de tejidos duros
 Fig. 2: Disposición para la investigación de la resistencia adhesiva en el pegado de tejidos blandos
 Fig. 3: Pegado de hígado de cerdo como modelo de tejido blando

Ejemplos

40 **Ejemplo 1a:** Preparación de los prepolímeros adhesivos y realización de la reacción adhesiva para el pegado de tejidos duros por mezcla manual de los componentes adhesivos

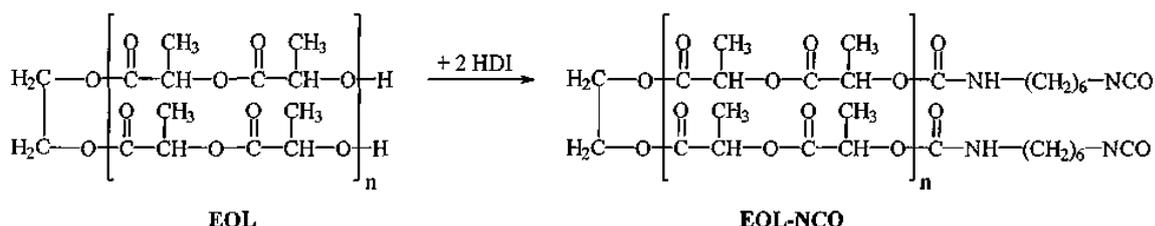
El adhesivo desarrollado resulta de una mezcla de los componentes individuales, entre otros, del oligopéptido 1 (secuencia de aminoácidos de lisina y tirosina), usándose preferentemente un oligopéptido n = 5 a n = 10.



Oligopéptido 1

45 Se hizo reaccionar oligolactida de etilenglicol (1/2, es decir, reacción de 1 parte de etilenglicol con 2 partes de lactida en la polimerización con apertura de anillo, n = 1) con diisocianato de hexametileno (HDI) (véase esquema de reacción 2) y de la reacción resultó EOL-NCO (oligolactida de etilenglicol con grupos isocianato terminales), que se usó en los otros experimentos descritos.

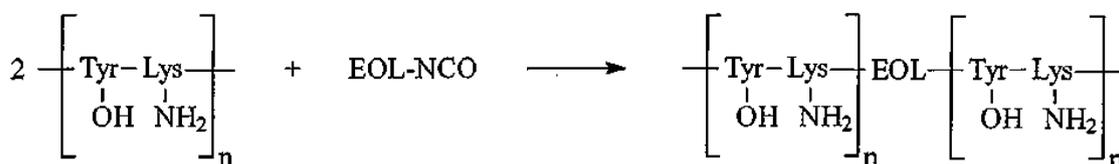
Esquema de reacción 2



La reacción adhesiva se llevó a cabo con el sistema EOL-NCO en dimetilsulfóxido (DMSO) (componente 1) y oligopéptido/1,4-diaza[2.2.2]bicyclooctano (DABCO) como catalizador en DMSO (componente 2)

5 (Esquema de reacción 3).

Esquema de reacción 3



$$n = 5 \text{ a } n = 10$$

10 A este respecto, se da por sentado que la reacción de EOL-NCO se realiza con los grupos amino y grupos hidroxilo primarios del péptido. Por eso, la estructura del polímero solo está representada esquemáticamente.

Se comprobó la siguiente relación de mezcla: EOL-NCO/oligopéptido 4,7/1 (p/p) y EOL-NCO/DABCO 12,5/1 (p/p).

Para evitar la reacción de los componentes individuales ya en el proceso de mezcla manual, se realizó una rápida aplicación de la sustancia sobre el tejido duro.

En el ensayo mecánico mediante máquina de tracción, se calculó una resistencia adhesiva de 36 mN/mm².

15 **Ejemplo 1b:** Realización de la reacción adhesiva para el pegado de tejidos duros sin proceso de mezcla manual

Puesto que la reacción de los componentes se realizó con bastante rapidez, se ensayó aplicar los componentes sin proceso de mezcla previo en la relación de cantidad anteriormente descrita sobre el tejido duro y llevar a reacción. La mezcla de los componentes por el juntado de las superficies de contacto del tejido y la reacción de los componentes se realizaron ahora directamente sobre el tejido duro. La reacción adhesiva se llevó a cabo con el sistema EOL-NCO en DMSO (componente 1) y oligopéptido/DABCO como catalizador en DMSO (componente 2) y estuvo completada tras unos minutos. Esta modificación dio lugar a una buena fuerza adhesiva. En este caso, se calculó mediante máquina de tracción una resistencia adhesiva de 88 mN/mm².

