

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 826**

51 Int. Cl.:

C08G 18/42	(2006.01)
C08G 18/48	(2006.01)
C08G 59/68	(2006.01)
C08G 63/82	(2006.01)
C08G 18/73	(2006.01)
C08G 18/10	(2006.01)
A61L 24/04	(2006.01)
A61L 24/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/EP2012/075823**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092504**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12801750 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2794710**

54 Título: **Prepolímero con funcionalidad isocianato para un adhesivo de tejidos biodegradable**

30 Prioridad:

20.12.2011 EP 11194416

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

27.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HECKROTH, HEIKE;
EGGERT, CHRISTOPH;
HOFMANN, JÖRG y
LORENZ, KLAUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 694 826 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

Prepolímero con funcionalidad isocianato para un adhesivo de tejidos biodegradable

5 La presente invención se refiere a un prepolímero con funcionalidad isocianato así como a un procedimiento para su preparación. La invención se refiere además a un sistema de adhesivo de tejidos que contiene un prepolímero con funcionalidad isocianato de este tipo y a un sistema de dosificación con al menos dos cámaras y un sistema de adhesivo de tejidos de este tipo.

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por sustituir suturas quirúrgicas por el uso de adhesivos adecuados o por respaldarlas. Especialmente en el campo de la cirugía plástica, en la que se da importancia a las cicatrices finas, lo más invisibles posible, se usan adhesivos cada vez más.

10 Los adhesivos de tejidos deben tener una serie de propiedades especiales para que se acepten en las cirugías como sustituto de la sutura. A éstas pertenecen una procesabilidad fácil y una viscosidad suficiente, de modo que el adhesivo no pueda introducirse o discurrir en capas de tejido más profundas. En la cirugía clásica se requiere adicionalmente un curado rápido, mientras que en la cirugía plástica debería ser posible una corrección de la sutura adhesiva y con ello la velocidad de curado no debe ser demasiado alta. El adhesivo debe ser además biocompatible y no debe tener histotoxicidad ni trombogenicidad ni un potencial alergénico.

En el comercio pueden obtenerse diversos materiales que se usan como adhesivo de tejidos. A éstos pertenecen los cianoacrilatos Dornabond® (2-cianoacrilato de octilo) e Histoacryl Blue® (cianoacrilato de butilo). Sin embargo, el rápido tiempo de curado así como la fragilidad del sitio de adhesión limitan el uso. Debido a la mala biodegradabilidad, los cianoacrilatos solo son adecuados para aplicación externa.

20 Como alternativas a los cianoacrilatos están a disposición adhesivos biológicos tales como por ejemplo BioGlue®, una mezcla de glutaraldehído y albúmina sérica bovina, diversos sistemas a base de colágeno y gelatina (FloSeal®) así como los adhesivos de fibrina (Tissucol). Estos sistemas sirven en primer lugar para la detención de hemorragia (hemostasia). Junto a los altos costes, los adhesivos de fibrina se caracterizan por una fuerza de adhesión relativamente débil y una rápida degradación, de modo que pueden usarse únicamente en lesiones más pequeñas sobre tejido no tensionado. Los sistemas a base de colágeno y gelatina tal como FloSeal® sirven exclusivamente para la hemostasia. Además, dado que fibrina y trombina se obtienen de material humano y colágeno y gelatina de material animal, existe en sistemas biológicos siempre el riesgo de una infección. Además, los materiales biológicos deben almacenarse de manera refrigerada, de modo que un uso en el suministro de emergencia tal como por ejemplo en zonas de catástrofes, en usos militares etc. no es posible. En este caso está a disposición para el tratamiento de heridas traumáticas QuikClot® o QuikClot ACS+™, que es un granulado mineral que se lleva en caso de emergencia en la herida y allí conduce a la coagulación mediante extracción de agua. En el caso de QuikClot® es ésta una reacción fuertemente exotérmica que conduce a quemaduras. QuikClot ACS+™ es una gasa en la que está incrustada la sal. El sistema debe presionarse de manera firme sobre la herida para la detención de hemorragia.

35 Por el documento EP 2 011 808 A1 se conocen adhesivos de tejidos que se basan en un sistema de poliuretano de 2 componentes hidrófilo. Estos adhesivos de tejidos pueden usarse para cubrir, cerrar o adherir tejidos celulares y en particular para adherir heridas. Los adhesivos de tejidos descritos se caracterizan a este respecto por una fuerte unión al tejido, una alta flexibilidad de la sutura de unión obtenida, una aplicabilidad fácil, un tiempo de curado que puede ajustarse en un amplio intervalo y una alta biocompatibilidad.

40 Sin embargo, con el uso de los adhesivos de tejidos conocidos se producen también determinados problemas. Así, debido a la hidrofilia de los sistemas de poliuretano en el caso de exposición más larga con agua se produce un hinchamiento del adhesivo de tejidos. Mediante esto se reduce la adhesión del adhesivo de tejidos al tejido, lo que puede repercutir en total de manera negativa en la durabilidad de la adhesión.

45 Por el documento EP 2 145 634 A1 se conocen sistemas de adhesivo de 2 componentes a base de poliurea. Éstos pueden obtenerse mediante reacción de prepolímeros con funcionalidad isocianato a base de isocianatos alifáticos con diaminas secundarias derivadas estructuralmente de aminoácidos, especiales. Estos sistemas de adhesivo son adecuados especialmente como agente hemostático para la detención de hemorragia y presentan además propiedades adhesivas ventajosas. Además, con estos sistemas en particular también en caso de lesiones más grandes pueden enlazarse de nuevo o bien unirse entre sí piezas de tejido, lo que es ventajoso para el proceso de cicatrización.

50 El adhesivo a base de poliurea conocido por el documento EP 2 145 634 A1 está diseñado sin embargo esencialmente para una aplicación externa. Así es necesario para una aplicación en el organismo que se degrade el adhesivo allí rápidamente tras finalizar la cicatrización. Esto no es el caso con el adhesivo conocido.

55 Por el documento WO 2009/106245 A2 se conoce la preparación y el uso de sistemas de poliurea como adhesivo de tejidos. Los sistemas divulgados en este caso 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 que puede obtenerse mediante reacción de poliisocianatos alifáticos con poliesterpolioles. Los sistemas de poliurea de 2 componentes descritos pueden usarse como adhesivo de tejidos para el cierre de heridas en asociaciones celulares

y en el que el componente C) es un producto de reacción del prepolímero con funcionalidad isocianato A) con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino B).

Se divulga además un prepolímero con funcionalidad isocianato que puede obtenerse mediante

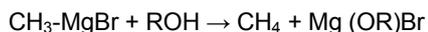
- 5 a) reacción de un compuesto iniciador con funcionalidad H que presenta al menos un átomo de H activo de Zerewitinoff con un compuesto de óxido de alquileo y un co-monómero para dar un precursor que lleva grupos hidroxilo, en el que el co-monómero se selecciona del grupo que comprende láctido, glicólido, anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos así como combinaciones de los mismos y en el que el co-monómero está incorporado mediante una copolimerización estadística en la(s) cadena(s) polimérica(s) del precursor que lleva grupos hidroxilo, así como
- 10 b) reacción del precursor que lleva grupos hidroxilo de la etapa a) con un isocianato polifuncional para dar un prepolímero con funcionalidad isocianato.

15 Con otras palabras, el prepolímero con funcionalidad isocianato de acuerdo con la invención contiene en las cadenas poliméricas grupos éster que se generan mediante copolimerización estadística de compuestos de óxido de alquileo y láctidos, glicólidos y/o anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos en compuestos iniciadores que contienen átomos de H activos de Zerewitinoff. En particular, los grupos éster no están incorporados a modo de bloque. A este respecto, por el artículo indeterminado "un", "unos" etc. ha de entenderse que opcionalmente en cada caso pueden hacerse reaccionar también varios de estos componentes entre sí. Los componentes mencionados, en particular el co-monómero, pueden usarse también como dímero, trímero etc., tal como por ejemplo como diláctido.

20 Sorprendentemente se ha mostrado que tales prepolímeros con funcionalidad isocianato pueden biodegradarse, por ejemplo, en el organismo de un paciente. El tiempo de degradación se encuentra a este respecto por encima de la duración de la curación para la herida que va a cerrarse, por ejemplo en 4 semanas. Según esto parece que en particular la distribución estadística de las unidades de co-monómeros en la(s) cadena(s) polimérica(s) repercute ventajosamente sobre la velocidad de degradación, dado que éstas actúan como "sitios de rotura teórica" en el adhesivo curado. Cuando los módulos de co-monómeros se atacan y se rompen durante la degradación biológica, se acorta debido a ello la longitud de cadena polimérica de manera especialmente rápida.

25 Al mismo tiempo se caracterizan los prepolímeros con funcionalidad isocianato por una alta adhesión en particular en tejido humano o animal así como una alta velocidad de curado. Además, los sistemas de adhesivo de tejidos con un prepolímero con funcionalidad isocianato de acuerdo con la invención cumplen los requerimientos en cuanto a la histotoxicidad, trombogenicidad y potencial alergénico mencionados anteriormente.

30 En el contexto de la presente invención está previsto que el compuesto iniciador con funcionalidad H lleve al menos un átomo de H activo de Zerewitinoff. Por un átomo de H activo de Zerewitinoff se entiende en el contexto de la presente invención un átomo de H ácido o átomo de H "activo". Uno de este tipo puede determinarse de manera en sí conocida mediante una reacción con un correspondiente reactivo de Grignard. La cantidad de átomos de H activos de Zerewitinoff se miden normalmente a través de la liberación de metano que se libera durante una reacción de la sustancia que va a someterse a prueba con bromuro de metilmagnesio (CH₃-MgBr) de acuerdo con la siguiente ecuación de reacción:



Los átomos de H activos de Zerewitinoff proceden normalmente de grupos orgánicos C-H ácidos, -OH, -SH, -NH₂ o -NHR con R como resto orgánico así como -COOH.

40 Los compuestos iniciadores con funcionalidad H especialmente adecuados tienen una funcionalidad H de 1 a 35, en particular de 1 a 16, preferentemente de 1 a 8, refiriéndose la funcionalidad H a los átomos de H activos de Zerewitinoff mencionados anteriormente.

45 Como compuestos iniciadores con funcionalidad H son adecuados en particular polímeros con funcionalidad polihidroxilo que se seleccionan en particular de poliéteres, poliésteres, polieterpoliésteres, policarbonatos, polieterpolicarbonatos de cadena lineal y/o ramificados, así como combinaciones de los mismos.