20 **Ejemplo 1c:** Realización de la reacción adhesiva sin catalizador para el pegado de tejidos duros por mezcla manual de los componentes adhesivos

25 Para la evaluación y adaptación de la velocidad de la reacción adhesiva se investigaron, además, reacciones adhesivas sin catalizador. Por este motivo, la reacción adhesiva, por ejemplo, con el sistema EOL-NCO en DMSO (componente 1) y oligopéptido en DMSO (componente 2) al tejido duro se llevó a cabo en las relaciones de mezcla anteriormente descritas.

30 Para el cálculo de la resistencia final de juntas adhesivas tuvo sentido la determinación del valor de 24 h. A este respecto, se comprobó inesperadamente que, tras este período, se llegó a una evidente mejora de la fuerza adhesiva de las partes adhesivas. Resultó una resistencia final adhesiva (24 h) de 356 mN/mm².

Ejemplo 1d: Realización de la reacción adhesiva para el pegado de tejidos duros y blandos por mezcla de los componentes adhesivos EOL-NCO/GOL/DABCO

35 Para las investigaciones, se llevó el sistema EOL-NCO en DMSO (componente 1), GOL (1/0,5, es decir, reacción de 1 parte de glicerol con 0,5 partes de lactida en la polimerización con apertura de anillo) como prolongador de cadena/trietilamina o DABCO como catalizadores en DMSO (componente 2).

El sistema EOL-NCO/DMSO (componente 1) y GOL/DABCO/DMSO (componente 2) se probó, en este caso, en cuanto a polimerización y adherencia sobre tejidos blandos. Se comprobaron las siguientes relaciones de mezcla: EOL-NCO/GOL 1/1, 1,5/1, 2/1 y 4/1 (n/n, es decir, relaciones molares) así como EOL-NCO/DABCO 20/1, 25/1 (p/p). En estas reacciones adhesivas se demostró que la polimerización transcurrió en todos los casos a suficiente velocidad respecto a poliuretanos sólidos, pero la adherencia al tejido fue mayor en una relación de mezcla de EOL-NCO/GOL de 1,5/1 (n/n) y en una relación de mezcla de EOL-NCO/DABCO de 25/1 (p/p). En el ensayo mecánico de la junta adhesiva (pegado de tejidos duros) se calculó una resistencia adhesiva de 41 mN/mm².

Ejemplo 2: Comprobación de la resistencia de la junta adhesiva en tejidos duros y blandos

Para la comprobación de la resistencia de la junta adhesiva en el ensayo de tracción debían fijarse previamente a partes de tejido que se investigan. Se fijó tejido blando porcino con adhesivo de cianoacrilato o por unión positiva a portamuestras de polimetilmetacrilato (PMMA) o se sujetaron placas óseas de huesos de origen bovino en abrazaderas mecánicas. A continuación, se aplicó la mezcla adhesiva que se investiga (véase Ejemplo 1) sobre el tejido. En el pegado de tejidos blandos, se calculó tras 10 minutos la resistencia de la junta adhesiva por esfuerzo de tracción en la máquina de comprobación Zwick BZ2.5/TN1S (velocidad de comprobación: 10 mm/min). El ensayo mecánico de la junta adhesiva tras el pegado de tejidos duros se realizó en esfuerzo de tracción y cizallamiento con una velocidad de comprobación de 5 mm/min.

Ejemplo 3: Aplicación de los componentes adhesivos con jeringas de doble cámara

Para poder transferir el éxito de las prometedoras reacciones adhesivas de los experimentos de mezcla manuales a condiciones comunes en la práctica, estas reacciones adhesivas se repitieron con jeringas de doble cámara, incluido mezclador estático, de la empresa Mixpac Systems AG (Rotkreuz, Suiza). Por las relaciones estequiométricas de EOL-NCO a oligopéptido o prolongador de cadena, entraron en consideración para las investigaciones sobre todo jeringas con relación de cámara de 4:1 y de 10:1.