50 Siempre que el polímero que lleva grupos hidroxilo usado como compuesto iniciador con funcionalidad H sea un poliéter o presente grupos poliéter, contienen éstos más preferentemente unidades de óxido de etileno, ascendiendo la proporción en peso de las unidades de óxido de etileno en un producto de adición de óxido de alquileo preparado previamente de este tipo en particular a al menos el 40 % en peso, preferentemente a al menos el 50 % en peso. Por ejemplo, la proporción en peso de unidades de óxido de etileno asciende a del 40 % al 90 % en peso, preferentemente a del 50 % al 80 % en peso, en cada caso con respecto a la masa del polímero que lleva grupos hidroxilo. El resto de la estructura de poliéster o bien de los módulos de poliéter puede estar constituido en cada caso por otras unidades de óxido de alquileo, tal como en particular (poli)óxido de propileno, (poli)óxido de butileno u otros grupos de (poli)óxido de alquileo y mezclas de los mismos. Los pesos moleculares del compuesto iniciador con funcionalidad H puede variar a través de amplios intervalos. Así puede ascender el peso molar promedio a por ejemplo de 17 a 10000 g/mol, en particular de más de 200 a 9000 g/mol. El peso molar promedio designa en

compuestos poliméricos su promedio en número que puede determinarse por medio de procedimientos en sí conocidos, por ejemplo por medio de cromatografía de permeación en gel o la determinación del índice de OH. Con otras palabras, como compuesto iniciador con funcionalidad H para el prepolímero de acuerdo con la invención puede seleccionarse un compuesto iniciador monomérico, tal como por ejemplo amoníaco o etilenglicol. También están comprendidos compuestos iniciadores oligoméricos, por ejemplo poliéteres con un peso molar promedio de 200 a 600 g/mol así como compuestos iniciadores poliméricos con pesos moleculares más altos, por ejemplo de más de 600 a 10000 g/mol o de 800 a 9000 g/mol.

Además de los iniciadores con funcionalidad hidroxilo que van a usarse preferentemente pueden usarse también iniciadores con funcionalidad amino. Ejemplos de compuestos iniciadores con funcionalidad hidroxilo son metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y monooles alifáticos superiores, en particular alcoholes grasos, fenol, fenoles sustituidos con alquilo, propilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, hexanodiol, pentanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, 1,12-dodecanodiol, glicerol, trimetilolpropano, pentaeritritol, sorbitol, sacarosa, hidroquinona, brencatequina, resorcina, bisfenol F, bisfenol A, 1,3,5-trihidroxibenceno así como condensados que contienen grupo metilol de formaldehído y fenol o urea. Pueden usarse también compuestos iniciadores altamente funcionales a base de productos de hidrólisis de almidón hidrogenados. Tales se describen por ejemplo en el documento EP 1525244 A1.

Ejemplos de compuestos iniciadores con funcionalidad H que contienen grupos amino son amoníaco, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina, diisopropanolamina, etilendiamina, hexametilendiamina, anilina, los isómeros de la toluidina, los isómeros del diaminotolueno, los isómeros del diaminodifenilmetano así como productos de núcleo superior que se producen en la condensación de anilina con formaldehído para dar diaminodifenilmetano, además condensados que contienen grupos metilol de formaldehído y melamina así como bases de Mannich. Además pueden usarse como compuestos iniciadores también productos de apertura de anillo de anhídridos de ácidos carboxílicos cíclicos y polioles. Ejemplos son productos de apertura de anillo de anhídrido ftálico o anhídrido succínico por un lado y etilenglicol, dietilenglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, hexanodiol, pentanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, 1,12-dodecanodiol, glicerol, trimetilolpropano, pentaeritritol o sorbitol por otro lado. Además es también posible usar ácidos carboxílicos mono- o polifuncionales directamente como compuestos iniciadores.

Además, como compuestos iniciadores pueden usarse en el proceso también productos de adición de óxido de alquileo preparados previamente de los compuestos iniciadores mencionados, o sea polieterpolioles preferentemente con índices de OH de 5 a 1000 mg de KOH/g, preferentemente de 10 a 1000 mg de KOH/g, o bien pueden añadirse a la mezcla de reacción. También es posible usar en el proceso de acuerdo con la invención poliesterpolioles preferentemente con índices de OH en el intervalo de 6 a 800 mg de KOH/g como iniciador o co-iniciador. Los poliesterpolioles adecuados para ello pueden prepararse por ejemplo a partir de ácidos dicarboxílicos orgánicos con 2 a 12 átomos de carbono y alcoholes polihidroxilados, preferentemente dioles, con 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono según procedimientos conocidos.

Además, como sustancias iniciadoras con funcionalidad H pueden usarse policarbonatopolioles, poliestercarbonatopolioles o polietercarbonatopolioles, preferentemente policarbonatodioles, poliestercarbonatodioles o polietercarbonatodioles preferentemente en cada caso con índices de OH en el intervalo de 6 a 800 mg de KOH/g, como iniciadores o co-iniciadores. Éstos se preparan por ejemplo mediante reacción de fosgeno, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo o carbonato de difenilo con alcoholes difuncionales o de funcionalidad superior o poliesterpolioles o polieterpolioles.

Pueden usarse también polietercarbonatopolioles, tal como pueden obtenerse por ejemplo mediante reacción catalítica de óxidos de alquileo (epóxidos) y dióxido de carbono en presencia de sustancias iniciadoras con funcionalidad H (véase por ejemplo el documento EP-A 2046861). Estos polietercarbonatopolioles tienen preferentemente un número OH de ≥ 5 mg de KOH/g a ≤ 240 mg de KOH/g, de manera especialmente preferente de ≥ 9 a ≤ 200 mg de KOH/g.

En la tapa a) de la preparación del prepolímero de acuerdo con la invención sirven preferentemente compuestos iniciadores con funcionalidad H libre de grupos amino con grupos hidroxilo como vehículos de los hidrógenos activos tal como por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y monooles alifáticos superiores, en particular alcoholes grasos, fenol, fenoles sustituidos con alquilo, propilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, hexanodiol, pentanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, 1,12-dodecanodiol, glicerol, trimetilolpropano, pentaeritritol, sorbitol, sacarosa, hidroquinona, brencatequina, resorcina, bisfenol F, bisfenol A, 1,3,5-trihidroxibenceno, condensados que contienen grupos metilol de formaldehído y fenol y productos de hidrólisis de almidón hidrogenados. Pueden usarse también mezclas de distintos compuestos iniciadores con funcionalidad H.

Como compuestos de óxido de alquileo que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden seleccionarse aquellos representantes que presentan de 2 a 24 átomos de carbono, en particular de 2 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, así como la combinación de distintos compuestos de óxido de alquileo del tipo mencionado anteriormente. En el caso de los epóxidos con 2 a 24 átomos de carbono se trata por ejemplo de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que está constituido por óxido de etileno, óxido de

propileno, óxido de 1-buteno, óxido de 2,3-buteno, óxido de 2-metil-1,2-propeno (óxido de isobuteno), óxido de 1-penteno, óxido de 2,3-penteno, óxido de 2-metil-1,2-buteno, óxido de 3-metil-1,2-buteno, óxido de 1-hexeno, óxido de 2,3-hexeno, óxido de 3,4-hexeno, óxido de 2-metil-1,2-penteno, óxido de 4-metil-1,2-penteno, óxido de 2-etil-1,2-buteno, óxido de 1-hepteno, óxido de 1-octeno, óxido de 1-noneno, óxido de 1-deceno, óxido de 1-undeceno, óxido de 1-dodeceno, óxido de 4-metil-1,2-penteno, monóxido de butadieno, monóxido de isopreno, óxido de ciclopenteno, óxido de ciclohexeno, óxido de ciclohepteno, óxido de cicloocteno, óxido de estireno, óxido de metilestireno, óxido de pineno, grasas mono- o poliepoxiadas como mono-, di- y triglicéridos, ácidos grasos epoxidados, ésteres C1-C24 de ácidos grasos epoxidados, epiclorhidrina, glicidol y derivados del glicidol tal como por ejemplo metilglicidiléter, etilglicidiléter, 2-etilhexilglicidiléter, alilglicidiléter, metacrilato de glicidilo así como alcoxisilanos con funcionalidad epóxido tal como por ejemplo 3-glicidiloxipropiltrimetoxisilano, 3-glicidiloxipropiltriethoxisilano, 3-glicidiloxipropiltripropoxisilano, 3-glicidiloxipropilmetildimetoxisilano, 3-glicidiloxipropil-etildietoxisilano y 3-glicidiloxipropiltriisopropoxisilano. Preferentemente se usan óxido de etileno y/o óxido de propileno. En particular puede ascender la proporción en peso de óxido de etileno, con respecto a la masa total de los compuestos de óxido de alquileno dosificados, al menos al 40 % en peso, preferentemente al menos al 50 % en peso. Por ejemplo asciende la proporción en peso de óxido de etileno a del 40 - 90 %, preferentemente a del 50 - 80 %, en cada caso con respecto a la masa total de los compuestos de óxido de alquileno dosificados.

Está previsto de acuerdo con la invención que el prepolímero con funcionalidad isocianato contenga módulos que proceden de láctidos, glicólidos y / o anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos, que están incorporados mediante una copolimerización estadística en la cadena polimérica del precursor que lleva grupos hidroxilo. De manera preferente asciende la relación molar del compuesto de óxido de alquileno con respecto a este co-monómero en el precursor que lleva grupos hidroxilo a de 200 : 1 a 1 : 1, en particular a de 10 : 1 a 5 : 1. Estas relaciones molares se prefieren especialmente ya que un adhesivo de tejidos que contiene un precursor de prepolímero de este tipo tiene una buena capacidad de adhesión con bajo tiempo de curado y se degradan rápidamente además en condiciones fisiológicas.

Básicamente es también posible incorporar conjuntamente otros co-monómeros, tal como por ejemplo anhídridos cíclicos o dióxido de carbono mediante copolimerización estadística en la cadena polimérica del prepolímero que lleva grupos hidroxilo.

De manera preferente puede estar previsto que el isocianato polifuncional usado en la etapa b) se seleccione de isocianatos alifáticos, en particular de hexametildiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), butilendiisocianato (BDI), bisisocianatociclohexilmetano (HMDI), 2,2,4-trimetilhexametildiisocianato, bisisocianatometilciclohexano, bisisocianatometiltriclodecano, xilendiisocianato, tetrametilxilendiisocianato, norbornandiisocianato, ciclohexandiisocianato, diisocianatododecano o combinaciones de los mismos. Según esto se prefieren hexametildiisocianato (HDI), isoforondiisocianato (IPDI), butilendiisocianato (BDI) y bis(isocianatociclohexil)metano (HMDI). Se prefieren especialmente hexametildiisocianato, isoforondiisocianato, butilendiisocianato, se prefieren muy especialmente hexametildiisocianato e isoforondiisocianato.

Básicamente, la invención no está limitada sin embargo al uso de isocianatos alifáticos, por tanto pueden usarse también isocianatos aromáticos habituales, tal como por ejemplo toluen-diisocianato (TDI) o difenilmetandiisocianato (MDI).

La reacción del prepolímero que lleva grupos hidroxilo obtenido según la etapa a) con el isocianato polifuncional en la etapa b) puede realizarse con una relación de NCO/OH de 4:1 a 12:1, preferentemente de 8:1, y a continuación puede separarse la proporción de isocianato que no ha reaccionado por medio de procedimientos adecuados. Habitualmente se usa para ello la destilación de capa delgada, obteniéndose un prepolímero con un contenido en monómeros residual inferior al 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,1 % en peso, de manera muy especialmente preferente inferior al 0,03 % en peso.

Eventualmente, durante la preparación del prepolímero con funcionalidad isocianato pueden añadirse estabilizadores tal como cloruro de benzoilo, cloruro de isoftaloilo, fosfato de dibutilo, ácido 3-cloropropiónico o tosilato de metilo.

La temperatura de reacción durante la reacción en la etapa b) asciende preferentemente a de 20 a 120 °C y más preferentemente a de 60 a 100 °C.

El prepolímero con funcionalidad isocianato tiene preferentemente un contenido en NCO promedio medido según la norma DIN EN ISO 11909 del 2 % al 10 % en peso, preferentemente del 2,5 % al 8 % en peso.

La funcionalidad NCO promedio del prepolímero con funcionalidad isocianato asciende preferentemente a de 1,5 a 6, más preferentemente de 1,6 a 5, aún más preferentemente de 1,7 a 4, de manera muy especialmente preferente de 1,8 a 3,5 y en particular 3.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un prepolímero con funcionalidad isocianato, que comprende las etapas:

a) reacción de un compuesto iniciador con funcionalidad H que presenta al menos un átomo de H activo de Zerewitinoff con un compuesto de óxido de alquileo y un co-monómero para dar un precursor que lleva grupos hidroxilo, en el que el co-monómero se selecciona del grupo que comprende láctido, glicólido, anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos así como combinaciones de los mismos y en el que el co-monómero está incorporado mediante una copolimerización estadística en la(s) cadena(s) polimérica(s) del precursor que lleva grupos hidroxilo, así como

b) reacción del precursor que lleva grupos hidroxilo de la etapa a) con un isocianato polifuncional para dar un prepolímero con funcionalidad isocianato.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse de manera no catalítica, prefiriéndose sin embargo el uso de un catalizador. Según esto puede catalizarse en particular la etapa a) por medio de un catalizador de cianuro de metal doble (catalizador DMC), que contiene en particular hexacianocobaltato de cinc (III), hexacianoiridato de cinc (III), hexacianoferrato de cinc (III) o hexacianocobaltato (III) de cobalto (II).

Una ventaja especial de esta configuración del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra en que el precursor que lleva grupos hidroxilo obtenido como producto intermedio de la etapa a) presenta una distribución de longitud de cadena molecular comparativamente estrecha. Uno de los motivos puede observarse en el uso de la catálisis DMC, ya que tales catalizadores muestran una denominada cinética "catch-up". Es decir que con longitud de cadena creciente, la actividad catalítica para la unión del siguiente módulo monomérico disminuye sucesivamente y con ello también la velocidad de reacción.

Este efecto puede usarse también para hacer funcionar el procedimiento de acuerdo con la invención de manera semicontinua o también completamente continua. En el caso de modo de procedimiento semicontinuo se dispone una determinada cantidad de un precursor que lleva grupos hidroxilo como disolvente, pudiendo proceder este precursor que lleva grupos hidroxilo de un desarrollo de procedimiento anterior de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención o pudiendo proceder también de otras fuentes. El catalizador DMC se ocupa ahora de que el precursor que lleva grupos hidroxilo que va a sintetizarse de nuevo se forme hasta que éste consiga aproximadamente la longitud de cadena del precursor que lleva grupos hidroxilo usado como "disolvente" de la preparación anterior. De la mezcla de reacción puede extraerse entonces una determinada proporción de producto de precursor que lleva grupos hidroxilo, por ejemplo el 90 %, para realizar con ello la etapa b), permaneciendo el 10 % restante como disolvente para el nuevo desarrollo de reacción de la etapa a).

Los catalizadores DMC adecuados se conocen en principio por el estado de la técnica y se divulgan por ejemplo en los documentos US 3.404.109 A1, US 3.829.505 A1, US 3.941.849 A1 y US 5.158.922 A1.

Los catalizadores DMC, que se han descrito por ejemplo en los documentos US 5.470.813 A1, EP 700949 A1, EP 743 093 A1, EP 761 708 A1, WO 97/40086 A1, WO 98/16310 A1 y WO 00/47649 A1, tienen una actividad muy alta en la polimerización de óxidos de alquileo y permiten la preparación de polieterpoliololes con concentraciones de catalizador muy bajas (25 ppm o menos), de modo que ya no es necesaria en general una separación del catalizador del producto fabricado. Un ejemplo típico son los catalizadores DMC altamente activos descritos en el documento EP 700 949 A1, que contienen además de un compuesto de cianuro de metal doble tal como hexacianocobaltato(III) de cinc y un ligando de complejo orgánico tal como terc-butanol aún un poliéter con un peso molecular promediado en número mayor de 500 g/mol. Es también posible usar los catalizadores DMC alcalinos divulgados en el número de solicitud EP 10163170.3.

Las sales metálicas libres de cianuro adecuadas para la preparación de compuestos de cianuro de metal doble tienen preferentemente la fórmula general (II),



en la que

M se selecciona de los cationes metálicos Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Sr^{2+} , Sn^{2+} , Pb^{2+} y Cu^{2+} , preferentemente es $M Zn^{2+}$, Fe^{2+} , Co^{2+} o Ni^{2+} ,

X representa uno o varios (es decir distintos) aniones, que preferentemente se selecciona del grupo de los haluros (es decir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), hidróxido, sulfato, carbonato, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato, oxalato y nitrato;

n es 1, cuando es X = sulfato, carbonato u oxalato y

n es 2, cuando es X = haluro, hidróxido, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato o nitrato.

Otras sales metálicas libres de cianuro adecuadas tienen la fórmula general (III),



en la que

ES 2 694 826 T3

M se selecciona de los cationes metálicos Fe^{3+} , Al^{3+} y Cr^{3+} ,

X representa uno o distintos tipos de aniones, seleccionándose el anión preferentemente del grupo de los haluros (es decir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), hidróxido, sulfato, carbonato, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato, oxalato y nitrato;

5 r es 2, cuando es X = sulfato, carbonato u oxalatos y

r es 1, cuando es X = haluro, hidróxido, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato o nitrato.

Otras sales metálicas libres de cianuro adecuadas tienen la fórmula general (IV),



en la que

10 M se selecciona de los cationes metálicos Mo^{4+} , V^{4+} y W^{4+}

X representa uno o distintos tipos de aniones, seleccionándose el anión preferentemente del grupo de los haluros (es decir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), hidróxido, sulfato, carbonato, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato, oxalato y nitrato;

s es 2, cuando es X = sulfato, carbonato u oxalato y

15 s es 4, cuando es X = haluro, hidróxido, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato o nitrato.

Las sales metálicas libres de cianuro igualmente adecuadas tienen la fórmula general (V),



en la que

M se selecciona de los cationes metálicos Mo^{6+} y W^{6+}

20 X representa uno o distintos tipos de aniones, seleccionándose el anión preferentemente del grupo de los haluros (es decir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), hidróxido, sulfato, carbonato, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato, oxalato y nitrato;

t es 3, cuando es X = sulfato, carbonato u oxalato y

t es 6, cuando es X = haluro, hidróxido, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato o nitrato.

25 Ejemplos de sales metálicas libres de cianuro adecuadas con cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, acetato de cinc, acetilacetato de cinc, benzoato de cinc, nitrato de cinc, sulfato de hierro(II), bromuro de hierro(II), cloruro de hierro(II), cloruro de cobalto(II), tiocianato de cobalto(II), cloruro de níquel(II) y nitrato de níquel(II). Pueden usarse también mezclas de distintas sales metálicas.

30 Las sales de cianuro metálico adecuadas para la preparación de los compuestos de cianuro de metal doble tienen preferentemente la fórmula general (VI)



en la que

35 M' se selecciona de uno o varios cationes metálicos del grupo que está constituido por Fe(II), Fe(III), Co(II), Co(III), Cr(II), Cr(III), Mn(II), Mn(III), Ir(III), Ni(II), Rh(III), Ru(II), V(IV) y V(V), preferentemente es M' uno o varios cationes metálicos del grupo que está constituido por Co(II), Co(III), Fe(II), Fe(III), Cr(III), Ir(III) y Ni(II),

Y se selecciona de uno o varios cationes metálicos del grupo que está constituido por metal alcalino (es decir Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) y metal alcalinotérreo (es decir Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}),

40 A se selecciona de uno o varios aniones del grupo que está constituido por haluros (es decir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), hidróxido, sulfato, carbonato, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, carboxilato, oxalato o nitrato y

a, b y c son números enteros, seleccionándose los valores de a, b y c de modo que se dé la electroneutralidad de la sal de cianuro metálico; a es preferentemente 1, 2, 3 o 4; b es preferentemente 4, 5 o 6; c tiene preferentemente el valor 0.

45 Ejemplos de sales de cianuro metálico adecuadas son hexacianocobaltato(III) de potasio, hexaciano-ferrato(II) de potasio, hexacianoferrato(III) de potasio, hexacianocobaltato(III) de calcio y hexaciano-cobaltato(III) de litio.

Los compuestos de cianuro de metal doble preferentes, que están contenidos en los catalizadores DMC de acuerdo con la invención, son compuestos de fórmula general (VII)



en la que M se define como en la fórmula (II) a (IV) y

5 M' se define como en la fórmula (VI), y

x, x', y y z son números enteros y se seleccionan de modo que se dé la electroneutralidad del compuesto de cianuro de metal doble.

Preferentemente es

$$x = 3, x' = 1, y = 6 \text{ y } z = 2,$$

10 M = Zn(II), Fe(II), Co(II) o Ni(II) y

M' = Co(III), Fe(III), Cr(III) o Ir(III).

Ejemplos de compuestos de cianuro de metal doble adecuados preferentemente son hexacianocobaltato(III) de cinc, hexacianoiridato(III) de cinc, hexacianoferrato(III) de cinc y hexacianocobaltato(III) de cobalto(II). Otros ejemplos de compuestos de cianuro de metal doble adecuados pueden deducirse por ejemplo del documento US 5.158.922 A1. De manera especialmente preferente se usa hexacianocobaltato(III) de cinc.