En las investigaciones de adhesivo realizadas pudieron alcanzarse elevadas fuerzas adhesivas en una reticulación lo suficientemente rápida, por ejemplo, usando jeringas de 4:1, por ejemplo, con el siguiente sistema adhesivo: EOL-NCO/DMSO (componente 1), GOL (1/0,5, es decir, reacción de 1 parte de glicerol con 0,5 partes de lactida en la polimerización con apertura de anillo)/DABCO/DMSO/agua (componente 2), existiendo la relación de mezcla EOL-NCO/GOL 1,5/1 (n/n), EOL-NCO/DABCO 25/1 (p/p). Para la aplicación de jeringas de 10:1 se comprobó el sistema adhesivo anteriormente mencionado con la siguiente relación de mezcla: EOL-NCO/GOL 10/1 (n/n), EOL-NCO/DABCO 25/1 (p/p). En el uso de mezclas de DMSO/agua se logró una fuerza adhesiva especialmente buena cuando no estaba presente más del 12 % de agua en la mezcla de disolvente.

Condiciones correspondientes también son adecuadas para la adhesión con péptido como prolongador de cadena. Con el sistema adhesivo descrito en este ejemplo pudieron lograrse resultados especialmente buenos en la adhesión de tejidos blandos, por ejemplo, de tejido hepático.

REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende
 - a) un oligopéptido con una longitud de 2 a 100 aminoácidos que comprende al menos dos grupos reactivos seleccionados de un grupo compuesto por hidroxilo y/o amino, y
 - 5 b) una oligolactona reactiva terminalmente funcionalizada, pudiendo obtenerse la oligolactona por reacción de 1 parte de etilenglicol con 2 partes de lactida, ascendiendo el porcentaje de los péptidos en la combinación al 20-70 % en peso con respecto a la masa total sin disolvente, y ascendiendo el porcentaje de las oligolactonas al 30-80 % en peso con respecto a la masa total sin disolvente,
 siendo la combinación un adhesivo médico.
- 10 2. Combinación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** aproximadamente el 50 % de los aminoácidos del oligopéptido son lisina y/o aproximadamente el 50 % de los aminoácidos del oligopéptido son tirosina.
3. Combinación según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada porque** la oligolactona es una oligolactona de etilenglicol.
- 15 4. Combinación según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la oligolactona presenta grupos isocianato terminales.
5. Combinación según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** comprende además
 - c) un catalizador para la reacción entre oligopéptido y oligolactona.
- 20 6. Combinación según la reivindicación 5, **caracterizada porque** el catalizador comprende una amina fuertemente básica, una amidina, una amina terciaria y/o una alcanolamina, siendo el catalizador preferentemente 1,4-diaza[2.2.2]bicyclooctano (Dabco).
7. Combinación según las reivindicaciones 5 o 6 que comprende
 - a) un oligopéptido que contiene al menos un diaminoácido y/o un grupo hidroxilo,
 - b) una oligolactona terminalmente funcionalizada con isocianatos y
 - c) un catalizador de la reacción del oligopéptido con la oligolactona.
- 25 8. Combinación según las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** contiene adicionalmente
 - d) un prolongador de cadena para la polimerización en masa seleccionado de un grupo que comprende dioles, diaminas y oligolactonas seleccionados de un grupo que comprende oligolactida de etilenglicol, oligoglicolida de etilenglicol, oligolactida de glicerol, oligolactida-co-glicolida de glicerol y oligolactida de pentaeritritol.
- 30 9. Combinación según las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** contiene adicionalmente colágeno y/o hidrolizados de colágeno.
10. Combinación según las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada porque** está/están disuelto(s) uno o varios componentes en uno o varios disolventes.
11. Combinación según las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada porque** los componentes a y b están presentes separados entre sí.
- 35 12. Producto médico para la adhesión de órganos, tejidos, dientes y/o huesos, **caracterizado porque** comprende la combinación según las reivindicaciones 1 a 11.
13. Compuesto, **caracterizado porque** los componentes de la combinación según las reivindicaciones 1 a 10 se mezclan entre sí y los oligopéptidos están reticulados entre sí mediante las oligolactonas.
- 40 14. Procedimiento *in vitro* para la adhesión, **caracterizado porque** los componentes de la combinación según las reivindicaciones 1 a 11 o del producto médico según la reivindicación 12 se ponen en contacto entre sí y con al menos un sustrato que va a adherirse, que presenta grupos hidroxilo y/o grupos amino, llevándose a cabo el procedimiento preferentemente en un medio acuoso.
15. Procedimiento *in vitro* según la reivindicación 14, **caracterizado porque** al menos uno de los sustratos es un órgano, un tejido, un compartimento de diente y/o un hueso.
- 45 16. Procedimiento según las reivindicaciones 14 o 15, **caracterizado porque** la unión de los sustratos se realiza por una reticulación de grupos hidroxilo y/o grupos amino de los oligopéptidos y de los sustratos por las oligolactonas.
17. Uso de la combinación según las reivindicaciones 1 a 11 para la unión de péptidos y/o reactivos, los cuales contienen grupos amino y/o grupos hidroxilo, y/o de células a superficies, las cuales contienen aminoácidos o están