Los ligandos de complejo orgánicos añadidos en la preparación de los catalizadores DMC se han divulgado por ejemplo en los documentos US-A 5.158.922 A1, US 3.404.109 A1, US 3.829.505 A1, US 3.941.849 A1, EP 700949 A1, EP 761708 A1, JP 4145123 A1, US 5.470.813 A1, EP 743 093 A1 y WO 97/40086 A1. Por ejemplo como ligandos de complejo orgánicos se usan compuestos orgánicos solubles en agua con heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, que pueden formar complejos con el compuesto de cianuro de metal doble. Los ligandos de complejo orgánicos preferentes son alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ésteres, amidas, ureas, nitrilos, sulfuros y sus mezclas. Los ligandos de complejo orgánicos especialmente preferentes son éteres alifáticos (tal como dimetoxietano), alcoholes alifáticos solubles en agua (tales como etanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-3-butin-2-ol), compuestos que contienen tanto grupos éter alifáticos o cicloalifáticos como también grupos hidroxilo alifáticos (tales como por ejemplo etilenglicol-mono-terc-butiléter, dietilenglicol-mono-terc-butiléter, tripropilenglicol-mono-metiléter y 3-metil-3-oxetano-metanol). Los ligandos de complejo orgánicos más preferentes se seleccionan de uno o varios compuestos del grupo que está constituido por dimetoxietano, terc-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol, 2-metil-3-butin-2-ol, etilenglicol-mono-terc-butiléter y 3-metil-3-oxetano-metanol.

Opcionalmente se usan en la preparación de los catalizadores DMC preferentes de acuerdo con la invención uno o varios componentes formadores de complejo de las clases de compuestos de los poliéteres, poliésteres, policarbonatos, ésteres de polialquilenglicolsorbitano, polialquilenglicolglicidiléter, poli(acrilamida-co-ácido acrílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), poli(acrilonitrilo), poli(acrilatos de alquilo), poli(metacrilatos de alquilo), polivinilmetiléter, poliviniléter, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli-N-vinilpirrolidona, poli(N-vinilpirrolidona-co-ácido acrílico), polivinilmetilcetona, poli(4-vinilfenol), poli(ácido acrílico-co-estireno), polímeros de oxazolona, polialquileniminas, copolímeros de ácido maleico y anhídrido maleico, hidroxietilcelulosa y poliacetales, o de los glicidiléteres, glicósidos, ésteres de ácidos carboxílicos de alcoholes polihidroxilados, ácidos biliares o sus sales, ésteres o amidas, ciclodextrinas, compuestos de fósforo, ésteres de ácidos carboxílicos α,β -insaturados o compuestos tensioactivos iónicos o compuestos de superficie límite activa iónicos.

Preferentemente, en la preparación de los catalizadores DMC preferentes de acuerdo con la invención en la primera etapa se hacen reaccionar las soluciones acuosas de la sal metálica (por ejemplo cloruro de cinc), usada en exceso estequiométrico (al menos un 50 % en mol) con respecto a la sal de cianuro metálico (o sea al menos una proporción molar de sal metálica libre de cianuro con respecto a la sal de cianuro metálico de 2,25 con respecto a 1,00) y de la sal de cianuro metálico (por ejemplo hexacianocobaltato de potasio) en presencia del ligando de complejo orgánico (por ejemplo terc-butanol), de modo que se forma una suspensión que contiene el compuesto de cianuro de metal doble (por ejemplo hexacianocobaltato de cinc), agua, sal metálica libre de cianuro en exceso y el ligando de complejo orgánico. El ligando de complejo orgánico puede estar presente a este respecto en la solución acuosa de la sal metálica libre de cianuro y/o de la sal de cianuro metálico, o éste se añade directamente a la suspensión obtenida tras la precipitación del compuesto de cianuro de metal doble. Ha resultado ventajoso mezclar las soluciones acuosas de la sal metálica libre de cianuro y de la sal de cianuro metálico y el ligando de complejo orgánico con fuerte agitación. Opcionalmente se trata la suspensión formada en la primera etapa a continuación con un componente formador de complejo adicional. El componente formador de complejo se usa a este respecto preferentemente en una mezcla con agua y ligando de complejo orgánico. Un procedimiento preferente para la realización de la primera etapa (es decir la preparación de la suspensión) se realiza usando una boquilla

mezcladora, de manera especialmente preferente usando un dispositivo dispersante de chorro tal como se ha descrito en el documento WO 01/39883 A1.

En la segunda etapa se realiza el aislamiento del sólido (es decir el precursor del catalizador de acuerdo con la invención) de la suspensión mediante técnicas conocidas, tales como centrifugación o filtración.

5 En una variante de realización preferente para la preparación del catalizador se lava el sólido aislado a continuación en una tercera etapa de procedimiento con una solución acuosa del ligando de complejo orgánico (por ejemplo mediante resuspensión y nuevo aislamiento posterior mediante filtración o centrifugación). De esta manera pueden separarse por ejemplo los productos secundarios solubles en agua, tal como cloruro de potasio, del catalizador de acuerdo con la invención. Preferentemente se encuentra la cantidad del ligando de complejo orgánico en la solución de lavado acuosa entre el 40 % y el 80 % en peso, con respecto a la solución total.

Opcionalmente se añade en la tercera etapa a la solución de lavado acuosa otros componentes formadores de complejo, preferentemente en el intervalo entre el 0,5 % y el 5 % en peso, con respecto a la solución total.

15 Además es ventajoso lavar el sólido aislado más de una vez. Para ello puede repetirse por ejemplo el primer proceso de lavado. Sin embargo se prefiere usar soluciones no acuosas para otros procesos de lavado, por ejemplo una mezcla del ligando de complejo orgánico y otro componente formador de complejo.

El sólido aislado y eventualmente lavado se seca a continuación, eventualmente tras pulverización, a temperaturas de en general 20 - 100 °C y a presiones de en general de 0,01 kPa a presión normal (101,3 kPa).

20 Un procedimiento preferente para el aislamiento de los catalizadores DMC de acuerdo con la invención de la suspensión mediante filtración, lavado de la torta de filtración y secado se describe en el documento WO 01/80994 A1.

La concentración del catalizador DMC usado en la etapa a) asciende a de 5 a 1000 ppm, preferentemente a de 10 a 900 ppm y de manera especialmente preferente a de 20 a 500 ppm, con respecto a la cantidad del prepolímero que lleva grupos hidroxilo que va a prepararse. Dependiendo del perfil de requerimiento de la aplicación puede dejarse el catalizador DMC en el producto o puede separarse (parcialmente). La separación (parcial) del catalizador DMC puede realizarse por ejemplo mediante tratamiento con adsorbentes. Los procedimientos para la separación de catalizadores DMC se han descrito por ejemplo en los documentos US 4.987.271 A1, DE 313 22 58 A1, EP 406 440 A1, US 5.391.722 A1, US 5.099.075 A1, US 4.721.818 A1, US 4.877.906 A1 y EP 385 619 A1.

30 Si se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención usando catalizadores de cianuro de metal doble, entonces es ventajoso además disponer en primer lugar el compuesto iniciador con funcionalidad H, el catalizador y el co-monómero y dosificar a continuación el compuesto de óxido de alquileno. Este modo de procedimiento repercute ventajosamente sobre la distribución estadística de los módulos de co-monómero en la cadena polimérica y mejora mediante esto la biodegradabilidad del sistema de adhesivo de tejidos.

A continuación se describe detalladamente la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, no estando limitada la presente invención a la siguiente descripción:

35 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se dispone el compuesto con funcionalidad H con el catalizador DMC y el co-monómero en primer lugar en un reactor / sistema de reactor. A este respecto puede disponerse en particular ya toda la cantidad de co-monómero al inicio. Al compuesto con funcionalidad H pueden añadirse, eventualmente antes de la puesta en contacto con el catalizador DMC, bajas cantidades de un ácido mineral inorgánico, preferentemente ácido fosfórico, para neutralizar posibles trazas de base en el compuesto iniciador con funcionalidad H o bien para configurar de manera generalmente más estable el proceso de producción.

Como alternativa a esto puede disponerse también solo el compuesto con funcionalidad H con el catalizador DMC y puede alimentarse a continuación el co-monómero así como el óxido de alquileno de manera continua, en particular de manera paralela.

45 Según otra variante de procedimiento se dispone en primer lugar el compuesto con funcionalidad H así como el catalizador DMC y a continuación se dosifica una cantidad parcial del óxido de alquileno. Debido a esto puede aumentar la longitud de cadena del compuesto con funcionalidad H en primer lugar con formación de unidades de oxialquileno, lo que es apropiado en particular con compuestos con funcionalidad H de bajo peso molecular, tal como por ejemplo con aquéllos con un peso molar promedio de hasta 600 g/mol. En esta sección entonces aún no están presentes módulos del co-monómero. A continuación puede dosificarse entonces el co-monómero así como otro óxido de alquileno o bien el óxido de alquileno residual para realizar la co-polimerización. Según esto puede alimentarse o bien en primer lugar toda la cantidad de co-monómero y a continuación puede introducirse el óxido de alquileno residual. También es posible alimentar el co-monómero así como el óxido de alquileno residual simultáneamente de manera continua.

55 Además son concebibles también otras formas mixtas entre las variantes del procedimiento mencionadas anteriormente.

- Según la idea de estas variantes básicas se explicarán en más detalle las particularidades de la realización del procedimiento. Tras el calentamiento hasta temperaturas de 50 a 160 °C, en particular de 60 a 140 °C, de manera muy especialmente preferente de 70 a 140 °C se destila de manera estabilizadora el contenido del reactor en una variante del procedimiento preferente, antes del inicio de la dosificación de óxido de alquileno, con gas inerte durante un espacio de tiempo preferentemente de 10 a 60 min con agitación. Durante la destilación estabilizadora con gas inerte se separan partes constituyentes volátiles con introducción de gases inertes en la fase líquida con vacío aplicado simultáneamente, con una presión absoluta de 0,5 a 50 kPa. Tras la dosificación de normalmente el 5 % al 20 % en peso de uno o varios óxidos de alquileno con respecto a la cantidad de compuesto con funcionalidad H dispuesto previamente, y eventualmente de co-monómeros, se activa el catalizador DMC.
- La adición de uno o varios óxidos de alquileno puede realizarse antes, durante o tras el calentamiento del contenido del reactor hasta temperaturas de 50 a 160 °C, preferentemente de 60 a 140 °C, de manera muy especialmente preferente de 70 a 140 °C; ésta se realiza preferentemente tras la destilación estabilizadora. La activación del catalizador se hace notable mediante una caída acelerada de la presión del reactor, de manera que se indica la conversión de óxido de alquileno incipiente / conversión del co-monómero.
- A la mezcla de reacción puede alimentarse entonces la cantidad deseada de óxido de alquileno o bien mezcla de óxidos de alquileno y eventualmente co-monómero adicional de manera continua, seleccionándose una temperatura de reacción de 20 a 200 °C, preferentemente sin embargo de 50 a 160 °C. La temperatura de reacción es en muchos casos idéntica a la temperatura de activación.
- Con frecuencia se realiza la activación del catalizador ya rápidamente de modo que puede suprimirse la dosificación de una cantidad separada de óxido de alquileno / del co-monómero para la activación del catalizador y puede iniciarse directamente, eventualmente en primer lugar con una velocidad de dosificación reducida, con la dosificación continua del óxido de alquileno y eventualmente del co-monómero. También puede variarse la temperatura de reacción durante la fase de dosificación de óxido de alquileno / la dosificación del co-monómero dentro de los límites descritos. Igualmente pueden alimentarse los óxidos de alquileno y el co-monómero al reactor de manera distinta: es posible una dosificación en la fase gaseosa o directamente en la fase líquida, por ejemplo a través de un tubo de inmersión o un anillo distribuidor que se encuentra en la proximidad de la base del reactor en una zona bien mezclada.
- En procesos catalizados con DMC, la dosificación en la fase líquida es la variante preferente. El óxido de alquileno y el co-monómero debían alimentarse al reactor de manera continua de modo que no se superen los límites de presión de seguridad técnica del sistema de reactor usado. En particular en la co-dosificación de mezclas de óxido de alquileno que contienen óxido de etileno u óxido de etileno puro ha de prestarse atención a que se mantenga en el reactor una suficiente presión parcial del gas inerte en el reactor durante la fase de arranque y de dosificación. Ésta puede ajustarse por ejemplo mediante gases nobles o nitrógeno.
- En la dosificación en la fase líquida debían estar diseñadas las unidades de dosificación con autodescarga, por ejemplo mediante colocación de orificios dosificadores en el lado inferior del anillo distribuidor. Generalmente mediante medidas mecánicas, por ejemplo mediante el montaje de válvulas de retención, debía impedirse un flujo de retorno del medio de reacción hacia la unidad de dosificación y recipientes de productos de partida. Si se dosifica una mezcla de óxido de alquileno / co-monómero, pueden alimentarse los respectivos óxidos de alquileno y los respectivos co-monómeros al reactor de manera separada o como mezcla. Una mezcla previa de los óxidos de alquileno entre sí y con el co-monómero puede conseguirse por ejemplo mediante una unidad de mezclado que se encuentra en el segmento de dosificación común ("*inline-blending*").
- Ha dado buen resultado también dosificar óxidos de alquileno y eventualmente el co-monómero de manera individual o mezclados previamente en el lado de la presión de la bomba en un circuito de recirculación por bombeo conducido por ejemplo a través de intercambiadores de calor. Para el buen mezclado con el medio de reacción es ventajoso entonces integrar una unidad de mezclado de alto cizallamiento en el flujo de óxido de alquileno/co-monómero/medio de reacción. La temperatura de la reacción de adición con apertura de anillo exotérmica se mantiene al nivel deseado mediante refrigeración. De acuerdo con el estado de la técnica con respecto al diseño de reactores de polimerización para reacciones exotérmicas (por ejemplo Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, vol. B4, pág. 167 y siguientes, 5ª ed., 1992) se realiza una refrigeración de este tipo en general a través de la pared del reactor (por ejemplo doble revestimiento, serpentín semitubular) así como por medio de otras superficies intercambiadoras de calor dispuestas de manera interna en el reactor y/o de manera externa en el circuito de recirculación por bombeo, por ejemplo serpentines refrigeradores, bujías frías, intercambiadores de calor de placas, de haces tubulares, o de mezcladoras. Éstos debían estar diseñados de modo que también al inicio de la fase de dosificación, es decir con bajo nivel de llenado, pueda enfriarse de manera eficaz.
- Generalmente, en todas las fases de reacción mediante el diseño y el uso de elementos agitadores habituales en el comercio debía proporcionarse un buen mezclado del contenido del reactor, siendo adecuados en este caso en particular agitadores dispuestos en una o varias etapas o tipos de agitadores que actúan extensamente por la altura de llenado (véase por ejemplo Handbuch Apparate; Vulkan-Verlag Essen, 1ª ed. (1990), pág. 188 - 208). Es especialmente relevante técnicamente según esto una energía de mezclado introducida en el centro por todo el contenido del reactor, que se encuentra en general en el intervalo de 0,2 a 5 W/1, con entradas de potencia locales

5 correspondientemente más altas en la zona de los propios elementos agitadores y eventualmente bajos niveles de llenado. Para conseguir una acción de agitación óptima, pueden disponerse en el reactor de acuerdo con el estado de la técnica general combinaciones de placas de desviación (por ejemplo placas de desviación planas o tubulares) y serpentines refrigeradores (o bujías frías), que pueden extenderse también a través del fondo del recipiente. La potencia de agitación de la unidad de mezclado puede variarse durante la fase de dosificación también dependiendo del nivel de llenado, para garantizar en fases de reacción críticas una entrada de energía especialmente alta. Por ejemplo puede ser ventajoso mezclar de manera especialmente intensa dispersiones que contienen sólido, que pueden encontrarse al inicio de la reacción por ejemplo con el uso de sacarosa.

10 Además, en particular en el caso del uso de compuestos iniciadores con funcionalidad H sólidos debía asegurarse mediante la elección de la unidad agitadora que se garantizara una dispersión suficiente del sólido en la mezcla de reacción. Preferentemente se usan en este caso etapas agitadoras de base así como elementos agitadores adecuados especialmente para la suspensión. Además, la geometría del agitador debía contribuir a la reducción de la formación de espuma de los productos de reacción. La formación de espuma de mezclas de reacción puede observarse por ejemplo tras el final de la fase de dosificación y reacción posterior, cuando se separan epóxidos residuales adicionalmente a vacío con presiones absolutas en el intervalo de 0,1 a 50 kPa. Para tales casos han resultado adecuados elementos agitadores que consiguen un mezclado continuo de la superficie de líquido. Dependiendo del requerimiento presenta el árbol agitador un cojinete base y eventualmente otros cojinetes de soporte en el recipiente. El accionamiento del árbol agitador puede realizarse a este respecto desde arriba o abajo (con disposición céntrica o excéntrica del árbol).

20 Como alternativa es también posible conseguir el mezclado necesario con exclusión de un circuito de recirculación por bombeo conducido a través de un intercambiador de calor o hacer funcionar éste de manera adicional a la unidad agitadora como componente de mezclado adicional, recirculándose por bombeo el contenido del reactor según sea necesario (normalmente de 1 a 50 veces por hora).

25 Para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados los más diversos tipos de reactor. Preferentemente se usan recipientes en forma cilíndrica que tienen una relación de altura/diámetro de 1:1 a 10:1. Como bases del reactor se tienen en cuenta por ejemplo bases esféricas, abovedadas, planas o cónicas.

30 Tras el final de la dosificación del óxido de alquileo y del co-monómero en la etapa a) puede seguir una fase de reacción posterior, en la que reacciona óxido de alquileo y co-monómero residual. El final de esta fase de reacción posterior se consigue cuando no puede detectarse ninguna caída de la presión adicional en el recipiente de reacción. Las trazas de óxidos de alquileo que no han reaccionado y del co-monómero que no ha reaccionado pueden separarse cuantitativamente tras la fase de reacción eventualmente a vacío con una presión absoluta de 0,1 a 50 kPa o mediante destilación estabilizadora. Mediante la destilación estabilizadora se separan partes constituyentes volátiles, tal como por ejemplo óxidos de alquileo (residuales), con introducción de gases inertes o vapor de agua en la fase líquida con vacío aplicado de manera simultánea (por ejemplo mediante conducción de gas inerte con una presión absoluta de 0,5 a 50 kPa). La separación de partes constituyentes volátiles, tal como por ejemplo epóxidos que no han reaccionado, o bien a vacío o mediante destilación estabilizadora se realiza a temperaturas de 20 a 200 °C, preferentemente a de 50 a 160 °C y preferentemente con agitación. Tales procesos de destilación estabilizadora pueden realizarse también en las denominadas columnas de destilación estabilizadora, en las que contra el flujo de producto se conduce un flujo de gas inerte o de vapor de agua. Preferentemente se realiza la destilación estabilizadora con gases inertes en ausencia de vapor de agua. Tras conseguir una presión constante o bien tras separar las partes constituyentes volátiles mediante vacío y/o destilación estabilizadora puede descargarse el producto del reactor.

45 Si no se dispone ya toda la cantidad de co-monómero al inicio, en el caso de la variante de procedimiento A) puede realizarse la dosificación del co-monómero en la etapa a) también de modo que se interrumpa la dosificación de óxido de alquileo y tras una fase de reacción posterior se inicie de nuevo la dosificación de co-monómero adicional. Este modo de procedimiento puede repetirse también varias veces naturalmente durante un planteamiento de la reacción. Se prefiere especialmente en este modo de procedimiento que el bloque final de óxido de alquileo comprenda una cantidad superior a 1 mol de óxido de alquileo por mol de átomos de H activos de los compuestos con funcionalidad H usados como compuestos iniciadores.

50 Es igualmente posible variar de manera continua o gradualmente la relación de las velocidades de dosificación de la dosificación de óxido de alquileo y de la dosificación del co-monómero durante una dosificación paralela de estos dos componentes uno con respecto a otro, adoptando por ejemplo la relación del flujo de dosificación del co-monómero con respecto al del óxido de alquileo / de los óxidos de alquileo valores de 0:1 a 1:0.

55 Una característica de catalizadores DMC es su marcada sensibilidad frente a altas concentraciones de grupos hidroxilo, que se producen por ejemplo mediante grandes cantidades de iniciadores tal como etilenglicol, propilenglicol, glicerol, trimetilolpropano, sorbitol o sacarosa, e impurezas polares de la mezcla de reacción o bien del iniciador o de los iniciadores. Los catalizadores DMC no pueden transformarse entonces en la forma activa de polimerización durante la fase de iniciación de la reacción. Las impurezas pueden ser por ejemplo agua o compuestos con un alto número de grupos hidroxilo que se encuentran en estrecha proximidad tal como hidratos de carbono y derivados de hidrato de carbono. También sustancias con grupos carbonilo que se encuentran en

60

estrecha proximidad o bien grupos carbonilo adyacentes a grupos hidroxilo repercuten desventajosamente sobre la actividad del catalizador.

Para poder someter a los iniciadores con altas concentraciones de grupos OH, o bien iniciadores con impurezas que van a considerarse como venenos de catalizador no obstante a reacciones de adición de óxido de alquileno catalizadas con DMC, debía reducirse la concentración de grupos hidroxilo o bien debían volverse no tóxicos los venenos de catalizador. Para ello, a partir de estos compuestos iniciadores por medio de catálisis básica pueden prepararse en primer lugar prepolímeros que se transforman entonces, tras procesamiento por medio de catálisis con DMC, en los productos de adición de óxido de alquileno deseados de alta masa molar. Bajo estos prepolímeros se encuentran por ejemplo los "productos de adición de óxido de alquileno preparados previamente" adecuados como iniciador mencionados anteriormente. Es desventajoso en este modo de procedimiento que tales prepolímeros obtenidos con frecuencia por medio de catálisis básica deben procesarse de manera muy cuidadosa para excluir la desactivación del catalizador DMC mediante trazas de catalizador básico introducidas eventualmente por medio de los prepolímeros.

Este inconveniente puede superarse mediante el denominado procedimiento de la dosificación de iniciador continua. Según esto no se disponen compuestos iniciadores críticos en el reactor, sino que además de los óxidos de alquileno se alimentan al reactor durante la reacción de manera continua. Como medio iniciador para la reacción pueden disponerse en este procedimiento prepolímeros, siendo posible también el uso de pequeñas cantidades del propio producto que va a prepararse como medio iniciador. Por consiguiente se suprime la necesidad de deber preparar por separado en primer lugar prepolímeros adecuados para otras adiciones de óxido de alquileno.