funcionalizadas con grupos amino.

18. Uso de la combinación según las reivindicaciones 1 a 11 o del procedimiento según las reivindicaciones 14 a 16 para la preparación de un producto médico.

5 19. Uso según la reivindicación 18, **caracterizado porque** el producto médico es un producto para la adhesión de órganos, tejidos, compartimentos de diente y/o huesos o para el cierre de heridas o fugas o un producto para la adhesión de tejidos duros o un producto para la adhesión de tejidos blandos o un producto para el pegado de márgenes de herida o un producto para la fijación de implantes.

10 20. Combinación según las reivindicaciones 1 a 11 o producto médico según la reivindicación 12 para el uso en un procedimiento para la adhesión de órganos, tejidos, compartimentos de diente y/o huesos, o en un procedimiento para el pegado de márgenes de herida, o en un procedimiento para el cierre de heridas o fugas o en un procedimiento para la adhesión de tejidos duros o blandos.

Fig. 1

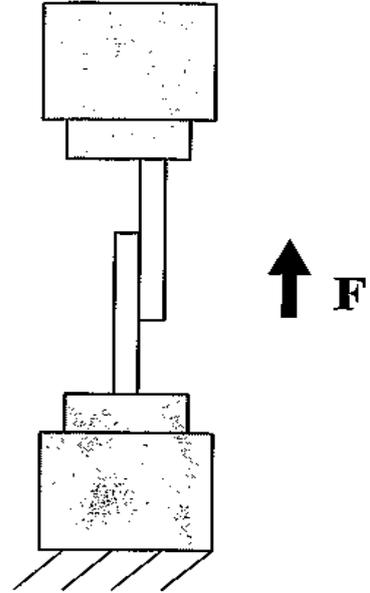
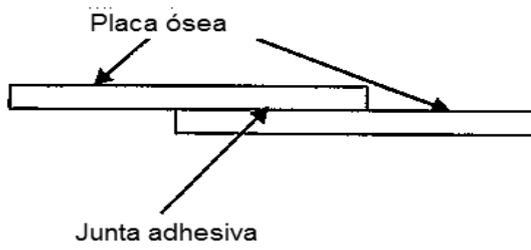


Fig. 2

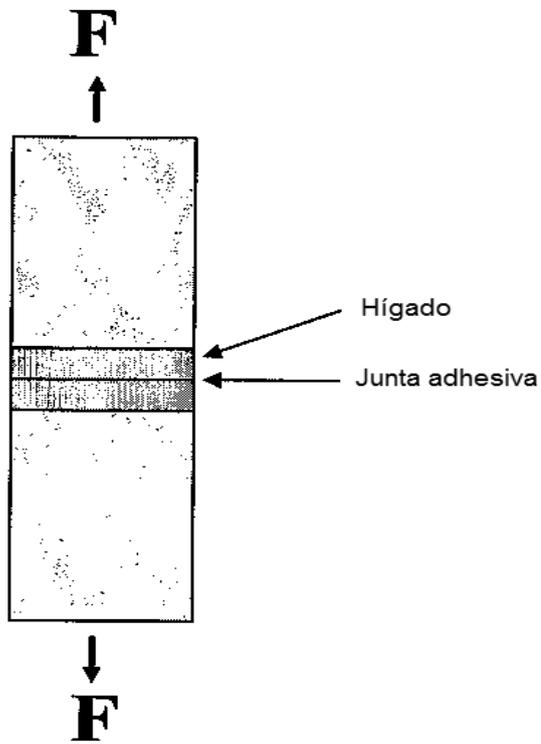


Fig. 3