En la variante B) de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención se disponen por tanto un poliol iniciador y el catalizador DMC en el sistema de reactor y se alimenta el compuesto con funcionalidad H de manera continua junto con el óxido de alquileno y el co-monómero. Como poliol iniciador en la etapa a) son adecuados productos de adición de óxido de alquileno tal como por ejemplo polieterpolioles, poliesterpolioles, polieteresterpolioles, policarbonatopolioles, poliestercarbonatopolioles, polietercarbonatopolioles en cada caso por ejemplo con índices de OH en el intervalo de 3 a 1000 mg de KOH/g, preferentemente de 3 a 300 mg de KOH/g, y / o precursores que llevan grupos hidroxilo preparados por separado de acuerdo con la etapa a). Preferentemente se usa como poliol iniciador en la etapa a) precursor que lleva grupos hidroxilo preparado por separado de acuerdo con la etapa a).

En una variante menos preferente de esta forma de realización B) es posible igualmente variar de manera continua o gradualmente la relación de las velocidades de dosificación de la dosificación de óxido de alquileno y de la dosificación del co-monómero durante la fase de dosificación de los tres componentes uno con respecto a otro, adoptando por ejemplo la relación del flujo de dosificación del co-monómero con respecto al del óxido de alquileno / de los epóxidos valores de 0:1 a 1:0. Esta forma de realización es menos preferente, dado que según ésta se obtiene el precursor que lleva grupos hidroxilo según la etapa a) en forma menos uniforme.

Preferentemente, en la forma de realización B) de la etapa a) se finaliza la dosificación del compuesto con funcionalidad H y la del óxido de alquileno así como del co-monómero al mismo tiempo, o el compuesto con funcionalidad H y una primera cantidad parcial de óxido de alquileno y una primera cantidad parcial del co-monómero se dosifican en primer lugar de manera conjunta y a continuación se dosifica la segunda cantidad parcial de óxido de alquileno y co-monómero, correspondiendo las sumas de la primera y segunda cantidad parcial de óxido de alquileno y de la primera y segunda cantidad parcial de co-monómero a la cantidad total de la cantidad usada en la etapa a) de uno o varios óxidos de alquileno o bien de uno o varios co-monómeros. La primera cantidad parcial asciende preferentemente a del 60 % al 98 % en peso y la segunda cantidad parcial asciende a del 40 % al 2 % en peso de la cantidad que va a dosificarse en total en la etapa a) de óxido de alquileno. La primera cantidad parcial asciende preferentemente a del 0 % al 100 % en peso y la segunda cantidad parcial asciende a del 100 % al 0 % en peso de la cantidad que va a dosificarse en total en la etapa a) de uno o varios co-monómeros.

Si la composición de los óxidos de alquileno y / o la composición / la velocidad de dosificación del uno o de los varios co-monómeros se modifica tras finalizar la dosificación del compuesto con funcionalidad H, pueden prepararse también según la variante de procedimiento B) productos con estructura de múltiples bloques. A este respecto está prevista dentro de los bloques una distribución estadística de las unidades de co-monómero. También en el caso de la variante de procedimiento B) es preferente que la dosificación del co-monómero se finalice antes de la dosificación de óxido de alquileno, especialmente preferente de manera que este bloque final de óxido de alquileno comprenda una cantidad superior a 1 mol de óxido de alquileno por mol de átomos de H activos de los compuestos con funcionalidad H usados como compuestos iniciadores. Tras la dosificación de los reactivos puede seguir una fase de reacción posterior, en la que puede cuantificarse el consumo de óxido de alquileno / co-monómero mediante control de la presión. Tras alcanzar la presión constante puede descargarse el producto final, eventualmente tras aplicación de vacío o mediante destilación estabilizadora para la separación de óxidos de alquileno que no han reaccionado, tal como se ha descrito anteriormente.

En la variante C) de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención pueden prepararse de manera totalmente continua los precursores que llevan grupos hidroxilo. Para ello, además del óxido de alquileno y del compuesto con funcionalidad H así como del co-monómero se alimenta también el catalizador DMC al reactor o bien

a un sistema de reactor en condiciones de alcoxilación de manera continua y se extrae el producto de manera continua del reactor o bien del sistema de reactor tras un tiempo de permanencia promedio que puede seleccionarse previamente. En el caso de la variante del procedimiento C) es preferente que como sistema de reactor se use una cascada de reactores, en la que se encuentra entre el reactor posterior y el verdadero reactor un tercer reactor accionado de manera continua, en el que exclusivamente se dosifica el uno o varios óxidos de alquileo de manera continua. En una forma de realización especialmente preferente de la variante del procedimiento C) comprende este bloque final de óxido de alquileo una cantidad superior a 1 mol de óxido de alquileo por mol de átomos de H activos de los compuestos con funcionalidad H usados como compuestos iniciadores.

5 Pueden seguir etapas de reacción posterior continuas, por ejemplo en una cascada de reactor o en un reactor tubular. Las partes constituyentes volátiles pueden separarse a vacío y/o mediante destilación estabilizadora, tal como se ha descrito anteriormente.

Los índices de OH de los precursores que llevan grupos hidroxilo obtenidos según la etapa de adición a) catalizada con DMC presentan preferentemente valores de 3 mg de KOH/g a 200 mg de KOH/g, de manera especialmente preferente de 10 a 60 mg de KOH/g, de manera muy especialmente preferente de 20 a 50 mg de KOH/g.

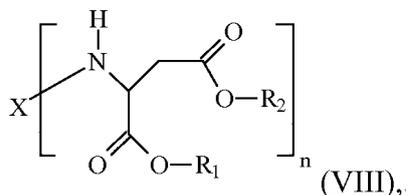
15 El índice de OH puede determinarse por ejemplo mediante titulación según las instrucciones de la norma DIN 53240 o mediante espectroscopía a través de NIR.

Por masa molar equivalente ha de entenderse la masa total del material que contiene átomos de hidrógeno activos, distribuida por el número de átomos de hidrógeno activos. En el caso de materiales que contienen grupos hidroxilo se encuentra ésta en la siguiente relación con respecto al índice de OH:

20
$$\text{Masa molar equivalente} = 56100 / \text{índice de OH [mg de KOH/g]}$$

A los precursores que llevan grupos hidroxilo que pueden obtenerse según la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención pueden añadirse eventualmente agentes protectores frente al envejecimiento, tal como por ejemplo antioxidantes.

La etapa b) se realiza en estas variantes del procedimiento tal como se ha explicado anteriormente.

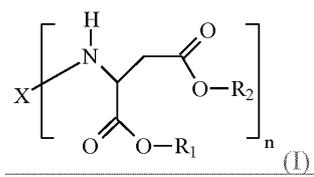


El sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención comprende un adhesivo de tejidos con un componente A) así como un componente B) y/ o un componente C), en el que el componente A) es un prepolímero con funcionalidad isocianato, que puede obtenerse mediante

30 a) reacción de un compuesto iniciador con funcionalidad H que presenta al menos un átomo de H activo de Zerewitinoff con un compuesto de óxido de alquileo y un co-monómero para dar un precursor que lleva grupos hidroxilo, en el que el co-monómero se selecciona del grupo que comprende láctido, glicólido, así como combinaciones de los mismos y combinaciones de láctidos y/o glicólidos con anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos y en el que el co-monómero está incorporado mediante una copolimerización estadística en la(s) cadena(s) polimérica(s) del precursor que lleva grupos hidroxilo, así como

35 b) reacción del precursor que lleva grupos hidroxilo de la etapa a) con un isocianato polifuncional para dar el prepolímero con funcionalidad isocianato,

en el que el componente B) es un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)

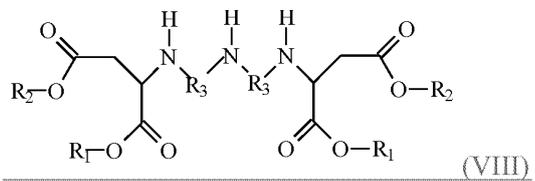


en la que

40 X es un resto orgánico n-valente,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan átomos de H activos de Zerewitinoff,

n es un número entero ≥ 2 , en el que el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino es uno tal de fórmula general (VIII)



en la que R_1 , R_2 , R_3 son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan átomos de H activos de Zerewitinoff,

y en el que el componente C) es un producto de reacción del prepolímero con funcionalidad isocianato A) con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino B).

Con el curado de los componentes A) y B) se produce por tanto un polímero de poliurea, actuando el componente B) como endurecedor para el componente A).

Además de la buena biodegradabilidad de los sistemas de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención se caracterizan éstos sobre todo por un tiempo de curado corto. Así curan los sistemas de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención a temperatura ambiente y humedad del aire promedio sobre la piel humana por regla general en el intervalo de menos de 5 minutos en tanto que éstos ya no sean adhesivos, es decir "pegajosos" en la superficie. Esto puede comprobarse por ejemplo con el dedo. Los sistemas de adhesivo de tejidos preferentes ya no son adhesivos tras menos de 4 minutos.

La preparación de los ésteres de ácido aspártico con funcionalidad amino puede realizarse por ejemplo mediante adición (de Michael) de un diéster de un ácido orgánico insaturado difuncional tal como maleato de dietilo a los grupos amino primarios de una amina orgánica que presenta al menos dos grupos amino primarios, tal como bis(hexameten)-triamina. La preparación se conoce por ejemplo por el documento EP 11153810.4, cuyo contenido se incorpora por el presente documento completamente en la presente divulgación. Además de los diésteres del ácido maleico se tienen en cuenta por ejemplo también los diésteres del ácido tetrahidroftálico, en particular aquéllos del ácido 3,4,5,6-tetrahidroftálico así como combinaciones de los mismos.

Lógicamente pueden introducirse en los sistemas de adhesivo de tejidos también principios activos farmacológicamente activos tal como analgésicos con y sin acción antiinflamatoria, agentes antiflogísticos, sustancias de acción antimicrobiana, agentes antimicóticos, sustancias de acción antiparasitaria.

Los principios activos pueden encontrarse como principio activo puro o sin embargo en forma encapsulada, para conseguir por ejemplo una liberación temporalmente retardada. Como principios activos médicos pueden usarse en el contexto de la presente invención una pluralidad de tipos y clases de principios activos.

Un principio activo médico de este tipo puede comprender por ejemplo un componente que libera monóxido de nitrógeno en condiciones *in vivo*, preferentemente L-arginina o un componente que contiene L-arginina o un componente que libera L-arginina, de manera especialmente preferente clorhidrato de L-arginina. También pueden usarse prolina, ornitina y/u otros productos intermedios biogénicos tal como por ejemplo poliaminas biogénicas (espermina, espermitina, putrescina o poliaminas sintéticas bioactivas). Los componentes de este tipo fomentan de manera conocida la cicatrización, siendo especialmente ventajosa su liberación continua de acuerdo con la cantidad casi uniforme para la cicatrización.

Otros principios activos que pueden usarse de acuerdo con la invención comprenden al menos una sustancia seleccionada del grupo de las vitaminas o provitaminas, carotenoides, analgésicos, antisépticos, agentes hemostáticos, agentes antihistamínicos, metales antimicrobianos o sus sales, sustancias o mezclas de sustancias vegetales que favorecen la cicatrización, extractos vegetales, enzimas, factores de crecimiento, inhibidores de enzima así como combinaciones de los mismos.

Como analgésicos son adecuados en particular analgésicos no esteroideos en particular ácido salicílico, ácido acetilsalicílico y sus derivados por ejemplo Aspirina®, anilina y sus derivados, acetaminofeno por ejemplo Paracetamol®, ácido antranílico y sus derivados por ejemplo ácido mefenamínico, pirazol o sus derivados por ejemplo metamizol, Novalgin®, fenazona, Antipyrin®, isopropilfenazona y de manera muy especialmente preferente ácidos arilacéticos así como sus derivados, ácidos heteroarilacéticos así como sus derivados, ácidos arilpropiónicos así como sus derivados y ácidos heteroarilpropiónicos así como sus derivados por ejemplo Indometacina®, Diclofenaco®, Ibuprofeno®, Naxoprofeno®, Indometacina®, Ketoprofeno®, Piroxicam®.

Como factores de crecimiento pueden mencionarse en particular: aFGF (*Acidic Fibroblast Growth Factor*, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos), EGF (*Epidermal Growth Factor*, factor de crecimiento epidérmico), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*, factor de crecimiento derivado de plaquetas), rhPDGF-BB (becaplermina), PDECGF (*Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor*, factor de crecimiento de células endoteliales derivado de

5 plaquetas), bFGF (*Basic Fibroblast Growth Factor*, factor de crecimiento de fibroblastos básico), TGF α ; (*Transforming Growth Factor alpha*, factor de crecimiento transformante alfa), TGF β (*Transforming Growth Factor beta*, factor de crecimiento transformante beta), KGF (*Keratinocyte Growth Factor*, factor de crecimiento de queratinocitos), IGF1/IGF2 (*Insulin-Like Growth Factor*, factor de crecimiento similar a insulina) y TNF (*Tumor Necrosis Factor*, factor de necrosis tumoral).

10 Como vitaminas o provitaminas son adecuadas en particular las vitaminas solubles en grasa o solubles en agua vitamina A, grupo de los retinoides, provitamina A, grupo de los carotenoides, en particular β -caroteno, vitamina E, grupo de los tocoferoles, en particular α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol y δ -tocotrienol, vitamina K, filoquinona en particular fitomenadiona o vitamina K vegetal, vitamina C, ácido L-ascórbico, vitamina B1, tiamina, vitamina B2, riboflavina, vitamina G, vitamina B3, niacina, ácido nicotínico y amida de ácido nicotínico, vitamina B5, ácido pantoténico, provitamina B5, pantenol o dexpanenol, vitamina B6, vitamina B7, vitamina H, biotina, vitamina B9, ácido fólico así como combinaciones de los mismos.

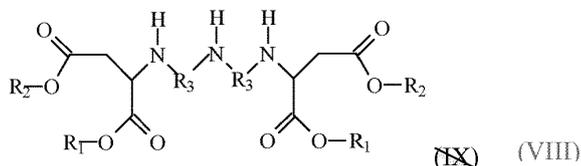
Como agente antiséptico puede usarse un agente tal que actúe de manera gemicida, bactericida, bacteriostática, fungicida, virucida, virustática y / o generalmente de manera microbiocida.

15 En particular son adecuadas aquellas sustancias que se seleccionan del grupo resorcinol, yodo, yodo-povidona, clorhexidina, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, peróxido de benzoílo o cloruro de cetilpiridinio. Además pueden usarse como antisépticos en particular también metales antimicrobianos. Como metales antimicrobianos pueden usarse en particular plata, cobre o cinc así como sus sales, óxidos o complejos en combinación o solos.

20 Como principios activos vegetales, que favorecen la cicatrización pueden mencionarse en relación con la presente invención en particular extractos de manzanilla, extractos de hamamelis por ejemplo *Hamamelis virginia*, extractos de caléndula, extracto de aloe por ejemplo *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, *Aloe feroxoder* o *Aloe vulgaris*, extracto de té verde, extractos de algas marinas por ejemplo extracto de algas rojas o de algas verdes, extracto de aguacate, extracto de mirra por ejemplo *Commophora molmol*, extractos de bambú así como combinaciones de los mismos.

25 El contenido de los principios activos se ajusta a este respecto en primer lugar a la dosis médicamente necesaria así como también a la compatibilidad con las demás partes constituyentes de la composición de acuerdo con la invención.

En el caso del sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención se selecciona el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino de estructuras de fórmula general (VIII)



30 en la que R1, R2, R3 son restos orgánicos iguales o distintos, que no presentan átomos de H activos de Zerewitinoff, en la que R1 y R2 en particular se seleccionan de restos metilo, etilo, propilo y butilo, así como R3 en particular se selecciona de dirradicales de alquileo de cadena lineal o ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente con 3 a 7 átomos de carbono.

35 El sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención no está limitado, sin embargo, al uso único de los endurecedores mencionados anteriormente (componente B) sino que pueden presentar también aún uno o varios endurecedores adicionales. Así, sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención comprende según una forma de realización especialmente preferente además otro endurecedor que se selecciona en particular de polioles con una masa molar promedio en número de 1000 Da o inferior, en particular de 600 Da o inferior, más preferentemente 400 Da o inferior o incluso 300 Da o inferior. Como polioles son adecuados por ejemplo PEG o PPG. Mediante la adición de estos endurecedores adicionales puede influirse en la velocidad de curado del sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención, es decir por regla general puede acortarse, de modo que puede realizarse una confección adaptada a las necesidades del adhesivo de tejidos.

45 Según otra configuración del sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención, éste comprende además una capa protectora plana, con la que el adhesivo de tejidos puede llevarse a contacto, siendo la capa protectora en particular una lámina metálica, una lámina de plástico, un material no tejido, un tejido, una tela, un género de punto o una combinación de los mismos. De esta manera puede aplicarse a presión el adhesivo sobre un punto que va a adherirse, tal como por ejemplo una herida para mejorar la adhesión adicionalmente y para impedir un corrimiento del adhesivo, sin que a este respecto el usuario entre en contacto con el adhesivo. Además de esta manera puede interrumpirse una hemorragia fácilmente, dado que mediante la presión de apriete aplicada durante la aplicación se realiza también una compresión local de los vasos sanguíneos. La capa protectora puede permanecer a 50 continuación o bien *in situ* o sin embargo también puede desprenderse. Para ello, la capa protectora está dotada

convenientemente al menos en su lado dirigido al adhesivo de un revestimiento antiadhesivo, tal como por ejemplo una siliconización de la respectiva superficie.

5 La invención se refiere además a un sistema de dosificación con al menos dos cámaras para un sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con esta invención, estando caracterizado el sistema de dosificación porque en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara está contenido el componente B) así como eventualmente el componente C) del sistema de adhesivo de tejidos.

Otro objeto de la invención son las películas adhesivas que pueden obtenerse a partir del sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención así como las partes de material compuesto preparadas a partir de esto.

10 Por último, objeto de la presente invención es también un procedimiento para el cierre o la unión de tejidos celulares en el que se usa el sistema de adhesivo de tejidos de acuerdo con la invención.

La presente invención se explica en más detalle a continuación por medio de ejemplos de realización. Siempre que no se indique de manera diferente, se refieren todas las indicaciones de porcentaje al peso.

Procedimientos:

La determinación de los índices de OH se realizó de acuerdo con las instrucciones de la norma DIN 53240.

15 Las viscosidades de los polioles se determinaron por medio de un viscosímetro de rotación (Physica MCR 51, fabricante: Anton Paar) según las instrucciones de la norma DIN 53018.

20 El promedio en número M_n y el promedio en peso M_w del peso molecular así como la polidispersidad (M_w/M_n) se determinaron por medio de cromatografía de permeación en gel (CPG). Se procedió según la norma DIN 55672-1: "Gelpermeationschromatographie, Teil 1 - Tetrahydrofuran als Elutionsmittel" (sistema de CPG SECURITY de PSS Polymer Service, velocidad de flujo 1,0 ml/min; columnas: 23PSS SDV linear M, 8x300 mm, 5 μ m; detector RID). A este respecto se usaron muestras de poliestireno de masa molar conocida para la calibración.

Los contenidos en NCO se determinaron, si no se indica lo contrario de manera expresa, volumétricamente de acuerdo con la norma DIN-EN ISO 11909.

La determinación del contenido en monómeros residuales se realizó según la norma DIN ISO 17025.

Preparación de los polioles

Precursor que lleva grupos hidroxilo 1 (poliol 1):

30 En un reactor a presión de acero inoxidable de 2 litros se disponen 98,1 g de un poli(oxipropileno)triol iniciado en glicerol con índice de OH = 400 mg de KOH/g, 48,4 g de diláctido así como 0,107 g de catalizador DMC (preparado de acuerdo con el documento WO 01/80994 A1, ejemplo 6 de allí) bajo nitrógeno y entonces se calienta hasta 100 °C. Tras destilación estabilizadora durante 30 min con nitrógeno a 10 kPa se eleva la temperatura hasta 130 °C y a esta temperatura se dosifica entonces una mezcla de 701,8 g de óxido de etileno y 217,8 g de óxido de propileno en el intervalo de 130 min. Tras un tiempo de reacción posterior de 45 min a 130 °C se separan por destilación las proporciones volátiles a 90 °C durante 30 min a vacío y se enfría la mezcla de reacción a continuación hasta temperatura ambiente.

35 Propiedades del producto:

Índice de OH:	33,7 mg de KOH/g
Viscosidad (25 °C):	1370 mPas
Polidispersidad (M_w/M_n):	1,13

Precursor que lleva grupos hidroxilo 2 (poliol 2):

40 En un reactor a presión de acero inoxidable de 2 litros se disponen 140,0 g de un poli(oxipropileno)diol iniciado en propilenglicol con índice de OH = 260 mg de KOH/g, 145,3 g de diláctido así como 0,087 g de catalizador DMC (preparado de acuerdo con el documento WO 01/80994 A1, ejemplo 6 de allí) bajo nitrógeno y entonces se calienta hasta 100 °C. Tras destilación estabilizadora durante 15 min con nitrógeno a 10 kPa se eleva la temperatura hasta 130 °C y a esta temperatura se dosifica entonces una mezcla de 526,8 g de óxido de etileno y 54,5 g de óxido de propileno en el intervalo de 80 min. Tras un tiempo de reacción posterior de 75 min a 130 °C se separan por destilación las proporciones volátiles a 90 °C durante 30 min a vacío y se enfría la mezcla de reacción a continuación hasta temperatura ambiente.

Propiedades del producto:

Índice de OH: 29,3 mg de KOH/g
 Viscosidad (25 °C): 1185 mPas
 Polidispersidad (Mw/Mn): 1,41

5 **Preparación de los prepolímeros con funcionalidad isocianato:**

Síntesis del prepolímero con funcionalidad isocianato 1:

10 Se dispusieron 183,1 g de hexametildiisocianato (HDI) y 0,9 g de cloruro de benzoílo en un matraz de cuatro cuellos de 1 l. En el intervalo de 2 h se añadieron a 80 °C 478,7 g del polioliol 2 y se agitó durante 1 h. A continuación se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,01 kPa el HDI en exceso. Se obtuvo el prepolímero 1 con un contenido en NCO del 2,38 %. El contenido en monómeros residuales ascendía a < 0,03 % de HDI. Viscosidad: 4930 mPas/23 °C

Síntesis del prepolímero con funcionalidad isocianato 2:

15 Se dispusieron 293 g de HDI y 1,5 g cloruro de benzoílo en un matraz de cuatro cuellos de 1 l. En el intervalo de 2 h se añadieron a 80 °C 665,9 g del polioliol 1 y se agitó durante 1 h. A continuación se separó por destilación mediante destilación en capa fina a 130 °C y 0,01 kPa el HDI en exceso. Se obtuvo el prepolímero 2 con un contenido en NCO del 2,37 %. El contenido en monómeros residuales ascendía a < 0,03 % de HDI. Viscosidad: 5740 mPas/23 °C

Preparación del endurecedor de aspartato:

Aspartato A:

20 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 superara 60 °C. A continuación se calentó hasta 60 °C hasta que ya no era detectable maleato de dietilo en la mezcla de reacción. Tuvo lugar una reacción cuantitativa.

Aspartato B:

25 A 2 mol de maleato de dietilo se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno lentamente 1 mol de bis(hexametilen)-triamina, de modo que la temperatura de reacción no superara 60 °C. A continuación se calentó hasta 60 °C hasta que ya no era detectable maleato de dietilo en la mezcla de reacción. Tuvo lugar una reacción cuantitativa.

Preparación de los adhesivos de tejidos:

Preparación del adhesivo de tejidos 1:

30 Se mezclaron bien con agitación 4 g del prepolímero con funcionalidad isocianato 2 con una cantidad equivalente del aspartato A en un vaso. La mezcla de reacción se aplicó de manera delgada directamente después sobre el tejido que va a pegarse. Un curado para dar una película transparente con una fuerte adhesión unida a esto tuvo lugar en el intervalo de 2 min. La superficie del adhesivo ya no era pegajosa tras 6 min. El tiempo de procesamiento ha ascendido a 5 min 45 s.

Preparación del adhesivo de tejidos 2:

35 Se mezclaron bien con agitación 4 g del prepolímero con funcionalidad isocianato 1 con una cantidad equivalente del aspartato B en un vaso. La mezcla de reacción se aplicó de manera delgada directamente después sobre el tejido que va a pegarse. Un curado para dar una película transparente con una fuerte adhesión unida a esto tuvo lugar en el intervalo de 1 min. La superficie del adhesivo ya no era pegajosa tras 3 min. El tiempo de procesamiento ha ascendido a 1 min 30 s.

40 **Determinación de la biodegradabilidad:**

El sistema de adhesivo de tejidos que va a someterse a prueba se llevó a un tubo (diámetro 0,5 cm, longitud 2 cm) para el curado. La probeta de 2.7 g de peso producida a este respecto se agitó en 10 ml de solución de tampón (pH 7,4, Aldrich P-5368) a 60 °C o bien a 37 °C en una incubadora agitadora con 150 r/min hasta que se disolvió el material completamente, es decir sin sedimento.

45 Las muestras estaban degradadas completamente tras los siguientes espacios de tiempo:

adhesivo de tejidos 1: 11 semanas a 60 °C

adhesivo de tejidos 2: 6 semanas a 60 °C

Determinación de la citotoxicidad:

El adhesivo de tejidos 2 curado se sometió a prueba de acuerdo con la norma ISO 10993-5:2009 con células L 929 para determinar la citotoxicidad. El material no ha resultado citotóxico.

Aceleración de la velocidad de curado:

5 Para elevar la velocidad de curado del adhesivo de tejidos 1 y para poder aplicar el sistema en un sistema de inyección de doble cámara 4:1 se añadió mediante mezclado al endurecedor aspartato A tanto polietilenglicol (PEG) 200 que se produjo una relación de mezcla de 4 ml de prepolímero con funcionalidad isocianato 2 y 1 ml de endurecedor. El tiempo de curado se acortó en 1 min 30 s, lo que correspondía al tiempo de procesamiento.

10 Para elevar más la velocidad de curado, lo que es esencial en el tratamiento de fuertes hemorragias o fugas, se prepararon distintas mezclas de PEG 200, así como los aspartatos A y B. Las cantidades se seleccionaron a este respecto de modo que la relación en volumen de prepolímero con respecto a endurecedor siguiera siendo 4:1.

Endurecedor	Relación de mezcla	Tiempo de procesamiento
Aspartato A	/	5 min 45 s
Aspartato A/PEG 200	0,57/0,43	1 min 40 s
Aspartato A/aspartato B/PEG 200	0,369/0,098/0,53	1 min 10 s
Aspartato A/aspartato B/PEG 200	0,29/0,175/0,55	40 s

Ensayo *in vivo* en un cerdo doméstico con una mezcla de prepolímero con funcionalidad isocianato 2 y aspartato A/aspartato B/PEG 200 en la relación 0,29/0,175/0,55:

15 Tratamiento de una fístula pulmonar:

Un trozo de pulmón de aprox. 4 cm de tamaño se extirpó produciéndose una fístula pulmonar. El diámetro del bronquiolo ascendía a aprox. 3 mm. Se produjo adicionalmente una hemorragia arterial. Se aplicaron aprox. 3 ml del adhesivo desde una jeringuilla de doble cámara 4:1 de la empresa Medmix. El adhesivo se presionó con una lámina adecuada sobre la herida para impedir un corrimiento. El adhesivo se endureció en el intervalo de aprox. 30 s. El pulmón estaba sellado, se cortó la hemorragia. El adhesivo había resistido una presión de respiración de 22 mm Hg.

20 Ensayo comparativo de sellado de fístula pulmonar con adhesivo de fibrina:

Se repitió el mismo procedimiento. En lugar del adhesivo descrito se usó fibrina (Tisseel). El tiempo de preparación para obtener la mezcla del adhesivo de fibrina ascendía a aprox. 10 min. Tras la aplicación sobre la fístula se produjo instantáneamente la formación de un tapón de sangre, bajo el cual se salió sin embargo además aire. La fístula no pudo sellarse.

25 Perforación del corazón:

Con un bisturí se lesionó en el corazón la vena coronaria en el ventrículo izquierdo, generándose una herida de aprox. 1 cm de longitud con una hemorragia que brota. Se aplicaron 5 ml del adhesivo desde una jeringuilla de doble cámara 4:1 de la empresa Medmix. El adhesivo se presionó con una lámina adecuada sobre la herida para impedir un corrimiento. La herida pudo sellarse completamente en el intervalo de 40 s y resistió una presión sanguínea de 140 mm de Hg.

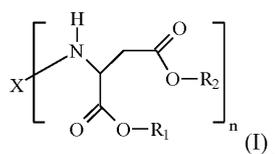
30

REIVINDICACIONES

1. Sistema de adhesivo de tejidos que comprende un adhesivo de tejidos con un componente A) así como un componente B) y/o un componente C), en el que el componente A) es un prepolímero con funcionalidad isocianato, que puede obtenerse mediante

- 5 a) reacción de un compuesto iniciador con funcionalidad H, que presenta al menos un átomo de H activo de Zerewitinoff, con un compuesto de óxido de alquileo y un co-monómero para dar un precursor que lleva grupos hidroxilo, en donde el co-monómero se selecciona del grupo que comprende láctido, glicólido, así como combinaciones de los mismos y combinaciones de láctidos y/o glicólidos con anhídridos de ácidos dicarboxílicos cíclicos y en donde el co-monómero está incorporado mediante una copolimerización estadística en la(s)
- 10 cadena(s) polimérica(s) del precursor que lleva grupos hidroxilo, así como
- b) reacción del precursor que lleva grupos hidroxilo de la etapa a) con un isocianato polifuncional para dar el prepolímero con funcionalidad isocianato,

en el que el componente B) es un éster de ácido aspártico con funcionalidad amino de fórmula general (I)

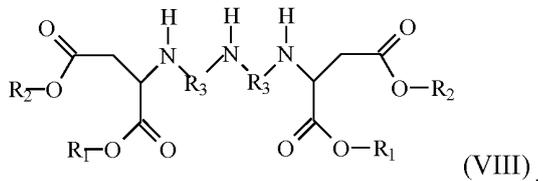


15 en la que

X es un resto orgánico n-valente,

R₁, R₂ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan átomos de H activos de Zerewitinoff,

n es un número entero ≥ 2 , siendo el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino uno tal de fórmula general (VIII)



20 en la que R₁, R₂, R₃ son restos orgánicos iguales o distintos que no presentan átomos de H activos de Zerewitinoff,

y en donde el componente C) es un producto de reacción del prepolímero con funcionalidad isocianato A) con el éster de ácido aspártico con funcionalidad amino B).

25 2. Sistema de adhesivo de tejidos según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto iniciador con funcionalidad H presenta de 1 a 35 átomos de H activos de Zerewitinoff.

3. Sistema de adhesivo de tejidos según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el compuesto iniciador con funcionalidad H presenta un peso molar promedio de 17 a 10000 g/mol.

30 4. Sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el compuesto de óxido de alquileo se selecciona de aquéllos con de 2 a 24 átomos de carbono.

5. Sistema de adhesivo de tejidos según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el compuesto de óxido de alquileo se selecciona de óxido de etileno y/u óxido de propileno, en donde la proporción de unidades de óxido de etileno en la cadena polimérica del precursor que lleva grupos hidroxilo asciende al menos al 40 % en peso.

35 6. Sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la relación molar seleccionada en la preparación del precursor que lleva grupos hidroxilo de compuesto de óxido de alquileo con respecto a co-monómero asciende a de 200 : 1 a 1 : 1.

7. Sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el isocianato polifuncional se selecciona de isocianatos alifáticos.

40 8. Sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sistema de adhesivo de tejidos comprende además un endurecedor adicional.

9. Sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sistema de adhesivo de tejidos comprende además una capa protectora plana, con la que el adhesivo de tejidos puede llevarse a contacto.

10. Sistema de dosificación con al menos dos cámaras para un sistema de adhesivo de tejidos según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** en una cámara está contenido el componente A) y en la otra cámara está contenido el componente B) del sistema de adhesivo de tejidos.